

Подходы к ведению беременных и кормящих женщин с опоясывающим герпесом

А.В. Игнатовский, Н.И. Тапильская, Е.В. Соколовский

Approaches to management of pregnant and breast-feeding women with herpes zoster

A.V. IGNATOVSKY, N.I. TAPILSKAYA, E.V. SOKOLOVSKY

об авторах:

А.В. Игнатовский — к.м.н., асс. кафедры дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Н.И. Тапильская — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Обсуждаются клинические проявления и осложнения опоясывающего герпеса. Риск развития осложнений выше в группе пациентов с иммунодефицитом. В связи с тем, что беременные женщины относятся к группе иммунокомпромитированных пациентов, предлагаются показания для проведения системной терапии опоясывающего герпеса этиотропными противовирусными препаратами у беременных и кормящих женщин.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, осложнения опоясывающего герпеса, беременность, ацикловир.

The article describes the epidemiology, classification, clinical manifestations and treatment of herpes zoster. Basic approaches to treating of herpes zoster in pregnancy are outlined.

Key words: herpes zoster, complications of the herpes zoster, pregnancy, acyclovir.

■ Актуальность изучения герпетической инфекции у беременных обусловлена доказанным негативным влиянием на развитие плода [1]. Первое морфологическое описание герпетического поражения плаценты относится к 1965 г., когда С. Witzleben и S. Driscoll показали, что проникающий в плаценту гематогенным путем вирус вызывает некроз трофобласта ворсин, что приводит к их склеиванию.

Для выявления инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1,2), разработаны диагностические методы, использующиеся, в том числе, при планировании беременности. Также широко доступны эффективные лечебные методики, обеспечивающие снижение частоты рецидивов и уменьшение риска передачи герпетической инфекции половому партнеру [2, 3]. Возникновение же опоясывающего герпеса (ОГ) у беременной является непрогнозируемым событием. При этом затруднения могут возникнуть как на этапе диагностики в случае атипичных форм, так и при выборе методов лечения.

Известно, что вирус герпеса 3-го типа (ВГ-3), также как и ВПГ-1,2, относится к альфа-герпес-вирусам. Первичная инфекция, вызванная ВГ-3, проявляется в виде ветряной оспы, реактивация вируса в спинальном ганглии одного или нескольких дерматомов приводит к развитию клинической картины ОГ.

В Российской Федерации в течение последнего десятилетия наблюдался рост заболеваемости ветряной оспой. Число случаев ветряной оспы за последние 10 лет увеличилось с 517 601 в 1999 г. до 801 346 в 2008 г. (т. е. в 1,5 раза). Экономический ущерб от ветряной оспы в 2008 г. составил около 6 млрд рублей, т. е. больше, чем от гриппа. Эта динамика прослеживалась во всех возрастных группах. Также следует отметить, что 10% заболевших составляли взрослые [4].

Ветряная оспа (варицелла) представляет собой первичное инфицирование вирусом Varicella-zoster (VZV) и сопровождается вирусемией.

В структуре осложнений ветряной оспы преобладают вторичные бактериальные инфекции кожи, пневмонии и поражения ЦНС [5, 6].

У взрослых лиц, переболевших ветряной оспой, в предупреждении реактивации VZV большую роль играет клеточный иммунитет. При ослаблении клеточного иммунитета с возрастом в процессе лечения иммунодепрессантами либо в результате других причин вирус реактивируется в спинальных ганглиях, что приводит к развитию ОГ. Гуморальный иммунный ответ характеризуется образованием специфических антител уже в первые дни после появления сыпи. Сохраняющийся в течение всей последующей жизни уровень специфических антител класса IgG обеспечивает защиту от повторных заражений ветряной оспой, но не предохраняет от рецидивов опоясывающего герпеса. Уровень специфических антител невысокий, но достаточный для защиты от рецидивов ОГ, чем и можно объяснить достаточно невысокую частоту встречаемости ОГ среди лиц молодого возраста [7]. Риск ОГ в течение жизни у инфицированных лиц оценивается как 10—30%, с ежегодным числом случаев 3,6—14,2 на 1000 человек в год [8, 9].

