

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

ШУШАКОВА ЕКАТЕРИНА КОНСТАНТИНОВНА

**Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у семейных пар
с нарушениями репродуктивной функции: обоснование подходов к
ведению пациентов**

3.1.22. Инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Руженцова Т. А.**

Москва

2023

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Классификация и распространённость инфекций, вызванных ВПГ 1,2, у мужчин и женщин	16
1.2. Клинические проявления генитального инфицирования ВПГ 1,2 у мужчин и женщин	19
1.3 Методы диагностики инфекции урогенитального тракта, вызванной ВПГ 1,2, у мужчин и женщин.....	23
1.4. Принципы ведения пациентов с урогенитальной инфекцией, вызванной ВПГ-1,2	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика исследуемых групп.....	28
2.2. Методы исследования	32
2.3. Статистические методы	41
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ.....	45
3.1 Частота выявления симптомов и лабораторных маркеров герпетической инфекции у женщин из инфертильных семейных пар .	43
3.2 Частота выявления симптомов и лабораторных маркеров герпетической инфекции у мужчин из инфертильных семейных пар .	46
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ.....	53

4.1 Особенности клинических, лабораторных и ультразвуковых проявлений активной герпетической инфекции у женщин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции	53
4.2 Особенности клинических и лабораторных проявлений активной герпетической инфекции у мужчин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции	76
4.3. Результаты сопоставления данных обследования в семейных парах	91
ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЯ ХРОМОСОМНОГО АППАРАТА У ХОРИОНОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВПГ 1,2, ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ИЗ СЕМЕЙНЫХ ПАР С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В АНАМНЕЗЕ	96
ГЛАВА 6. ТЕРАПИЯ ПРИ АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВПГ 1,2, НАПРАВЛЕННАЯ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ	100
6.1. Оценка эффективности противовирусных препаратов	100
6.2 Обоснование алгоритма терапевтической тактики при герпесвирусной инфекции у семейных пар с нарушением репродуктивной функции	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1, ВПГ 2) – один из самых распространенных вирусов в человеческой популяции. По оценкам ВОЗ, во всем мире среди населения в возрасте до 50 лет число инфицированных ВПГ 1 составляет около 3,7 миллиардов человек, а ВПГ 2 - 491 миллион человек. Смертность от герпетических энцефалитов и диссеминированных форм болезни составляет 15,8%, занимая второе место после гриппа (35,8%) в общей структуре смертности от инфекционных заболеваний [77, 160].

При эпидемиологических исследованиях антитела к ВПГ 1 и ВПГ 2 обнаруживаются у 70 - 90% населения, а в некоторых популяциях эти цифры еще выше [11, 70, 81, 87, 104]. При герпетической инфекции манифестные клинические формы заболевания развиваются в 10 - 15% случаев, малосимптомные формы - в 10%, бессимптомная секреция вируса регистрируется - в 5%. Лица без эпизодов герпеса в анамнезе составляют 70% [81].

Единожды попав в организм, вирус остается в нем пожизненно в латентном или персистирующем состоянии, претерпевая реактивацию в благоприятных условиях. Формируется хроническая скрытая, рецидивирующая или прогрессирующая инфекция, которая может влиять на качество жизни, а также может стать причиной временной нетрудоспособности, инвалидности или смерти [5, 47, 86, 92, 96].

В России число пациентов с хроническими формами герпетической инфекции, включая генитальные формы заболевания, в настоящее время приближается к 20 млн. человек [47, 81].

Генитальный герпес занимает 2-ое место после папилломавирусной инфекции, среди вирусных инфекций, передающихся половым путем [94, 106]. В России число лиц, имеющих генитальный герпес, составляет около 8

миллионов человек. Около трети женщин детородного возраста инфицированы ВПГ 2 [12, 47, 81].

По данным статистики, частота зарегистрированных случаев генитального герпеса в Европейских странах значительно выше (80 человек на 100 тыс. населения), чем в России (5,3 случаев на 100 тыс. населения). Это связано, по всей видимости, с бессимптомным течением заболевания, самолечением и недостаточной информированностью населения о возможных неблагоприятных последствиях при неправильном лечении или его отсутствии [76, 77, 117, 147]. Самый высокий уровень заболеваемости регистрируется среди женщин раннего репродуктивного возраста, что имеет медицинскую и социальную значимость [24, 25].

Известно, что ВПГ 1, 2 оказывает особое влияние на репродуктивную функцию. По результатам исследований подтверждено, что герпетическая инфекция вызывает различные воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов у женщин. Среди них – вагиниты, цервициты, эндометриты, поражение фаллопиевых труб. У женщин с бесплодием комплексная лабораторная диагностика в 74,63% случаев выявила единственный этиологический фактор, среди которых ВПГ 1-го, 2-го типа был выявлен в 46,03%, а цитомегаловирус (ЦМВ) – в 28,60% случаев [39, 50, 75, 149]. Уточнение с помощью дополнительных обследований привело к выводу о том, что трубно-перитонеальное бесплодие у этих пациенток было сформировано в результате хронической герпетической инфекции, а также развитие внематочной беременности при поражении маточных труб вирусом простого герпеса [78], что является жизнеугрожающим состоянием. Вследствие особенностей ВПГ при генитальном инфицировании выделение вируса наблюдают во всех органах репродуктивной системы, иннервируемых пудендальным нервом [101].

Рассматриваются различные механизмы действия ВПГ, приводящие к бесплодию. Одним из них является изменение вязкости слизи цервикального канала, что без влияния других факторов уже может приводить к

цервикальному бесплодию [154]. В то же время лабораторные обследования женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) подтвердили наличие инфекции, в том числе ВПГ 1-го типа в ооцитах [75].

В научных работах была показана гибель эмбриона при контакте с инфицированными клетками эндометрия, обусловленная как непосредственной вирусной контаминацией эмбриона, так и опосредованной, за счет усиления цитотоксического звена иммунитета под влиянием ВПГ с последующим нарушением имплантации эмбриона [154].

Герпетическая инфекция негативно влияет на репродуктивную функцию от зачатия до рождения ребенка. В зависимости от стадии эмбриогенеза, на котором произошло инфицирование, могут произойти хромосомные патологии, бласто- и эмбриопатии, часто сопровождающиеся неразвивающейся беременностью, до поздних фетопатий с поражением различных органов и систем, вплоть до летальных исходов новорожденного ребенка [23, 75, 121, 135, 158]. Доказана негативная роль ВПГ 1,2 при формировании первичной плацентарной недостаточности, пороков развития у плода, увеличения риска самопроизвольных аборт, преждевременных родов, мертворождения [149, 153]. Данные о распространенности ВПГ 1,2 у женщин в этиологической структуре причин невынашивания беременности существенно различаются: по данным разных исследований, частота выявления составляла от 14,4% до 43,2% случаев [3, 4, 41, 110]. Очень часто инфекция, вызванная ВПГ 1,2 у беременных, протекает в латентной форме, что затрудняет своевременную диагностику. В этих случаях сохраняется вероятность проникновения вируса через плацентарный барьер и его негативное воздействие на плод.

В отечественной литературе подробно описана корреляция между присутствием ВПГ1,2 в эякуляте и бесплодием в браке, привычным невынашиванием беременности и нарушением ранних стадий эмбрионального развития [94]. В парах со спонтанным или привычным невынашиванием

беременности ВПГ 1,2 типов встречался у 70,2% мужчин [52]. Имеются отдельные сведения о высокой частоте распространения ВПГ 1-го и 2-го типов у мужчин при идиопатическом бесплодии и корреляции вирусной нагрузки со снижением основных показателей сперматогенеза [76, 77, 118].

Однако, несмотря на большое количество публикаций, посвященных негативному влиянию герпетической инфекции на репродуктивную функцию мужчин и женщин, в настоящее время отсутствуют общепринятые подходы к диагностике инфекции, вызванной ВПГ 1,2, в семейных парах, не систематизированы данные о нетипичных проявлениях с вовлечением внутренних половых органов. В большинстве случаев обследование семейных пар с нарушением репродуктивной функции ограничивается анализом биоматериала, полученного путём соскоба из урогенитального тракта, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ВПГ 1,2 и исследованием сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления специфических иммуноглобулинов G и M к ВПГ 1,2. Данные исследования не всегда дают возможность вовремя выявить активацию и установить герпетическую инфекцию, а также назначить специфическое лечение, что ведет к поискам других причин нарушения фертильности, проведения необоснованных инвазивных процедур, включая ЭКО, при котором ВПГ 1,2 является существенным препятствием для наступления и вынашивания беременности. Клиническая и лабораторная диагностика герпетической инфекции репродуктивной системы нуждается в пересмотре, требуется разработка новых подходов к обследованию и ведению семейных пар.

На сегодняшний день отсутствуют данные о механизмах повреждения плода при генитальном герпесе, выявляемом у семейных пар, при неблагоприятных исходах беременности. Нет разработанных алгоритмов, направленных на лечение репродуктивных нарушений, а также профилактику хромосомных болезней у будущего потомства в этих семейных парах. Нет

данных о группах риска по невынашиванию беременности при нарушении репродуктивной функции, связанной с генитальным герпесом в анамнезе.

Таким образом, в настоящее время актуально проведение новых исследований, направленных на изучение влияния герпетической инфекции на репродуктивную функцию семейных пар и разработку подходов к ведению этих нарушений.

Степень разработанности темы

К настоящему времени описана корреляция между присутствием ВПГ 1,2 в эякуляте и бесплодием в браке, невынашиванием беременности и нарушением ранних стадий эмбрионального развития исследователями А.А. Куш, В.А. Науменко, Р.Р. Климовой, Ю.А. Тюленевым [39, 52, 74]. Есть отдельные сведения о высокой частоте распространения ВПГ 1,2 у мужчин при идиопатическом бесплодии и корреляции со снижением показателей спермы [29]. Проведено изучение лабораторных животных при экспериментальном интравагинальном заражении вирусом простого герпеса, с подтверждением инфицирования и поражением всех клеток яичников, включая фолликулярные клетки, синтезирующие эстрогены и прогестерон, восходящим путем [2].

В медицинской литературе присутствует большое количество публикаций о типичных проявлениях генитального герпеса на половых органах [24], но это далеко не отражает полную картину, развивающуюся при инфицировании ВПГ 1,2 в семейных парах с нарушениями репродуктивной функции. Достаточно полно описаны подходы к диагностике с помощью ИФА для выявления антител Ig M и G к ВПГ 1,2 [20, 44], но они не дают сведений о локализации и выраженности процесса, не обосновывают дифференцированных подходов к терапии в зависимости от обнаруженных отклонений. Рутинный метод ПЦР для выявления ВПГ 1,2 при отсутствии явных герпетических высыпаний оказывается нередко неэффективным для диагностики, поскольку в настоящее время имеются изоляты ВПГ 1,2 с

заменами нуклеотидов в участке связывания праймеров, что становится причиной отрицательного результата анализа [148].

На сегодняшний день в доступных публикациях отсутствуют исследования о распространенности и значимости маркеров инфицирования ВПГ 1,2 в семейных парах с нарушением репродуктивной функции. Не описана клиническая картина герпетической инфекции, вызывающая нарушение репродуктивной функции в семейных парах. Семейные пары с бесплодием обследуются скрининговым методом ПЦР для выявления ВПГ 1,2 в соскобах со слизистой оболочки урогенитального тракта и методом ИФА для выявления типоспецифических антител. Однако, эти исследования не всегда способны выявить данную инфекцию и подтвердить наличие вирусов в урогенитальном тракте. Не изучены механизмы повреждений плода при инфицировании генитальным герпесом в семейных парах.

Цель исследования

Обоснование тактики диагностики и терапии при инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типов, у инфертильных семейных пар.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления различных клинических и лабораторных маркеров инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типов, у инфертильных семейных пар;
2. Выявить клинико-лабораторные особенности инфекции, вызванной ВПГ 1,2, у женщин и мужчин в семейных парах, имеющих нарушения репродуктивной функции;
3. Выявить особенности хромосомных аномалий хорионов, инфицированных ВПГ 1,2 типов, при неразвивающейся беременности;
4. Разработать алгоритм диагностики и терапии для семейных пар с инфекцией, вызванной ВПГ 1,2 типов, сопровождающейся нарушением репродуктивной функции.

Научная новизна

Получены ранее неизвестные данные о высокой частоте обнаружения различных маркеров активной инфекции ВПГ-1,2 типов у женщин и мужчин из семейных пар с нарушениями репродуктивной функции.

Определена значимость типичных и атипичных клинических симптомов и лабораторных данных, подтверждающих активность ВПГ-1,2 типов в семейных парах с нарушениями репродуктивной функции.

Впервые показано негативное влияние ВПГ-1,2 типов на хромосомный аппарат хориона при неразвивающейся беременности с преимущественным формированием трисомии по 22 хромосоме.

Доказана значимость выявления и контроля активности ВПГ 1,2 типов для назначения этиотропной терапии обоим половым партнерам при планировании и ведении беременности для рождения здорового ребенка.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные новые сведения о частоте, клинических и лабораторных особенностях активной герпетической инфекции у обоих половых партнеров из инфертильных семейных пар, влиянии на хромосомный аппарат хориона, существенно дополняют знания о спектре проявлений, вызванных ВПГ-1,2 типов.

2. Определены показания для дополнительного обследования на присутствие и активность ВПГ-1,2 типов у мужчин и женщин из инфертильных семейных пар, что позволит проводить своевременную противовирусную терапию.

3. Выявлены особенности клинических симптомов и лабораторных показателей активной герпетической инфекции у партнеров в инфертильных семейных парах, позволяющих своевременно проводить дополнительные обследования и контролировать эффективность проводимой терапии.

4. Разработанный на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных показателей алгоритм диагностики и терапии активной герпетической инфекции в инфертильных семейных парах позволяет предотвращать инфицирование хориона, позволяет сохранить беременность и способствует рождению здорового ребенка.

Методология и методы исследования

Методологическая основа работы спланирована согласно поставленной цели и состоит из последовательных этапов, которые включают в себя отбор пациентов с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также аналитических подходов для решения поставленных задач. Исследование выполнено по принципу сплошного скрининга с последующим формированием сравниваемых групп. Исследование является контролируемым, динамическим, проспективным. Для оценки результатов исследования применены методы статистического анализа. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Активная аногенитальная герпетическая инфекция выявляется у 54% инфертильных семейных пар. Клинические симптомы сопровождаются повышением специфических антител IgA у 90,5% женщин и у 41% мужчин, реже – повышением антител IgM и / или обнаружением ДНК методом ПЦР.

2. Активная аногенитальная герпетическая инфекция среди инфертильных пар у женщин чаще проявляется в атипичной форме (51,6%), а у мужчин – в субклинической форме (45,3%). Для активной аногенитальной герпетической инфекции характерен лимфоцитоз, а у мужчин - и изменения в спермограмме по типу тератозооспермии (96,8%).

3. Вирус простого герпеса, инфицируя хорион, может стать причиной прекращения развития беременности, что в 64% случаев сопровождается хромосомными аномалиями, чаще (в 53%) – развитием изолированной трисомии по 22-й хромосоме.

4. Назначение этиотропной терапии при активной аногенитальной герпетической инфекции у семейных пар в течение до 12 месяцев мужчинам и женщинам - до наступления беременности, но не менее 1 месяца, снижает частоту выделения вируса, способствует купированию клинико-лабораторных проявлений инфекции, наступлению беременности и рождению здорового ребенка.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования нашли применение в работе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, а также внедрены в работу врачей поликлинического звена Городского центра медицинских исследований (г. Москва) и в программу образовательного центра для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

Личное участие автора в получении результатов

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по выбранной теме, сформулированы цели и задачи исследования, установлена степень ее актуальности и разработанности. Автор участвовала во всех этапах исследования: создания и разработки дизайна, формирования выборки групп наблюдения, собирала анамнез, проводила первичный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, назначение терапии, и вела всех включенных в исследование семейных пар с нарушением репродуктивной функции как с установленной герпетической инфекцией, вызванной вирусом

простого герпеса 1 и 2 типов, так и семейных пар с нарушением репродуктивной функции без инфекции вызванной вирусом простого герпеса. Автором выполнен анализ, интерпретация и статистическая обработка данных. На основе полученных результатов автор самостоятельно обосновала и сформулировала выводы и практические рекомендации и определила перспективы дальнейшей разработки темы.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности полученных результатов основывается на использовании принципов доказательной медицины, репрезентативной выборки пациентов, а также на том, что объёмы проведенных исследований и наблюдений соответствуют поставленным задачам. В работе были использованы адекватные поставленным задачам статистические методы. Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации логически обоснованы и аргументированы анализом полученных данных.

Полученные результаты представлены в виде статей, тезисов, докладов на конференциях и конгрессах, внедрения в практику работы врачей инфекционистов, урологов, андрологов, гинекологов, дерматовенерологов и генетиков. Основные положения работы были доложены и обсуждены в рамках: Конгресса «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2021» (28–29 апреля 2021 г., Москва), Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные вопросы, достижения и инновационные подходы в охране здоровья населения» (25 июня 2021 г., Самарканд), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфектологии, эпидемиологии, микробиологии и медицинской паразитологии» (22-23 сентября 2021 г., Андижан), Первого всероссийского междисциплинарного конгресса по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (1-4 декабря 2022 г., Москва), 9-го Конгресса с международным участием «Контроль и

профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (25-26 ноября 2021 г.), XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (28–30 марта 2022 г, Москва), Конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022» (27–28 апреля 2022 г, Москва), VIII Межведомственной Научно-Практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (19-20 мая 2022 г., Москва).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых респираторных инфекций.

Публикации

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 141 странице печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 160 источников, из них 84 отечественных и 76 зарубежных

авторов. Работа проиллюстрирована 28 таблицами, 16 рисунками и содержит 2 клинических примера.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Классификация и распространённость инфекций, вызванных ВПГ 1,2, у мужчин и женщин

Каждый врач в своей повседневной работе сталкивается с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae*. В настоящее время насчитывается около 200 видов герпес-вирусов, инфицирующих различные виды позвоночных и беспозвоночных животных, среди них у человека зарегистрированы 8 вирусов герпес-группы, поделенных на 3 подсемейства, в зависимости от типов клеток, которые они поражают: *Alpha-herpesvirinae*, *Beta-herpesvirinae* и *Gamma-herpesvirinae* [10, 14, 18, 25, 42, 43, 45, 63, 66, 89, 113].

К *Alpha-herpesvirinae* относится ВПГ-1,2 и вирус Варицелла-Зостер (ВГЧ-3). Это подсемейство вирусов характеризуется быстрой репликацией и выраженным цитопатическим действием на различные клетки. Вирусы способны сохраняться в латентной форме преимущественно в нервных ганглиях [25].

Подсемейство *Beta-herpesvirina* оказывает негативное воздействие на клетки, которое приводит к увеличению размеров клеток (цитомегалия), а также вызывает иммуносупрессию. К ним относятся цитомегаловирус (ВГЧ-5), ВГЧ-6, ВГЧ-7 [43, 47].

Gamma-herpesvirina обладают тропизмом к Т- и В- лимфоцитам, в которых они длительно персистируют, способны трансформировать клетки приводят к саркомам, лимфомам. В это подсемейство входит вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, ВГЧ-4) и вирус герпеса 8 типа (ВГЧ-8) [10, 18, 25, 89].

Широкое распространение герпесвирусов в человеческой популяции, вызывает большую проблему для всей системы здравоохранения, поскольку они способны поражать все органы и системы организма человека [114, 120, 136, 142]. Принято считать, что к 20 годам жизни почти все люди инфицированы одним или несколькими типами вируса герпеса человека [43, 63]. Точная численность инфицированного населения России, а в прочем и

населения всего земного шара до конца не известна. Одна из основных причин, которая связана с неточностью статистических данных, кроется в особенностях течения инфекции.

