

УДК 618.3:616.9-08

**ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ****Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Вирус простого герпеса остается одним из самых распространенных этиологических факторов инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы у женщин. В данном обзоре представлены основные морфологические свойства вируса, патогенез и клинические проявления герпетической инфекции, современные данные о заболеваемости в России и других странах среди всего населения и беременных женщин, выделены группы риска по развитию герпетической инфекции (в зависимости от пола, возраста, количества половых партнеров и т.д.). Описаны наиболее частые осложнения течения беременности и родов у данной группы пациенток (тяжелые формы гестозов, антифосфолипидный синдром, тромбофилия, преждевременный разрыв плодных оболочек, самопроизвольное прерывание беременности и т.д.), а также приведены данные о внутриутробных пороках развития плода (вентрикуломегалия, дисгенезия мозолистого тела, порэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия и микрофтальмия и др.), проанализированы возможные пути передачи инфекции от матери ребенку в период гестации и после родов. Описаны принятые в настоящее время подходы к диагностике и лечению беременных женщин с герпес-вирусной инфекцией, а также показания к проведению родоразрешения естественным путем или путем кесарева сечения.

**Ключевые слова:** вирус герпеса, самопроизвольный аборт, внутриутробные пороки развития, генитальный герпес, беременность

**HERPETIC INFECTION DURING PREGNANCY****Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Herpes simplex virus remains one of the most common etiological factors of infectious and inflammatory diseases of the reproductive system in women. This review presents the main morphological properties of the virus, the pathogenesis and clinical manifestations of herpes infection, current data on the incidence in Russia and other countries among the entire population and pregnant women, and identifies risk groups for the development of herpes infection (depending on gender, age, number of sexual partners and etc.). The most frequent complications of pregnancy and childbirth in this group of patients are described (severe forms of gestosis, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, premature rupture of membranes, spontaneous abortion, etc.), as well as data on intrauterine malformations of the fetus (ventriculomegaly, dysgenesis, porencephaly, microcephaly, hydrocephalus and microphthalmia, etc.), possible ways of transmission of infection from mother to child during gestation and after childbirth are analyzed. The currently accepted approaches to the diagnosis and treatment of pregnant women with herpes virus infection are described, as well as indications for delivery by natural or cesarean section.

**Keywords:** herpes virus, spontaneous abortion, fetal malformations, genital herpes, pregnancy

В настоящее время наблюдается увеличение частоты герпетической инфекции в структуре инфекций, передающихся половым путем. Наиболее часто инфицированию вирусом простого герпеса подвергаются женщины репродуктивного возраста, что делает проблему внутриутробной вертикальной передачи плоду и инфицирования новорожденных актуальной в работе врача акушера-гинеколога. Также установлено, что вирус простого герпеса приводит к развитию различных акушерских осложнений и увеличивает риск формирования внутриутробных пороков развития.

Целью работы является анализ современных источников литературы, посвященных представлениям о влиянии герпетической инфекции на внутриутробное развитие плода, раскрытие особенностей течения периода гестации у пациенток с вирусом простого герпеса.

Инфекции женской репродуктивной системы остаются одной из самых актуальных проблем в работе врача акушера-гинеколога. Наиболее частыми этиологическими факторами инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов являются *Candida spp.*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *N. gonorrhoeae*, *Gardnerella spp.*, которые могут причинять дискомфорт пациенткам, быть причиной бесплодия и осложнений гестационного периода [1]. Среди вирусных агентов ведущее место в структуре заболеваемости играют *Herpes simplex virus* (HSV) 1 и 2 [2].

В настоящее время герпес-вирусная инфекция у женщин и её влияние на течение беременности и родов привлекает внимание многих исследователей. HSV 2 является наиболее частой причиной генитального герпеса и передается преимущественно половым путем. HSV 1 регистрируется уже

в детском возрасте и обычно передается при несексуальных контактах [3]. Необходимо отметить, что структура генитального герпеса в некоторых развитых странах изменилась; например, в США вирус простого герпеса 1 серотипа является основной причиной генитального герпеса, особенно у молодых людей [4].