Особую опасность ВГ-3 представляет для беременных женщин. У 5% женщин детородного возраста иммунитет к этому вирусу отсутствует, что обуславливает возможность развития ветряной оспы и передачи инфекции от матери плоду. При отсутствии ветряной оспы у беременной в анамнезе в случае заражения накануне родов у новорожденного может развиться неонатальная ветряная оспа. Развитие этого заболевания возможно при контакте серонегативной женщины с больным ветряной оспой в течение последних 3 нед. беременности [10, 11]. Осложнениями ветряной оспы у беременных являются самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода.

Неонатальная ветряная оспа проявляется в течение первых дней жизни новорожденного, так как вирус передается трансплацентарно накануне родов. Наиболее тяжело протекает инфекция, если высыпания у матери появились в период от 5-го дня до родов и до 2-го дня после родов, так как у ребенка отсутствует защитный титр антител. Частота развития тяжелых форм инфекции при неонатальной ветряной оспе составляет 20—50%, а летальность среди новорожденных достигает 20—30%. В случае появления высыпаний в течение последних 5 дней до предполагаемой даты родов родоразрешение рекомендуется отложить на как можно более поздний срок для выработки антител и передачи их через плаценту плоду [12, 13].

Риск передачи вируса плоду колеблется и зависит от ряда причин, в том числе от срока беременности, и составляет 0,4%, если заболевание развивается с 1-й по 13-ю неделю гестации, 2,0% — с 14-й по 20-ю неделю, незначительный — после 20-й недели [14].

У плода проявления синдрома врожденной ветряной оспы характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, включая мертворождения и аномалии развития: зостериформные рубцы на коже (100%), гипоплазию или аплазию конечностей (86%), гипотрофию (82%), пороки развития органа зрения (64%) (микрофтальмия, анофтальмия, анизокория, атрофия зрительного нерва, катаракта, хориоретинит), задержку психомоторного развития (50%) и такие неврологические нарушения (30%), как микроцефалия, кортикальная атрофия, дисфункция сфинктеров мочевого пузыря и кишечника и др.). Летальность новорожденных при синдроме врожденной ветряной оспы может достигать 61% [11, 15].

У взрослых рецидивы инфекции, обусловленные реактивацией ВГ-3, проявляют себя клинической картиной ОГ.

Триггерными факторами для реактивации вируса являются прежде всего состояния, сопровождающиеся снижением иммунной реактивности, — онкологические и онкогематологические заболевания, стрессы, УФ-излучение, иммуносупрессивные состояния и др.

ОГ может иметь типичную или атипичную клиническую картину. Для типичной формы ОГ характерна, как правило, унилатеральная локализация в пределах одного дерматома. Очаги поражения представлены отечной эритемой и сгруппированными на ее фоне пузырьками с серозным содержимым.

Типичной локализацией высыпаний чаще всего является зона иннервации кожи от II грудного до II поясничного сегмента, но у детей в процесс могут вовлекаться участки, иннервируемые черепными и крестцовыми нервами. При поражении V пары черепных нервов (тройничного нерва) возможно поражение его ветвей. При вовлечении верхней ветви наблюдаются кожные изменения на волосистой части головы, в области лба, носа, глаз, при поражении средней ветви — в области щек, неба, при поражении нижней ветви — в области нижней челюсти, на языке. При поражении VII пары черепных нервов (лицевого) наблюдаются высыпания в наружном слуховом проходе.

Возникновение атипичных форм ОГ обусловлено выраженными нарушениями иммунной реактивности и сопровождается появлением геморрагических, язвенно-некротических (хронические язвенные очаги), гангренозных элементов, а также тенденцией к диссеминации [16].