Эпидемиологический надзор регистрирует пациентов с манифестными формами инфекций, а длительное латентное течение инфекции не позволяет своевременно заподозрить и выявить инфицирование каким-либо вариантом из вирусов группы герпеса [24, 43, 47, 116]. Проведенные исследования и анализ клинических проявлений заболеваний, вызываемых ВПГ-1,2 показывает, что распространенность ВПГ-1,2 в популяции нужно оценивать по двум показателям: по инфицированности и заболеваемости [80]. Инфицированность, согласно современным представлениям, определяется по выявлению среди всего населения или отдельных групп антител к ВПГ-1,2 у лиц, подвергшихся обследованию. Заболеваемость оценивается по числу лиц, имеющих те или другие клинические проявления. У взрослого населения частота выявления антител к ВПГ-1,2 варьирует в диапазоне 80-90% в зависимости от различных особенностей (территориальных, возрастных, преморбидных и других) обследованных групп населения [17, 47, 155]. Частота заражения ВПГ-2, значительно ниже, чем ВПГ-1, поскольку ВПГ-2 передается, преимущественно, половым путем [97, 98, 126]. По результатам одного из исследований, которое было проведено в России, доля серопозитивных к ВПГ-1 лиц, в зависимости от региона, составляет от 72 до 94%, а к ВПГ-2 антитела были обнаружены у 7,6 - 49% населения [45]. Эта работа показала, что самый большой процент населения, имеющего антитела к ВПГ-2, зарегистрирован в Самаре [45]. Частота бессимптомного носительства в популяции ВПГ-2 составляет около 8%. По данным ряда авторов, в среднем, у 20% беременных (а для России этот показатель составляет 35%) выявляют антитела к ВПГ-2, при этом в анамнезе никаких симптомов герпетической инфекции в большинстве случаев не отмечается [47].

По данным ВОЗ, герпетическая инфекция занимает третье место среди инфекций, передаваемых половым путем, после гонореи и негенококкового уретрита [47, 160].

На территории России и стран СНГ ежегодно инфицируются около 20 млн. человек различными формами герпетической инфекции. С 1994 по 2001 гг. заболеваемость простым герпесом выросла в 2,6 раз, при этом основной группой риска являются женщины репродуктивного возраста, заболеваемость которых составляет 135,7 случая на 100 тыс. населения [47, 66].

Восприимчивость к ВПГ у населения земного шара всеобщая, независимо от пола и возраста [102, 111, 123, 157]. Перекрестный иммунитет между ВПГ-1 и ВПГ-2 не формируется, из этого следует, что можно заразиться обоими типами с последующей пожизненной персистенцией. Считается, что только дети от серопозитивных матерей в течение первых 3 месяцев защищены от заражения этим вирусом [14]. Активизация вируса может быть связана со снижением иммунной резистентности в связи с различными неблагоприятными факторами [152].

Частота встречаемости субклинических форм ВПГ у мужчин, обследованных на инфекции, передаваемые половым путём (ИППП), при анализе отделяемого из уретры (мазков) и эякулята методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) составила 27% [19]. ВПГ способен инфицировать половые клетки, вмешиваться в сперматогенез нарушая при этом генетический аппарат, не исключена вероятность встраивания нуклеиновой кислоты вируса в генетический материал. Исследования показали, что такие пациенты, как правило, не имеют клинических проявлений, но при этом являются источником заражения половых партнеров [6, 9, 25, 62, 159]. При изучении эякулята культуральным методом ВПГ удалось выявить у 10% фертильных мужчин и 40% инфертильных.

Таким образом, распространенность инфицирования ВПГ-1,2 очень высока. Однако, клинические симптомы развиваются не всегда, что

представляет дополнительную возможность для дальнейшей передачи инфекции.

1.2. Клинические проявления генитального инфицирования ВПГ 1,2 у мужчин и женщин

В большинстве случаев первичное инфицирование вирусом простого герпеса протекает бессимптомно [25, 47, 56, 116]. После этого, как показывают многочисленные наблюдения и исследования, сохраняется пожизненное латентное носительство вируса или рецидивирующая форма генитального герпеса [56, 130].

Бессимптомное и субклиническое выделение вируса у инфицированных лиц отмечается в 50% - 90% случаев [90, 150]. В пользу этого вывода имеются данные говорящие о том, что в 60-80% случаев именно с атипичными или бессимптомными формами течения ВПГ-инфекции дети рождаются с неонатальным герпесом [27, 95, 133, 135].

При проявлениях клинической симптоматики типичные пузырьковые высыпания на половых органах возникают после 1–10 дней инкубационного периода. Как правило, эпизод острой первичной инфекции отличается от последующих более длительным (до 3 недель) течением и выраженными клиническими симптомами с большей площадью высыпаний и подъёмом температуры тела до субфебрильных цифр [100, 145, 156].

Вероятность формирования рецидивирующей формы зависит от типа ВПГ: при инфицировании ВПГ-1 рецидив в течение года регистрируется в 25% случаев, а при инфекции, вызванной ВПГ-2 - у 89%.

Клинически выделяют типичную (с наличием пузырьковых высыпаний), атипичную (с другими проявлениями) и субклиническую (малосимптомную, стертую) формы [24, 47].

У мужчин, как правило, пузырьки расположены в области наружного и внутреннего листков крайней плоти, венечной борозды, ладьевидной ямки.

Реже сыпь визуализируется на головке и теле полового члена, коже в области мошонки.

Типичная форма инфекции, вызванной ВПГ-1,2, характеризуется классической динамикой поражений: вначале видна эритема, затем на этом фоне появляются везикулы. После самопроизвольного вскрытия пузырьков остаются эрозивно–язвенные элементы, затем на месте образуются корочки. В месте высыпаний, как правило, ощущаются зуд, жжение или болезненность, которые могут проявляться в разной степени выраженности и чередоваться [124, 156]. Очаги поражения обычно локализованы, иногда поверхность с сыпью значительна. В период высыпаний нередко наблюдается ухудшение самочувствия пациента, появляются симптомы интоксикации: головная боль, озноб, недомогание, субфебрильная температура, могут увеличиваться и становиться болезненными паховые лимфатические узлы.

Атипичные формы инфекции, обусловленной ВПГ, проявляются изменением типичного чередования изменений и / или необычной локализацией поражения.

При атипичных формах преобладает одна из стадий развития воспалительного процесса в очаге, например, эритема, или только отёк. Иногда наблюдаются очаги некроза, геморрагии, язвы, буллы, трещины [100].

Субклиническая форма выявляется преимущественно при вирусологическом обследовании партнеров с нарушением фертильности [21, 40, 48, 55, 59]. У мужчин отмечаются выраженные изменения в спермограмме [22].

В патологический процесс нередко вовлекаются нижний отдел мочеиспускательного канала, слизистая оболочка ануса и прямой кишки, что может происходить вторично, вслед за возникновением герпеса наружных гениталий. Возможна и различная изолированная локализация. Выделяют герпес нижнего отдела уrogenитального тракта, анальной области и ампулы прямой кишки.

Герпес уретры чаще проявляется затяжным, с низкой эффективностью лечения рецидивирующим циститом. Нередко цистит сопровождается простатитом, может протекать и изолированно [71].

Больные жалуются на жжение, ощущение жара, гиперестезий по ходу уретры в состоянии покоя и при мочеиспускании, режями в начале мочеиспускания. При обследовании определяется гиперемия и отечность губок уретры, скудное слизистое отделяемое из наружного отверстия уретры. Герпетические очаги представлены мелкими единичными или сливающимися эрозиями.

Герпес мочевого пузыря проявляется симптомами цистита с болями, преимущественно, в конце мочеиспускания, дизурией, гематурией.

Герпес анальной области и прямой кишки проявляется, как правило, рецидивирующими трещинами [151]. При поражении сфинктера и слизистой оболочки ампулы прямой кишки беспокоят зуд, чувство жжения и болезненность в очаге поражения. При осмотре видны мелкие эрозии в виде поверхностных трещин с фиксированной локализацией, кровоточащие при дефекации. Появление высыпаний может сопровождаться резкими распирающими болями в области сигмы, метеоризмом и тенезмами, что является симптомами раздражения тазового нервного сплетения.

При субклинической форме герпеса внутренних половых органов, как правило, жалобы отсутствуют, а при обследовании симптомы воспаления не выявляются. При динамическом лабораторном исследовании мазков отделяемого уретры в секрете простаты периодически выявляется повышенное количество лейкоцитов (до 30–40 и выше в поле зрения), свидетельствующее о наличии воспалительного процесса [36].

Другой локализацией поражения может быть предстательная железа. Герпетический простатит диагностируется очень редко, в то время как распространенность его неизвестна, а низкая частота выявления может быть обусловлена отсутствием соответствующего стандарта диагностики. У пациентов отмечаются нарушения репродуктивной функции, боли в области

малого таза с иррадиацией в наружные половые органы, промежность, поясницу, дизурия [36]. При ультразвуковом исследовании предстательной железы в области парауретральных зон простаты определяются гиперэхогенные фиброзные очаги размером 3–9 мм.

Влияние герпесвирусной инфекции на репродуктивную функцию и развитие бесплодия у женщин обсуждается многими исследователями [8, 58, 65, 73, 127]. В исследованиях была выявлена достоверная связь между наличием ВПГ в менструальной крови и бесплодием у женщин. В мазках у бесплодных женщин чаще обнаруживали ВПГ, чем у фертильных женщин [93, 119]. В абортивном материале в клетках хориона и эндометрии ВПГ выявлялся с частотой, превышающей 30% [8, 13]. На современном этапе в науке накапливаются экспериментальные данные о влиянии ВПГ на эффективность оплодотворения, дробления и имплантации, которые можно получить при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [23, 49, 65, 80].

ВПГ-инфекция, является хронической инфекцией, которая активизирует стрессовые реакции в клетках, запуская синтез белков теплового шока, а учитывая, что эти гены и так экспрессируются в процессе оогенеза, сперматогенеза и в клетках децидуальной оболочки, происходит иммунная сенсibilизация к белкам теплового шока, это ведет к нарушению имплантации и развития эмбриона. Описанный механизм указывает на опосредованное негативное влияние герпетической инфекции на развитие и вынашивание беременности [99, 115, 132, 143].

Ещё сравнительно недавно, полагали, что только клинически выраженные формы генитального герпеса представляют серьезную угрозу для здоровья беременной женщины и ее ребенка [103, 105, 112, 129]. В настоящее время известно, что бессимптомные и атипичные формы ВПГ-инфекции у беременной женщины не защищают ребенка от передачи вируса в момент прохождения родовых путей, а отсутствие клинических проявлений не позволяет своевременно диагностировать и провести родоразрешение путем кесарева сечения [79, 109].

Таким образом, многообразие клинических проявлений простого герпеса, наличие атипичных, субклинической и бессимптомной форм болезни, вовлечение в инфекционный процесс многих систем организма нередко затрудняют диагностику этого заболевания, что требует проведения дальнейших исследований для разработки диагностических алгоритмов для разных групп пациентов.

1.3 Методы диагностики инфекции урогенитального тракта, вызванной ВПГ 1,2, у мужчин и женщин

Диагноз генитального герпеса при типичных клинических проявлениях ставится по результатам осмотра пациента. При атипичных формах это сделать значительно сложнее. Нужно учитывать и данные анамнеза, и осмотра, и лабораторной диагностики [91].

Предположить герпетическую природу поражения урогенитального тракта позволяют жалобы на зуд, жжение, скудные слизистые выделения из уретры, сукровичные выделения из ануса, боли в области промежности. По имеющимся опубликованным данным, указать на вероятность ВПГ-1,2 могут рецидивы симптоматики, отсутствие результата от проводимой антибиотикотерапии, склонность к ОРВИ, боязнь сквозняков, эпизоды слабости, субфебрильной температуры тела, депрессивные состояния.

При лабораторной диагностике следует учитывать, что ВПГ-1,2 нередко присутствует в ассоциации с другими микроорганизмами: стрепто- и стафилококками, хламидиями, грибковой флорой, возможно сочетание с гонококком, бледной трепонемой, ВИЧ и другими возбудителями [15, 21, 69].

Имеющиеся методы лабораторной диагностики делятся на две группы:

1. Выделение и идентификация ВПГ-1,2 в культуре клеток или выявление антигена в инфицированном материале при цитологическом, иммунофлюоресцентном, иммуногистохимическом или молекулярно-генетическом (полимеразной цепной реакции) методами [21, 40, 46, 67, 107].

2. Выявление специфических антител IgG, IgM и IgA в сыворотке крови [60, 84, 137].

Частота выделения ВПГ-1,2, по данным разных исследований, существенно различается. Так, в одном из исследований при обследовании более чем 200 больных с установленным по симптоматике диагнозом генитального герпеса, ВПГ-1,2 был выделен из биоматериала уретры в 22% случаев, в соке предстательной железы – в 23%, в сперме – в 15%, в моче – в 26%. При этом вирус мог быть выделен лишь в 1–2 из 3–4 проб, полученных от одного и того же больного в одно и то же время. Поэтому для снижения числа ложноотрицательных результатов было рекомендовано исследовать максимальное число проб для каждого пациента. Отрицательный результат однократного исследования любым методом не может исключить полностью диагноз генитального герпеса. В связи с этим рядом авторов было рекомендовано при отрицательных результатах и сохраняющихся подозрениях на герпетическую инфекцию проводить повторные исследования биоматериала 1 раз в неделю 2–4 раза, одновременно используя разные методы [24].

Диагностическое значение при первичной герпетической инфекции имеет выявление IgM и / или увеличение в 4 раза показателя титров специфического иммуноглобулина G в парных сыворотках крови, полученных с интервалом 10–12 дней [47]. Рецидивирующий герпес обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих о постоянной антигенной стимуляции организма больного. Появление IgM у пациента, имеющего в анамнезе герпетическую инфекцию, может говорить об обострении. Однако, по некоторым данным это чаще свидетельствует об инфицировании другим подтипом вируса [25].

В настоящее время выявление характерных нуклеотидных последовательностей методом ПЦР остаётся наиболее распространенным способом обнаружения вируса в крови, в содержимом пузырьков и в биоматериале (мазках, отделяемом из уrogenитального тракта) [72]. Однако, на

результат могут влиять как ингибиторы ПЦР, содержащиеся в слизи, так и мутации вируса. В то же время при положительном результате отсутствует информация о жизнеспособности, способности к репликации с инфицированием окружающих клеток обнаруженных фрагментов генетического материала вируса.

Как показал анализ результатов исследований, на сегодняшний день культуральный метод следует считать «золотым стандартом» для определения наличия полноценного вириона, способного не только к репликации, но и к инфицированию, в том числе, и при накоплении мутаций [21, 25, 40]. Однако, из-за значительной трудоёмкости, необходимости затрат большого количества времени и высокой стоимости, этот метод в повседневной практике на сегодняшний день используется редко. В то же время одно из наиболее крупных исследований, проведенное в 2008 году среди мужчин с целью определения активности ВПГ культуральным методом, выявило наличие вируса у 27,2% обследованных при отсутствии у них каких-либо клинических проявлений [25]. Такие формы из-за бессимптомности течения герпетической инфекции представляют наибольшую опасность, как для самого мужчины, так и для его полового партнера.

Таким образом, для подтверждения и оценки динамики инфекционного процесса необходимо применение комплексного подхода и дальнейшее изучение результатов обследований в разных группах пациентов.

1.4. Принципы ведения пациентов с урогенитальной инфекцией, вызванной ВПГ 1,2

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ-1,2 из организма. Поэтому целью лечения является подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции [108, 128, 138, 156].

В настоящее время существуют два основных направления в лечении простого герпеса:

1. Противовирусная терапия, основное место в которой отводится препаратам группы ацикловира [130, 134, 146];

2. Комплексный метод лечения с применением иммунотерапии (специфической и неспецифической) в сочетании с противовирусным лечением [1, 20, 26, 38, 57, 68, 83, 122, 125, 139, 144].

Для лечения герпетической инфекции применяют синтетические индукторы интерферона (например, Полудан, тилорон), стимуляторы Т- и В-звеньев клеточного иммунитета (Тактивин, Тималин, Тимоген, Миелопид и другие), а также препараты комбинированного противовирусного и иммуномодулирующего действия (инозин пранобекс, панавир) [1, 26, 37, 51, 68, 83, 131, 139].

Специфическая иммунотерапия состоит в применении отечественной герпетической вакцины (поливалентной, тканевой, убитой). Лечебный эффект вакцины связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и специфической десенсибилизацией организма [60].

При наличии высыпаний на коже и слизистых оболочках назначают противовирусные препараты для наружного применения: Зовиракс (крем), Ацикловир-акри (мазь), Гевизош (мазь), Виру-мерц (гель), Эпиген (аэрозоль) и т.п. Разрабатываются новые схемы лечения [28].

Для полной элиминации вируса на фоне противогерпетической терапии необходимо не менее 76 дней, это максимальный срок созревания сперматозоидов, что особенно важно учитывать при планировании беременности [15, 54, 61, 64, 69, 98, 158]. Для профилактики рецидивов рекомендуются непрерывные курсы противогерпетических препаратов длительностью до 12 месяцев, а при развитии рецидивов во время беременности – короткие курсы 7-10 дней [33, 57, 85, 88, 141, 147].

Наибольшее число вопросов вызывает терапия при обнаружении активной герпетической инфекции во время беременности.

В настоящее время отсутствуют общепринятые схемы лечения в семейных парах с нарушениями репродуктивной функции на фоне инфицирования ВПГ-1,2, что требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, к настоящему моменту сохраняется много вопросов о подходах к диагностике и лечению мужчин и женщин с выявленной герпетической инфекцией, что требует проведения дополнительных исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика исследуемых групп

Исследование является контролируемым, динамическим, проспективным. Работа была выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора в 2018 – 2021 гг.

Набор пациентов осуществлялся на базе медицинского центра «Городской центр медицинских исследований» г. Москва (главный врач – Шушакова Е.К.).

Лабораторные исследования проводились на лабораторных базах: медико-биологический центр «Пастер» (ген. директор – Миронова Т.В.), ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (руководитель направления лабораторных и медицинских услуг – Тиванова Е.В.), лаборатория ООО «Диалаб+» (зав. лабораторией - Навасардян Д.Г.), лаборатория «Прогресс Лаб» (главный врач – Ершова И.Ю.), гистологическая лаборатория «Арчак» г. Казань (заведующий лабораторией - Дзамуков Р.А.).

Ультразвуковое исследование и кольпоскопию проводили в «Городском центре медицинских исследований» г. Москвы (главный врач – Шушакова Е.К.), МРТ исследования - на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, в отделении лучевой диагностики (заведующий отделением - Быченко В.Г.). Гистероскопия и лапароскопия проводились на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, в отделении инновационной онкологии и гинекологии (заведующий отделением - Хабас Г.Н.).

Для решения поставленных задач обследованы 352 пациента (176 семейных пар) в возрасте от 18 до 45 лет, из них 190 пациентов (95 семейных пар) вошли в основную группу 95 женщин и 95 мужчин с активной аногенитальной герпетической инфекцией, вызвавшей нарушение

репродуктивной функции, в группу сравнения – 161 пациент (81 семейная пара) 81 женщина и 81 мужчина без аногенитальной герпетической инфекции.

Основным обязательным критерием включения в исследование для всех семейных пар было отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции более 1 года и/или невынашивание по типу неразвивающейся беременности.

После оценки клинических симптомов и лабораторных данных семейные пары были разделены на 2 группы:

- в основную включили 95 семейных пар с активной герпетической инфекцией половых органов и мочеполового тракта (шифр А.60.0 по МКБ-10) у одного или обоих половых партнеров, сопровождающейся нарушениями репродуктивной функции;
- в группу сравнения вошла 81 семейная пара без признаков активности герпетической инфекции половых органов и мочеполового тракта у обоих половых партнеров.

