

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЕГО ТЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Аллахьяров Д.З., Петров Ю.А., Аллахьярова Н.В., Палиева Н.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Герпесвирусная инфекция – одна из распространенных вирусных инфекций в мире. В данном обзоре представлены основные эпидемиологические данные о герпесвирусной инфекции. Отмечено, что возбудителем генитального герпеса преимущественно является вирус простого герпеса II типа. Продемонстрированы патогенетические и клинические аспекты генитального герпеса. Сделан акцент на особенностях течения беременности у женщин с генитальным герпесом, определены осложнения беременности (плацентарная недостаточность, задержка роста плода, маловодие, невынашивание беременности, неонатальный герпес новорожденного). Описаны основные пути передачи вируса простого герпеса от матери к плоду и новорожденному. Отмечены патогенетические аспекты развития осложнений беременности у женщин с герпесвирусной инфекцией. Продемонстрирована клиническая картина неонатального герпеса как одного из вариантов осложнений герпесвирусной инфекции во время беременности. Описано, что антенатальное заражение плода хуже в прогностическом плане по сравнению с интранатальным заражением. Отмечены важность проведения прегравидарной подготовки женщин с герпесвирусной инфекцией, а также необходимость проведения противовирусной терапии до наступления беременности. Определена необходимость лечения обострений герпесвирусной инфекции во время беременности, что связано с улучшением прогнозов для плода и для матери.

Ключевые слова: герпес, беременность, неонатальный герпес, вирус простого герпеса, прегравидарная подготовка.

GENITAL HERPES: CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF ITS COURSE IN PREGNANT WOMEN

Allakhyarov D.Z., Petrov Yu.A., Allakhyarova N.V., Palieva N.V.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Herpes virus infection is one of the most common viral infections in the world. This review presents the main epidemiological data on herpes virus infection. It is noted that the causative agent of genital herpes is mainly the herpes simplex virus type II. Pathogenetic and clinical aspects of genital herpes have been demonstrated. The emphasis is placed on the peculiarities of the course of pregnancy in women with genital herpes, pregnancy complications (placental insufficiency, fetal growth retardation, lack of water, miscarriage, neonatal herpes of the newborn) are determined. The main ways of transmission of herpes simplex virus from mother to fetus and newborn are described. Pathogenetic aspects of the development of pregnancy complications in women with herpes virus infection are noted. The clinical picture of neonatal herpes has been demonstrated as one of the variants of complications of herpes virus infection during pregnancy. It is described that antenatal infection of the fetus is worse in prognostic terms, compared with intranatal infection. The importance of conducting pre-gravidar training for women with herpes virus infection, as well as the need for antiviral therapy before pregnancy, was noted. The necessity of treatment of exacerbations of herpes virus infection during pregnancy has been determined, which is associated with improved prognosis for the fetus and for the mother.

Keywords: herpes, pregnancy, neonatal herpes, herpes simplex virus, pregravidar preparation.

Герпесвирусная инфекция является одной из распространенных вирусных инфекций на нашей планете. Согласно статистике, около 98% населения планеты контактировало с вирусом простого герпеса (ВПГ) I или II типа и имеет антитела к нему. В большей степени (в 80% случаев) именно ВПГ II типа является причиной развития генитального герпеса. При этом людей, инфицированных ВПГ I типа, больше, чем инфицированных ВПГ II типа: 3,7 млрд и 536 млн инфицированных соответственно. В России показатель заболеваемости генитальным

герпесом варьируется от 0,1 до 17,2 случая на 100 тысяч населения, в зависимости от возрастной группы. В США в среднем у 25% беременных выявляются антитела к ВПГ II типа, в Европе этот показатель составляет 16%, а в Азии – около 8%. Кроме того, около 5% женщин впервые заболевают генитальным герпесом во время беременности. Статистика показывает высокую актуальность данного вопроса и важность его изучения врачами многих специальностей: акушерами-гинекологами, дерматовенерологами, инфекционистами [1-3].

Цель работы: систематизация и анализ современных научных данных об особенностях течения генитального герпеса у беременных.