Буллезная форма сопровождается формированием на коже наряду с типичными везикулами многокамерных пузырей с серозным содержимым, которые подсыхают медленнее, чем обычно, и образуют корочку или, вскрываясь, превращаются в очаги с эрозивной поверхностью. При буллезной форме самостоятельно образовавшиеся пузырьки, быстро увеличиваясь по периферии за счет цитопатического действия вируса, могут сливаться в большие пузыри.

При геморрагической форме на 2—3-й день болезни содержимое пузырьков имеет геморрагический характер при одновременном появлении петехий и крупных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках. Корочка, образующаяся при этой форме, имеет черный цвет и погружена в кожу. Эта форма болезни наблюдается у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, при васкулитах, болезни Верльгофа и других тяжелых состояниях, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом.

Для гангренозной формы характерно образование очагов некроза в зоне высыпаний. В начале заболевания после появления везикул вокруг некоторых из них формируются гангренозные ободки, распространяющиеся по периферии. После вскрытия полостных элементов на их месте образуется некротический струп, при отторжении которого обнажаются долго не заживающие язвы различной глубины с подрывными краями. Для этой формы характерна выраженная интоксикация и высокая летальность.

Генерализованная форма возникает у больных с выраженным иммунодефицитом разной этиологии, например, на фоне терапии иммунодепрессантами, а также ослабленных тяжелыми заболеваниями (ВИЧ-инфекция, онкогематологические заболевания и др.). Течение болезни очень тяжелое, что обусловлено поражением нервной системы и внутренних органов, и нередко приводит к летальному исходу.

Осложнения ОГ многообразны и могут вовлекать не только кожу, но и нервную систему, а также внутренние органы. По разным данным, осложнения развиваются у 13—26% больных [17].

В подавляющем большинстве случаев, включая типичные и атипичные формы болезни, такой важный симптом, как боль, предшествует появлению высыпаний или возникает сразу после их формирования. Согласно современным представлениям, болевой синдром при ОГ имеет три фазы: острую, подострую и хроническую. Боль при острой герпетической невралгии возникает в продромальный период и сохраняется в течение 30 дней. Подострая фаза характеризуется персистированием боли от 30 до 120 дней. По определению Международного герпетического форума, постгерпетическую невралгию (ПГН) определяют как боль, сохраняющуюся более 4 месяцев после начала продромального периода заболевания [2].

ПГН является наиболее распространенным осложнением ОГ [2, 18], она также может стать причиной физической, трудовой и социальной дезадаптации и таким образом негативно повлиять на качество жизни [19, 20].

Установлена корреляция развития ПГН с локализацией высыпаний. Так, наименьшая вероятность развития ПГН при поражении дерматомов области крестца, поясницы, а также нижней челюсти. При поражении

грудных дерматомов риск умеренный. Наибольшая же вероятность развития ПГН при локализации поражения в области плечевого сплетения и в зоне иннервации тройничного нерва, в особенности его глазной ветви. К факторам, характеризующимся высокой вероятностью развития ПГН, относятся также выраженная боль, возникшая еще в продромальном периоде, распространенные высыпания, возникновение заболевания на фоне сниженной иммунной реактивности и пожилой возраст [19, 21].

Осложнения со стороны нервной системы многообразны и включают помимо ПГН такие расстройства, как энцефалит, миелит, инсульт, потеря или снижение остроты зрения при поражении глазного яблока [17].

Диагноз ОГ базируется преимущественно на типичной клинической картине заболевания. Лабораторная диагностика включает обнаружение ДНК вируса герпеса 3-го типа методами амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР-RT) и исследование уровня антител (Ig G) к ВГ-3 в динамике.

В 2010 г. в Российской Федерации при тесном сотрудничестве ведущих дерматовенерологов и невропатологов Российской Федерации разработаны и опубликованы Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по обследованию и лечению пациентов с опоясывающим герпесом [2].

В соответствии с этим документом при лечении ОГ должны быть назначены этиотропные противовирусные препараты. Медикаментозная терапия может быть проведена одним из следующих препаратов — ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром.