Наиболее часто инфицированию вирусом простого герпеса подвергаются женщины репродуктивного возраста, что делает проблему внутриутробной вертикальной передачи плоду и инфицирования новорожденных актуальной в современном здравоохранении [4]. Анализ наблюдений показывает, что первичное заражение матери HSV-инфекцией является одним из главных факторов развития у ребенка генитального герпеса. Женщина, которая впервые приобрела вирус простого герпеса во время, а не до беременности, во много раз повышает риск передачи HSV ребенку. Также к факторам риска интранатального и неонатального инфицирования относят применение кожных электродов у плода и возраст матери менее 21 года [2].

Герпес-вирусы 1 и 2 серотипа являются ДНК-содержащими, принадлежат к подсемейству *Alphaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae* [5]. Входными воротами для обоих представителей является слизистая оболочка или поврежденные кожные покровы; они мигрируют по нервной системе и остаются в ней в латентном состоянии. HSV 1 обнаруживается преимущественно в ганглиях *n. trigeminus*, вызывая орофациальные поражения, а HSV 2 – в ганглиях пояснично-крестцового отдела. HSV 1 и 2 могут являться причиной инфекционно-воспалительного процесса как ротовой области, так и генитального тракта [6].

В последние десятилетия удельный вес генитального герпеса в структуре инфекций, передающихся половым путем, увеличился. Например, в США HSV 2 регистрируется у каждого пятого взрослого, в России частота составляет около 5 случаев на 100 человек, в странах Африки самые высокие показатели инфицирования – 30–80% женщин и 10–50% мужчин имеют данную инфекцию [5–7]. При этом в нашей стране большинство пациентов являются бессимптомными носителями и не знают о возможности вирусывыделения и заражения других людей [6]. Установлено, что пол и возраст являются факторами риска развития генитального герпеса. Распространенность герпес-вирусной инфекции низкая у детей и подростков (0,1 и 9,4 случая на 100 тыс. чел. соответственно), пик заболеваемости в РФ отмечается в возрасте после 20 лет

и в 35–40 лет [3, 8]. У женщин наблюдаются более высокие показатели заболеваемости генитальным герпесом, однако в большей мере на риск развития заболевания оказывает влияние количество половых партнеров [9, 10]. Кроме того, экономическое неблагополучие, злоупотребление алкоголем и/или наркотической зависимостью, раннее начало половой жизни, сексуальное поведение и наличие бактериального вагиноза могут повышать риск заражения женщин до беременности [4, 11].

Около 20% беременных женщин инфицированы ВПГ-2 и примерно 1–5% приобретают генитальный герпес во время беременности [12]. Опасность генитального герпеса в период гестации обусловлена высокой частотой самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов, врожденных и неонатальных герпетических инфекций, задержки внутриутробного развития плода [13]. Также герпетическая инфекция ассоциирована с увеличением частоты тромбофилии и антифосфолипидного синдрома вследствие поражения эндотелия кровеносных сосудов HSV. При инфицировании женщин HSV 2 в третьем триместре риск заражения новорожденного составляет до 50–75%, в первом триместре – около 1–3% [2]. Это обусловлено тем, что при первичном инфицировании вирусом герпеса в конце периода гестации времени перед родами недостаточно для выработки антител, необходимых для подавления репликации вируса [1]. Внутриутробная передача ВПГ от матери к плоду встречается редко; более 85% перинатальной передачи происходит в процессе родов. В исследованиях показано, что коинфекция ВИЧ с ВПГ значительно увеличивает риск перинатальной передачи ВИЧ, прежде всего у женщин с подтвержденным диагнозом генитального герпеса во время беременности. При распространенных формах герпетической инфекции у матери трансплацентарное заражение может достигать 50% [14].

