


Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе

О.И. Михайлова, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Н.Е. Кан, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Д.Д. Мирзабекова, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

В.Л. Тютюнник , <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Частота встречаемости неонатального герпеса заметно варьирует по данным исследователей различных стран.

Цель. Оптимизировать прегравидарную подготовку женщин с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом для снижения осложнений течения беременности и улучшения перинатальных исходов.

Материалы и методы. В исследование было включено 58 женщин с подтвержденным хроническим рецидивирующим генитальным герпесом, сформировано две группы. Основная включала 30 женщин, прошедших подготовку к беременности, с целью лечения хронической герпетической инфекции использовалось комплексное лечение противовирусным и иммуномодулирующим препаратами. Группа сравнения включала 28 женщин, прошедших подготовку к беременности общепринятыми методами, а также получавших лечение только противовирусным препаратом. Оценка эффективности лечения хронического генитального герпеса и пользы прегравидарной подготовки проводилась путем оценки клинических проявлений, определения иммунного статуса, анализа особенностей течения беременности, родов, перинатальных исходов.

Результаты. В результате исследования были получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего генитального герпеса в сочетании с прегравидарной подготовкой на этапе планирования беременности.

Выводы. Проведенная прегравидарная подготовка и специфическое лечение способствовало улучшению клинического статуса пациенток, увеличению межрецидивного периода на этапе планирования беременности и в течение гестационного периода, снижению тяжести продромальных симптомов, продолжительности и интенсивности рецидивов заболевания, а также более благоприятному течению беременности и улучшению перинатальных исходов.

Ключевые слова: генитальный герпес, иммуномодулирующая терапия, прегравидарная подготовка, вирус, герпетическая инфекция, аминоксидифосфат натрия, Галавит

Для цитирования: Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе. *Медицинский совет.* 2022;16(16):108–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115>.


Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of pre-gravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes

Olga I. Mikhailova, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Natalia E. Kan, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Victor L. Tyutyunnik , <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. According to researchers from different countries, the incidence of neonatal herpes varies noticeably.

Objective. Optimization of pre-gravid preparation of women with chronic recurrent genital herpes to reduce pregnancy complications and improve perinatal outcomes.

Materials and methods. The study included 58 women with confirmed chronic recurrent genital herpes. Two groups were formed, the main group included 30 women receiving pre-gravid preparation, complex treatment with antiviral and immunomodulatory drugs, the comparison group was represented by 28 women receiving pre-gravid preparation and only antiviral drug. Evaluation of the effectiveness of the treatment of chronic genital herpes and the benefits of pre-gravid preparation were carried out by assessing clinical manifestations, determining the immune status, analyzing the characteristics of the course of pregnancy, childbirth, and perinatal outcomes.

Results. As a result of the study, the available data confirm the feasibility of using complex therapy in the treatment of chronic recurrent genital herpes in combination with pre-gravid preparation.

Conclusion. Pre-gravid preparation and specific treatment of women with chronic recurrent genital herpes improve the clinical status of patients, increase the interrecurrent period, reduce the severity of prodromal symptoms, the duration and intensity of relapses of the disease, and contribute more favorable course of pregnancy and improvement perinatal outcomes.

Keywords: genital herpes, immune modulator, pregravid preparation, virus, herpes infection, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit

For citation: Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L. Influence of pre-gravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115>.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет отмечается неугасающий интерес акушеров-гинекологов и неонатологов к проблеме вирусной инфекции вообще и герпетической в частности в связи с высокой ее распространенностью и несомненным медико-социальным влиянием на качество жизни [1, 2].

По данным литературы, частота встречаемости генитального герпеса в среднем составляет 20% [3]. Причиной большинства случаев генитального и, соответственно, неонатального герпеса является ВПГ-2 (70–80%). Однако в 20–30% случаев эта инфекция может быть вызвана ВПГ-1. Частота встречаемости неонатального герпеса заметно варьирует, по данным исследователей различных стран. В среднем частота неонатальной герпетической инфекции колеблется от 1 на 2 500 до 1 на 7 500 новорожденных [3, 4].

