

Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению

(К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП И ДПО СПбГМУ Минздрава России)

Р. А. ИВАНОВА^{1,2,3}, В. В. ВАСИЛЬЕВ^{3,4}, Н. В. РОГОЗИНА^{1,3}, А. А. ГРИНЕВА³, Г. М. УШАКОВА³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Среди классических возбудителей врожденной инфекции важную роль играют вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ1 и ВПГ2). Неонатальный герпес развивается вследствие интранатальной передачи ВПГ. Наибольший риск возникает при первичном инфицировании женщины на поздних сроках беременности. В 85% случаев генитальный и неонатальный герпес связаны с ВПГ2.

Цель: выявить взаимосвязь ранних проявлений неонатального герпеса и генитального герпеса во время беременности для ранней диагностики и этиотропной терапии новорожденного.

Материалы и методы. Проведен анализ действующих клинических рекомендаций и международных консенсусов профессиональных сообществ России, США, ряда европейских стран по ведению беременных женщин. Проанализировано 5 истории болезни новорожденных детей раннего неонатального периода с диагнозом врожденная герпетическая инфекция.

В клинических рекомендациях по ведению нормальной беременности рутинный скрининг беременных на ВПГ не показан, однако рекомендовано обследование при симптомах генитального герпеса. Для профилактики неонатального герпеса используют противовирусные препараты и проведение кесарева сечения. Врожденный герпес развивается редко, протекает тяжело с выраженными резидуальными проявлениями у детей.

При герпетической инфекции у новорожденных показана специфическая терапия как системная (ацикловир), так и местная при поражении глаз.

Проведенный анализ показал, что несмотря на рецидивирующее течение генитального герпеса у 4 из 5 женщин во время беременности, ни в одном случае не было проведено лабораторное обследование на ВПГ, беременные не получали системную этиотропную терапию и все роды были естественным путем. Отсутствие профилактических мероприятий способствовало раннему, в течение первых трех суток жизни, развитию тяжелых форм неонатального герпеса. Учитывая отсутствие выраженной специфичности клиники и отсроченную манифестацию, антенатальный анамнез является важным диагностическим критерием неонатального герпеса.

Ключевые слова: врожденная инфекция; неонатальный герпес; генитальный герпес; дети; новорожденные

Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment

R. A. Ivanova^{1,2,3}, V. V. Vasilyev^{3,4}, N. V. Rogozina^{1,3}, A. A. Grineva³, G. M. Ushakova³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Among the classic pathogens of congenital infection, herpes simplex viruses type 1 and type 2 play important role. Neonatal herpes develops as a result of antenatal transmission of HSV. The greatest risk occurs with the primary infection of a woman in the late stages of pregnancy. In 85% of cases, genital and neonatal herpes is associated with HSV-2.

The purpose of study: to identify the relationship between early manifestations of neonatal herpes and genital herpes during pregnancy for early diagnosis and etiological therapy of the newborn.

Materials and methods. The analysis of current clinical recommendations and international consensus of professional communities in Russia, the USA, and a number of European countries in the management of pregnant women was carried out. The five medical histories of newborn infants with a diagnosis of congenital herpetic infection were analyzed. In the clinical guidelines for the management of normal pregnancy, routine screening of pregnant women for HSV is omitted, however, examination is recommended for symptoms of genital herpes. For the prevention of neonatal herpes, antiviral drugs and caesarean section are used. Congenital herpes develops rarely, proceeds severely with significant residual manifestations in children. Antiviral therapy (Acyclovir) is used for herpetic infection in newborns: with systemic and local infection (eye damage). The analysis showed: despite the recurrent course of genital herpes in 4 out of 5 women during pregnancy, none of the pregnant women had a laboratory examination for HSV, pregnant women did not receive systemic etiological therapy and all deliveries were natural. The absence of preventive measures contributed to the early, during the first three days of life, the development of severe forms of neonatal herpes. In respect that the lack of significant clinical specificity and delayed manifestation, antenatal anamnesis is important diagnostic criterion for neonatal herpes.