Распределение пациентов по сравниваемым группам в соответствии с задачами исследования представлено в Таблице 1.

Критерии включения:

1. мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет из семейных пар, обратившиеся за медицинской помощью в профильное учреждение;
2. отсутствие беременности при регулярной половой жизни более 1 года без контрацепции;
3. невынашивание и/или неразвивающиеся беременности после отсутствия беременности в течение более 1 года в анамнезе при регулярной половой жизни без контрацепции;
4. наличие подписанного информированного согласия.

Таблица 1 - Распределение пациентов по сравниваемым группам

Задача	Пациенты, n=352 (176 семейных пар)				
	семейные пары с активной инфекцией ВПГ-1,2, n=95		семейные пары без признаков активности ВПГ-1,2, n=81		всего
	женщины n=95	мужчины n=95	женщины n=81	мужчины n=81	
1. Изучить частоту выявления различных клинических и лабораторных маркеров инфекции, вызванной ВПГ 1,2, у инфертильных семейных пар.	95	95	81	81	352
2. Выявить клинико-лабораторные особенности инфекции, вызванной ВПГ 1,2, у женщин и мужчин в инфертильных семейных парах.	95	95	81	81	352
3. Выявить особенности хромосомных аномалий хорионов, инфицированных ВПГ 1,2 типов, при неразвивающейся беременности.	18	0	10	0	28
4. Разработать алгоритм диагностики и терапии для семейных пар с инфекцией, вызванной ВПГ 1,2 типов, сопровождающейся нарушением репродуктивной функции.	95	95	0	0	190

Критерии невключения:

1. отказ от подписания информированного согласия;

2. отказ от участия в исследовании;
3. соматическая патология, препятствующая зачатию и вынашиванию беременности;
4. аномалии развития половых органов, заболевания и проведенные ранее хирургические вмешательства, исключающие возможность беременности.

В сравниваемых группах у всех пациентов проведен подробный анализ жалоб, анамнеза, клинических и лабораторных данных, а также результатов дополнительных ультразвуковых и рентгенологических исследований. Проведено наблюдение в динамике за семейными парами с нарушением репродуктивной функции в основной группе со сравнительной оценкой эффективности терапии на фоне лечения противовирусными препаратами в соответствии с Клиническими рекомендациями [30]. Оценка эффективности подобранной терапии проводилась через 1, 2, 3 месяцев от начала приёма препаратов и продолжалась до момента наступления беременности у женщин, у мужчин подобранная терапия прекращалась после завершения беременности. Во время беременности проводилось продолжение наблюдения за семейными парами до рождения ребенка, с контролем результатов лабораторной диагностики 1 раз в триместр у беременных женщин.

Оцениваемые конечные точки в исследовании: частота наступления беременности, частота рождения здорового ребенка, частота прерывания или неразвивающейся беременности в сравниваемых группах.

Дополнительные конечные точки: частота хромосомных аномалий у плодов и частота выявления ВПГ 1,2 в хорионах abortного материала при неразвивающейся беременности в обеих группах, частота рецидивов.

Таким образом, в соответствии с целью и задачами были сформированы группы семейных пар для последующего анализа результатов обследования и лечения.

2.2. Методы исследования

Методологическая основа работы была спланирована согласно поставленной цели и сформулированным задачам. Диагностика проводилась с учетом действующих на момент набора групп пациентов клинических рекомендаций №492 «Простой герпес у взрослых» от 2016 года и клинических рекомендаций №679 «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция» от 2021 года [30, 31, 82].

Исследование состояло из последовательных этапов оценки показателей состояния здоровья и репродуктивной функции для каждого пациента:

1. Сбора жалоб;
2. Изучения преморбидного фона анкетно-опросным методом: наличие перенесенных и хронических заболеваний, в том числе аллергической патологии и непереносимости препаратов в анамнезе; основные назначавшиеся препараты и кратность их курсов; гинекологический и акушерский анамнез у женщин, урологический анамнез у мужчин; социально-средовые факторы;
3. Выявление и оценка общеинфекционных симптомов (наличия утомляемости, слабости, повышения температуры тела, ознобов, потливости, снижения аппетита), и локализованных проявлений (высыпаний, трещин, гиперемии, зуда, болей в области обнаруженных изменений) герпетической инфекции;
4. Объективный осмотр с оценкой проявлений герпетической инфекции аногенитального тракта на основании Клинических рекомендаций [30];
5. Лабораторное обследование в соответствии с действующими рекомендациями: общеклинические, молекулярно-генетические (ПЦР), серологические, дополнительно - вирусологический, гистологический, иммуногистохимический, цитогенетический методы [30, 31, 40, 82];
6. Дополнительное обследование с помощью ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной томографии, при необходимости – эндоскопических методов.

В ходе комплексной лабораторной диагностики были выполнены общеклинические анализы; для уточнения этиологии и стадии инфекционного процесса - серологические исследования с определением антител классов IgG, IgM и, при наличии зарегистрированных тест-систем, IgA к возбудителям вероятных инфекций, а также молекулярно-генетические, вирусологические и бактериологические исследования; микроскопия мазков из урогенитального тракта, анализ спермограммы, исследование уровней гормонов в соответствии с рекомендациями по диагностике инфекций, передающихся половым путём и лечением бесплодия [16, 20, 30, 31, 40, 69].

Из общеклинических исследований всем пациентам были выполнены:

- клинический анализ крови (по венозной крови, взятой в вакутейнер с ЭДТА) на анализаторах Sysmex XN-2000(3) и Ves-Matic Cube 80 (производство в Японии);

- общий анализ мочи (Автоматический анализатор мочевого осадка IRIS IQ200; "Beckman Coulter", США);

- биохимический анализ крови с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, глюкозы, общего холестерина, креатинина (по венозной крови, взятой в вакутейнер с активатором свертывания и гелем) на анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (производство в США).

Иммуноферментным методом проводили анализ крови на содержание антител (количественно) IgA, IgM и IgG к ВПГ 1,2 (anti-HSV 1,2 IgA, IgM, IgG); IgA, IgM и IgG к ЦМВ инфекции (anti-CMV IgA, IgM, IgG); IgG к вирусу герпеса 6 типа (anti-HHV-VI IgG); IgM к VCA (anti-VCA IgM), IgG VCA, EA, EBNA вируса Эпштейна-Барр (anti-VCA IgG, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG) (по венозной крови, взятой в вакутейнер с активатором свертывания и гелем) Иммунохемилюминесцентный анализ, технология DiaSorin, Италия.

Молекулярно-биологические методы (полимеразной цепной реакции, ПЦР) использовали для детекции бактерий и вирусов, имеющих значение, по

данным литературы, при развитии инфекционных заболеваний урогенитального тракта.

Для исследования методом ПЦР у женщин производился соскоб из цервикального канала и влагалища у женщин стерильным одноразовым зондом. Материал помещался в пластиковую пробирку объемом 1,5 мл с 300 мкл стерильного физиологического раствора. Определяли общую бактериальную массу и количество идентифицированных *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Candida* spp., *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, а также вирусов: *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes Simplex Virus Type 1* (HSV-1), *Herpes Simplex Virus Type 2* (HSV-2) с помощью набора реагентов «Фемофлор скрин».

Набор реагентов «Фемофлор скрин» включает: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (для определения общей бактериальной массы), смесь, специфичную для лактобактерий (*Lactobacillus* spp.) и смеси, специфичные для условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Одна из пробирок содержит смесь для амплификации геномной ДНК человека (контроль взятия клинического материала - KBM), использующийся для исключения ошибок преаналитического этапа. В случае недостаточного для анализа количества биологического материала требуется повторное взятие. В наборе реагентов «Фемофлор скрин» в пробирки со смесью для амплификации добавлен внутренний контрольный образец (ВК), предназначенный для контроля прохождения полимеразной цепной реакции. В состав ДНК-зондов, использующихся для детекции продуктов амплификации фрагментов геномов определяемых микроорганизмов, включены флуоресцентные метки Fam, Rox и Cy5. В состав ДНК-зондов, использующихся для детекции продуктов амплификации внутреннего контрольного образца и контроля взятия материала, входит флуоресцентный краситель Nex. Использование нескольких флуоресцентных красителей позволяет сократить количество пробирок, поскольку появляется

возможность одновременно регистрировать результаты разных реакций амплификации, проходящих в одной пробирке. После прохождения амплификации по показателю индикаторного цикла с помощью компьютерной программы рассчитывается количество общей массы бактерий, лактобактерий и каждого из условно-патогенных микроорганизмов. Для патогенных микроорганизмов проводится качественный анализ.

В случае исследования биоценозов урогенитального тракта у женщин определяется количество микроорганизмов в транспортной среде, пропорциональное общей обсемененности соответствующего биотопа.

Аналитическая чувствительность набора для *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2* – 2 000 копий/мл. Чувствительность для других микроорганизмов составляет 10 000 копий/мл. В целом, диагностическая чувствительность набора оценивается в 98-100%, а диагностическая специфичность - 100%.

Аналогичная диагностика для мужчин проводилась с помощью набора реагентов для исследования методом ПЦР «Андрофлор скрин». Для этого производился соскоб у мужчин из уретры стерильным одноразовым зондом. Материал помещался в пластиковую пробирку объёмом 1,5 мл с 300 мкл стерильного физиологического раствора. В биоматериале определяли общую бактериальную массу и количество идентифицированных *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae spp.* + *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*.

В образцах биологического материала, не содержащих ДНК выявляемого микроорганизма, при проведении амплификации программное обеспечение для детектирующего амплификатора фиксирует отрицательный результат для специфического продукта и положительный результат для внутреннего контроля. В случае исследования микрофлоры урогенитального

тракта мужчин определяется количество микроорганизмов в транспортной среде, пропорциональное общей обсеменённости соответствующего биотопа. Аналитическая чувствительность набора для *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* – 1000 копий/мл., для других - 4000 копий/мл.

Дополнительно методом ПЦР проводили исследование на наличие ДНК ВПГ 1,2 и ЦМВ у мужчин в сперме и/или уретре; а при неразвивающейся беременности - в хорионах abortного материала. Для этого использовали наборы реагентов для выделения ДНК: «ДНК-сорб-А-М», «ДНК-сорб-В (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) и тест-системы для детекции ДНК: «АмплиСенс® HSV I, II-EPh»; "АмплиСенс® CMV- EPh" (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Амплификация проводилась с использованием термоциклера «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) при определенной температурной программе, согласно рекомендации производителя тест-систем.

Бактериологическим методом осуществляли анализ отделяемого урогенитального тракта на аэробную и анаэробную флору, грибки рода *Candida* в среду с углем Amies с идентификацией микроорганизмов методом времяпролетной МАСС-спектрометрии (MALDI-TOF) и определением чувствительности к антибиотикам и антимикотикам у мужчин и женщин в соответствии с имеющимися рекомендациями [40].

Вирусологическим методом, также с учётом имеющихся рекомендаций [40], определяли цитопатическое действие ВПГ-1,2 путём выявления характерных для этого вируса внутриклеточных включений на полном монослое клеток диплоидных фибробластов эмбриона человека (в % на 100 клеток) в течение 5 суток в отделяемом из урогенитального тракта женщин, в сперме у мужчин, в хорионах (abortном материале, полученном при неразвивающейся беременности). Для исследования использовали перевиваемую культуру клеток почек зеленой мартышки Vero и фибробластов эмбриона человека, полученную из лаборатории культур тканей ФГБУ «НИИ

вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздравсоцразвития России. Для культивирования Vero использовали среду Игла-МЕМ (ПанЭко, Москва), содержащую 10% эмбриональной телячьей сыворотки - ЭТС (HyClone, США), 2 мМ L-глутамин, 50 мкг/мл гентамицина.

Микроскопия мазков проводилась с окраской по Грамму из урогенитального тракта у мужчин и женщин.

Спермограмму с морфологией проводили по Крюгеру с использованием референсных значений, рекомендованных ВОЗ (2010 г., 5 издание). Сбор эякулята осуществлялся в стерильный контейнер после 2-5 дневного воздержания, путем мастурбации.

Исследование уровней гормонов проводили у женщин с оценкой содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, прогестерона 17-ОН, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), АМГ, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) свободного, антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) в сыворотке крови для исключения эндокринных нарушений как причин нарушения репродуктивной функции.

Гистологическое исследование биопсийного материала эндометрия проводили с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ) к рецепторам эстрадиола, прогестерона, CD 45+, CD 56+, на наличие антигенов ЦМВ, папилломавируса, аденовируса, ВПГ 1, ВПГ 2, энтеровирусов.

Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Их фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина в течение 18-24 часов, заливали в парафин по принятым стандартам. Затем готовили гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием, тщательно высушивали, депарафинировали, обезвоживали и отмывали в растворе трис-буфера при pH 7,2-7,4.

Моноклональные (МКАТ) или поликлональные (ПКАТ) антитела, используемые в исследовании, были предназначены для работы с парафиновыми срезами. Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему «UltraVision Quanto Detection Sistem» (Thermo Fisher Scientific, UK). Выбор варианта обработки депарафинированных срезов осуществляли с учетом инструкций фирмы производителя антител. Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой реакций положительного контроля, регламентированных в инструкциях фирмы-производителя, а также отрицательного контроля с нормальным мышинным иммуноглобулином на тех же самых срезах. Иммуноморфологическую оценку препарата начинали с просмотра негативного контроля: в случае отсутствия окрашивания, в том числе и фонового, и позитивной реакции с положительным контролем приступали к иммуногистохимическому анализу исследуемого материала.

С целью демаскировки и восстановления структуры антигенных детерминант на поверхности клеток, изменившихся в процессе фиксации ткани, гистологические срезы подвергали термической обработке в цитратном буферном растворе при рН 6,0 при температуре 960С в течение 20 минут. После отмывки в буфере наносили пероксидазный блок в течение 5 минут, вновь промывали в буфере, наносили на препарат МКАТ/ПКАТ в рабочих разведениях и продолжали инкубацию в течение 60 минут при температуре 370С. Антиген-реактивные клетки визуализировали с помощью 3,3-диаминобензидинаитетрахлорида в буферном растворе. Препараты докрасивали водным раствором гематоксилина Майера в течение 30 секунд. После редегидратации в спиртах препараты осветляли в 2 объемах ксилола и заключали в канадский бальзам. При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали по их коричневому окрашиванию.

(Гистологическая лаборатория «Арчак», г. Казань).

Цитологическое исследование соскоба с шейки матки (эндо- и экзоцервикс) выполняли с окраской по Папаниколау.

Цитогенетический анализ для определения кариотипа клеток ворсин хориона проводили с помощью анализа препаратов хромосом из культур клеток, полученных путём их культивирования. Проведение окраски GTG методом (обработка слабым раствором протеолитического фермента трипсина с последующим окрашиванием красителем Гимза) дифференциального окрашивания хромосом. Анализ кариотипа абортного материала, полученного при неразвивающейся беременности, осуществлялся при помощи световой микроскопии с увеличением 1000х и выведением изображений на экран компьютера. Дифференцировка хромосомного аппарата матери и хориона проводилась путём их сравнения. Оценка аномалий хромосомного аппарата будущего ребенка проводилась во всех случаях на сроке до 18 недель беременности, когда генетическую диагностику рекомендуется проводить только по ворсинам хориона [16]. Альтернативный способ – анализ генотипа при исследовании амниотической жидкости совместно с анализом пуповинной крови проводится только на сроках беременности более 18 недель, на более ранних сроках его осуществление невозможно из-за отсутствия сформированной пуповины, позволяющей провести кордоцентез [16].

Электронная микроскопия сперматозоидов (ЭМИС) проводилась с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (на аппарате JEM 1400, JEOL, Япония). При исследовании изучалась ультраструктура сперматозоидов, определялись аномалии и наличие вирусных капсидов. Вирусные капсиды простого герпеса идентифицировались по морфологическим признакам в ядре и в цитоплазматической капле инфицированных сперматозоидов, согласно методикам, представленным в литературе [7, 29, 53, 55].

Для уточнения патологии пациентам проводили **инструментальное обследование**, которое включало:

- **УЗИ** органов малого таза (у мужчин и женщин) на ультразвуковом аппарате HITACHI ALOKA F37 (производство в Японии) на базе «Городской центр медицинских исследований» (главный врач – Шушакова Е.К.);

- **кольпоскопию** с помощью аппарата «Сканер МК-300» (совместное производство Германии и Украины) на базе «Городской центр медицинских исследований» (главный врач – Шушакова Е.К.);

- **магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза** у женщин с использованием магнитно-резонансного томографа General Electric Signa 1,5T 9x и МРТ GE Signa HDxt 3.0T (производство США) на базе ФГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии Минздрава России;

- **гистероскопию и лапароскопию** у женщин на базе ФГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии Минздрава России.

Общее количество проведенных исследований представлено в Таблице 2.

Всего проведено 10345 лабораторных и 1001 инструментальных исследований (всего – 11346 исследований).

Таким образом, всем пациентам было проведено комплексное обследование с применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики в соответствии с поставленной целью и сформулированными задачами исследования.

Таблица 2 – Сведения о методах и количестве обследований у семейных пар с нарушением репродуктивной функции (число обследованных пациентов / число проведенных исследований)

Методы исследования	Основная группа (Семейные пары с активной инфекцией ВПГ-1,2), n=95		Группа сравнения (Семейные пары без проявлений активности ВПГ-1,2), n=81		Всего	
	женщины, n=95	мужчины, n=95	женщины, n=81	мужчины, n=81		
Лабораторные						
Анализ клинический	крови	95/475	95/475	81/162	81/162	352/1274

Общий анализ мочи	95/475	95/475	81/162	81/162	352/1274
Биохимический анализ	95/475	95/475	81/81	81/81	352/1112
ИФА (Ig A,M,G) к ВПГ1,2, ЦМВ, ВГ6, ВЭБ	95/760	95/760	81/567	81/567	352/2654
Микроскопия мазков с окраской по Грамму	95/285	95/285	81/162	81/162	352/894
Спермограмма	0	95/242	0	81/	176/434
ПЦР фемофлор (скрин)	95/95	0	81/81	0	176/176
Культуральный вирусологический метод ВПГ, ЦМВ	95/475	95/475	81/81	81/81	352/1112
Онкоцитология шм	95/95	0	81/81	0	176/176
Бактериальный посев жен. – мазок цервик канал, муж.- сперма	95/190	95/190	81/162	81/162	352/704
Гормоны крови	95/95	0	81/81	0	176/176
Пайпель-биопсия эндометрия (ИГХ)	18/18	0	14/14	0	32/32
ПЦР андрофлор (скрин)	0	95/95	0	81/81	176/176
Электронная микроскопия спермы	0	25/75	0	10/20	35/95
Кариотипирование хорионов	18/18	0	10/10	0	28/28
Культуральный вирусологический метод ВПГ, ЦМВ (абортного материала)	18/18	0	10/10	0	28/28
Инструментальные					
УЗИ малого таза	95/380	95/95	81/162	81/95	352/732
Кольпоскопия	59/102	0	50/84	0	109/186
МРТ малого таза	38/38	0	10/10	0	48/48
Гистероскопия	12/12	0	3/3	0	15/15
Лапароскопия	13/13	0	7/7	0	20/20

2.3. Статистические методы

В работе применялись методы статистического анализа, рекомендуемые для проведения научных исследований в области медицины, с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 23, WPS Office

Ехе1. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Хи квадрат, точного критерия Фишера, оценки шансов и Z-критерия.

Использовались методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), ошибки средней (m), среднеквадратичного (σ) и стандартного отклонения (SD) от средней арифметической.

Вычисление среднего значения исследуемого параметра проводилось по формуле:

$$M_{\text{ср.}} = \frac{\Sigma M_n}{n},$$

где $M_{\text{ср.}}$ – среднее значение, ΣM_n – сумма значений, n – количество наблюдений. Расчет оценки среднего арифметического производился по формуле:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$

где m – оценка среднего арифметического, σ – среднеквадратичное отклонение, n – количество наблюдений.

Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для парных измерений по формуле:

$$T = \frac{M1 - M2}{\sqrt{(m1^2 + m2^2)}},$$

где T – критерий достоверности разности средних для сравниваемых групп 1 и 2, M1 и M2 – среднее значение в этих группах, m1 и m2 – оценка среднего арифметического для соответствующих групп.

Полученные данные сравнивали с критерием Стьюдента, который находили по таблице. Для достоверности различия параметров в исследуемых группах критерий Стьюдента должен быть $T > 2$. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Для сравнения достоверности различий долей между сравниваемыми группами использовали метод двустороннего или одностороннего Z-критерия, достоверными считали различия при $p < 0,05$. Кроме того, использовался метод однофакторного дисперсионного анализа с проверкой однородности дисперсии по методу выявления соответствия критерию Ливиня. Дисперсионный однофакторный анализ позволяет проверить влияние одного фактора на разные переменные. Вариативность признака оценивали по формуле

$$SS_{\text{факт}} = \frac{\sum T_c^2}{n} - \frac{(\sum x_i)^2}{N}, \text{ где:}$$

T_c – сумма индивидуальных значений по каждому из условий;

c – количество условий (градаций) фактора;

n – количество испытуемых в каждой группе;

N – общее количество индивидуальных значений;

$(\sum x_i)^2$ – квадрат общей суммы индивидуальных значений.

Критерий Ливиня (F-критерий) вычисляется по следующей формуле:

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2};$$

где S_1^2 – большая выборочная дисперсия, а S_2^2 – меньшая, а S^2 :

$$S^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}.$$

Критерий оценивают по общепринятым табличным значениям, если фактическое дисперсионное отношение будет больше табличного, то лишь с вероятностью 0,05 или 0,01 можно утверждать, что различие между дисперсиями определяется случайными факторами.

Для выявления статистической значимости различий между средними значениями при известной дисперсии генеральной совокупности или при оценке выборочного среднего стандартизованных значений использовался Z-критерий. Он вычислялся по отношению разницы между случайной величиной и математическим ожиданием к стандартной ошибке этой случайной величины.

Таким образом, используемые современные методы статистической обработки позволили сделать достоверные выводы.

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

3.1. Частота выявления симптомов и лабораторных маркеров герпетической инфекции у женщин из инфертильных семейных пар

Для определения распространенности герпетической инфекции урогенитального тракта у женщин были оценены жалобы, клинические проявления и лабораторные показатели у 176 инфертильных женщин репродуктивного периода. Исследование проводили методом сплошного скрининга из числа женщин, обратившихся амбулаторно в медицинское учреждение «Городской центр медицинских исследований» г. Москвы (главный врач – Шушакова Е.К.).

Из неспецифичных общепризнаваемых симптомов жалобы на утомляемость и кратковременные эпизоды повышения температуры тела (как правило, связанные с пузырьковыми высыпаниями) были отмечены у 27,8% женщин. Жалобы, которые рекомендуется оценивать для выявления герпетической инфекции в соответствии с Клиническими рекомендациями «Аногенитальная герпетическая инфекция» №679 от 2021 [35], были выявлены у 66 (37,5%) женщин. Частота выявления каждой из этих жалоб представлена на рисунке 1.

Анализ жалоб показал, что из 66 (37,5%) пациенток, предъявляющих жалобы, наиболее часто отмечали жжение в аногенитальной области (49 женщин – 74,2%) и болезненность при половом контакте (49 женщин - 74,2%). Несколько реже наблюдались болезненные мочеиспускания (у 30 женщин – 45,5%) в сочетании с гематурией (у 25 женщин – 38%). Самыми редкими жалобами были парестезии в аногенитальной области (у 15 пациенток – 22,7%), хронические трещины (у 14 - 21,7%) и болезненные пузырьковые высыпания наружных половых органов (у 13 - 21,2%).



Рисунок 1 - Частота жалоб, выявленных у включенных в исследование женщин, %, n=176

Эти жалобы имелись на момент осмотра и, со слов пациенток, а также по данным медицинских карт, отмечались в анамнезе.

При осмотре клинические проявления герпетической инфекции были выявлены у 90 (51,1%) infertильных женщин, в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями [35]. Среди симптомов были выявлены: эритема шейки матки – у 41 (45,5%), единичные или множественные везикулезные элементы наружных половых органов и шейки матки – у 34 (37,8%), трещины наружных половых органов – у 15 (16,7%) пациенток.

При лабораторном обследовании, проведенном в соответствии с Клиническими рекомендациями, действовавшими в период включения пациентов в исследование, «Простой герпес (ПГ) у взрослых» №492 от 2016 года (на момент написания диссертации обновления находятся на стадии обсуждения) [31], на наличие маркеров ВПГ-1,2 у всех женщин были обнаружены специфические антитела класса IgG к ВПГ-1,2, у 49% (86 пациенток) – антитела IgA к ВПГ-1,2, у 2% (4 пациентки) – антитела IgM к ВПГ-1,2, что представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Частота выявления маркеров ВПГ-1,2 у женщин при нарушениях репродуктивной функции, n=176 (100%)

Проявления герпетической инфекции	Частота выявления, n (%)
Жалобы	
характерные для герпетической инфекции	66 (37,5%)
Клинические проявления, по данным осмотра	
симптомы характерные для герпетической инфекции	90 (51,1%)
Лабораторные маркеры	
Обнаружение ВПГ-1,2 методом ПЦР в уrogenитальном тракте	12 (6,8%)
Обнаружение ВПГ-1,2 в уrogenитальном тракте вирусологическим методом (ЦПД)	95 (54%)
Наличие антител IgG к ВПГ-1,2	176 (100%)
Наличие антител IgM к ВПГ-1,2	4 (2%)
Наличие антител IgA к ВПГ-1,2	86 (49%)

Методом ПЦР в отделяемом из влагалища ВПГ-1,2 был обнаружен в 12 случаях (6,8%). Дополнительно, для уточнения локализации возбудителя, с учетом рекомендаций, сформулированных в Руководстве по лабораторной диагностике инфекционных болезней [40], использован культуральный метод исследования, который показал наличие цитопатического действия (ЦПД) ВПГ-1,2 у 95 женщин (54%). При исследовании гистологического материала эндометрия иммуногистохимическим методом выделен антиген ВПГ-1,2 у 30 (63,8% от общего числа женщин, обследованных с помощью этого метода диагностики).

Оценка результатов лабораторной диагностики была проведена в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями [31]. Было

установлено, что признаки активности вируса: наличие антител классов IgA и/или IgM к ВПГ-1,2, и/или выделение ДНК ВПГ-1,2 методом ПЦР-диагностики имеются у 54% (95 пациенток). При дополнительных уточняющих обследованиях на культуре клеток был обнаружен ВПГ-1,2 по ЦПД у 54% (95 пациенток). У 47 женщин проведено гистологическое исследование эндометрия, методом иммуногистохимии - антиген ВПГ-1,2 выявлен у 63,8% (30 женщин).

Таким образом, у всех женщин из семейных пар, имевших нарушение репродуктивной функции, был выявлен маркер наличия ВПГ-1,2 - IgG. Однако лабораторные признаки активности вируса были обнаружены у 54% пациенток: антитела класса IgA к ВПГ-1,2 – у 49%, IgM к ВПГ-1,2 – у 2%, положительный результат ПЦР-диагностики – у 6,8% в сочетании с жалобами, указывающими на вероятную активную герпетическую инфекцию аногенитальной области – у 37,5%, с клиническими проявлениями, обнаруженными при осмотре – у 51,1%. При выявлении лабораторных маркёров активности ВПГ-1,2 у 95 женщин локализация инфекционного процесса была подтверждена по ЦПД культуральным методом в 100% (у 54% из числа всех включенных в исследование).

3.2. Частота выявления симптомов и лабораторных маркеров герпетической инфекции у мужчин из инфертильных семейных пар

Для оценки частоты встречаемости герпетической инфекции у 176 мужчин из семейных пар, в которых были обследованы женщины в связи с нарушением репродуктивной функции, определяли жалобы, клинические проявления и лабораторные показатели (Таблица 4). Жалобы, которые необходимо учитывать в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [35], предъявляли 42 (24,4%) мужчины: из них самыми частыми были жжение наружных половых органов и уретры – 29 (69%), сухость и трещины на головке полового члена – 22 (53,4%), на боль в сочетании с парестезией в промежности и бедрах - 20 (47,6%), реже жжение

при мочеиспускании в уретре – 10 (23,8%), пузырьковые высыпания – 6 (14,3%), что представлено на рисунке 2.

При осмотре клинические проявления герпетической инфекции выявлены у 54 (30,7%) всех обследуемых мужчин. Среди симптомов активной аногенитальной герпетической инфекции [35] обнаружено: одностороннее увеличение паховых лимфоузлов, плотно-эластичной консистенции, разной степени болезненности при пальпации – у 41 из 54 (75,9%), трещины наружных половых органов – у 18 (33,3%) пациентов, единичные или множественные везикулезные элементы наружных половых органов – у 12 (22,2%), водянистые выделения из уретры – у 12 (22,2%) и очаговая гиперемия – у 9 (16,6%).

Таблица 4 – Частота выявления маркеров ВПГ-1,2 у мужчин из семейных пар с признаками нарушения репродуктивной функции, n=176 (100%)

Признаки	Частота выявления, n (%)
Жалобы	
Характерные для герпетической инфекции	42 (24,4%)
Клинические проявления, по данным осмотра	
Симптомы характерные для герпетической инфекции	54 (30,7%)
Лабораторные маркеры	
Обнаружение ВПГ-1,2 методом ПЦР в сперме	0
Обнаружение ВПГ-1,2 методом ПЦР с содержимого везикул	6 (3,4%)
Обнаружение ВПГ-1,2 в сперме вирусологическим методом (ЦПД)	95 (54%)

Наличие антител IgG к ВПГ-1,2	176 (100%)
Наличие антител IgM к ВПГ-1,2	0
Наличие антител IgA к ВПГ-1,2	39 (22,2%)



Рисунок 2 - Частота жалоб, выявленных у включенных в исследование мужчин, %, n=176

При лабораторном обследовании, проведенном в соответствии с Клиническими рекомендациями, действовавшими на момент включения пациентов в исследование (Клинические рекомендации «Простой герпес (ПГ) у взрослых» №492 от 2016 года, на момент написания диссертации обновление находится на стадии обсуждения) [32], на наличии маркеров у 100% мужчин выявлены специфичные антитела класса IgG к ВПГ-1,2, антитела IgA к ВПГ-1,2 - у 39 (22,2%), ДНК ВПГ-1,2 методом ПЦР – у 3,4% (6 мужчин). Антител класса IgM к ВПГ-1,2 выявлено не было. Исследование спермы методом ПЦР на наличие ДНК ВПГ-1,2 дало в 100% отрицательный результат.

В соответствии с рекомендациями по лабораторной диагностике герпетической инфекции [40] дополнительно было проведено исследование

спермы культуральным методом, которое подтвердило активность ВПГ-1,2 – у 95 (54%) мужчин. Также у 35 мужчин было проведено обследование с помощью метода электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС), которое подтвердило наличие в 25 случаях (71,4% из числа обследованных этим методом).

При оценке всех результатов лабораторной диагностики в соответствии с Клиническими рекомендациями [30, 31] было установлено, что признаки активности вируса - наличие антител классов IgA и/или IgM к ВПГ-1,2 имеются у 22,2%, а наличие ДНК ВПГ-1,2 – у 3,4%. Однако дополнительное исследование, проведенное в соответствии с рекомендациями по лабораторной диагностике инфекционных болезней [40], позволило обнаружить вирус ВПГ по ЦПД культуральным методом в сперме у 95 пациентов (54%).

Тем не менее, учитывая регулярные семейные половые контакты с высокой вероятностью передачи вируса, дальнейшая клиническая, лабораторная и ультразвуковая диагностика проводилась с учётом результатов, полученных при первичном обследовании партнерш.

Таким образом, у всех мужчин из семейных пар, имевших нарушение репродуктивной функции, был выявлен маркер наличия ВПГ-1,2 - IgG. Однако лабораторные признаки активности вируса - антитела класса IgA к ВПГ-1,2 были обнаружены у 22,2%, ДНК ВПГ-1,2 в содержимом везикул – у 3,4%, жалобы, которые указывают на вероятность аногенитальной герпетической инфекции - у 24,4%, клинические проявления при осмотре - у 30,7%. Существенные различия по частоте обнаружения признаков активной аногенитальной герпетической инфекции, в сочетании с риском инфицирования и необходимостью профилактики заболевания здоровым партнерам при наличии активной инфекции у супруги [30], продиктовали необходимость дополнительного обследования культуральным методом для уточнения локализации процесса и оценки эффективности терапии [40]. По полученным результатам, ЦПД ВПГ-1,2 в сперме обнаружено у 54%.

В заключении необходимо отметить, что активная аногенитальная герпетическая инфекция была выявлена у 54% мужчин и женщин, а клинические проявления инфекционного процесса регистрировались только у 30,7% всех обследуемых мужчин (лишь 56,8% среди мужчин с активной формой инфекции) и 51,1% всех обследуемых женщин (лишь 94,6% среди женщин с активной формой герпетической инфекции), что диктует необходимость комплексного лабораторного обследования инфертильных пар для выявления активности аногенитальной герпетической инфекции.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

4.1 Особенности клинических и лабораторных проявлений активной герпетической инфекции у женщин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции

Для оценки особенностей течения аногенитальной герпетической инфекции у женщин было проведено сравнение клинических симптомов, лабораторных данных и результатов дополнительного инструментального обследования в группе женщин из семейных пар, в которых выявили лабораторные признаки активной аногенитальной герпетической инфекции, наличие IgA и/или IgM к ВПГ-1,2 методом ИФА и/или ДНК ВПГ-1,2 методом ПЦР, и у пациенток, не имеющих проявлений активизации этого вируса. В основную группу вошли 95 женщин с активной аногенитальной герпетической инфекцией, в группу сравнения – 81 женщина без урогенитальной герпетической инфекции.

При оценке клинических симптомов было выявлено, что статистически значимо чаще жалобы характерные для активной аногенитальной герпетической инфекции предъявляли женщины из основной группы (в 58,9%), а в группе сравнения – в 12,3% ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат), среди жалоб нехарактерных для герпетической инфекции достоверных различий не выявлено, что представлено на Рисунке 3.

Статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, женщины при тех или иных признаках активности ВПГ-1,2 предъявляли жалобы на жжение в области наружных половых органов и ануса (в 48,4%; $p < 0,001$; критерий хи-квадрат), болезненность при половых контактах (в 48,4%; $p < 0,001$; критерий хи-квадрат), болезненные мочеиспускания усиливающиеся при окончании мочеиспускания (в 30,5%; $p < 0,001$; критерий хи-квадрат), гематурию (в 26,3%; $p < 0,001$; критерий хи-квадрат), что представлено в Таблице 5.

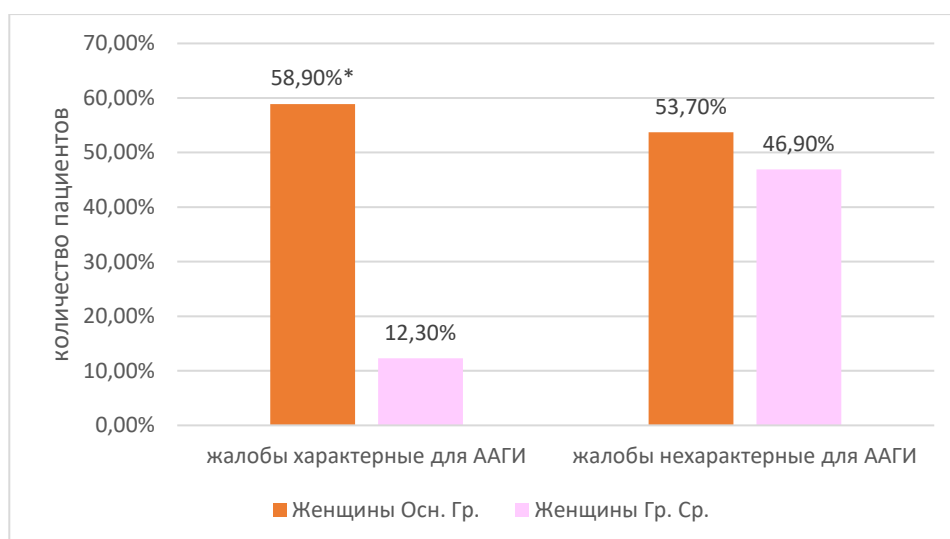


Рисунок 3 - Частота регистрации жалоб у женщин в сравниваемых группах (в %), * - $p < 0,05$.

Таблица 5 - Жалобы у женщин в сравниваемых группах, n (%).

Жалобы	Основная группа, n=95(100%)	Группа сравнения n=81(100%)	Достоверность, p (критерий хи-квадрат)
пузырьковые болезненные высыпания наружных половых органов	13 (13,7%)	0	< 0,001
жжение в области наружных половых органов	46 (48,4%)	3 (3,7%)	<0,001
зуд в области наружных половых органов	11 (11,6%)	9 (11,1%)	>0,05
болезненность при половом контакте	46 (48,4%)	2 (2,5%)	<0,001
выделения из влагалища	51 (53,7%)	38 (46,9%)	>0,05
трещины наружных половых органов	13 (13,7%)	1 (1,2%)	<0,001
зуд в области ануса	8 (8,4%)	0	<0,05
боли в тазовой области	21 (22,1%)	19 (23,5%)	>0,05
парестезия в области бедер, лона	15 (15,8%)	0	< 0,001
болезненные мочеиспускания	29 (30,5%)	1 (1,2%)	<0,001
гематурия	25 (26,3%)	0	<0,001
лабиальный герпес	11 (11,6%)	0	<0,001
акне	1 (2,1%)	6 (7,4%)	>0,05

Болезненные мочеиспускания у женщин из основной группы в 86% хотя бы один раз сопровождались гематурией. Прослеживалась закономерность появления болезненных мочеиспусканий в предменструальный период и после незащищенного полового акта. Каждая женщина, описывающая данный симптом, испытывала страх перед окончанием мочеиспускания, поскольку резь усиливалась именно к окончанию мочеиспускания, что можно охарактеризовать как «боль на отжиме».

Синдром тазовой боли в сравниваемых группах выявлялся примерно с одинаковой частотой (у 22,1% в основной группе и у 23,5% в группе сравнения). Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в сравниваемых группах, в основной группе боли в тазовой области достоверно чаще иррадиировали в область одной из нижних конечностей, в сочетании с парестезией этой области, иногда - в области лона и больших половых губ (15,8%, $p < 0,001$). В группе сравнения парестезий отмечено не было ни в одном случае, боль имела чётко локализованный характер.

Исходя из выше описанного, наиболее значимыми жалобами, указывающими на возможный герпетический процесс в урогенитальном тракте, являются: жжение в области наружных половых органов, болезненность при половом контакте, болезненные мочеиспускания с усилением рези при окончании мочеиспускания, гематурия, пузырьковые высыпания и трещины в аногенитальной области, зуд в области ануса.

Интенсивность дискомфорта в области наружных половых органов пациентки характеризовали от периодического покалывания до выраженного жжения в области входа во влагалище, в области уретры и ануса. Описанные жалобы снижали качество жизни женщин: ухудшалось настроение, нарушался сон, возникали расстройства психоэмоциональной и сексуальной сфер, что усложняло и без того напряженные отношения внутри бесплодной семьи. Гигиенические процедуры наружных половых органов, введение комбинированных (антибактериальных и противогрибковых) вагинальных препаратов не давало улучшения, а иногда даже усиливало симптомы жжения.