Большинство исследователей считает, что истинная ситуация в мире относительно встречаемости ГГ не контролируется из-за значительной частоты бессимптомных его носителей. Примерно у трети инфицированных ГГ приобретает рецидивирующий характер. И чаще рецидивы заболевания встречаются при инфицировании ВПГ-2 с поражением половых органов, что может быть связано с особенностями местного иммунитета [1, 4, 5].

ГГ является одной из основных причин осложненного течения беременности, внутриутробной и перинатальной инфекции в результате многогранных патологических изменений, происходящих в организме женщины при хронических воспалительных процессах репродуктивной системы. За последние 25 лет, с увеличением инфицированности населения ВПГ, возросла и частота неонатального герпеса, повысившаяся, по данным различных авторов, в 10–20 раз [3, 5, 6].

Следует отметить, что пути проникновения вируса к эмбриону и плоду могут быть различными. Первый путь – трансплацентарный, возникает при наличии вирусемии у беременной, когда вирус из межворсинчатого пространства плаценты проникает в сосудистую систему плода с дальнейшей диссеминацией в органах [7, 8].

Резко увеличивает потенциальную опасность трансплацентарной передачи ВПГ плоду первичное инфицирование женщины во время беременности. Шансы увеличиваются и при активации латентной герпетической инфекции, однако они значительно ниже, чем при первой

встрече организма с вирусом. Возможность трансплацентарной передачи инфекции значительно возрастает на фоне снижения иммунологической реактивности организма и при всех сопутствующих состояниях, увеличивающих проницаемость плаценты. Однако, по мнению ряда авторов, вирусы могут проникать в организм плода даже через неповрежденную плаценту [7–9].

Второй возможный путь инфицирования плода – восходящий, или трансцервикальный. Патологические изменения шейки матки, снижение защитных свойств цервикальной слизи, а также акушерские манипуляции повышают риск инфицирования, а также возможность проникновения вируса в околоплодные воды через плодные оболочки [10, 11].

Лидирующее место (85–90% случаев) отводится контактному механизму заражения плода, возникающему при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери. При этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса [7, 9, 10].

Ряд авторов считают, что беременность, как правило, не влияет на частоту и тяжесть герпетической инфекции. В то же время имеется и противоположное мнение, указывающее на изменение клиники генитального герпеса на фоне физиологического иммунодефицита, имеющего место при беременности [10, 11].

Наиболее частой формой герпетической инфекции у беременных является хроническая рецидивирующая. Обычно в гестационный период ВПГ-инфекция бывает локализованной, но возможен и диссеминированный вариант, как правило, возникающей на фоне первичного эпизода заболевания [6, 12].

В I триместре гестации риск инфицирования плода ВПГ резко возрастает при наличии первичного эпизода инфекции или стадии обострения хронической рецидивирующей формы заболевания, что может явиться причиной возникновения пороков развития плода, неразвивающейся беременности, спонтанных аборт [8, 10].

При инфицировании будущей матери после 20 нед. беременности возрастает частота поздних самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода. В этот период у плода могут развиваться воспалительные заболевания головного мозга, глаз, легких, анемия, гепатоспленомегалия [11].

Достоверно чаще у беременных с ВПГ-инфекцией встречается ранний токсикоз, хроническая плацентарная недостаточность с развитием гипоксии и/или ЗРП. В поздние сроки беременности ВПГ может явиться причиной хориоамнионита, мало- или многоводия, преждевременного или раннего излития околоплодных вод (с высоким риском восходящего инфицирования плода), нарушения сократительной активности матки с развитием первичной и/или вторичной слабости родовой деятельности, аномалии прикрепления и отделения плаценты с кровотечением в послеродовом и раннем послеродовом периодах [10, 11].

Существует несколько подходов к диагностике герпетической инфекции. Алгоритмы обследования основаны на клинических симптомах и лабораторных тестах. Наиболее распространенным в клинической практике является метод быстрой диагностики герпетической инфекции – полимеразная цепная реакция (ПЦР) [1, 2, 4].