Keywords: congenital infection, neonatal herpes, genital herpes, children, newborns

Для цитирования: Иванова Р.А., В. В. Васильев, Н. В. Рогозина, А. А. Гринева, Г. М. Ушакова. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению. Детские инфекции. 2021; 20(4):47-52. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52

For citation: Ivanova R.A., V.V. Vasilyev, N.V. Rogozina, A.A. Grineva, G.M. Ushakova. Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):47-52. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52

Информация об авторах:

Иванова Регина Анатольевна (R. Ivanova), к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; reg-iv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1809-9443>

Васильев Валерий Викторович (V. Vasilev), д.м.н., руководитель отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; vcubed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7336-8805>

Рогозина Наталия Васильевна (N. Rogozina), к.м.н., старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; lelekin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0968-6291>

Гринева Александра Александровна (A. Grineva), к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, Санкт-Петербург; a.a.grineva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5796-5896>

Ушакова Галина Михайловна (G. Ushakova), к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, Санкт-Петербург; galaush@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1055-0917>

ВОЗ в 1999 году объявила о пандемии герпетической инфекции в мире. Из 6 млрд населения Земли 3 млрд 700 млн болеют герпетической инфекцией [1]. Рецидивирующими формами страдают от 10% до 20% населения планеты. Герпесвирусные инфекции вызывают 8 типов ДНК-содержащих вирусов из семейства *Herpesviridae*, которые широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы, пожизненно персистировать в виде латентной инфекции, имеют связь клинических проявлений с иммунной системой и являются маркерами иммунодефицита. Важной особенностью этих вирусов является способность проникать через плаценту и вызывать внутриутробную патологию плода. По оценочным данным новорожденные с врожденной инфекцией могут составлять 1—4% всех живорожденных, по данным ряда авторов эта цифра может достигать 10—15% [2]. Частота выявления инфекционной патологии в случаях мертворождения, антенатальной гибели плода, невынашивания беременности достигает 60% и более. Среди классических возбудителей врожденной инфекции важную роль играют вирусы простого герпеса 1 и 2 типа. В популяции антитела класса IgG к вирусам простого герпеса 1 типа (ВПГ1) определяются у 90—97% взрослого населения. Заражение происходит в раннем возрасте, и уже к 3—5 годам до 70% детей имеют антитела к ВПГ1. Первичная инфекция протекает преимущественно с поражением кожи, слизистых оболочек ротовой полости, носа, глаз [3].

Распространенность инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ2), повышается с возрастом, хотя наибольшее число впервые инфицированных лиц составляют подростки и лица молодого возраста, первичная инфекция протекает преимущественно с поражением половых органов [1]. Генитальную герпетическую инфекцию, вызванную ВПГ2, относят к социально значимым заболеваниям вирусной природы [4]. Это глобальная проблема, по данным за 2016 год в мире около 491 миллиона человек (13%) в возрасте 15—49 лет имели эту инфекцию [1].

Врожденный (неонатальный) герпес развивается редко, по оценочным данным, в 10 случаях из 100 000 деторождений в мире, примерно, 1 из 3000—20 000 живорожденных инфицирован ВПГ [2, 5]. Однако заболевание протекает тяжело и может приводить к стойкой не-

врожденной инвалидности или смерти [6]. Развитие неонатального герпеса в подавляющем большинстве случаев происходит при контакте новорожденного с ВПГ (ВПГ-2 или ВПГ-1) в половых путях во время родов [1]. У женщин, перенесших генитальный герпес до беременности, риск передачи ВПГ детям крайне низок. Наибольший риск неонатального герпеса возникает в том случае, когда женщина впервые инфицируется ВПГ на поздних сроках беременности, отчасти потому что самые высокие уровни концентрации ВПГ в половых путях наблюдаются на ранних стадиях первичной инфекции [5].

Цель исследования: выявить взаимосвязь ранних проявлений неонатального герпеса и генитального герпеса во время беременности для ранней диагностики и этиотропной терапии новорожденных.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ действующих клинических рекомендации и международных консенсусов профессиональных сообществ России, США, ряда европейских стран по ведению беременных женщин относительно диагностики генитального герпеса во время беременности как фактора риска врожденной инфекции. Проанализировано 5 истории болезни новорожденных детей раннего неонатального периода с диагнозом врожденная герпетическая инфекция, проходивших лечение в различных стационарах города Санкт-Петербурга в 2020 году.