Генитальный герпес – хроническое инфекционное заболевание, этиологическим фактором которого является ВПГ I и II типа. Генитальный герпес впервые был описан в 1736 г., а сам ВПГ выделили лишь в 1912 г., при этом тогда не удалось определить, что ВПГ существует в двух антигенных типах. Это открытие было сделано в 1960 г. Чаще всего ВПГ I типа вызывает лабиальный герпес, а ВПГ II типа – генитальный. ВПГ относится к подсемейству *Alphaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae* и имеет в своей структуре двуцепочечную ДНК [4, 5].

Пути передачи ВПГ являются [5]: половой; прямой, или контактный; трансплацентарный. Первичное инфицирование происходит при контакте вируса с неповрежденными слизистыми оболочками половых органов или с поврежденной кожей. После проникновения вируса в клетки эпителия возможны появление клинических симптомов или асимптомное течение инфекции. После репликации вируса в первичном очаге происходит его перемещение по чувствительным нервным окончаниям к телу нейрона чувствительных ганглиев. В дальнейшем наблюдается латентное течение вирусной инфекции: ВПГ находится в пораженных ганглиях, ганглии при этом не погибают. Реактивация генитального герпеса происходит при снижении иммунитета (вызванном переохлаждением, травмой, стрессовыми ситуациями, обострением хронических заболеваний, лихорадкой). ВПГ из пораженных ганглиев по аксону проходит к эпителиальным клеткам. От момента воздействия провоцирующих факторов до появления клиники заболевания проходит 3–5 дней [4, 5].

Иммунитет при герпесвирусной инфекции клеточный. Развивается гиперчувствительность замедленного типа. При контакте с ВПГ организм женщины реагирует на гликопротеины вируса. В результате продуцируются CD8 Т-лимфоциты (цитотоксические), а также CD4 Т-лимфоциты (хелперы). Последние активируют В-лимфоциты, в результате чего происходит образование специфических антител к ВПГ. Антитела при контакте с ВПГ препятствуют его межклеточному перемещению, но не

способствуют его полной элиминации. Вирус продолжает персистировать в клетках и сохраняет возможность вызывать рецидивы заболевания [6].

Первые жалобы у пациенток появляются после инкубационного периода, который может длиться до 12 дней. Пациентки обращают внимание на появление сгруппированных везикул в области наружных половых органов и умеренную болезненность. При рецидиве генитального герпеса в начале заболевания регистрируются отек, зуд и только после этого – появление пузырьков, заполненных жидкостью (везикул). К моменту появления везикул пациентки предъявляют жалобы на жгучую боль. После вскрытия везикул образуются корочки, на месте которых не остается рубцов. Чаще всего везикулы образуются на коже половых губ, коже промежности, бедер и ягодиц. Возможно поражение слизистой оболочки влагалища и шейки матки [5]. Также возможны атипичные проявления генитального герпеса, проявляющиеся следующими признаками [6]:

- только гиперемия и отечность кожи и слизистых;
- только боль или зуд в области поражения;
- трещины слизистых оболочек и кожи наружных половых органов, заживление которых наблюдается самостоятельно в течение 4–5 дней;
- появление единичных или множественных везикул, заполненных геморрагическим содержимым;
- отсутствие везикул при наличии зудящих папул или пятна, клинические проявления исчезают в течение 3 дней самостоятельно;
- трещины на слизистых оболочках или коже, которые сопровождаются зудом, симптомы кратковременны и проходят самостоятельно.

Особенно важными являются влияние герпесвирусной инфекции на течение беременности и родов, а также отдаленные последствия для новорожденного. Следует отметить, что максимально неблагоприятная ситуация развивается при первичном инфицировании беременных женщин ВПГ. При первичном контакте с ВПГ беременные женщины, не имеющие к нему антител, чаще сталкиваются с инфицированием плода или новорожденного (примерно в 45% случаев). При рецидивирующем генитальном герпесе частота инфицирования плода и новорожденного не превышает 5% [2].