В соответствии с инструкцией по применению препарата назначение ацикловира при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения у беременных женщин не проведено). Ацикловир проходит через плаценту. Данные об исходе беременности у женщин, принимавших ацикловир системного действия в I триместре беременности, не показали увеличения числа врожденных пороков у детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в наблюдение было включено небольшое количество женщин, достоверных и определенных выводов о безопасности ацикловира при беременности сделать нельзя. У кормящих также имеются ограничения в применении системных противовирусных препаратов. После приема ацикловира внутрь он определялся в грудном молоке в концентрациях, соотношение которых с концентрациями в плазме крови составляет 0,6—1,4. При таких концентрациях в грудном молоке дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе 0,3 мг/кг в сутки. Учитывая это, следует назначать ацикловир кормящим женщинам с осторожностью, только в случае необходимости [22].

В то же время, в соответствии с современными подходами к терапии, при возникновении ОГ вне беременности обязательным условием лечения является проведение системной противовирусной терапии. В такой ситуации представляется важным определение подходов к ведению беременных и кормящих женщин с ОГ, а также разработка критериев для назначения системных противовирусных препаратов у беременных и кормящих женщин.

Тактика ведения беременных при ОГ. Во время беременности высока активация латентной инфекции ВГ-3 в форме ОГ. По статистике заболеваемость ОГ среди беременных составляет 5—15 на 10 000 [8, 9]. Следует помнить, что беременная женщина — это иммунокомпromетированный пациент. Беременность вследствие особого иммунного статуса (угнетение клеточного иммунитета, наличие супрессивных факторов в плазме) может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более агрессивному течению вирусной инфекции.

Собственные наблюдения больных ОГ в период с 2007 по 2010 г. позволили отметить увеличение доли пациентов молодого возраста (от 21 года до 32 лет) и, что особенно важно, в эту группу вошли и дети в возрасте 6, 7 и 9 лет. Всего под наблюдением находились 36 беременных и кормящих и трое детей. У 29 женщин ОГ протекал с поражением 2 дерматомов и более. У 3 женщин отмечалось атипичное течение ОГ в виде буллезной формы, в остальных случаях ОГ протекал типично. Все пациенты были направлены на консультацию к дерматовенерологу после приема акушера-гинеколога. Предварительный диагноз у подавляющего большинства пациентов был поставлен правильно, цель консультации — подтверждение диагноза и выбор лечебной тактики. Трудности лечения такой категории пациентов, как беременные и кормящие женщины, вызваны известными ограничениями в применении всех этиотропных противовирусных препаратов (валацикловир, фамцикловир), исключением не является даже препарат с положительной историей применения — ацикловир.

С учетом высокого риска возникновения тяжелых осложнений при развитии ОГ предлагаем следующие показания к проведению системной терапии противовирусными препаратами при ОГ у беременных и кормящих женщин:

- поражение лица, слизистой рта, аурикулярной области;
- глубокие атипичные формы (буллезная, геморрагическая, гангренозная);
- выраженный болевой синдром как в периоде prodromы, так и возникший при появлении высыпаний;
- осложненное течение настоящей беременности

(токсикоз, анемия беременных, гестационный диабет, преэклампсия и т. д.);

- выраженные симптомы общей интоксикации (повышение температуры, увеличение регионарных лимфоузлов);
- вовлечение в процесс более одного дерматома;
- указание на наличие в анамнезе прерывания беременности, в качестве причины которого была доказана роль герпетической инфекции (в т.ч. ВПГ-1,2);
- осложнения периода беременности или послеродового периода бактериальной или вирусной природы;
- наличие соматических заболеваний, субкомпенсированных или протекающих с декомпенсацией;
- наличие соматических заболеваний, для лечения которых применяются препараты, обладающие иммуносупрессивным свойством (системные глюкокортикостероиды, в т.ч. ингаляционные, цитостатики, иммунобиологические препараты).