Генитальный герпес. Основная цель выявления и лечения генитального герпеса во время беременности — предотвращение передачи инфекции от матери ребенку. Наиболее эффективными профилактическими мерами, доступными в настоящее время, являются назначение противогерпетических препаратов для сокращения сроков выделения вируса в последние недели беременности у женщин с активным генитальным герпесом и проведение кесарева сечения при наличии герпетического поражения родовых путей.

Для того чтобы заподозрить течение или возможность развития врожденного герпеса у ребенка педиатру в первую очередь необходимо выявить факторы риска развития данной патологии, имевшие место во время беременности. При сборе анамнеза нужно выяснить, инфицирована женщина каким-либо ВПГ; были рециди-

вы во время беременности или развилась данная патология впервые; имелись клинические проявления, схожие с симптоматикой генитального герпеса; обследовалась женщина на маркеры ВПГ; получала этиотропную терапию; каким путем проходили роды.

Следует обратить внимание, что 90—95% женщин репродуктивного возраста инфицированы ВПГ-1 [7]. При сборе анамнеза нужно учитывать, что во время беременности в основном возможны рецидивы данного герпеса, в том числе и генитальной формы на фоне снижения иммунитета. К провоцирующим факторам относятся урогенитальные и другие инфекции, эндокринные и другие заболевания, стресс, избыточная инсоляция, переохлаждение и в том числе беременность, на фоне которой происходят адаптационные иммунные изменения в организме женщины.

В первую очередь следует обратить внимание на ВПГ2 как фактор риска врожденной инфекции, так как инфицированность вирусом герпеса 2 типа происходит у лиц молодого (детородного) возраста и протекает преимущественно в форме генитального герпеса [8]. Только 10—20% женщин репродуктивного возраста имеют антитела к ВПГ-2 и во время беременности большая вероятность первичного инфицирования с высоким риском передачи инфекции ребенку, примерно в 50% случаев, против 1—4% — при рецидивах [5].

Нужно учитывать, что до 85% генитального герпеса обусловлено ВПГ2 [2, 3, 8—12]. Развитие неонатального герпеса происходит при контакте новорожденного с ВПГ при прохождении по родовым путям. Поэтому и возбудителем врожденной герпетической инфекции чаще является вирус простого герпеса 2 типа, реже вирус простого герпеса 1 типа [1]. Считается, что в 85% инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек или во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути [5, 10, 12]. Риск интранатальной передачи ВПГ колеблется от 30% до 50% для инфекций, которые начинаются на поздних сроках беременности в третьем триместре, особенно в течение 6 недель до родов, тогда как инфицирование на ранних сроках беременности сопряжено с риском около 1% [13]. На долю внутриутробного инфицирования приходится лишь 5% случаев неонатального герпеса. Особенно высок риск трансплацентарной передачи возбудителя при первичной герпетической инфекции во время беременности, так как для нее характерна вирусемия. ВПГ-инфекция во время беременности связана с самопроизвольным абортом, задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами, тяжелыми врожденными герпетическими инфекциями [2, 6]. Порядка 10% новорожденных инфицируются в постнатальном периоде [10].

Следует обратить внимание на генитальную ВПГ-инфекцию у партнеров беременных женщин. Примерно у 10% женщин, серонегативных к ВПГ2, есть серопозитивные партнеры и риск передачи инфекции половым

путем. Также показано, что частота первичного инфицирования ВПГ2 увеличивается с количеством половых партнеров во время беременности [8, 9].

Как факторы риска неонатального герпеса следует рассматривать имевшиеся клинические симптомы генитальной инфекции во время беременности и особенно перед родами или в родах: наличие у беременной женщины в области половых органов болезненных элементов в виде везикул, афт, язв, пустул, в ряде случаев пахового лимфаденита, дизурии, общего недомогания, а также зуда, жжения или боли в области половых органов. При этом следует помнить, что и первый эпизод и рецидив генитального герпеса у двух третей беременных женщин протекает латентно с бессимптомным вирусомыделением [8, 12]. Поэтому важна лабораторная диагностика.