У всех женщин отмечалось сочетание от 2 до 4 жалоб, что показано на рисунке 4. При этом четко прослеживалась связь жжения в области наружных половых органов, дизурии и гематурии с незащищенным половым контактом. Описанные жалобы возникали либо усиливались в течение первых суток после коитуса.

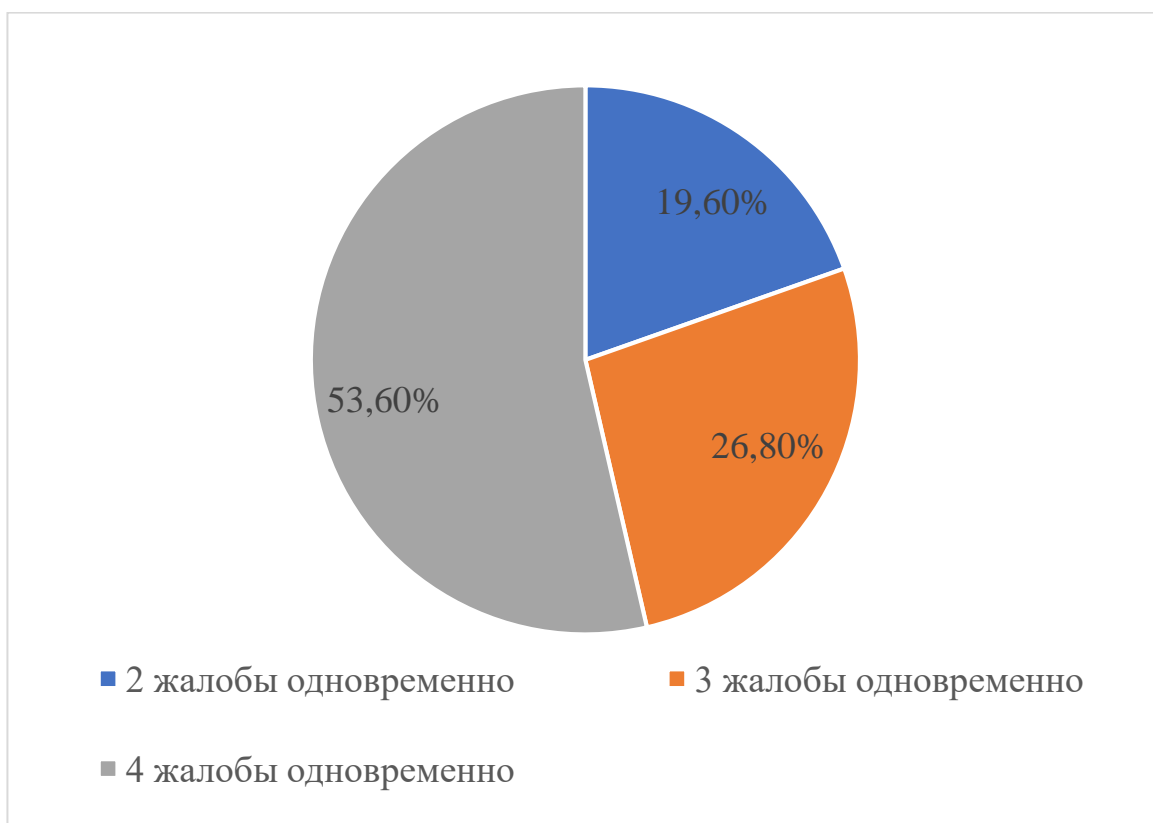


Рисунок 4 - Частота сочетания жалоб у женщин при активной герпетической инфекции аногенитальной области (в %)

В большинстве случаев (53,6% женщин с герпетической инфекцией) регистрировали одновременно 4 жалобы, 46,4% пациенток предъявляли 2-3 жалобы.

Наиболее часто жжение в области наружных половых органов сочеталось с болезненностью при половом контакте, что было выявлено у 46 (82%) женщин и вызывало выраженный психологический дискомфорт внутри семьи, связанный с нежеланием или боязнью полового акта, сопровождающийся тревожностью. Одновременно с этим 15 (26,8%) женщин

жаловались на болезненность при мочеиспускании и гематурию, 13 (23,2%) – на болезненные пузырьковые высыпания (из них 10 (17,8%) отмечали дополнительно парестезии в области бедер и лона, а 3 (5,4%) - зуд в анусе); 13 (23,2%) – на трещины наружных половых органов (из них 5 (8,9%) с парестезиями в области бедер и лона, 4 (7,1%) - с болезненными мочеиспусканиями); 10 (17,8%) – на парестезии в области бедер и лона; 5 (8,9%) – с зудом в анусе.

У 10 (17,9%) женщин были жалобы на болезненные мочеиспускания в сочетании с гематурией.

Оценка риска развития активной герпетической инфекции уrogenитального тракта показала, что наибольшая вероятность (наибольший риск наличия) активности ВПГ-1,2 отмечается у женщин, предъявляющих жалобы на болезненность при половых контактах и жжение в области наружных половых органов. Риск высок также при болезненных мочеиспусканиях в сочетании с гематурией, парестезией в области бедер и лона, трещинах наружных половых органов, болезненных пузырьковых высыпаниях и зуде в анусе (Таблица 6).

При изучении менструальной функции у женщин в сравниваемых группах получены статистически значимые различия по частоте жалоб на длительные мажущие «шоколадные» выделения до и/или после менструации, которые выявляли более чем в 10 раз чаще при наличии маркеров активности ВПГ-1,2 (у 40%; $p < 0,001$), что представлено в Таблице 7. Также из этой таблицы видно, что вторым по значимости нарушением является дисменорея, обнаруженная почти в 3 раза чаще в основной группе (в 35,8%).

По частоте других нарушений менструальной функции (частоте выявления нерегулярного цикла, полименореи, олигоменореи) статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было.

Таблица 6 - Оценка шансов и относительного риска герпетической инфекции урогенитального тракта у женщин при наличии жалоб

Симптом	Отношение шансов (odds ratio-OR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Относительный риск (relative risk-RR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)
жжение наружных половых органов	24,4	82,79	7,20	2,4	3,06	2,43
трещины наружных половых органов	12,7	99,23	1,62	1,8	2,26	1,83
болезненные мочеиспускания	35,2	264,98	4,66	2,1	2,59	2,14
гематурия	28,6	216,33	3,77	2,1	2,49	2,06
парестезии в бедрах и лоне	15,0	116,27	1,94	1,9	2,29	1,87
болезненные пузырьковые высыпания	12,8	100,45	1,64	1,8	2,28	1,85
зуд в анусе	7,4	60,13	0,90	1,7	2,24	1,71
болезненность при половых контактах	37,1	159,66	8,61	2,5	3,14	2,50
зуд наружных половых органов	1,0	2,67	0,41	1,0	1,56	1,02
боли в тазовой области	0,9	1,88	0,46	1,0	1,35	0,96
выделения из влагалища	1,3	2,38	0,72	1,1	1,49	1,13
акне	0,1	1,13	0,02	0,3	1,58	0,26

Таблица 7 - Характер нарушений менструальной функции в сравниваемых группах, n (%)

Жалобы	Основная группа, n=95(100%)	Группа сравнения n=81(100%)	Достоверность, p (критерий хи-квадрат)
нерегулярный цикл	10 (10,5%)	9 (11,1%)	>0,05
полименорея (обильные менструации)	31 (32,6%)	26 (32%)	>0,05
скудные менструации	0	2 (2,4%)	>0,05
дисменорея (болезненные менструации)	34 (35,8%)	12 (12,6%)	<0,001
мажущие «шоколадные» выделения до и после менструации	38 (40%)	2 (2,9 %)	<0,001

Среди диагностированных ранее или впервые выявленных при обследовании в связи с нарушением репродуктивной функции гинекологических заболеваний достоверно значимо чаще в основной группе женщин регистрировали эндометриоз (матки, яичников, брюшины) – в 45,2% ($p < 0,001$), а также полипы эндометрия и цервикального канала (в 13,7%, $p < 0,05$), что представлено в Таблице 8. В то же время в группе сравнения чаще регистрировали синдром поликистозных яичников - у 33,3% женщин ($p < 0,001$).

По данным анамнеза, у обследуемых женщин, среди инфекций, передаваемых половым путем, достоверно значимо чаще в основной группе выявляли *Candida spp.* (17,9%), что представлено в Таблице 9.

Таблица 8 - Впервые выявленные и/или имеющиеся в анамнезе гинекологические заболевания у женщин сравниваемых групп, n (%)

Гинекологические заболевания	Основная группа, n=95 (100%)	Группа сравнения, n=81 (100%)	Достоверность, p (критерий хи-квадрат)
эктопия шейки матки	25 (26,3 %)	14 (17,3%)	>0,05
дисплазия шейки матки	3 (3,2 %)	2 (2,5%)	>0,05
миома матки	10 (10,5 %)	3 (3,7%)	>0,05
эндометриоз	43 (45,2 %)	2 (2,5%)	<0,001
апоплексия яичника	3 (3,1 %)	0	>0,05
кисты яичников	10 (10,5%)	7 (8,6%)	>0,05
синдром поликистозных яичников	8 (8,4%)	27 (33,3%)	<0,001
полипы (эндометрия, цервикального канала)	13 (13,7%)	3 (3,7%)	<0,05
хронический сальпингоофарит	10 (10,5%)	9 (11,1%)	>0,05
хронический эндометрит	15 (15,8%)	14 (17,3%)	>0,05
варикозное расширение вен малого таза	5 (5,3%)	6 (7,4%)	>0,05
внематочная беременность	6 (6,3%)	1 (1,2%)	>0,05

Таблица 9 - Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе у женщин в сравниваемых группах, n (%)

Этиологический фактор	Основная группа, n=95 (100%)	Группа сравнения, n=81 (100%)	Достоверность, p (критерий хи-квадрат)
<i>Ureaplasma spp.</i>	19 (20%)	14 (17,3%)	>0,05
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 (1%)	3 (2,9 %)	>0,05
<i>Human papillomavirus</i>	20 (21%)	14 (17,3 %)	>0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2 (2,1 %)	4 (3,7%)	>0,05
<i>Herpes simplex virus 1,2</i>	11 (11,6%)	0	<0,001
<i>Candida spp.</i>	17 (17,9%)	3 (3,7%)	<0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	7 (7,3%)	8 (9,9%)	>0,05

При этом кандидоз был рецидивирующим, в большинстве случаев с обострениями в предменструальном периоде. ВПГ-1,2 ранее был обнаружен у 11,6% женщин основной группы ($p < 0,001$). Другие возбудители выявлялись в сравниваемых группах с сопоставимой частотой.

Среди хронических и перенесенных соматических заболеваний у женщин основной группы достоверно чаще регистрировали: хронический цистит (у 30,5%), хронический тонзиллит (у 23,2%), протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела (у 16,8% - только у женщин основной группы; $p < 0,001$) и панические атаки (у 7,3% - также только у женщин основной группы, $p < 0,05$), что представлено в Таблице 10.

Таблица 10 - Зарегистрированная патология у женщин в сравниваемых группах, n (%)

Патология	Основная группа, n=95 (100%)	Группа сравнения, n=81 (100%)	Достоверность, р (критерий хи-квадрат)
ОРВИ 3 и более раз в год	31 (32,6%)	11 (13,6%)	<0,001
лабиальный герпес	17 (17,9%)	6 (7,4%)	<0,05
ветряная оспа	46 (48,4%)	44 (54,3%)	>0,05
краснуха	15 (15,8%)	11 (13,6%)	>0,05
хронический тонзиллит	22 (23,15%)	5 (6,2%)	<0,05
рецидивирующий цистит	29 (30,5%)	3 (3,7%)	<0,001
хронический пиелонефрит	15 (15,8%)	10 (12,3%)	>0,05
мочекаменная болезнь	1 (1%)	2 (2,5%)	>0,05
хронический гастрит	7 (7,3%)	6 (7,4%)	>0,05
хронический панкреатит	3 (3,2%)	1 (1,2%)	>0,05
аппендицит	3 (3,2%)	7 (8,6%)	>0,05
протрузии межпозвоночных дисков	16 (16,8%)	0	<0,001
бронхиальная астма	2 (2,1%)	1 (1,2%)	>0,05
неспецифический язвенный колит	1 (1%)	0	>0,05
аутоиммунный тиреоидит	5 (5,3%)	1 (1,2%)	>0,05
панические атаки	7 (7,3%)	0	<0,05

Почти треть пациенток (32,6%), имеющих признаки активной аногенитальной герпетической инфекции, отмечали 3 и более эпизодов ОРВИ в год, что также достоверно больше, чем в группе сравнения (у 13,6% женщин, $p < 0,001$).

Лабиальный герпес в основной группе выявлен у 11,6% женщин, в группе сравнения не выявлен. При этом частота высыпаний была 3 и более раз в год.

При гинекологическом осмотре у пациенток с активной аногенитальной герпетической инфекцией были выявлены везикуло-эрозивные элементы в 35,8%, из них на наружных половых органах – у 13,7%, на шейке матки – у 22,1%.

Достоверно чаще у женщин с признаками активной герпетической инфекции имелась сопутствующая гиперемия шейки матки (у 35,8% женщин основной группы), как с везикуло-эрозивными элементами, так и без них ($p < 0,001$), что показано в Таблице 11.

Атипичными проявлениями герпетической инфекции, которые встречались только в основной группе, были трещины вульвы и задней спайки (у 15,8%, $p < 0,001$). В основной группе чаще регистрировали контактные кровотечения при осмотре в зеркалах (у 16,8%, $p < 0,05$).

При оценке выделений из влагалища у пациенток, включенных в исследование, было выявлено, что при активной аногенитальной герпетической инфекции статистически значимо чаще отмечались творожистые выделения – у 18,9% женщин ($p < 0,05$). При дополнительном обследовании этих пациенток был выявлен грибок рода *Candida spp.*, что не противоречит ранее проведенным исследованиям ассоциации грибка рода *Candida albicans* и ВПГ-1,2 на культурах клеток зарубежными исследователями, результаты которых были опубликованы в 2016 году [140].

При бимануальном осмотре достоверно чаще в основной группе определялась болезненность при пальпации в области уретры, что также представлено в Таблице 11.

Таблица 11 - Данные гинекологического осмотра у женщин в сравниваемых группах

Симптомы	Основная группа, n=95(100%)	Группа сравнения, n=81(100%)	Досто- верность различий, p
пузырьковые высыпания наружных половых органов	13 (13,7%)	0	< 0,001
трещины наружных половых органов	15 (15,8%)	0	<0,001
везикуло-эрозивные элементы на шейке матки	21 (22,1%)	0	<0,001
гиперемия шейки матки	34 (35,8%)	7 (8,6%)	<0,001
эктопия шейки матки	22 (23,2%)	27 (33,3 %)	>0,05
полип цервикального канала	1 (1,0%)	1 (1,2 %)	>0,05
контактные кровотечения	16 (16,8 %)	2 (2,5 %)	<0,05
Выделения:			
молочные	31(32,6%)	37 (45,7%)	>0,05
слизистые	34 (35,8%)	29 (35,8%)	>0,05
творожистые	18 (18,9%)	5 (6,2%)	<0,05
пенистые	0	1 (1,2%)	>0,05
гнойные	3 (3,2%)	7 (8,6%)	>0,05
сукровичные	9 (9,5%)	2 (2,5%)	<0,05
бимануальный осмотр:			
болезненность при пальпации в области уретры	29 (30,5%)	1 (1,2 %)	<0,001
увеличение придатков	10 (10,5%)	11 (13,6%)	>0,05
болезненность при пальпации придатков	5(5,3%)	19 (23,5%)	<0,001
увеличение размеров матки	26 (27,4%)	3 (3,7%)	<0,001
укорочение сводов влагалища	6 (6,3%)	5 (6,2%)	>0,05
увеличенные паховые лимфоузлы	73 (76,8%)	5 (6,2%)	<0,001

В Таблице 12 представлены результаты оценки шансов и риска наличия активной герпетической инфекции в зависимости от наличия тех или других данных осмотра.

Таблица 12 - Отношение шансов и риск развития активной герпетической инфекции по данным осмотра у обследованных женщин

Симптом	Отношение шансов (odds ratio-OR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Относительный риск (relative risk-RR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)
пузырьковые высыпания на наружных половых органах	12,7	99,23	1,62	1,8	2,26	1,83
трещины на наружных половых органах	15,0	116,27	1,94	1,9	2,29	1,87
везикуло-эрозивные высыпания на шейке матки	22,7	173,01	2,98	2,0	2,40	1,99
гиперемия шейки матки	5,9	14,22	2,44	1,8	2,31	1,84
контактные кровотечения	8,0	35,95	1,78	1,8	2,23	1,78
эктопия шейки матки	0,6	1,17	0,31	0,8	1,10	0,78
полип цервикального канала	0,9	13,83	0,05	0,9	3,73	0,93
Выделения:						
молочные	0,6	1,06	0,31	0,8	1,04	0,77
слизистые	1,0	1,85	0,54	1,0	1,33	1,00
творожистые	3,6	10,06	1,26	1,6	2,03	1,56
гнойные	0,3	1,38	0,09	0,5	1,41	0,54
сукровичные	4,1	19,72	0,87	1,6	2,15	1,57
бимануальный осмотр:						
увеличение размеров матки	9,8	33,80	2,84	1,9	2,36	1,91
увеличение паховых лимфоузлов	50,4	140,26	18,14	4,2	6,05	4,17
болезненность в области уретры при пальпации	35,2	264,98	4,66	2,1	2,59	2,14
увеличение придатков	0,7	1,87	0,30	0,9	1,39	0,87
болезненность при пальпации придатков	0,2	0,51	0,06	0,4	0,78	0,35
укорочение сводов влагалища	1,0	3,45	0,30	1,0	1,76	1,01

Женщины описывали усиления жжения и болезненность при надавливании через переднюю стенку влагалища на уретру в 30,5% ($p < 0,001$). При пальпации матки выявлялось её увеличение и шаровидная форма в 27,4% ($p < 0,001$). У 76,8% пациенток пальпировались увеличенные паховые лимфоузлы преимущественно с одной стороны (от 1 до 2 см), плотно-эластичной консистенции, легко сдвигаемые, чаще безболезненные. Болезненность определялась при наличии типичных герпетических высыпаний на наружных половых органах, с 2-3 суток и, как правило, купировалась к 5-7 суткам ($p < 0,001$).

Оценка риска показала, что наибольшая вероятность наличия активной герпетической инфекции имеется у пациенток при наличии увеличения паховых лимфоузлов, а также при типичных клинических проявлениях герпетической инфекции - пузырьковыми высыпаниями, но и при наличии болезненности при пальпации уретры, увеличении размеров матки, трещинах на наружных половых органах, гиперемии шейки матки, контактными кровотечениями.

Оценка сочетания обнаруженных при осмотре симптомов выявила высокую частоту сочетания признаков активной герпетической инфекции, что представлено в Таблице 13.

Как видно из Таблицы 13, наиболее часто отмечалось сочетание увеличения лимфатических узлов с гиперемией шейки матки и контактными кровотечениями. Примечательно, что некоторых сочетаний не было отмечено ни в одном случае. Пузырьковые высыпания на наружных половых органах сочетались исключительно с увеличением лимфатических узлов. Трещины на наружных половых органах сочетались с увеличением лимфатических узлов, творожистыми выделениями или болезненностью уретры при пальпации. При этом изолированно в единичных случаях отмечали увеличение размеров матки или болезненность уретры при пальпации или гиперемию шейки матки.