Известно, что терапия герпетической инфекции должна включать этиотропную терапию и быть своевременной и комплексной. Внедрение в практику противовирусной терапии привело к значительному снижению как летальности, так и инвалидности, однако до настоящего времени проблема герпетической инфекции во время беременности и ее влияние на организм ребенка являются одной из наиболее острых проблем в перинатологии и педиатрии¹ [12, 13].

Осложненное течение гестационного периода у женщин с ГГ, тяжесть неонатального герпеса и неблагоприятный прогноз для новорожденного делают весьма актуальной разработку рациональных подходов к диагностике, профилактике и лечению этого заболевания. В профилактике неонатального герпеса большое значение приобретает правильная тактика ведения беременности и родов, однако важным аспектом в решении проблемы рождения здорового поколения является правильная прегаивидарная подготовка пациенток с герпетической инфекцией [12, 14].

По-прежнему часто возникают определенные сложности при ведении беременности и родов у женщин с ГГ. Несмотря на огромное количество работ, посвященных проблеме герпетической инфекции в акушерстве и гинекологии, профилактике внутриутробного инфицирования плода и неонатальной заболеваемости, недостаточно изученными остаются вопросы подготовки данного контингента пациенток к беременности.

Цель исследования – оптимизировать прегаивидарную подготовку женщин с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом для снижения осложнений течения беременности и улучшения перинатальных исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 женщин, взятые под наблюдение до наступления беременности при обращении в научно-консультативное отделение. У всех пациенток была подтверждена генитальная герпетическая инфек-

ция методом ПЦР, в 100% случаев был выявлен ВПГ-2 типа. Критериями отбора являлись: наличие анамнеза, клинической картины генитального герпеса в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний. Все женщины предъявляли жалобы на эрозивные, пузырьковые высыпания в области гениталий с зудом и жжением. У всех женщин, включенных в исследование, отмечалось хроническое течение ГГ с частотой рецидивов более 6 раз в год. Данной группе пациенток был проведен полный комплекс клинико-лабораторного обследования, лечение обострения хронического рецидивирующего ГГ с последующей прегаивидарной подготовкой и планированием беременности.

Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, с подтвержденным ВПГ-2 произвольной выборкой были поделены на 2 группы:

Группа 1 (основная группа) включала 30 женщин, прошедших подготовку к беременности. С целью лечения хронической герпетической инфекции использовалось комплексное лечение противовирусным и иммуномодулирующим препаратами.

Группа 2 (группа сравнения) включала 28 женщин, прошедших подготовку к беременности общепринятыми методами, а также получавших лечение только противовирусным препаратом.

Этиотропная терапия герпетической инфекции включает виростатики, представляющие собой ациклические нуклеозиды, механизм действия которых связан с блокированием репликации вируса герпеса путем нарушения синтеза вирусной ДНК. В данном исследовании противовирусная терапия проводилась Валацикловиром 500 мг х 2 раза в день в течение 5 дней.

Важным условием правильной подготовки к беременности является нормализация иммунного и интерферонового статуса больной. Поэтому на фоне блокады репликации вируса перспективным направлением профилактики и лечения герпетической инфекции является стимуляция неспецифической резистентности организма в зависимости от показателей иммунного и интерферонового статуса больных.

Наибольшее распространение имеют иммуномодуляторы, воздействующие на клеточное звено иммунитета. К ним относится лекарственный препарат аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит) – иммуномодулятор с противовоспалительным действием. Мишенью действия данного препарата является моноцитарно-макрофагальное звено врожденного иммунитета. Галавит стимулирует выработку эндогенных интерферонов, нормализует антителообразование и функциональную активность антител, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, снижая тяжесть, выраженность и длительность эндогенной интоксикации и воспалительного процесса, что способствует быстрому выздоровлению и улучшению качества жизни.

Данный препарат обратимо ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов, оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперов/

¹ Сергеева Н.С. Особенности терапии рецидивирующего генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис.... к-та мед. наук. Москва; 2018. (In Russ.)