В клинических рекомендациях по ведению нормальной беременности МЗ РФ рутинный скрининг беременных женщин на ВПГ не рекомендуется, какие-либо другие показания для обследования на ВПГ не установлены [14]. В подобных рекомендациях других стран также не рекомендован скрининг, однако указано, что все предполагаемые генитальные герпетические инфекции должны быть оценены и подтверждены с помощью методов вирусной детекции (ПЦР) или с помощью серологических тестов (IgM, IgG) [9—12, 15]. Нам представляется это важным в свете проведения профилактических мероприятий при выявлении угрозы развития врожденной инфекции.

Следует обратить внимание на различную ценность лабораторных методов диагностики генитального герпеса у беременной. Основной метод диагностики у беременных является молекулярно-биологический метод (ПЦР), материалом для исследования служат мазки отпечатки с элементов сыпи в родовых путях, содержимое везикул, соскобы, цервикальный секрет. Определение IgM к ВПГ мало информативно для диагностики генитального герпеса, так как они редко выявляются в крови, даже при острой инфекции [11, 12]. Определение IgG ВПГ1 или IgG ВПГ 1—2 не информативны для диагностики, так как они имеются у подавляющего большинства беременных женщин, перенесших оролабиальную инфекцию в детстве. Выявление же IgG ВПГ2 практически является диагностикой генитальной инфекции [10, 11]. У беременной женщины важно дифференцировать первичную инфекцию от рецидива. Первичный генитальный герпес в основном обусловлен ВПГ2, вирусомыделение обычно длится 2—3 недели, но может сохраняться и до 2—3 месяцев [12]. Рецидивирующий генитальный герпес может быть обусловлен обоими вирусами. Однако при ВПГ2-инфекции отмечается высокий риск рецидива — до 75% и длительная персистенция вируса. При ВПГ1-инфекции низкий риск рецидива и кратковременное выделение вируса [12]. При первом эпизоде генитального герпеса во время беременности необходимо проводить обследование на оба типа простого герпеса отдельно для дифференциации первичного

генитального герпеса с рецидивом. Для первичной генитальной инфекции характерно определение положительной ПЦР ВПГ2 при отрицательных значениях IgG ВПГ2 или выявление IgG ВПГ2 с низкой авидностью, или нарастание их титра в динамике [10]. При рецидиве генитального герпеса значения ПЦР ВПГ2 или ПЦР ВПГ1 положительные при выявлении высоко авидных IgG ВПГ2 или IgG ВПГ1 соответственно. Также есть рекомендации у женщины с генитальным герпесом в начале родов брать мазок из очага поражения для ПЦР диагностики, так как результат может повлиять на лечение новорожденного [11].

Таким образом, результаты тестов, типоспецифические серологические анализы, которые точно различают антитела к ВПГ1 и ВПГ2, могут быть полезны для понимания риска инфицирования ребенка. Так как ВПГ2 является редкой причиной оральной инфекции, обнаружение антител к ВПГ2 практически является диагностикой генитальной инфекции ВПГ. И наоборот, обнаружение только антител к ВПГ1 может представлять собой оролабиальную инфекцию и значительно реже указывать на генитальную инфекцию. Если говорить о постнатальном инфицировании, то большинство штаммов ВПГ, ответственных за внутрибольничные неонатальные заболевания, являются ВПГ1, а не ВПГ2 [10, 12].

Ультразвуковой мониторинг плода для выявления признаков врожденной ВПГ-инфекции мало информативен вследствие интранатального инфицирования.

При сборе анамнеза у матери ребенка следует выяснить о проведенной этиотропной терапии генитального герпеса во время беременности, цель которой предотвратить развитие врожденной герпетической инфекции, уменьшить продолжительность вирусовыделения, санировать родовые пути к родам. Препаратом выбора у беременных является ацикловир (aciclovir) или реже валацикловир (valaciclovir) [8–12, 15]. Прием этих препаратов показан при первичном генитальном герпесе или рецидивирующем течении герпеса во время беременности. При этом местная терапия не предотвращает инфицирование ребенка. С 36 недели беременности рекомендована супрессивная терапия, которая благодаря снижению риска клинического рецидива ВПГ во время родов и бессимптомного вирусовыделения, уменьшает интранатальный риск инфицирования ребенка [8–12, 15].