Полагаем, что при наличии перечисленных состояний системная терапия ацикловиром может быть назначена на любом сроке беременности. Эффективными дозами для этой категории пациентов следует считать дозы 10 мг/кг каждые 8 ч. при внутривенном введении или пероральный прием в дозе 800 мг 5 раз в сутки в течение не менее 7 сут.

В соответствии с современными медицинскими знаниями способом профилактики ветряной оспы и, возможно, ОГ является вакцинация ранее не болевших пациентов, особенно женщин, что возможно на этапе планирования беременности. Вакцинация показана всем серонегативным женщинам репродуктивного возраста с рекомендацией предохраняться от беременности в течение 4 нед. после вакцинации.

Вакцинация женщин репродуктивного возраста против ветряной оспы в России особенно актуальна, поскольку специфический анти-VZV иммуноглобулин в стране не зарегистрирован и в период беременности нет возможности специфической постэкспозиционной иммунопрофилактики ветряной оспы.

Помимо защиты от ветряной оспы вакцина, вероятно, способна снизить риск реактивации VZV, клинически проявляющейся как ОГ [24].

Таким образом следует заключить, что при возникновении во время беременности или в период кормления грудью клинических проявлений ОГ необходимо оценить показания к проведению системной терапии. При наличии таких показаний системная противовирусная терапия должна быть обязательно назначена. Единственным препаратом, применяемым для лечения ОГ в группе беременных и кормящих женщин, является этиотропный препарат — ацикловир. ■

Литература

1. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство. СПб: Элби, 2002.
2. Опоясывающий герпес / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 24 с. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008; 57(RR-5): 1—30.
4. Баранов А.А. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.) Вопр. совр. педиатр. 2010; 9: 3: 6—13.
5. CDC, National Immunization Program. Varicella. In: The Pink Book, Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 9th edition, 2006.
6. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 931—5.
7. Медицинская вирусология. Руководство под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2008; 419—422.
8. Breuer J., Whitley R. Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. Herpes 2007; 14: 2: 25—9.
9. Thomas S.L., Hall A.J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004; 4: 26—33.
10. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343: 1548—51.
11. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. Can Commun Dis Rep 2004; 30: 1—26.
12. Nathwani D., Maclean A., Conway S. et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. J Infect 1998; 36: 1: 59—71.
13. Georgala S. Ветряная оспа. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 736.
14. Gershon A.A. Varicella zoster virus: prospects for control. Adv Pediatr Infect Dis 1995; 10: 93—124.
15. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343: 1548—51.
16. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Фитцпатрику. Атлас-справочник. Второе русское издание. Пер. с англ. М.: «Практика», 2007; 1248.
17. Gnann J.W., Whitley R.J. Herpes zoster. New Engl J Med 2002; 347: 340—6.
18. Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L. et al. (eds.) Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 10th edn. Washington DC: Public Health Foundation 2007: 175—96.
19. Dworkin R.H., Portenoy R.K. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain 1996; 67: 241—51.
20. Schmader K., Gnann J.W., Watson C.P. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. J Infect Dis 2008; 197: 2: 207—15.
21. Mounsey A.L., Matthews L.G., Slawson D.C. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and Management. AFP 2005; 72: 1075—1080.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата ацикловир.
23. Burgess M.A., Cossart Y.E., Wilkins T.D. et al. Varicella vaccination of health-care workers. Vaccine 1999; 17: 765—9.
24. Hambleton S., Steinberg S.P., LaRussa P.S. et al. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. J Infect Dis 2008; 197: 2: 196—9.

УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РИБАВИРИНА
В ФОРМЕ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

ДЕВИРС®

рибавирин

крем для наружного применения 7,5% 15 г



- Синергический эффект в отношении возбудителя (при совместном применении с системной терапией)
- Преодоление резистентности к основной терапии
- Быстрое купирование рецидива
- Отсутствие резорбтивного действия

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЗАО «Вертекс» Россия, 199026, Санкт-Петербург, В. О., 24-Линия, д. 27А, т./ф.: +7 (812) 329-30-42
Горячая линия: 8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный) www.vertex.spb.ru