Инфицирование плода или новорожденного возможно следующими путями [2]:

- при локализации вируса в эпителии брюшины малого таза возможна миграция вируса по маточным трубам;
- восходящий путь – из эпителия кожи промежности и слизистой оболочки влагалища, при преждевременном разрыве плодных оболочек;

- трансплацентарно;
- во II периоде родов, при прохождении плода по родовым путям матери;
- после родов во время контакта новорожденного с матерью.

Неонатальный герпес – редкое заболевание, встречающееся с частотой 1 случай на 2500 тыс. новорожденных. Антенатальное трансплацентарное инфицирование плода ВПГ является самым неблагоприятным вариантом. Оно в большинстве случаев заканчивается преждевременными родами, задержкой роста плода, микрофтальмией, микроцефалией, гепатоспленомегалией, гипоплазией конечностей и антенатальной гибелью плода. При интранатальном инфицировании заболевание может протекать с различной клинической симптоматикой. Принято выделять 3 основные формы неонатального герпеса: локализованная, церебральная (энцефалит, менингоэнцефалит) и диссеминированная (сепсис) [7, 8].

Локализованная форма врожденной герпесвирусной инфекции новорожденного проявляется классическими везикулярными высыпаниями на коже, а также поражением слизистых оболочек половых органов, полости рта и глаз. В результате возможно развитие таких осложнений локализованной формы, как: кератит, хореоретинит, атрофия зрительного нерва и слепота. При отсутствии лечения локализованная форма может перейти в диссеминированную [7, 9].

Церебральная форма врожденной герпесвирусной инфекции протекает с развитием энцефалита и менингоэнцефалита. Дебютировать заболевание может с локальных симптомов (везикулярная сыпь, поражение слизистых оболочек), но чаще всего этого не происходит. Характерны появление лихорадки, развитие менингеальных симптомов, судорог, эпилептических припадков и комы [8, 9].

Диссеминированная форма врожденной герпесвирусной инфекции дебютирует на 3–5-й день жизни новорожденного, а разгар заболевания приходится ориентировочно на 10-й день жизни. Данная форма характеризуется развитием септического поражения многих органов: печени (развитие тяжелого гепатита), легких (интерстициальная пневмония), сердца (миокардит и нарушение ритма), головного мозга (энцефалит). При этом также присутствуют локальные симптомы в виде везикулярных высыпаний на коже, конъюнктивита, кератита и стоматита [8, 9].

Высокая частота смертности новорожденных при неонатальном герпесе делает этот вопрос актуальным для врачей многих специальностей. Также доказано, что вовремя начатое противовирусное лечение новорожденных значительно снижает частоту летальных исходов (таблица) [1].

Частота встречаемости и смертность новорожденных при различных формах неонатального герпеса

Клиническая форма неонатального герпеса	Частота выявления, %	Смертность	
		Без лечения	При приеме «Ацикловира»
Локализованная	20	18	0
Церебральная	40	75	15
Диссеминированная	40	90	57

Дополнительным фактором риска при беременности является возможность инфицирования ВПГ плодных оболочек, плаценты и околоплодных вод. Следовательно, возможно развитие таких осложнений, как преждевременный разрыв плодных оболочек и хориоамнионит. При поражении плаценты появляется риск развития плацентарной недостаточности и, как итог, при субкомпенсации и декомпенсации ее функции – появление маловодия, задержки роста плода и антенатальная гибель плода [10].

Многие ученые-исследователи занимались изучением герпесвирусной инфекции в аспекте невынашивания беременности. Невынашивание беременности – актуальная проблема современной медицины, так как 15% беременностей заканчиваются невынашиванием и инфекционный фактор при этом играет важную роль [11-13]. Ключевым моментом патогенеза невынашивания беременности при генитальном герпесе является гематогенное инфицирование эндометрия. Гематогенное инфицирование эндометрия ВПГ приводит к развитию фибриноидной альтерации и коагуляционного некроза, следовательно, происходит повреждение плацентарного ложа. Нарушаются функциональные взаимодействия в зоне маточно-плацентарного барьера, развитие эмбриона останавливается [14].