Способ родоразрешения также является фактором профилактики или риска при интранатальном герпесе. Кесарево сечение является профилактикой врожденной ВПГ-инфекции и показано при первичном инфицировании в последний месяц беременности, наличии высыпаний генитального герпеса накануне родов и в родах, выделении ВПГ из цервикального канала накануне родов, тяжелом течении рецидивирующей герпетической инфекции с наличием резистентности к препаратам ацикловира [7–12, 15]. Среди женщин с выделением ВПГ из цервикального канала во время родов неонатальный герпес встречался у 1,2% младенцев, родив-

шихся путем кесарева сечения и у 7,7% младенцев, родившихся естественным путем [10].

Неонатальный герпес — редкое, но тяжелое заболевание. Частота встречаемости в Англии — 1 случай на 40 тысяч родов, в США — 1 случай на 2,5–10 тысяч. Врожденный герпес протекает в виде ряда тяжелых форм: рецидивирующее поражение кожи, глаз, слизистой оболочки рта; с преимущественным поражением нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит); диссеминированная форма (сепсис). Имеет грубые резидуальные последствия: задержка развития, парезы, эпилепсия, неврологический дефицит [2, 7, 16].

Врожденный герпес вследствие антенатального инфицирования плода встречается очень редко и заканчивается мертворожденностью, преждевременными родами, формированием грубых поражений ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожных рубцов, микрофтальмии и других симптомов внутриутробного поражения плода [2, 7].

Другая тяжелая форма врожденной герпетической инфекции — диссеминированный неонатальный герпес развивается при интранатальном инфицировании и протекает с вовлечением в инфекционный процесс головного мозга, печени, легких, сердца, симптомы поражения которых развиваются уже после рождения ребенка. Манифестация может произойти в течение первых 10 дней жизни новорожденного. Клиника напоминает бактериальный сепсис с обязательным развитием ДВС-синдрома. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже или слизистых, но у 20–30% больных они могут отсутствовать. На фоне этиотропной терапии летальность снижается с 90% до 40%, однако выжившие дети имеют различные тяжелые осложнения. Эта форма составляет 25–50% всех случаев неонатального герпеса.

Церебральная форма неонатального герпеса также является результатом интранатального инфицирования и может манифестировать вплоть до 2–4-й недели жизни ребенка типичными признаками энцефалита — лихорадкой, симптомами угнетения ЦНС (ступор, кома) или гипервозбудимости (высокочастотный крик и др.), судорогами, чаще генерализованными, которые развиваются у 60–80% новорожденных. Изменения в цереброспинальной жидкости прежде всего характеризуются повышенным содержанием белка. Методами нейровизуализации уже с 5 суток заболевания определяются очаги пониженной плотности (некрозы), чаще всего в корковой или подкорковой областях лобных, височных, реже теменных и затылочных долей мозга. В отдельных случаях очаги поражения обнаруживаются в стволе и мозжечке. После перенесенного энцефалита у детей формируются грубые резидуальные проявления.

Локализованная врожденная ВПГ-инфекция с поражением кожи и слизистых встречается у 20–40% больных неонатальным герпесом и характеризуется типичными везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10%),

глаз (у 40% детей — конъюнктивит, кератит, хориоретинит). Осложнениями герпетической инфекции глаз является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота. Локализованная форма характеризуется частым рецидивирующим течением на 1-м году жизни, нередко и позже. При отсутствии этиотропной терапии у 50—70% новорожденных локализованная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС [2, 7, 16].

В целом клиническая картина неонатального герпеса разнообразна и не имеет специфических проявлений, что в ряде случаев затрудняет диагностику. В этих ситуациях ключевым методом этиологической диагностики является выявление вируса методом ПЦР. Для исследования следует взять мазки со слизистых полости рта, носоглотки, конъюнктивы и прямой кишки (так называемые «поверхностные культуры»), при наличии поражения ЦНС — ликвор, при диссеминированных формах заболевания — дополнительно кровь, а при наличии элементов сыпи — мазки-отпечатки содержимого везикул [2, 17, 18].