T-супрессоров, NK-клеток), повышает фагоцитоз и обратимо (на 6–8 ч) подавляет провоспалительную активность гиперактивированных моноцитов и макрофагов, а также выраженность интоксикации, что способствует восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов (при ее исходной недостаточности), усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии [15, 16]. Терапия Галавитом проводилась по 1 суппозиторию в течение 5 дней. Далее по 1 суппозиторию через день №15.

Обследование всех пациенток проводилось до лечения и через 7 дней после окончания лечения. Объективное обследование включало в себя наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых, а также жалобы пациенток.

Продолжительность прегравидарной подготовки колебалась от 3 до 12 мес. и составила в среднем 7,1 + 1,1 мес.

Так как наличие очагов хронической инфекции сопровождается нарушением процессов энергетики и метаболизма на клеточном, тканевом и органном уровнях, прегравидарная подготовка должна обязательно включать метаболическую терапию. С этой целью назначался комплекс препаратов, стимулирующих биоэнергетические процессы в клетках и тканях, схема которой до наступления беременности приведена ниже:

С 8–9-го дня по 13–14-й день менструального цикла назначался 1-й комплекс:

1. Кокарбоксилаза по 0,1 г 1 раз внутримышечно или бенфотиамин (витамин В₁) по 0,01 г 3 раза в сутки.
2. Рибофлавин мононуклеотид (витамин В₂) по 1–2 (0,005–0,01 г) таблетке 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
3. Пантотенат кальция по 1 таблетке 3 раза в сутки или 20%-ный раствор 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
4. Липоевая кислота по 1 (0,025 г) таблетке 3 раза в сутки или 0,5%-ный раствор 4 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
5. Витамин Е (α-токоферола ацетат) по 1–2 (0,05–0,1 г) капсуле 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно.

2-й комплекс с 15-го дня по 22-й день менструального цикла:

1. Рибоксин по 0,2 г 3 раза в сутки.
2. Пиридоксин (витамин В₆) по 1 (0,02 г) таблетке 3 раза в сутки.
3. Фолиевая кислота по 1 (0,001 г) таблетке 3 раза в сутки.
4. Оротат калия по 1 (0,5 г) таблетке 3 раза в сутки.
5. Витамин Е (α-токоферола ацетат) по 1–2 (0,05–0,1 г) капсуле 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно.

Метаболическую терапию назначают в течение 3 мес. подряд до наступления беременности.

Оценка эффективности лечения проводилась путем определения иммунного статуса до лечения и через 7 дней после окончания терапии (субпопуляции лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ в периферической крови, ИФН-статус с определением уровня ИФН-α, ИФН-γ).

Диагностику вирусов проводили методом ПЦР – выявление ДНК-инфекционного агента путем праймер-специфической амплификации ДНК в образцах термостабильным полимеразным ферментом. Материалом для исследования служили соскобы эпителия вульвы, влагалища, цервикального канала.

Фенотипическую характеристику лимфоцитов в периферической крови изучали путем определения методом проточной цитофлюориметрии на приборе Bio Rad (США) с использованием моноклональных антител Becton Dickinson основных популяций лимфоцитов с помощью моноклональных антител к дифференцировочным антигенам, соответственно, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺.

Следующим этапом исследования явился анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в обеих группах в зависимости от схем их ведения на догестационном этапе.

Одним из критериев эффективности, проведенных в рамках настоящего исследования профилактических и лечебных мероприятий, являлась характеристика перинатальных исходов, а именно оценка состояния новорожденных. Течение раннего неонатального периода было оценено у 58 новорожденных. Совместно с неонатологом дети осматривались сразу после рождения, определялось их состояние по шкале Апгар, масса, рост, окружность головки и грудной клетки. При оценке показателей физического развития новорожденных пользовались популяционными региональными нормативами. Кроме того, оценивалась частота осложнений в раннем неонатальном периоде.