В исследовании 2012 г. было продемонстрировано, что невынашивание беременности при герпесвирусной инфекции связано с приобретенным иммунодефицитом. Особенность течения герпесвирусной инфекции обусловлена тропностью вируса к клеткам нервной системы. ВПГ способен встраиваться в геном клетки хозяина и длительное время существовать в ней без клинических признаков заболевания. Доказана персистенция ВПГ не только в клетках чувствительных ганглиев, а также в форменных элементах крови и в клетках иммунной системы (эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, макрофагах, лимфоцитах). Длительная персистенция ВПГ в клетках иммунной системы может приводить к их функциональной недостаточности. В результате этого возможно формирование иммунодефицитного состояния. Также на этом фоне у женщин наблюдается высокая частота

микробных ассоциаций влагалищного микробиоценоза. Доказано, что инфекционный фактор играет значительную роль в патогенезе невынашивания беременности [11].

При учете доказанного влияния генитального герпеса на течение беременности целесообразным становится вопрос профилактики. Профилактика осложнений беременности при герпесвирусной инфекции у женщины заключается в лечении генитального герпеса вне беременности и в грамотной прегравидарной подготовке [15, 16].

Основные принципы прегравидарной подготовки женщины с герпетической инфекцией заключаются в следующем [15, 16]:

- терапия и разрешение клинических проявлений генитального герпеса;
- уменьшение числа рецидивов заболевания;
- коррекция иммунодефицитного состояния;
- профилактика вертикального пути передачи ВПГ.

Достижение поставленных результатов возможно при комплексной противогерпетической терапии. Основные направления терапии [15, 16]:

- противовирусная химиотерапия (например, препаратом «Ацикловир»), которая возможна в 2 вариантах проведения: эпизодическая и супрессивная. При эпизодической терапии использование препарата «Ацикловир» предусмотрено только в период обострения инфекции. Супрессивная терапия предусматривает длительный и непрерывный прием ацикловира. Показанием для супрессивного варианта терапии является тяжелое течение генитального герпеса;
- иммуностимулирующая терапия, применение которой зависит от иммунного статуса организма (используются индукторы интерферона, препараты иммуноглобулина и др.);
- местное применение противовирусных препаратов в форме мазей.

Ряд проведенных исследований демонстрирует положительное влияние комплексной прегравидарной подготовки у женщин с герпесвирусной инфекцией на течение беременности. В исследовании 2012 г. достоверно показано снижение частоты развития плацентарной недостаточности примерно в 4 раза у женщин после комплексной прегравидарной подготовки. Соответственно, снизилась частота развития задержки роста плода, маловодия и многоводия, что нередко встречается у женщин этой группы. Вместе с тем показано, что у женщин после прегравидарной подготовки значительно снижается и частота невынашивания беременности (примерно в 10 раз) [17, 18].

Напротив, отсутствие прегравидарной подготовки женщин с герпесвирусной инфекцией повышает риск развития рецидива генитального герпеса во время беременности. При этом, если до беременности женщина не имела контакта с ВПГ, во время беременности

возможно первичное инфицирование, что является более опасным вариантом в прогностическом плане. При первичном инфицировании и при рецидиве герпесвирусной инфекции во время беременности показана противовирусная терапия. Противовирусная терапия во время беременности может проводиться препаратами «Ацикловир» или «Валацикловир». Оба препарата официально не одобрены для лечения беременных, при их использовании следует проинформировать женщину о возможных побочных эффектах. При развитии генитального герпеса в I и II триместре беременности рекомендуется с 32-й недели провести вирусологическое исследование. Только в случае 2 отрицательных результатов и при отсутствии клинических проявлений герпесвирусной инфекции возможно проведение родов через естественные родовые пути. При развитии герпесвирусной инфекции со второй половины III триместра беременности показана терапия препаратами «Ацикловир» и «Валацикловир» в течение 4 недель. Доказано, что данная терапия снижает степень выраженности клинических проявлений и уменьшает выделение вируса во время родов, тем самым снижая риск вертикальной передачи инфекции [19, 20, 21].