Другим методом лабораторной диагностики является исследование сыворотки крови новорожденного одновременно количественно на IgM и IgG к ВПГ методом ИФА. Следует помнить, что при врожденных инфекциях IgM могут не повышаться, поэтому отрицательные результаты не должны стать поводом для отмены диагноза. Наличие только IgG не является маркером инфекции у новорожденных, так как это могут быть материнские антитела и ребенок является их носителем. Диагностическим критерием будет служить повышение или отсутствие снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка в динамике заболевания [7].

Принципиально важным является незамедлительное начало терапии в случае любого подозрения на ВПГ-инфекцию, что значительно улучшает прогноз: пузырьковые высыпания на коже и слизистых; судороги неясного генеза и другие симптомы энцефалита; сепсис-синдром при отрицательных результатах бактериологического исследования. При герпетической инфекции у новорожденных показана специфическая терапия как системная, так и местная при поражении глаз.

В качестве препарата выбора этиотропной терапии применяют ацикловир (aciclovir), который ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса 1-го и 2-го типа. Новорожденным при любой доказанной форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течение часа (предупреждение образования кристаллических преципитатов в почечных канальцах) в дозе 60 мг/кг/сутки, разделенной на три равных введения через каждые 8 часов. Длительность лечения 14 суток при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток — при остальных клинических формах. После окончания курса внутривенной терапии ацикловиром у детей с герпетическим энцефалитом необходим месячный курс назначения его внутрь 75 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки. Из желудочно-кишечного

тракта всасывается медленно 15—30% принятой дозы. Побочные эффекты ацикловира у новорожденных детей не описаны [2, 7].

Результаты и их обсуждение

В ходе нашей работы мы провели сравнительный анализ между развитием неонатального герпеса у новорожденных в раннем неонатальном периоде и выявлением генитального герпеса во время беременности у их матерей. С врожденной формой герпетической инфекции было 5 детей. У 4 женщин во время беременности отмечался рецидивирующий генитальный герпес. Количество рецидивов было от 2-х до 11 (2—5—6—11). У одной женщины рецидивирующий генитальный герпес был до беременности, но во время беременности клинических проявлений она не отмечала. В течение беременности женщин на ВПГ не обследовали. Все получали местную терапию в виде мази ацикловира и противовоспалительных средств. Перед родами женщин не обследовали на предмет выделения ВПГ из цервикального канала. Все дети родились естественным путем. В первые часы после рождения у одного ребенка развилась герпетическая инфекция кожи, распространенная форма. Еще у одного ребенка в течение вторых суток развилась распространенная герпетическая инфекция кожи и неврологическая симптоматика. У 3 детей на вторые-третьи сутки после рождения появилась неврологическая симптоматика. У всех детей был получен положительный результат ПЦР ДНК ВПГ 1—2: в крови у 3 детей, в ликворе у 2 детей и в мазках-отпечатках с элементов сыпи у одного ребенка. В течение суток от появления клинической симптоматики после получения лабораторного подтверждения была начата этиотропная терапия ацикловиром парентерально. У всех детей с неврологической симптоматикой в дальнейшем развились рецидивные проявления со стороны ЦНС различной степени выраженности. У детей с поражением кожи герпетическая инфекция приобрела рецидивирующее течение. Следует обратить внимание, что несмотря на рецидивирующее течение генитального герпеса у 4 из 5 женщин во время беременности, не проведено лабораторное обследование на ВПГ, беременные не получали системную этиотропную терапию и все роды были самостоятельными. Отсутствие профилактических мероприятий способствовало раннему, в течение первых трех суток жизни развитию тяжелых форм неонатального герпеса. Также следует обратить внимание, что при выборе тактики терапии у новорожденных не учитывали имеющийся анамнез и этиотропную терапию начинали после лабораторной расшифровки заболевания.

Заключение

С целью профилактики врожденной герпетической инфекции следует решать вопросы вирусологического обследования всех беременных женщин с предполагаемой генитальной герпетической инфекцией и проведения им этиотропного лечения и супрессивной

терапии в последние недели беременности для сокращения продолжительности вирусывыделения. Учитывая высокую частоту бессимптомного течения герпетической инфекции для проведения скринингового обследования беременных можно рекомендовать определение иммуноглобулинов G к ВПГ2 как основному этиологическому фактору генитального и врожденного герпеса.