Все полученные результаты наблюдения и обследования заносились в специально разработанную тематическую карту. Статистическая обработка данных, построение графиков, анализ результатов выполнен на персональном компьютере при помощи программ Microsoft Office XP, расширенный выпуск (Premium Edition), русская версия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке эффективности терапии в основной группе пациентки отмечали улучшение течения на 2–3-й день от начала лечения, исчезли везикулы и образовались корочки. В группе сравнения данный процесс занял 4–5 дней. Свежие высыпания не наблюдались ни у одной из наблюдаемых пациенток. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 28 (93,0%) женщин основной группы, и у 24 (86,0%) – 2-й группы.

При обследовании пациенток обеих групп были выявлены признаки иммунодефицита, сформировавшегося из-за персистенции вируса герпеса в организме. В иммунном статусе наиболее значимые изменения отмечены в показателях, играющих важную роль в противовирусной защите: содержании CD4⁺-лимфоцитов, уровня выработки ИФН-α и γ.

Как видно из *табл. 1*, уровень CD4⁺ значительно увеличился на фоне комплексной терапии в основной группе (пациентки, принимающие Галавит). Менее выраженные изменения отмечались в группе сравнения.

Многообразие описанных к настоящему времени эффектов интерферонов (иммуномодулирующий, противовирусный, антимикробный и т. д.) указывает на широкие контрольно-регуляторные функции этой системы, направленные в целом на сохранение гомеостаза. По значимости система интерферонов приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже превосходит ее. Именно эта универсальность интерферонов, делающая их важнейшими факторами неспецифической резистентности, послужила основанием для предложения интегрального понятия «интерфероновый статус».

Наиболее доступными показателями интерферонового статуса является количественное определение интерферона в сыворотке крови.

Как видно из представленных данных, у обследуемых беременных с герпетической инфекцией выявлены нарушения интерферонового статуса, проявляющиеся в повышении уровня сывороточного интерферона и снижении продукции ИФН- α клетками крови.

Проведенное лечение в обеих группах способствовало нормализации показателей интерферонного статуса наблюдаемых пациенток. Повышение выработки ИФН- α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, проведенная терапия способствовала достоверному увеличению межрецидивного периода и снижению продолжительности рецидивов у пациенток обеих групп. Все женщины отмечали уменьшение тяжести симптомов ГГ и улучшение самочувствия в период обострения. При субъективной оценке своего состояния и клинического течения заболевания имела место положительная динамика в самочувствии и тяжести течения герпетической инфекции более чем у 90% больных.

Длительность рецидивов составила в среднем 3–5 дней, более продолжительные рецидивы достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались в группе 2 (17,9% случаев), чем в группе 1 (6,7% пациенток), что является несомненным доказательством позитивной роли комплексного лечения рецидивирующего ГГ с применением иммуномодулятора Галавит на этапе прегавитарной подготовки.

Следующим этапом исследования явился анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода у женщин двух групп с учетом прегавитарной подготовки и проведенного лечения хронического рецидивирующего ГГ. Пациентки всех групп имели различные осложнения во время настоящей беременности, данные о которых представлены в *табл. 3*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 3*, подавляющее число осложнений было выше у пациенток 2-й группы, получавших на этапе прегавитарной подготовки лечение рецидива ГГ только противовирусным препаратом.

Для определения эффективности лечения хронического рецидивирующего ГГ на прегавитарном этапе у обследуемых женщин обеих групп был проведен анализ

● **Таблица 1.** Показатели иммунного и интерферонового статуса обследуемых пациенток

● **Table 1.** Measures of immune and interferon status of the examined patients

Показатель	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD4+, %	32,5 + 0,9	48,6 + 0,9*	35,2 + 1,1	40,6 + 0,9*
Сывороточный интерферон, Ед/мл	15,4 + 1,5	4,6 + 0,5	14,1 + 0,8	7,4 + 1,5
ИФН- α , Ед/мл	23,8 + 2,8*	75,4 + 5,5	26,9 + 3,4	65,4 + 4,5*

*Достоверные различия между показателями до и после лечения ($p < 0,05$).