Новорожденный с генитальным герпесом может быть инфицирован и HSV-1, что составляет почти треть всех новых диагнозов [8]. Растущая доля генитальной герпетической инфекции, вызванной ВПГ-1, предполагает, что в настоящее время существует риск передачи ВПГ-1 новорожденному при наступлении беременности у молодых девушек [4]. При этом HSV-1 в детском возрасте уменьшился, так что больше молодых людей являются ВПГ-серонегативными, когда становятся сексуально активными [14]. Это объясняет наблюдаемое увеличение впервые выявленной инфекции HSV-1 репродуктивной системы в данной возрастной группе.

Генитальный герпес в большинстве случаев протекает бессимптомно [15]. Клинические проявления данного заболевания возникают спустя 2–21 день после инфицирования и включают: сыпь и изъязвления наружных половых органов и шейки матки, диспареунию, дизурию, выделения из влагалища, локальную лимфоаденопатию [16]. Также наблюдаются везикулярные и язвенные поражения внутренней поверхности бедра, ягодиц, промежности и/или перианальной зоны. Как у мужчин, так и у женщин при первичном инфицировании могут быть системные проявления, такие как лихорадка, головная боль и миалгия (38% у мужчин, 68% у женщин), иногда менингит и вегетативная невропатия, приводящая к задержке мочи, главным образом у женщин [17, 18]. Герпетический менингит обнаруживается у 40% с первичным HSV-2, у 12% – с первичным HSV-1 и у 1% пациентов с рецидивирующим течением заболевания. При этом системные проявления могут быть единственными симптомами заболевания. Установлено, что наличие антител к 1 серотипу герпес-вируса может облегчить течение при последующем приобретении 2 серотипа [1].

Наиболее опасной в период гестации является первичная HSV-инфекция, которая приводит к более серьезным осложнениям у беременных женщин по сравнению с небеременными. В частности, повышается частота развития острого гингивостоматита и герпетического вульвовагинита [12]. В результате у пациенток могут обнаруживаться диссеминированное поражение кожи, поражение внутренних органов (гепатит, энцефалит, менингит, тромбоцитопения, лейкопения и коагулопатия) [6, 19]. Несмотря на то, что распространенная форма ВПГ-инфекция редко встречается в период гестации, смертность при ней составляет около 50%. У беременных женщин в III триместре с первичным инфицированием слизистых оболочек повышается риск не только передачи ВПГ ребенку при вагинальных родах, но и развития распространенных форм герпетической инфекции [2, 18].

Рецидивы герпетической инфекции характеризуются менее длительным (7–10 дней) и более легким течением и в подавляющем большинстве случаев обусловлены HSV 2 [12]. Опасны бессимптомные фазы между клинически выраженными вспышками генитального герпеса, поскольку герпес-вирус может периодически реактивироваться в инфицированных клетках сенсорных ганглиев и мигрировать через нейрональные аксоны обратно к слизистой оболочке половых органов без клинических признаков или симптомов [1]. Этот

механизм известен как бессимптомное выделение вируса; большая часть половой передачи HSV происходит в течение данных бессимптомных периодов. Кроме того, было показано, что бессимптомное выделение чаще выявляется у женщин с HSV 2, по сравнению с женщинами с HSV 1 [7, 18].

Рецидивирующий генитальный герпес является наиболее частой причиной неонатального инфицирования (путь передачи – прохождение по родовому каналу). При проведении операции кесарева сечения риск инфицирования ребенка значительно снижается. Передача HSV женщинам с бессимптомным вирусом выделением представляет актуальную проблему, поскольку новорожденные в большинстве случаев приобретают инфекцию, а диагностика и лечение в этом случае проводятся несвоевременно [17].