Аntenатальный анамнез является важным диагностическим критерием неонатального герпеса, вследствие отсутствия выраженной специфичности клинических проявлений врожденных инфекций и возможности отсроченной манифестации. При выявлении данных о наличии у матери ребенка рецидивирующего генитального герпеса во время беременности или клинических проявлений генитальной инфекции незадолго до родов и появлении у новорожденного неврологической симптоматики или изменений со стороны кожи, следует начать терапию ацикловиром до получения лабораторных результатов. Для выявления бессимптомного инфицирования новорожденного и предотвращения поздних манифестаций врожденного герпеса при наличии герпетического анамнеза во время беременности нужно решить вопрос о вирусологическом обследовании новорожденного сразу же после рождения.

Литература / References:

- Herpes simplex virus. Factsheet WHO. 01.05.2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus#>
- Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.М. Врожденные и перинатальные инфекции. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020:566–597. [Degtyarev D.N., Zaplatnikov A.L., Ryumina I.M. *Congenital and perinatal infections*. Neonatology: National Guidelines. Ed. N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 566–597. (In Russ.)]
- Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика): руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СанктПетербург: СпецЛит, 2021:539. [Isakov D.V., V.A. Isakov. *Herpes simplex and herpes zoster (clinical features, treatment and prevention): A Guidelines for Medical Doctors*. Ed. V.A. Isakov. St. Petersburg: Speclit, 2021:539. (In Russ.)]
- Постановление Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г. «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 13.07.2012 № 710, от 31.01.2020 № 66). <http://government.ru/docs/all/50614/> [Decree of the Government of the Russian Federation No. 715 dated 01.12.2004 «On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others» (as amended by decrees of the Government of the Russian Federation dated 13.07.2012 No. 710, dated 31.01.2020 No. 66) ... <http://government.ru/docs/all/50614/> (In Russ.)]
- James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Sep; 29(3):391–400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001.
- Fernandes N.D., Arya K., Ward R. *Congenital Herpes Simplex*. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29939674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/>
- Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. <http://www.raspm.ru/files/gerpes.pdf> [Clinical practice guidelines [draft] for the diagnosis, treatment and prevention of congenital herpes simplex virus infection. <http://www.raspm.ru/files/gerpes.pdf> (In Russ.)]
- Chayavichitsilp P., J.V. Buckwalter, A. Krakowski, [et al.] Herpes simplex. *Pediatric in Review*. 2009. 30(4 (April)):119–129. doi:10.1542/pir.30-4-119.
- Guidelines for Perinatal Care by the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Eighth edition. 2017: 712 e.
- Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020 May; 135(5):e193-e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840. PMID: 32332414. KC!
- Management of Genital Herpes in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. London: RCOG; 2018. — 26e.
- Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex infections]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Jul; 89(1):64.e1-64.e10. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.004.
- Samies N.L., James S.H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res*. 2020 Apr; 176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721
- Клинические рекомендации «Нормальная беременность». Рубрикатор клинических рекомендаций сайта Министерства здравоохранения Российской Федерации. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/288_1. Доступ 18.07.2021 [Clinical guidelines «Normal pregnancy». Rubricator of clinical guidelines of the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/288_1. Access date: 18.07.2021 (in Russ.)].
- Sénat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananès N., Vauloup-Fellous C., Sellier Y., Laplace J.P., Sentilhes L. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 May; 224:93-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011
- Ramgopal S., Wilson P.M., Florin T.A. Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Infection in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Apr; 36(4):196–202. doi: 10.1097/PEC.0000000000002077
- Fernandes N.D., Arya K., Ward R. *Congenital Herpes Simplex*. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29939674.
- Otto W.R., Myers A.L., LaRussa B., Kimberlin D.W., Jackson M.A. Clinical Markers and Outcomes of Neonates With Herpes Simplex Virus Deoxyribonucleic Acid Persistence in Cerebrospinal Fluid in Disseminated and Central Nervous System Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 15; 7(2):e30-e33. doi: 10.1093/jpids/pix033

Статья поступила 10.11.21

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.