Таблица 13 - Сочетание клинических симптомов у женщин с активной аногенитальной герпетической инфекцией, n (%), * - в сочетании еще с одним симптомом, ** - с двумя, * - с тремя симптомами**

Симптомы	Пузырь- ковые высыпа- ния наружных половых органов	Трещины наружных половых органов	Везикуло- эрозивные элементы на шейке матки	Гипере- мия шейки матки	Контакт- ные кровоотече- ния	Увелич- паховы е л/уз	Творо- жистые выделе- ния	Увели- чение размеров матки	Болезнен- ность уретры при пальпации
Пузырь- ковые высыпания наружных половых органов						13 (14%)			
трещины наружных половых органов						3 12* (16%)	3* (3%)		9* (9%)
везикуло- эрозивные элементы на шейке матки					2* 9** (12%)	1 11* 9** (22%)		7** (7%)	9* 2** (12%)
гиперемия шейки матки				1 (1%)	3 2** (5%)	12 7* 5** 3*** (28%)	7* 5** 3*** (16%)	6 3** 3*** (12%)	
контактные кровоотече- ния			2* 9** (12%)	2** 3*** (5%)		2* 11** 3*** (17%)	2** 3*** (5%)	7** 3*** (10%)	2** (2%)
увелич паховые л/уз	13+ (14%)	3 12* (16%)	1+ 11* 9** (22%)	12 7* 5** 3*** (28%)	2* 11** 3*** (17%)		10* 5** 3*** (19%)	10** 3*** (14%)	18* 2** (21%)
творожисты е выделения		3* (3%)		7* 5** 3*** (16%)	2** 3*** (5%)	10* 5** 3*** (19%)		3** 3*** (6%)	
увеличение размеров матки			7** (7%)	6 3** 3*** (13%)	7** 3*** (11%)	10** 3*** (14%)	3** 3*** (6%)	3 (3%)	4 (4%)
болезненно сть уретры при пальпации		9* (9%)	9* 2** (12%)		2** (2%)	2 18* 2** (23%)		4 (4%)	1 (1%)

По результатам ультразвуковых исследований органов малого таза, статистически значимо чаще при активной герпетической инфекции были выявлены признаки эндометриоза - у 60% женщин, тогда как в группе сравнения - всего лишь в 2,9% ($p < 0,001$), что представлено в Таблице 14. При этом эндометриоз яичников в группе сравнения не выявлялся. Синдром поликистозных яичников был выявлен достоверно чаще в группе сравнения.

Таблица 14 – Результаты ультразвуковых исследований органов малого таза у женщин в сравниваемых группах

Ультразвуковые признаки:	Основная группа, n=95(100%)	Группа сравнения, n=81(100%)	Достоверность различий, p
эндометриоза	57 (60%)	2 (2,5%)	<0,001
функциональной кисты яичника	10 (10,5%)	6 (7,4%)	>0,05
параовариальной кисты	1 (1%)	1 (1,2%)	>0,05
миомы матки	6 (6,3%)	3 (3,7%)	>0,05
варикозного расширения вен малого таза	5 (5,3%)	5 (6,2%)	>0,05
спаечного процесса	8 (8,4%)	5 (6,2%)	>0,05
полипа эндометрия	12 (12,6%)	3 (3,7%)	<0,05
хронического эндометрита	18 (18,9%)	14 (17,3%)	>0,05
синдром поликистоза яичников	8 (8,4%)	27 (33,3%)	<0,001

Оценка риска развития активных форм герпетической инфекции при различных результатах ультразвуковых исследований органов малого таза показала, что наиболее высокий риск имеет наличие ультразвуковых признаков эндометриоза (шанс развития в 59,3 раза выше) и полипов эндометрия (шанс развития в 3,8 раз выше), что представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Оценка повышения риска наличия активной формы герпетической инфекции при различных результатах ультразвуковых исследований органов малого таза

показатель	Отношение шансов (odds ratio-OR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Относительный риск (relative risk-RR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)
эндометриоз	59,3	255,68	13,73	3,0	3,88	2,97
функциональной кисты яичника	1,5	4,24	0,51	1,2	1,77	1,18
параовариальной кисты	0,9	13,83	0,05	0,9	3,73	0,93
миомы матки	1,8	7,24	0,42	1,3	2,03	1,25
варикозного расширения вен малого таза	0,8	3,03	0,24	0,9	1,74	0,92
спаечного процесса	1,4	4,45	0,44	1,2	1,81	1,15
полипа эндометрия	3,8	13,83	1,02	1,6	2,08	1,55
хронического эндометрита	1,1	2,42	0,52	1,1	1,48	1,05
синдром поликистоза яичников	0,2	0,43	0,08	0,4	0,69	0,37

При ультразвуковом исследовании паховых лимфатических узлов, как правило, визуализировалось одностороннее увеличение размерами до 12 до 21 мм, с сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой и отсутствием усиления кровотока.

С учётом различающихся результатов молекулярно-генетической и серологической диагностики дополнительно всем женщинам было проведено вирусологическое исследование (культуральным методом) отделяемого уrogenитального тракта. У всех женщин основной группы было обнаружено цитопатическое действие (ЦПД) ВПГ-1,2 в отделяемом влагалища и цервикального канала (Таблица 16) в сочетании с каким-либо из маркеров активной инфекции, связанной с ВПГ-1,2. При исследовании методом ПЦР лишь в 12,6% случаев в отделяемом уrogenитального тракта была выявлена

ДНК ВПГ-1,2, при этом у всех этих пациенток отделяемое было взято из специфических герпетических высыпаний (от пузырька до корочки).

Таблица 16 – Результаты лабораторной диагностики для выявления маркеров инфекции, вызванной ВПГ-1,2, у женщин в сравниваемых группах

Методы исследования	Основная группа, n=95(100%)	Группа сравнения, n=81(100%)	Достоверность различий, p
культивирование вируса	95 (100%)*	0	<0,001
ПЦР на наличие ДНК ВПГ-1,2	12 (12,6%)*	0	<0,001
ИФА			
IgG к ВПГ-1,2	95 (100%)	81 (100%)	>0,05
IgM к ВПГ-1,2	4 (4,2%)	0	>0,05
IgA к ВПГ-1,2	86 (90,5%)*	0	<0,001

* - различия достоверны, p < 0,001

По данным исследования уровней антител, IgG к ВПГ-1,2 выявлены у всех женщин из обеих групп. Показателен был уровень антител IgA к ВПГ-1,2: положительный результат был обнаружен у 90,5% женщин в основной группе, что также представлено в Таблице 16.

У женщин при наличии признаков хронического эндометрита и/или при наличии полипа (или полипов) эндометрия проводили исследование на наличие антигена ВПГ-1,2 иммуногистохимическим (ИГХ) методом в материале, полученном при гистероскопии. С помощью ИГХ был исследован материал, полученный при гистероскопии методом Пайпель-биопсии, у 30 женщин из основной группы и у 17 – из группы сравнения. У всех женщин

основной группы был выделен антиген ВПГ-1,2 из образцов эндометриальной ткани, а в группе сравнения ВПГ-1,2 выявить не удалось ни у одной пациентки.

При изучении результатов общеклинических лабораторных исследований был выявлен относительный лимфоцитоз у 76,8% пациенток основной группы ($p < 0,001$), что представлено на Рисунке 5. Лейкопения при подтвержденной активной герпетической инфекции уrogenитального тракта была выявлена у 13,7% ($p < 0,05$). Средний показатель лимфоцитов составил 39%. В то же время лейкоцитоз не был выявлен ни у одного из пациентов в сравниваемых группах.

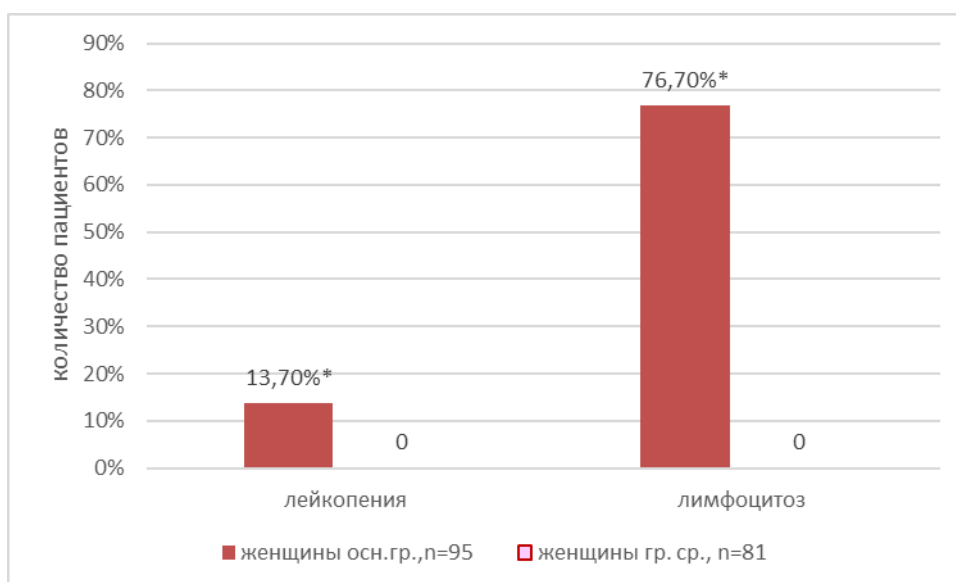


Рисунок 5 – Показатели клинического анализа крови, значимые при активной герпетической инфекции в сравниваемых группах (в %), * - $p < 0,05$

По результатам общего анализа мочи также были выявлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами (Рисунок 6).

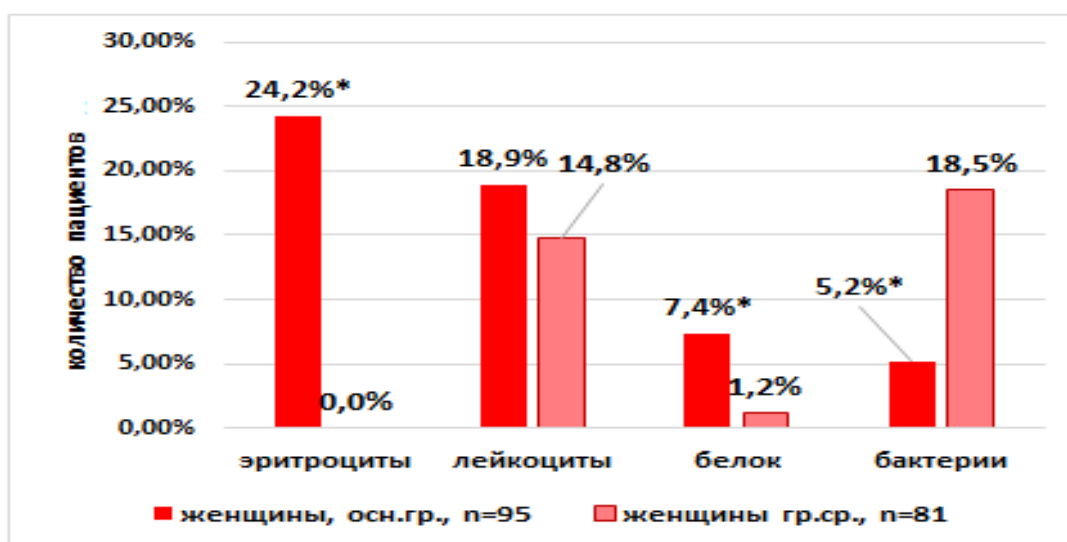


Рисунок 6 – Основные показатели общего анализа мочи в сравниваемых группах (в %), * - различия статистически достоверны, $p < 0,05$, критерий хи-квадрат.

Как видно по Рисунку 6, в основной группе у 24,2% женщин выявили микрогематурию за счет неизмененных эритроцитов (5-40 клеток в поле зрения), у 7,4% - протеинурию ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). В группе сравнения, напротив, чаще выявляли бактериурию - у 18,5% женщин (в то время как в основной группе частота обнаружения составила лишь 5,2%, $p < 0,05$). Лейкоцитурия была выявлена у 18,9% женщин основной группы и 14,8% у женщин из группы сравнения (без достоверных различий между показателями, $p > 0,05$). Таким образом, наличие в моче неизмененных эритроцитов в сочетании с лейкоцитурией или изолированно, при отсутствии бактериурии, позволяет заподозрить вирусную (герпетическую) природу цистита.

На основании жалоб, клинического осмотра, лабораторных маркеров, с учетом Клинических рекомендаций [31, 40], выявлена типичная форма у 34 (35,8%) женщин, проявляющаяся у 13 (13,7%) женщин болезненными пузырьковыми высыпаниями на наружных половых органах и везикуло-эрозивными элементами на шейке матки у 21 (22,1%) женщин, сопровождающаяся односторонним увеличением паховых лимфоузлов. При лабораторном исследовании методом ПЦР выделена ДНК ВПГ-1,2 у 12,6%

женщин. У 73,5% методом ИФА обнаружен положительный Ig A к ВПГ-1,2. При культуральном исследовании отделяемого из урогенитального тракта на ВПГ-1,2 - ЦПД выявлено в 100%. Атипичная форма течения заболевания выявлена у 49 (51,6%) женщин, проявляющаяся трещинами наружных половых органов у 15 (15,8%), сопровождающаяся жжением наружных половых органов, болезненностью при половом контакте, а также односторонним увеличением паховых лимфоузлов у 21 (22,21%) обследуемых женщин. При лабораторном исследовании методом ПЦР, ДНК ВПГ-1,2 не выделена ни у одной женщины. Иммуноглобулин А к ВПГ-1,2 обнаружен в 100% случаев, при культуральном исследовании отделяемого урогенитального тракта на ВПГ-1,2 - ЦПД выявлено в 100%. Субклиническая форма установлена у 12 (12,6%) женщин, подтвержденная лабораторной диагностикой, при культуральном исследовании отделяемого из урогенитального тракта на ВПГ-1,2 - ЦПД выявлено в 100% случаев.

Многообразие и неспецифичность проявлений инфекции, вызванной ВПГ-1,2, у пациентки, страдающей бесплодием в течение 3,5 лет, показывает следующий клинический пример.

Клинический пример №1.

Больная А., 34 года, обратилась на прием с жалобами на периодическое жжение в области наружных половых органов, болезненные мочеиспускания после полового контакта в течение 3-х дней, отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 3,5 лет.

Из анамнеза: перечисленные симптомы связывает с началом планирования беременности. Обращалась неоднократно за помощью к гинекологу в связи с жжением в области наружных половых органов после полового контакта. Проведено лабораторное обследование методом ПЦР на наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), включая цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1, 2 типа (коммерческий тест Фемофлор-12). По результатам исследования, данных за наличие инфекции нет. Проведено бактериологическое исследование мазков из влагалища на

флору и чувствительность к антибиотикам. При посеве выявлено снижение числа лактобактерий до 10^4 и *Enterococcus faecalis* – до 10^3 степени. ИППП не выявлено. В связи с наличием жалоб многократно назначалась местная терапия комбинированными препаратами «Тержинан», «Нео-Пенотран», «Макмирор комплекс», с последующим восстановлением вагинальной флоры свечами с лактобактериями. Терапия давала кратковременные улучшения. Супруг также обследован урологом на ИППП методом ПЦР, инфекций не выявлено.

При осмотре пациентки: наружные половые органы развиты правильно. Слизистые вульвы чистые. Шейка матки инъецирована, выделения светлые, в небольшом количестве. При пальпации матка и придатки нормальных размеров, безболезненные. Пальпируются паховые лимфоузлы справа до 1,5 см в диаметре, плотно-эластичные, овоидной формы, подвижные, безболезненные.

Проведено повторное исследование методом ПЦР на наличие ДНК возбудителей ИППП в биоматериале из урогенитального тракта (в мазке) и в моче. Дополнительно проведены серологическое исследование на наличие антител IgA, IgM и IgG к ВПГ 1,2, культуральное исследование биоматериала на наличие ВПГ-1,2 и общий анализ мочи.

По результатам повторного обследования на наличие ИППП методом ПЦР инфекций не выявлено. По данным серологического исследования, обнаружены антитела IgA, соответствующие активной герпетической инфекции, а также антитела IgG. По результатам культуральной диагностики на наличие ВПГ-1,2, в отделяемом урогенитального тракта и в моче обнаружено ЦПД, подтверждающее активность вируса простого герпеса.

У супруга также выявлен положительный титр антител IgA, свидетельствующий об активной герпетической инфекции. Исследование эякулята для подтверждения локализации инфекционного процесса культуральным методом также выявило наличие ВПГ-1,2 в сперме.

По результатам обследования, обоим супругам назначена противогерпетическая терапия: с учётом предшествующих курсов ацикловира, не приведших к купированию жалоб, рекомендован валацикловир 500 мг – по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. Дан совет по применению барьерной контрацепции до подтверждения эффективности терапии по результатам контрольного обследования обоих супругов на ВПГ-1,2.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по жалобам и результатам лабораторной диагностики. Жалобы на болезненные мочеиспускания уменьшились на 2-е сутки от начала лечения, жжение уменьшилось к 4 суткам, полное исчезновение симптомов наступило к 10-м суткам от начала лечения. Контрольное обследование на фоне приёма препарата проведено через 1 месяц от начала терапии, культуральная диагностика на наличие ВПГ-1,2 не выявила признаков активности вируса у обоих супругов. Учитывая устойчивость вируса, был продолжен прием препарата. С учётом полученных результатов, рекомендовано планирование беременности. Беременность наступила на 3м месяце приема валацикловира и завершилась рождением здорового ребенка.

Таким образом, пример подтверждает, что герпетическая инфекция у женщин в большинстве случаев не имеет патогномоничных симптомов. При этом отсутствие пузырьковых высыпаний не исключает наличие активной герпетической инфекции. При активной инфекции, вызванной ВПГ-1,2, женщины чаще предъявляют жалобы на жжение в аногенитальной области (48,4%), болезненные мочеиспускания (30,5%) с усилением рези при окончании мочеиспускания, гематурию (26,3%), трещины в аногенитальной области, зуд в анусе. В этой группе женщин чаще отмечаются хронический геморрагический цистит, эндометриоз, а также паховый лимфаденит, как правило, односторонний. Среди другой патологии в анамнезе достоверно чаще регистрировали ОРВИ (3 и более раз в год), хронический тонзиллит, протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела, а также панические атаки. По данным лабораторной диагностики, при активной форме герпетической

инфекции чаще выявляется относительный лимфоцитоз (у 76,8%); лейкопению - у 13,7%, а также наличие в моче неизмененных эритроцитов, лейкоцитурия при отсутствии бактериурии. По результатам УЗИ органов малого таза, при активной герпетической инфекции у 60% женщин были выявлены признаки эндометриоза, у 76,8% - одностороннего пахового лимфаденита.

Исходя из представленных данных, на основании жалоб, клинического осмотра, лабораторных маркеров, с учетом Клинических рекомендаций, установлено, что активная аногенитальная герпетическая инфекция протекала у 35,8% женщин в типичной форме, у 51,6% женщин в атипичной форме и у 12% женщин в субклинической форме.

4.2. Особенности клинических и лабораторных проявлений активной герпетической инфекции у мужчин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции

Для выявления особенностей проявлений герпетической инфекции у мужчин были обследованы 176 человек из семейных пар, в которых проходили обследование женщины в связи с нарушением репродуктивной функции: отсутствием беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 1 года или невынашивание беременности по типу неразвивающейся.

В основную группу вошли 95 мужчин с активной аногенитальной герпетической инфекцией, подтвержденной методами лабораторной диагностики (см. Глава 3), либо по результатам обследования партнерши. В группу сравнения был включен 81 мужчина без признаков урогенитальной активной герпетической инфекции, в том числе, и у половой партнерши.

Как представлено на Рисунке 7, жалобы достоверно чаще предъявляли мужчины из основной группы: в 44,2% - характерные для активной аногенитальной герпетической инфекции, так и нехарактерные в 25,3%, тогда как в группе сравнения – лишь в 1,2% и 4,9% соответственно ($p < 0,001$).