● **Таблица 2.** Показатели клинического течения герпетической инфекции у обследованных пациенток до наступления беременности

● **Table 2.** Indicators characterizing the clinical course of herpes infection in the examined patients before the onset of pregnancy

Показатель	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Межрецидивный период, (дни)	26,3 + 4,2	78,1 + 7,5*	27,4 + 5,2	65,2 + 4,5*
Продолжительность рецидива, (дни)	7,1 + 1,2	3,8 + 1,5	7,8 + 2,1	4,5 + 1,2

*Достоверные различия между показателями до и после лечения ($p < 0,05$).

● **Таблица 3.** Особенности течения беременности у наблюдаемых женщин

● **Table 3.** Features of the course of pregnancy in the observed women

Осложнения беременности	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	Кол.	%	Кол.	%
Ранний токсикоз	9	30*	10	35,7*
Угроза прерывания беременности в I и II триместрах	8	26,6	9	32,4*
Угроза преждевременных родов	10	33,3*	10	35,7*
Плацентарная недостаточность	4	13,3	5	17,8*
Анемия	8	26,6	9	32,1

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

частоты и длительности рецидивов хронического ГГ во время беременности. Частота рецидивов герпетической инфекции во время беременности представлена в *табл. 4*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 4*, у основной массы пациенток группы 1 обострение инфекции имело место 1 или 2 раза за беременность, в то время

● **Таблица 4.** Частота рецидивов герпетической инфекции во время наблюдаемой беременности

● **Table 4.** Recurrence rates of herpes infection during followed pregnancy

Частота рецидивов	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	Кол.	%	Кол.	%
1 раз	19	63,3*	6	21,4*
2 раза	8	26,6	15	53,6*
3 раза	2	6,6	5	17,9*
4 раза	1	3,3	2	7,1

*Достоверные различия между группами (p < 0,05).

как в группе 2 практически у каждой 2-й женщины активный инфекционный процесс наблюдался более 2 раз, а примерно у каждой 5-й – 3 раза.

Всего у наблюдаемых пациенток произошло 58 родов, наиболее благоприятная ситуация в исходах беременности для плода отмечалась у беременных с прегравидарной подготовкой (группа 1) и комплексным лечением герпетической инфекции, т. к. частота преждевременных родов у пациенток этой группы составила 13,3% (4 родов), что в 2 раза меньше, чем в группе 2 (8 родов – 28,5%), p < 0,05. У пациенток всех групп имели место осложнения родового акта. Наиболее часто встречающимся осложнением родового акта во всех группах явилось несвоевременное излитие околоплодных вод (21,3%, 26,9% по группам соответственно). Общая продолжительность своевременных родов составила 9 ч 45 мин + 1 ч 34 мин, преждевременных родов – 8 ч 12 мин + 0 ч 37 мин. Средний объем кровопотери в родах составил 225,4 + 26,5 мл.

Обвитие пуповиной вокруг шеи, туловища, ноги отмечалось с одинаковой частотой во всех группах. Во всех случаях при осложнениях в III периоде родов (дефект или частичное плотное прикрепление плаценты, гипотоническое кровотечение) производилось ручное обследование стенок послеродовой матки.

● **Таблица 5.** Клиническая характеристика новорожденных исследуемых групп

● **Table 5.** Clinical characteristics of the newborns delivered in the study groups

Патологические состояния	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	Кол.	%	Кол.	%
Гипотрофия	2	6,6*	4	14,3*
Малые формы инфекции (конъюнктивит, везикулопустулез и т. д.)	4	13,3*	5	17,9*
Пневмония	2	6,6*	4	14,3*
Сочетанные формы инфекции	1	3,3*	2	7,1*
Гепатомегалия	2	6,6*	3	10,7*
Транзиторные внутричерепные изменения (субэпендимальные кисты, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков и т. д.)	2	6,6*	4	14,3*
Транзиторные неврологические изменения (синдром угнетения, гипервозбудимости, мышечной дистонии)	4	13,3*	7	25*

*Достоверные различия между группами (p < 0,05).