При инфицировании плода в антенатальном периоде возможно возникновение различных нарушений развития. В литературе описаны случаи нарушений формирования головного мозга, наиболее часто встречаются вентрикуломегалия, дисгенезия мозолистого тела, порэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия и микрофтальмия, которые могут быть обнаружены на этапе пренатальной диагностики [13]. Также на фоне герпетической инфекции у матери возможно развитие анемии у плода, аномалий печени и сердечно-сосудистой системы (данные нарушения встречались преимущественно при HSV 2) [12]. После рождения у данной группы детей отмечаются хориоретинит, герпетический кератит, анэнцефалия, порэнцефалия, аномалии мозжечка, кровоизлияния в мозг, внутричерепная кальцификация. Постнатальное инфицирование в большинстве случаев ассоциировано с HSV 2 (81%) [13]. Также современные наблюдения показывают, что отсутствует корреляция со временем и типом инфекции ВПГ: как и при других врожденных инфекциях (ЦМВ, краснуха, токсоплазмоз), риск возрастает при инфицировании на ранних сроках беременности, но появление HSV в последнем триместре не исключает возможность появления тяжелых последствий для плода [13, 20, 21].

Диагностика герпес-вирусной инфекции у беременных осложнена ввиду возможного наличия только системных проявлений, невыраженных локальных симптомов или полного отсутствия клинических проявлений [15]. Кроме того, между периодами обострения существуют бессимптомные периоды с продолжающимся вирусом выделением. Инфекция HSV может быть идентифицирована непосредственно

при обнаружения вируса (содержимое везикул, мазки-отпечатки, ПЦР) или при анализе специфических сывороточных антител к вирусу [10, 16].

Трудности для диагностики возникают при подозрении у беременной герпетического гепатита. Золотым стандартом верификации является биопсия печени с последующим гистологическим исследованием. При гепатите, вызванном HSV, патогномичными являются геморрагический некроз, воспаление и увеличение ядер (матовое стекло) с маргинализированным хроматином [14]. Однако инвазивное исследование связано с высоким риском неконтролируемого кровотечения вследствие нарушения свертываемости крови. Данной группе пациенток рекомендуется эмпирическое лечение, а также проведение диагностики путем определения специфических антител IgM и ПЦР при наличии лихорадки и повышения уровня печеночных трансаминаз по данным биохимического исследования крови [19].

Лечение беременных женщин с первичным генитальным герпесом или его рецидивом проводится с помощью ацикловира или валацикловира в рекомендуемых дозах [22, 23]. Поскольку ацикловир и валацикловир официально не одобрены для лечения беременных, пациенты должны быть проинформированы о возможных побочных эффектах. Рандомизированные исследования показали, что терапия ацикловиром и валацикловиром с 36-й недели беременности до родов значительно снижает частоту клинических проявлений и интенсивность выделения вируса во время родов, тем самым уменьшая потребность в кесаревом сечении и, вероятно, риск вертикальной передачи [22].

Если генитальный герпес возникает в первом или втором триместрах беременности, то рекомендуется проводить вирусологическое исследование с 32 недели гестации. Если два исследования отрицательны и нет признаков активной герпетической инфекции на гениталиях, то возможно проведение родоразрешения естественным путем [12, 17]. Женщинам, у которых за несколько недель до предполагаемой даты родов был эпизод рецидивирующего генитального герпеса, рекомендуется проведение терапии ацикловиром или валацикловиром в течение последних 4 недель гестации, а также вирусологическое исследование мочевого влагалищных выделений с 36-й недели беременности. В случае отсутствия клинических проявлений и положительных результатов тестов на обнаружение вируса выполняется плановое кесарево сечение [1, 18].

Всем пациенткам с рецидивирующей герпетической инфекцией на этапе планирования беременности рекомендуется проведение комплексной прегравидарной подготовки [24, 25]. В исследовании показано, что применение рекомбинантного человеческого интерферона, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиоксидантов снижает частоту развития тяжелых форм гестозов, тромбофилии, антифосфолипидного синдрома, фетоплацентарной недостаточности, преждевременного разрыва плодных оболочек и угрозы прерывания беременности [26].