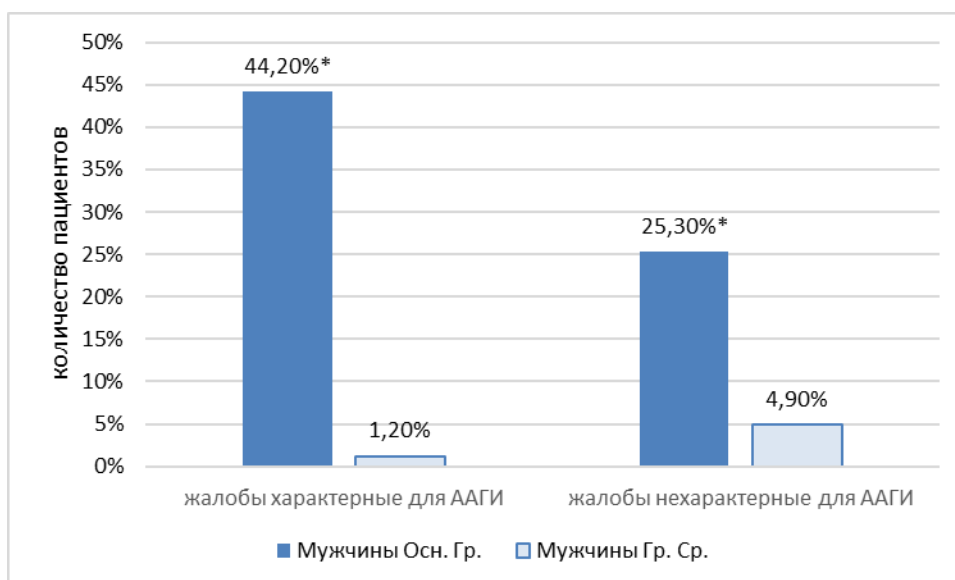


Рисунок 7 - Частота регистрации жалоб у мужчин в сравниваемых группах, %, * - различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, мужчины при тех или иных признаках активности ВПГ-1,2 предъявляли жалобы на жжение в области наружных половых органов (в 29,5%), боли в тазовой области – в 25,3%, сухость и трещины на головке полового члена – в 24,2%, парестезии в области бедер и промежности – в 21,1%, жжение в области уретры при начале мочеиспускания - у 10,5% (статически значимо по сравнению с группой сравнения $p < 0,001$), что представлено в Таблице 17.

Жалобы регистрировали у 42 из 95 (44,2%) мужчин с герпетической инфекцией, при этом самой распространенной жалобой было жжение наружных половых органов – у 66,7% пациентов. На втором месте по частоте регистрации были микротрещины – у 54,8% мужчин, на третьем – боль в тазовой области (47,6%). Такой патогномичный для герпетической инфекции симптом, как пузырьковые высыпания, регистрировали всего лишь у 14,3% пациентов.

Таблица 17 - Жалобы у мужчин в сравниваемых группах, n (%)

Жалобы	Основная группа, n=95 (100%)	Группа сравнения, n=81 (100%)	p
боли в тазовой области	24 (25,3%)**	4 (4,9%)	<0,001
дискомфорт / тяжесть в области мошонки после семяизвержения	8 (8,4%)*	0	<0,05
парестезии в бедрах, лоне	20 (21,1%)**	0	<0,001
жжение наружных половых органов	28 (29,5%)**	1 (1,2%)	<0,001
жжение в уретре при мочеиспускании	10 (10,5%)*	0	<0,05
пузырьковые высыпания	6 (6,3 %)*	0	<0,05
сухость и трещины на головке полового члена	23 (24,2%)**	0	<0,001
боли в мошонке при физнагрузке	1 (1 %)	1 (1,2%)	>0,05
лабиальный герпес	10 (10,5%)*	0	<0,05

* - различия достоверны, $p < 0,05$; ** - различия достоверны, $p < 0,001$

Ни у одного из мужчин основной группы не регистрировали одну жалобу. У 42,9% регистрировали 2 жалобы, у 33,3% - 3 жалобы, у 23,8% - 4 жалобы, что представлено на Рисунке 8. При этом количество жалоб было обратно пропорционально частоте их регистрации. Статистически значимо чаще регистрировали 2 жалобы.

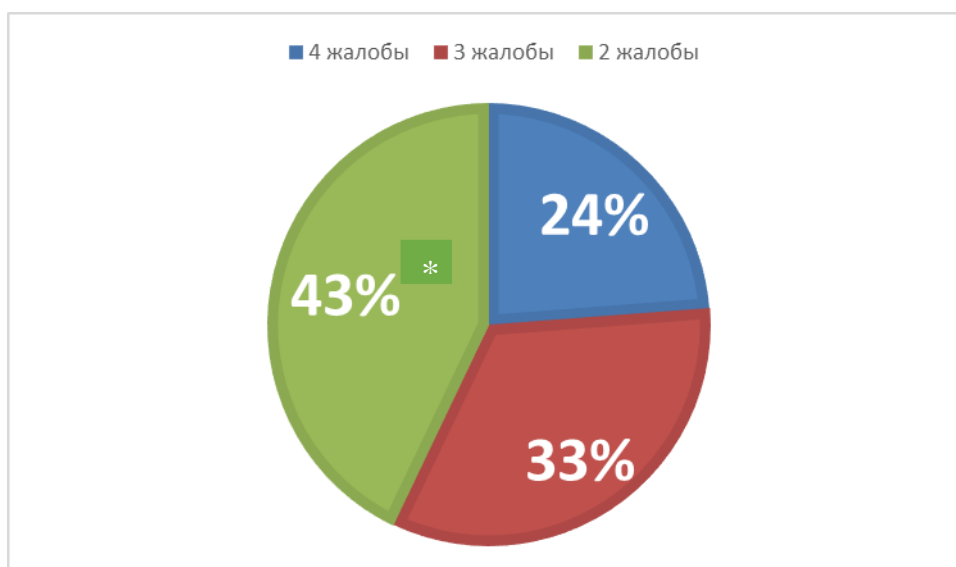


Рисунок 8 - Частота сочетания жалоб у мужчин (в %), * - различия достоверны, $p < 0,05$

Частота различных сочетаний жалоб у мужчин из семейных пар, в которых выявлена активная аногенитальная герпетическая инфекция, представлена в Таблице 17.

Таблица 17 - Частота регистрации различных сочетаний жалоб у мужчин (в %), * - различия достоверны, $p < 0,05$

Жалобы	Частота (в %)
2 жалобы	
Жжение и микротрещины наружных половых органов	28,6*
Жжение и болезненные пузырьковые высыпания наружных половых органов	14,3
3 жалобы	
Боль в тазовой области, парестезии и жжение при мочеиспускании	14,3
Боль в тазовой области, тяжесть в мошонке и парестезии	9,5
Боль в тазовой области, жжение и микротрещины наружных половых органов	9,5
4 жалобы	
Боль в тазовой области, парестезии, жжение и микротрещины наружных половых органов	14,3
Боль в тазовой области, парестезии, тяжесть в мошонке и жжение при мочеиспускании	9,5

Как видно из таблицы 17, наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на жжение и трещины на наружных половых органах ($p < 0,05$).

Оценка риска показала, что наиболее высокий риск наличия активных форм герпетической инфекции имеют пациенты с жжением наружных половых органов (шанс наличия активной инфекции в 33,4 раз выше, чем у пациентов без герпеса), сухостью и трещинами на головке полового члена (шанс наличия активной инфекции в 24,1 раз выше), парестезиями в бедрах и лоне (шанс наличия активной инфекции в 13,8 раз выше, чем у пациентов без герпеса), в меньшей степени – при болях в тазовой области и жжении в уретре, что представлено в Таблице 18.

Таблица 18 – Оценка шансов и риска наличия активной аногенитальной герпетической инфекции при различных жалобах у мужчин

Симптом	Отношение шансов (odds ratio-OR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Относительный риск (relative risk-RR)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)
Боли в тазовой области	6,5	19,68	2,15	1,8	2,24	1,79
Дискомфорт/тяжесть в области мошонки после семяизвержения	7,4	60,13	0,90	1,7	2,24	1,71
Парестезии в бедрах и лоне	13,8	107,64	1,78	1,9	2,28	1,86
Жжение в области наружных половых органов	33,4	252,26	4,43	2,1	2,56	2,12
Жжение в уретре	9,4	75,20	1,18	1,8	2,24	1,76
Болезненные пузырьковые высыпания	5,4	45,77	0,64	1,6	2,27	1,63
Сухость и трещины на головке полового члена	24,1	183,39	3,17	2,0	2,42	2,00

По установленным ранее урологическим заболеваниям у мужчин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции между сравниваемыми группами были выявлены статистически значимые различия только по частоте обнаружения инфекции, вызванной ВПГ-1,2 ($p < 0,05$), что представлено в Таблице 19.

Таблица 19 - Урологические заболевания в анамнезе у мужчин в сравниваемых группах, n (%)

Заболевание	Основная группа n=95 (100%)	Группа сравнения n=81 (100%)	Достоверность различий, p
Варикоцеле	2 (2,1%)	3 (3,7%)	>0,05
Уретрит	6 (6,3%)	3 (3,7%)	>0,05
Хронический простатит	13 (13,7%)	11 (13,6%)	>0,05
Возбудители ИППП:			
Ureaplasma spp.	7 (7,4%)	3 (3,7%)	>0,05
Mycoplasma genitalium	0	3 (3,7%)	>0,05
Human papillomavirus	4 (4,2%)	5 (6,2%)	>0,05
Chlamydia trachomatis	4 (4,2%)	3 (3,7%)	>0,05
Herpes simplex virus 1,2	5 (5,3%)*	0	<0,05
Candida spp.	6 (6,3%)	5 (6,2%)	>0,05
Gardnerella vaginalis	3 (3,2%)	6 (7,4%)	>0,05

* - различия достоверны, $p < 0,05$

Среди перенесенных и имеющихся на момент обследования заболеваний достоверно значимо чаще в основной группе выявляли ОРВИ с обострениями 3 и более раз в год (у 28,4%), хронический тонзиллит (у 26,3%), протрузии межпозвоночных дисков, преимущественно, в поясничном отделе – у 21,1% ($p < 0,001$) и панические атаки в 5,3% ($p < 0,05$), что представлено в Таблице 20.

Таблица 20 – Различные перенесенные и имеющиеся на момент осмотра заболевания у мужчин в сравниваемых группах, n (%)

Заболевания	Основная группа n=95(100%)	Группа сравнения n=81(100%)	Достоверность различий, p
ОРВИ 3 и более раз в год	27 (28,4%)**	9 (11,1%)	<0,001
Ветряная оспа	33 (34,7%)	27 (33,3 %)	>0,05
Краснуха	8 (8,4%)	9 (11,1%)	>0,05
Хронический тонзиллит	25 (26,3%)**	7 (8,6%)	<0,001
Хронический бронхит	9 (9,5%)	4 (4,9%)	>0,05
Хронический пиелонефрит	4 (4,2%)	3 (3,7%)	>0,05
Мочекаменная болезнь	2 (2,1%)	1 (1,2%)	>0,05
Хронический гастрит	11 (11,6%)	12 (14,8%)	>0,05
Хронический панкреатит	3 (3,2%)	1 (1,2%)	>0,05
Аппендицит	4 (4,2%)	5 (6,2%)	>0,05
Протрузии межпозвоночных дисков	20 (21,1 %) **	2 (2,5%)	<0,001
Лабиальный герпес	10 (10,5 %)	3 (3,7%)	>0,05
Панические атаки	5 (5,3%)*	0	<0,05

* - различия достоверны, $p < 0,05$; ** - различия достоверны, $p < 0,001$

Данные урологического осмотра мужчин в сравниваемых группах представлены в Таблице 21. В основной группе статистически значимо чаще выявляли сухость, микротрещины на головке полового члена (у 24,2%), выделения из уретры слизисто-водянистого характера (у 10,5%), пузырьковые элементы на генитальной области (у 10,5%, $p < 0,05$), очаговую гиперемию на головке полового члена (у 9,5%, $p < 0,05$), одностороннее увеличение паховых лимфоузлов (у 41%, $p < 0,001$), что представлено в Таблице 21. Как правило, при пальпации лимфатические узлы были плотноэластической консистенции,

умеренно чувствительные или безболезненные, размерами примерно от 1 до 2,5 см. Гнойные выделения из уретры выявляли существенно чаще в группе сравнения.

Таблица 21 - Данные урологического осмотра у мужчин сравниваемых групп, n (%)

Симптомы	Основная группа n=95 (%)	Группа сравнения n=81 (%)	Достоверность различий, p
Очаговая гиперемия	9 (9,5%)*	0	<0,05
Сухость, микротрещины на головке полового члена	23 (24,2%)**	0	<0,001
Налет на головке полового члена	8 (8,4%)	12 (14,8%)	>0,05
Пузырьковые высыпания	10 (10,5%)*	0	<0,05
Гиперемия уретры	7 (7,4%)	3 (3,7%)	>0,05
Водянистые выделения из уретры	10 (10,5%)*	0	<0,05
Гнойные выделения из уретры	1 (1%)**	9 (11,1%)	<0,05
Увеличение паховых лимфоузлов	39 (41%)**	2 (2,5 %)	<0,001

* - различия достоверны, $p < 0,05$; ** - различия достоверны, $p < 0,001$

Как видно по Таблице 22, оценка риска наличия активных форм герпетической инфекции показала, что наиболее высокий риск имеют пациенты не только с типичными клиническими проявлениями (пузырьковыми высыпаниями), но и с сухостью, трещинами на головке полового члена (шанс наличия активной инфекции в 25,6 раз выше), увеличением паховых лимфоузлов (шанс наличия активной инфекции в 27,5

раз выше), водянистыми выделениями из уретры (шанс наличия активной инфекции в 9,4 раза выше).

Таблица 22 – Оценка повышения риска наличия активной аногенитальной герпетической инфекции при различных клинических проявлениях у мужчин

Симптомы	Отношение шансов (odds ratio-OR)	Верхняя граница	Нижняя граница	Относительный риск (relative risk-RR)	Верхняя граница	Нижняя граница
		95% ДИ (CI)	95% ДИ (CI)		95% ДИ (CI)	95% ДИ (CI)
Очаговая гиперемия	8,4	67,57	1,04	1,7	2,24	1,74
Сухость, микротрещины на головке полового члена	25,6	194,06	3,37	2,0	2,44	2,02
Налет на головке полового члена	0,5	1,37	0,20	0,7	1,25	0,72
Пузырьковые высыпания	9,4	75,20	1,18	1,8	2,24	1,76
Гиперемия уретры	2,1	8,27	0,52	1,3	2,03	1,32
Водянистые выделения из уретры	9,4	75,20	1,18	1,8	2,24	1,76
Гнойные выделения из уретры	0,1	0,69	0,01	0,2	1,14	0,18
Увеличение паховых лимфоузлов	27,5	118,65	6,38	2,3	2,83	2,29

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и мошонки, в обеих группах существенных изменений выявлено не было, достоверных различий по характеристикам ультразвуковой картины также не было обнаружено. При ультразвуковом исследовании паховых областей визуализировались единичные, как правило, одностороннее увеличенные паховые лимфоузлы, размерами до 13 до 18 мм, с сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой, без усиления кровотока при анализе в режиме цветового доплеровского картирования.

Всем мужчинам было проведено дополнительное лабораторное обследование для уточнения активности ВПГ-1,2 в соответствии с Клиническими рекомендациями и руководством по лабораторной диагностике инфекционных болезней [31, 40].

Серологическое исследование в сравниваемых группах выявило наличие IgA к ВПГ-1,2 у 41% мужчин основной группы ($p < 0,001$). Культуральным (вирусологическим) методом у всех мужчин в 100% из основной группы в сперме был выявлен ВПГ-1,2 при отрицательном результате, полученном методом ПЦР ($p < 0,001$). Методом ПЦР ВПГ-1,2 был выявлен в 6,3% случаев, при наличии типичных пузырьковых высыпаний на коже и слизистых наружных половых органов. По результатам электронно-микроскопического исследования сперматозоидов, в 100% случаев (этим методом было обследовано 35 мужчин: 25 из основной группы и 10 из группы сравнения) было подтверждено наличие капсидов вируса герпеса во всех пробах у мужчин из основной группы и их отсутствие в группе сравнения. По остальным показателям достоверно значимых различий получено не было, что представлено в Таблице 23.

В клиническом анализе крови у мужчин основной группы статистически значимо чаще выявляли относительный лимфоцитоз (у 88,4%, $p < 0,001$), что представлено на Рисунке 9. Средний показатель лимфоцитов составил 43%, относительный лимфоцитоз варьировал в диапазоне от 38% до 53%.

Таблица 23 – Результаты лабораторной диагностики для подтверждения наличия активной аногенитальной герпетической инфекции у мужчин в сравниваемых группах, n (%)

Методы исследования	Основная группа n=95 (100%)	Группа сравнения n=81 (100%)	Достоверность различий, p
ПЦР ВПГ-1,2	6 (6,3%)*	0	p<0,05
ИФА			
IgG к ВПГ-1,2	95 (100%)	81 (100%)	p>0,05
IgM к ВПГ-1,2	0	0	p>0,05
IgA к ВПГ-1,2	39 (41%)**	0	p<0,001
Культуральный метод	95 (100%)**	0	p<0,001

* - различия достоверны, p<0,05; ** - различия достоверны, p<0,001

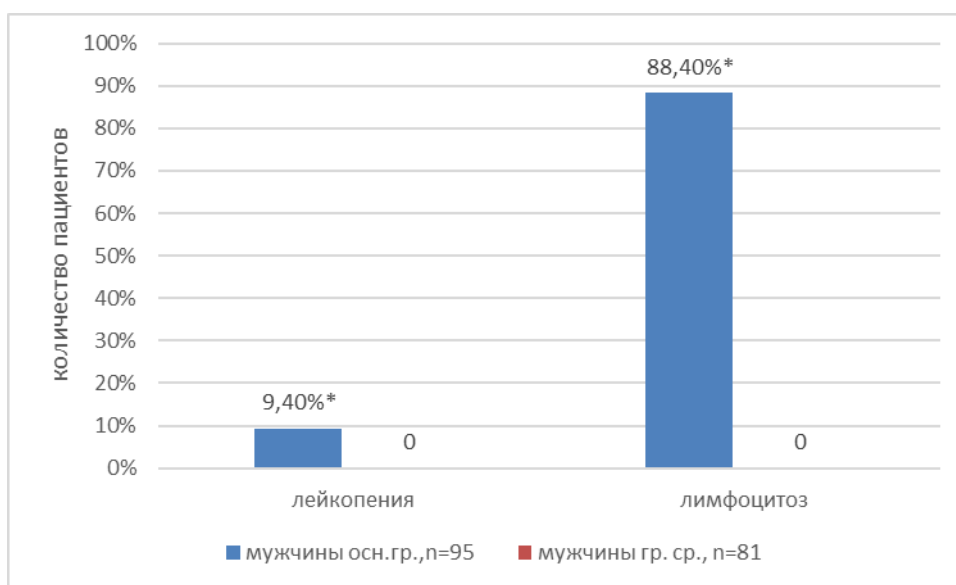


Рисунок 9 - Лейкоцитарные показатели клинического анализа крови в сравниваемых группах мужчин (в %), * - p<0,05.

Лейкопения (снижение лейкоцитов менее 4×10^9) была выявлена у 9,4% мужчин в основной группе, тогда как в группе сравнения лейкопения и

относительный лимфоцитоз не были выявлены ни у одного пациента ($p < 0,05\%$). Лейкоцитоз у пациентов сравниваемых групп выявлен не был.

По результатам анализа спермограммы (Таблица 24), в основной группе достоверно чаще выявляли тератозооспермию (у 84,2% - патологические формы, за счет патологии головок). Из них у 11,6% мужчин тератозооспермия сочеталась с гемоспермией, у 9,5% - с лейкоспермией и у 3,2% - с вискозипатией. Обращает на себя внимание, что доля спермограмм с различными изменениями была почти в 3 раза больше в основной группе.