Частота кесаревых сечений составила, соответственно, по группам 32,6%, 40,5% (p > 0,05) и была более высокой в группе 2. В большинстве (47%) случаев показания к абдоминальному родоразрешению были сочетанными как со стороны матери, так и плода, в 35% они были только со стороны плода, и в 18% – со стороны матери.

Исход родов для плода, течение периода новорожденности проанализированы у 58 (30 и 28 по группам соответственно) детей.

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 32 до 40 нед. беременности. Масса доношенных новорожденных колебалась от 2 920 до 3 895 г и составила в среднем 3 407 + 104 г, недоношенных – от 1 150 до 2 410 г, в среднем – 1 780 + 81 г. Наибольший процент недоношенных детей встречался в группе 2 и составил 31,0% (в группе 1 – 13,3%, в группе 2 – 28,5%), что объясняется наиболее высокой частотой преждевременных родов в данной группе.

Клиническая характеристика новорожденных с наблюдавшимися у них в неонатальном периоде патологическими изменениями представлена в *табл. 5*.

Как видно из *табл. 5*, гипотрофия новорожденных отмечалась достоверно чаще в группе 2 (14,3% случаев), чем в группе 1 (6,6% соответственно).

Внутриутробное инфицирование плода и реализация инфекции в первые трое суток жизни достоверно чаще отмечены у детей, рожденных матерями группы 2. Это объясняется тем, что у женщин данной группы беременность протекала в более неблагоприятных условиях для плода, с частыми и длительными рецидивами герпетической инфекции, что создавало реальные условия для внутриутробного инфицирования и реализации инфекции у новорожденного.

В результате исследования были получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной терапии в лечении хронического рецидивирующего ГГ в сочетании с прегравидарной подготовкой на этапе планирования. Необходимо отметить, что наиболее эффективной оказалась схема терапии, включающая

противовирусное лечение и применение препарата Галавит. В основной группе у пациентов с хроническим рецидивирующим ГГ отмечалось наиболее значительное, чем в остальных группах, восстановление содержания и функциональной активности клеток, участвующих в подавлении репликации вируса, что отражается в увеличении длительности периода ремиссии. По данным общеклинических и лабораторных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при проведении комплексной (противовирусной и иммуномодулирующей) терапии не выявлено.

ВЫВОДЫ

Проведенная прегравидарная подготовка женщин с хроническим рецидивирующим ГГ способствовала улучшению клинического статуса пациенток с увеличением межрецидивного периода на этапе планирования беременности и в течение гестационного периода, сни-

жению тяжести продромальных симптомов, а также продолжительности и интенсивности рецидивов заболевания. Отмечалась положительная динамика показателей иммунного и интерфероновое статусов с увеличением количества субпопуляций лимфоцитов, а также снижением уровня сывороточного интерферона и повышением ИФН-α и ИФН-γ. Таким образом, совместное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов при лечении пациентов с хроническим рецидивирующим ГГ на этапе прегравидарной подготовки способствует более раннему выздоровлению, сокращает частоту и длительность рецидивов, улучшает работу иммунной системы и повышает эффективность терапии, что также отражается на более благоприятном течение беременности, сроках, методе родоразрешения и позитивных перинатальных исходах.

Поступила / Received 28.05.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2022
 Принята в печать / Accepted 27.06.2022