Заключение. Таким образом, проведя анализ литературных данных, можно сделать вывод о том, что генитальный герпес является актуальной проблемой для врачей многих специальностей. При отсутствии прегравидарной подготовки у женщин с герпесвирусной инфекцией во время беременности может развиваться ряд осложнений: фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, маловодие и даже невынашивание беременности. Герпесвирусная инфекция во время беременности является неблагоприятным фактором в отношении развития тяжелого состояния плода – неонатального герпеса. Антенатальное инфицирование плода, в отличие от интранатального, характеризуется более тяжелым течением, вплоть до антенатальной гибели плода. Доказаны важность прегравидарной подготовки и необходимость лечения генитального герпеса до и во время беременности.

Список литературы

1. 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. Т. 4. № 3. С. 124-130. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130.
2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Современные аспекты тактики при генитальной герпесвирусной инфекции: обзор литературы // Гинекология. 2018. Т. 20. № 2. С. 67-73. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.67-73.
3. Vauloup-Fellous C. Genital herpes and pregnancy: serological and molecular diagnostic tools.

Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Gynaecology Obstetrics Fertility & Senology*. 2017. vol. 45. P. 655–666.

4. Айзятупов Р.Ф. Урогенитальная вирусная инфекция (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение) // Журнал дерматовенерологии та косметологии імені М.О. Торсуєва. 2020. № 2 (44). С. 38-47.

5. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Герпесвирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия // Гинекология. 2017. Т. 19. № 5. С. 20-25.

6. Кузнецова И.В., Хлыстова Е.А. Генитальный герпес: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 30. С. 48-56.

7. Руководство по перинатологии: В двух томах / Под ред. Д.О. Иванова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб: ООО «Информ-Навигатор», 2019. 936 с.

8. 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. С. 46-48.

9. Ramgopal S., Diagnosis and management of neonatal herpes simplex infection in the emergency department. *Pediatric emergency care*. 2020. vol. 36. no. 4. P. 196-202.

10. Глинских Н.П., Порываева А.П., Александрова Н.Н., Некрасова Т.С. Особенности течения беременности и исходы родов при урогенитальной герпетической инфекции // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 21. С. 66-70.

11. Попова А.Ф., Дрыгин А.Н., Беженарь В.Ф. Клинико-иммунологические аспекты герпетической инфекции у женщин с невынашиванием беременности // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. С. 24.

12. Колобов А.В., Меркулова А.И., Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7. № 1. С. 47-52.

13. Аллахаров Д.З., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Роль инфекционного фактора в невынашивании беременности // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23. № 12. С. 85-91. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-12-85-91.

14. Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Горбакова Л.Ш., Фомина М.С. Клинико-морфологическая диагностика неразвивающейся беременности 1 триместра // Российский биомедицинский журнал. 2015. Т. 16. № 4. С. 976-986.

15. Владимирова Н.Ю., Никитин В.Г., Чижова Г.В. Генитальный герпес: прегравидарная подготовка и планирование беременности // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 21. С. 62-66.

16. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 4. С. 63-68.
17. Михайлова О.И., Карапетян Т.Э. Прегравидарная подготовка и профилактика рецидивов у женщин с герпетической инфекцией // РМЖ. Мать и дитя. 2014. № 19. С. 1402-1405.
18. Боровиков И.О., Куценко И.И. Рецидивирующий генитальный герпес (особенности прегравидарной подготовки) // Акушерство и гинекология. 2016. №. 7. С. 88-92.
19. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Герпетическая инфекция во время беременности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. № 7. С. 62-66.
20. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д., Воронова Ю.В., Котельникова А.В. Оценка клинической эффективности противовирусной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе // Акушерство и гинекология. 2017. № 9. С. 127–131.
21. Новикова С.В., Малиновская В.В., Бочарова И.И. Современные подходы к определению лечебной тактики при герпесвирусной инфекции у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. №. 6. С. 92-95. DOI: 10.17116/rosakush201515692-95.