### Заключение

Таким образом, исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод, что герпес-вирусная инфекция представляет собой актуальную проблему в работе врача акушера-гинеколога. На фоне инфицирования HSV повышается частота развития различных осложнений течения периода гестации и родов, а также формирования пороков развития плода. Необходимо проводить своевременную диагностику и лечение данной группы пациенток не только во время беременности, но и на этапе планирования путем прегравидарной подготовки, что позволит улучшить прогноз для матери и ребенка.

### Список литературы

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
2. Baker D.A. Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2007. № 20. P. 73–76.
3. Сиразитдинова В.Ф., Дмитриев Г.А., Маннанов А.М. Герпес-вирусная инфекция у детей // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012. № 6. С. 10–15.
4. Patton M.E., Bernstein K., Liu G., Zaidi A., Markowitz L.E. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Nonpregnant Women in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 67. № 10. P. 1535.
5. Paz-Bailey G., Ramaswamy M., Hawkes S.J., Geretti A.M. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sexually Transmitted Infections*. 2007. Vol. 83. P. 16–22.
6. Генитальный герпес. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2016. 23 с.
7. Kularatne R.S., Muller E.E., Maseko D.V., Kufachakezha T., Lewis D.A. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007–2015. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 4. P. e0194125.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 5. С. 96–101.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Основные принципы ведения пациенток с генитальным герпесом // *Гинекология*. 2019. № 1. С. 80–85.

10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия // Гинекология. 2017. Т. 19, № 5. С. 20–25.
11. 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. С. 124.
12. 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. 655–663.
13. Fa F., Laup L., Mandelbrot L., Sibiude J., Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: a literature review. *Prenatal Diagnosis*. 2019. Vol. 40. № 4. P. 408–414.
14. Magawa S., Tanaka H., Furuhashi F., Maki S., Nii M., Toriyabe K., Ikeda T. A literature review of herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018. Vol. 33. № 10. P. 1774–1779.
15. Sauerbrei A. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016. Vol. 76, № 12. P. 1310–1317.
16. Wagenlehner F.M., Brockmeyer N.H., Discher T., Friese K., Wichelhaus T.A. The presentation, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016. Vol. 113. P. 11–23.
17. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы // Гинекология. 2018. 20 № 2. С. 67–73.
18. Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р., Шахзадов В.В., Корсунская И.М. Особенности генитального герпеса у женщин // Гинекология. 2018. № 4. С. 55–59.
19. McCormack A.L., Rabie N., Whittemore B., Murphy T., Sittler C., Magann E. HSV Hepatitis in Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2019. Vol. 74. № 2. P. 93–98.
20. Faure-Bardon V., Magny J.F., Parodi M., Couderc S., Garcia P., Maillotte A.-M., Benard M., Piquier D., Astruc D., Patural H., Pladys P., Parat S., Guillois B., Garenne A., Busières L., Guillemot T., Stirnemann J., Ghout I., Ville Y., Lereuz-Ville V. Sequelae of congenital cytomegalovirus (cCMV) following maternal primary infection are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Vol. 69. № 9. P. 1526–1532.
21. Kieffer F., Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013. Vol. 112. P. 1099–1101.
22. 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.
23. Орлов Е.В., Котельникова Е.В., Васильев-Ступальский Е.А., Мударисов Р.М., Певзнер Н.Ю. Генитальный герпес: эффективность противовирусной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2015. № 3. С. 40–45.
24. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: «Медицинская книга», 2020. 320 с.
25. Петров Ю.А., Березовская К.Е., Купина А.Д. Принципы соблюдения прегравидарной подготовки как метода перспективной медицины // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2019. Т. 21. № 5. С. 17–22.
26. Коробкова Е.А., Карпушин Д.И. Прегравидарная подготовка женщин с герпесвирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. 2020. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/PREGRAVIDARNAYA-PODGOTOVKA-JENSHIN-S-GERPEVIRUSNOI-INFYEKTSIEI.html> (дата обращения: 12.06.2020).