Список литературы / References

1. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e193-e202. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003840>.
2. Алимбарова Л.М., Баринский И.Ф., Шестакова И.В., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. *Простой герпес (ПГ) у взрослых: клинические рекомендации.* М.: 2016. 44 с. Режим доступа: http://neovir.info/wp-content/uploads/2020/05/%D0%A0492_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9-%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%BF%D0%B5%D1%81-2016.pdf.
3. Alimbarova L.M., Barinsky I.F., Shestakova I.V., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. *Herpes simplex (HS) in adults: Clinical guidelines.* Moscow; 2016. 44 p. (In Russ.) Available at: http://neovir.info/wp-content/uploads/2020/05/%D0%A0492_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9-%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%BF%D0%B5%D1%81-2016.pdf.
3. Белова А.В., Асцатурова О.Р., Науменко Н.С., Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017;(3):124–130. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130>.
4. Belova A.V., Ascaturova O.R., Naumenko N.S., Nikonov A.P. Genital herpes and pregnancy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2017;(3):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130>.
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. (ред.). *Гинекология: национальное руководство.* 2017. 1007 с. Savel'yeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B. (eds.). *Gynecology: National leadership.* Moscow; 2017. 1007 p. (In Russ.)
5. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранов И.И. (ред.). *Гинекология. Фармакотерапия без ошибок.* М.; 2020. 544 с. Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I. (eds.). *Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes.* Moscow; 2020. 544 p. (In Russ.)
6. Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р., Шахзадоров В.В., Корсунская И.М. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология.* 2018;(4):55–59. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
6. Dvoryankova E.V., Sakania L.R., Babaev O.R., Shakhzadov V.V., Korsunskaya I.M. Features of genital herpes in women. *Gynecology.* 2018;(4):55–59. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
7. Богатырева Л.Н., Албакова М.Х., Албакова Х.А. Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (*herpes simplex*): этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.* 2019;(1):46–49. Режим доступа: <http://medsociofil.ru/upload/iblock/b9b/%E2%84%961%202019%20%D0%A4%D0%90%D0%9F%D0%97.pdf>.
7. Bogatyreva L.N., Albakova M.Kh., Albakova Kh.A. Congenital infection caused by the herpes simplex virus (*Herpes simplex*): etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, prevention. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research.* 2019;(1):46–49. (In Russ.) Available at: <http://medsociofil.ru/upload/iblock/b9b/%E2%84%961%202019%20%D0%A4%D0%90%D0%9F%D0%97.pdf>.
8. Иванова Р.А., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А., Ушакова Г.М. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению. *Детские инфекции.* 2021;(4):47–52. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52>.
8. Ivanova R.A., Vasilyev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A., Ushakova G.M. Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment. *Children Infections.* 2021;(4):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52>.
9. Hammad W.A.B., Konje J.C. Herpes simplex virus infection in pregnancy – An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.055>.
10. Samies N.L., James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Disease: Updates and Continued Challenges. *Clin Perinatol.* 2021;48(2):263–274. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.003>.
11. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):168–175. <https://doi.org/10.1053/j.semper.2018.02.004>.
12. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.* 2020;55(3):337–345. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.05.004>.
13. Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;48(1):89–101. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2019.02.14>.
14. Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(4):260–264. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.020>.
15. Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора галавита: метаанализ исследований. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.).* 2012;(2):25–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21260329>.
15. Chernousov F.A., Vinnitskiy L.I. Prevention of postoperative complications using the immunomodulator galavit: a meta-analysis of studies. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl.).* 2012;(2):25–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21260329>.
16. Рахматулина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2019;(11):216–220. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.216-220>.
16. Rakhmatulina M.R. Herpesvirus infection: modern approaches to diagnosis and therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;(11):216–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.216-220>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.
 Написание текста – Михайлова О.И., Кан Н.Е.
 Сбор и анализ материала – Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д.

Статистическая обработка – Мирзабекова Д.Д.

Обзор литературы – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.

Перевод на английский язык – Мирзабекова Д.Д.

Редактирование – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.

Contribution of authors:

Concept of the article – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan

Text development – Olga I. Mikhailova, Natalia E. Kan

Material collection and analysis – Olga I. Mikhailova, Dzhamilia D. Mirzabekova

Statistical processing – Dzhamilia D. Mirzabekova

Literature review – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

Translation into English – Dzhamilia D. Mirzabekova

Editing – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; omikhaylova@gmail.com

Кан Наталья Енгиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; SPIN-код: 5378-8437; kan-med@mail.ru

Мирзабекова Джамия Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Jamilya1705@yandex.ru

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; Authors ID: 213217; SPIN-код: 1963-1359; tioutiunnik@mail.ru

Information about the authors:

Olga I. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; omikhaylova@gmail.com

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Jamilya1705@yandex.ru

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; tioutiunnik@mail.ru