Таблица 24 – Результаты анализа спермограммы у мужчин в сравниваемых группах, n (%)

Показатель	Основная группа, n=95 (100%)	Группа сравнения, n=81 (100%)	Достоверность различий, p
тератозооспермия	80 (84,2%)**	1 (1,45%)	<0,001
тератоолигозооспермия	12 (12,6%)	3 (4,35%)	>0,05
олигоспермия	0 **	19 (27,5%)	<0,001
гемиспермия	5 (5,3%)*	0	<0,05
лейкоспермия	9 (9,5%)*	28 (40,58%)	<0,001
вискозипатия	3 (3,2%)	7 (10,14%)	>0,05
всего спермограммы с изменениями	96,8%**	35%	<0,001

* - различия достоверны, $p < 0,05$; ** - различия достоверны, $p < 0,001$

На основании жалоб, клинического осмотра, лабораторных маркеров, с учетом Клинических рекомендаций [30, 31, 40], выявлена типичная форма у 19 (20%) мужчин, проявляющаяся у 10 (10,5%) мужчин болезненными пузырьковыми высыпаниями и очаговой гиперемией 9 (9,5%) на головке полового члена, сопровождающаяся жжением наружных половых органов и односторонним увеличением паховых лимфоузлов. При лабораторном

исследовании методом ПЦР выделена ДНК ВПГ-1,2 у 6,3% мужчин. У 68,5% методом ИФА обнаружен положительный уровень Ig A к ВПГ-1,2. При культуральном исследовании спермы на ВПГ-1,2 - ЦПД выявлено в 100%. Отклонения в спермограмме по типу тератозооспермии диагностированы у 85% мужчин. Атипичная форма течения заболевания выявлена у 33 (34,7%) мужчин, проявляющаяся сухостью, микротрещинами на головке полового члена, сопровождающаяся жжением наружных половых органов, а также односторонним увеличением паховых лимфоузлов у 23 (24,2%) и водянистыми выделениями из уретры, сочетающиеся с жжением при мочеиспускании у 10 (10,5%) обследуемых мужчин. При лабораторном исследовании методом ПЦР ДНК ВПГ-1,2 не была выделена ни у одного мужчины. Иммуноглобулин А к ВПГ-1,2 обнаружен в 100% случаев, при культуральном исследовании спермы на ВПГ-1,2 - ЦПД выявлено в 100%. Отклонения в спермограмме по типу тератозооспермии диагностированы у 100% мужчин. Субклиническая форма установлена у 43 (45,3%) мужчин, подтвержденная лабораторной диагностикой, при культуральном исследовании спермы на ВПГ-1,2 - ЦПД выявлено в 100% случаев, отклонения в спермограмме по типу тератозооспермии диагностированы у 100% мужчин.

Следующий клинический пример демонстрирует особенности клинической картины инфекции, вызванной ВПГ-1,2, у мужчины из семейной пары с нарушением репродуктивной функции.

Клинический пример №2.

На прием обратился пациент В., 28 лет, с жалобами на потягивание и болезненность в области промежности и на внутренней поверхности бедер (со слов пациента, как после избыточной тренировки в спортзале), повышенную чувствительность кожи в этих зонах, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, частое першение в горле.

Подобную симптоматику отмечает в течение 6 месяцев, связывает со сменой половой партнерши. Половой контакт прерванный. После полового

контакта, со слов пациента, партнерша жалуется на зуд и жжение. Пациент неоднократно проходил обследование у уролога с лабораторной диагностикой методом ПЦР на инфекции, передаваемые половым путем, включая ВПГ 1,2 и ЦМВ 2-хкратно. В связи с отсутствием данных за какую-либо урологическую патологию пациент был направлен к неврологу, который исключил неврологическую патологию и направил к психиатру.

При осмотре данных за патологию органов урогенитального тракта не выявлено. Обращено внимание на незначительно увеличенные паховые лимфоузлы: до 1,5 см в диаметре, овоидной формы, плотноэластической консистенции, безболезненные на момент осмотра. Однако, пациент акцентировал, что именно в этом месте, где пальпировались паховые лимфоузлы, периодически отмечаются потягивающие боли.

По результатам проведенного на приеме ультразвукового исследования предстательной железы и содержимого мошонки, патологии не выявлено. Визуализированы паховые лимфоузлы, которые увеличены с обеих сторон, максимальный размер лимфоузла - до 1,6 см справа, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, кровоток не усилен.

Проведено дополнительно, к имеющимся анализам у пациента, микроскопическое исследование отделяемого из уретры, вирусологическое исследование спермы на культуре клеток (для детекции ВПГ-1,2 и ЦМВ), клинический анализ крови, серологическое исследование на антитела к ВПГ-1,2, ЦМВ (иммуноглобулины G, M, A), RPR к бледной трепонеме.

По результатам проведенных лабораторных исследований: в клиническом анализе крови выявлен относительный лимфоцитоз (42%), обнаружены антитела IgG и IgA к ВПГ-1,2, IgM к ВПГ не обнаружен. Антитела IgG к ЦМВ обнаружены, IgM, IgA к ЦМВ – не выявлены. RPR к бледной трепонеме - отрицательно. Посев спермы на культуре клеток выявил цитопатическое действие ВПГ-1,2 на монослое фибробластов. ЦМВ не выявлено.

Пациенту назначена терапия: ацикловир 400 мг - 1 таблетка 3 раза в день в течение 10 дней, далее 400 мг 2 раз в день 1 месяц. На фоне проводимого курса терапии у пациента была купирована вся имевшаяся ранее симптоматика к 10 суткам от начала лечения. Контрольное исследование, проведенное через 1 месяц от начала терапии, не выявило активности ВПГ-1,2 на культуре клеток.

Данный клинический пример демонстрирует неспецифические клинические проявления течения герпетической инфекции урогенитального тракта, не позволившие своевременно диагностировать инфекционную патологию, что заставило пациента обращаться за консультацией к врачам разного профиля. Противовирусная терапия ацикловиром купировала клиническую симптоматику герпетической инфекции урогенитального тракта у данного пациента.

Таким образом, герпетическая инфекция у мужчин в большинстве случаев не имеет патогномичных симптомов. При этом отсутствие пузырьковых высыпаний не исключает наличие активной герпетической инфекции. При активной инфекции, вызванной ВПГ-1,2, мужчины чаще предъявляют жалобы на жжение в урогенитальной области (у 29,5%), сухость и трещины на головке полового члена (у 24,2%), болезненные мочеиспускания с усилением жжения при начале мочеиспускания (у 10,5%). Паховый лимфаденит, как правило, односторонний, выявлялся у 41% мужчин. Среди другой патологии в анамнезе достоверно чаще регистрировали ОРВИ (3 и более раз в год), хронический тонзиллит, протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела, а также панические атаки. По данным лабораторной диагностики, при активной аногенитальной герпетической инфекции чаще выявляется относительный лимфоцитоз (у 88,4%), лейкопения (у 9,4%). В 96,8% обнаружены отклонения в спермограмме, у 84,2% - по типу тератозооспермии, и у 12,6% - по типу тератоолигозооспермии. По результатам УЗИ у 41% мужчин диагностирован односторонний паховый лимфаденит.

Исходя из этих данных, на основании жалоб, клинического осмотра, лабораторных маркеров, с учетом Клинических рекомендаций, установлено, что активная аногенитальная герпетическая инфекция протекала у 20% мужчин в типичной форме, у 34,7% мужчины в атипичной форме и у 45,3% мужчин в субклинической форме.

4.3. Результаты сопоставления данных обследования в семейных парах

При сопоставлении данных обследований мужчин и женщин основной группы - 95 семейных пар, в которых были обнаружены признаки активной герпесвирусной инфекции уrogenитального тракта, вызванной ВПГ-1,2, был выявлен ряд закономерностей.

Как видно по Рисунку 10, какие-либо жалобы достоверно чаще предъявляли женщины - в 58,9%, а мужчины - в 44,2% ($p < 0,05$).

У женщин самой частой жалобой было жжение в области наружных половых органов (в 48,4%), тогда как у мужчин этот симптом выявляли лишь в 29,5% случаев, что показано в Таблице 25. При этом внутри семейных пар одновременно оба половых партнера испытывали жжение после полового контакта только лишь в 2,1% случаев. У мужчин самой частой жалобой были боли в тазовой области – в 25,3%. У женщин данный симптом был выявлен в 22,1% случаев (различия статистически не значимы, $p > 0,05$, Таблица 25).

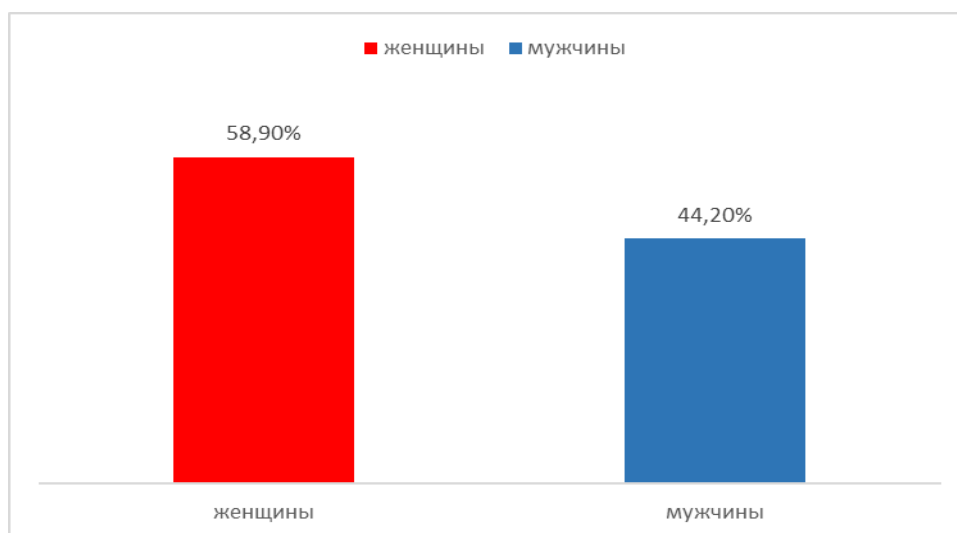


Рисунок 10 - Частота жалоб у мужчин и женщин из семейных пар с подтвержденной активной аногенитальной герпетической инфекцией (в %)

Таблица 25 – Частота жалоб у мужчин и женщин в семейных парах, имеющих подтвержденную активную аногенитальную герпетическую инфекцию (в %)

Жалобы	У женщин, n=95 (100%)	У мужчин, n=95 (100%)
пузырьковые высыпания	13 (13,7%)	6 (6,3%)
жжение наружных половых органов	46 (48,4%)*	28 (29,5%)
трещины наружных половых органов	13 (13,7%)	23 (24,2%)*
боли в тазовой области	21 (22%)	24 (25,3%)
парестезии в бедрах, лоне	15 (15,8%)	20 (21,1%)
болезненные мочеиспускания	29 (30,5%)*	10 (10,5%)
гематурия	25 (26,3%)*	0
лабиальный герпес	11 (11,6%)	10 (10,5%)

* - различия достоверны, $p < 0,05$.

Сочетание синдрома тазовой боли с парестезиями в нижних конечностях и лоне у мужчин и женщин регистрировали также примерно с одинаковой частотой: у 21,1% и у 15,8% пациентов, соответственно. На трещины наружных половых органов мужчины обращали внимание чаще, чем женщины, что, вероятно, связано с анатомическими особенностями гениталий.

Женщины статистически значимо чаще, чем мужчины, жаловались на жжение наружных половых органов, у них чаще регистрировали гематурию и болезненные мочеиспускания. По данным комплексной диагностики, у этих женщин часто регистрировали рецидивирующий цистит (у 31,2% женщин и у 0% среди мужчин, $p < 0,001$).

Как у мужчин, так и у женщин, нередко отмечали хронический тонзиллит (21,2% и 26,3%, соответственно), реже - протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела (16,8% и 21,1%, соответственно, без достоверных различий между группами).

Типичными клиническими проявлениями герпетической инфекции уrogenитального тракта были везикуло-эрозивные элементы, зарегистрированные у женщин - в 35,8%, у мужчин - в 20%. Атипичными проявлениями герпетической инфекции у женщин были трещины наружных половых органов (в 15,8%), гиперемия шейки матки (в 35,8%); у мужчин - микротрещины на головке полового члена (в 24,2%), слизисто-водянистые выделения из уретры (в 10,5%) и увеличенные паховые лимфоузлы, преимущественно, с одной стороны (от 1 до 2 см, плотно-эластичной консистенции, легко сдвигаемые, чаще безболезненные) выявляли у 76,8% женщин и у 41% мужчин.

Анализ результатов лабораторной диагностики показал, что, как у женщин, так и мужчин, ВПГ-1,2 был выявлен культуральным методом в 100% случаев при наличии какого-либо из других маркеров активности вируса.

В то же время при исследовании методом ПЦР отделяемого уrogenитального тракта ВПГ-1,2 выявили лишь у 12,6% женщин и у 6,3% мужчин, - при наличии типичных элементов герпетической инфекции.

Среди серологических маркеров активности вируса в большинстве случаев у женщин были обнаружены антитела IgA к ВПГ-1,2 (у 90,5%), в то время как у мужчин они выявлялись только в 41% ($p < 0,001$), что показано в Таблице 26.

Таблица 26 – Результаты выявления лабораторных маркеров инфекции, вызванной ВПГ-1,2, различными методами у мужчин и женщин в основной группе, n (%).

Методы исследования	Женщины, n=95 (100%)	Мужчины, n=95 (100%)	Достоверность различий, p
ПЦР	12 (12,6%)	6 (6,3%)	
ИФА			
IgG к ВПГ-1,2	95 (100,0%)	95 (100,0%)	$p > 0,05$
IgM к ВПГ-1,2	4,2%	0	$p > 0,05$
IgA к ВПГ-1,2	90,5%*	41%	$p < 0,001$
Культуральный	95 (100,0%)	95 (100,0%)	$p > 0,05$

* - различия достоверны, $p < 0,001$

Лейкопения и лимфоцитоз, по данным клинического анализа крови, были обнаружены и у мужчин, и у женщин в семейных парах с герпетической инфекцией уrogenитального тракта, без достоверных различий между супругами (Рисунок 11).

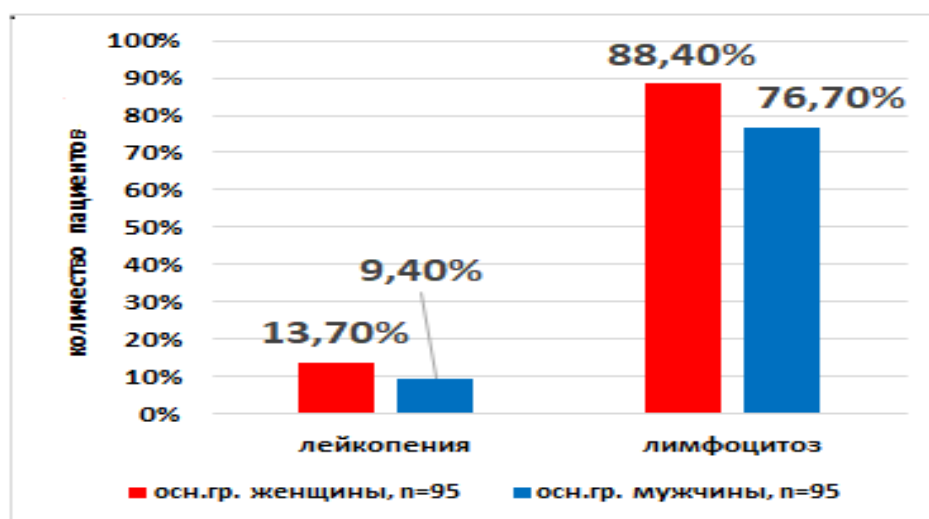


Рисунок 11 - Изменения в клиническом анализе крови у мужчин и женщин в семейных парах с герпетической инфекцией уrogenитального тракта, %.

При исследовании клинических форм проявлений активной аногенитальной герпетической инфекции было получено: у женщин типичная форма регистрировалась у 35,8%, тогда как у мужчин в 20% случаев, атипичная форма у женщин в 51,4%, у мужчин - 34,7%, субклиническая форма у женщин - 12,6 %, у мужчин - 45,3%.

Таким образом, при герпетической инфекции женщины предъявляют те или иные жалобы статистически значимо чаще, чем мужчины. Выявлено, что симптоматика у мужчин и женщин внутри семейных пар имеет существенные различия: хронический цистит регистрируется у трети женщин, но ни в одном случае не был обнаружен среди мужчин. В то же время хронический тонзиллит и протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела регистрируются в семейных парах одинаково часто, как у мужчин, так и у женщин. При выявлении патогномичного симптома - локальных везикулярных высыпаний, хронических трещин на наружных половых органах, независимо от гендерного признака, следует заподозрить активную герпетическую инфекцию уrogenитального тракта внутри семейной пары. При нарушении репродуктивной функции это поможет выявить причину бесплодия. Однако, эти симптомы регистрируются не часто, как у мужчин, так и у женщин, что не

позволяет ориентироваться только на них и требует оценки других проявлений герпетической инфекции уrogenитального тракта. Активная аногенитальная герпетическая инфекция у женщин чаще проявляется в атипичной форме, а у мужчин – в субклинической форме. Для активной аногенитальной герпетической инфекции характерен лимфоцитоз, а у мужчин - и изменения в спермограмме по типу тератозооспермии.

ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЯ ХРОМОСОМНОГО АППАРАТА У ХОРИОНОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВПГ 1,2, ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ИЗ СЕМЕЙНЫХ ПАР С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В АНАМНЕЗЕ

Изменения хромосомного аппарата хорионов, полученных при прерывании беременности по медицинскому показанию – при подтвержденной неразвивающейся беременности с гибелью хориона, были изучены с применением цитогенетического метода. Среди обратившихся 28 пациенток герпетическая инфекция в ворсинах хориона была подтверждена лабораторно у 18 женщин (64%). По результатам вирусологического анализа, зараженность клеток хорионов составила от 20 до 50%. При цитогенетическом исследовании в большинстве случаев были обнаружены изменения хромосомного набора. Наиболее часто (19 случаев, 76%) были обнаружены трисомии: по одной из хромосом – у 16 хорионов (84%), по двум – у 2 (16%). Триплоидии выявлены только в группе с отсутствием активной герпетической инфекции (у 4 хорионов – 40%, кариотип 69 XXX). В 1 случае в инфицированном ВПГ 1,2 хорионе обнаружена Робертсоновскую транслокацию (7%, 46 XY, der (13;13)(q10;q10,+13). Робертсоновская транслокация, или центрическое слияние, – это хромосомная перестройка, при которой происходит перенос плеча одной хромосомы на другую. При этом вместо двух акроцентрических образуется одна метацентрическая или субметацентрическая. Короткие плечи, как правило, образуют дефектную хромосому малого размера и через ряд делений теряются.

В целом, достоверных отличий по частоте встречаемости хромосомных аномалий между женщинами с подтвержденной инфекцией, вызванной ВПГ-1,2, и без тех или других проявлений активной аногенитальной герпесвирусной инфекции, выявлено не было. В основной группе (с активной аногенитальной герпетической инфекцией) хромосомные аномалии обнаружены у 12 хорионов (80%), а в группе сравнения – у 7 (70%, $p > 0,05$).

Однако по хромосомному набору были выявлены существенные отличия. Так, в основной группе наиболее часто (у 8 хорионов – 53,3%) выявляли трисомию по 22-й хромосоме: у 7 (46,7%, $p < 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения) – изолированно при кариотипе 47, XY, +22, у 1 – в сочетании с трисомией по 14-й хромосоме (7,2%, кариотип 48, XY, +14, +22), что показано на Рисунке 12. В единичных случаях другими нарушениями при герпетической инфекции были изолированные трисомии по 14-й и 16-й хромосомам, а также робертсоновская транслокация по длинному плечу 13-й хромосомы, генотип 46, XY, der(13;13)(q10;q10,+13).

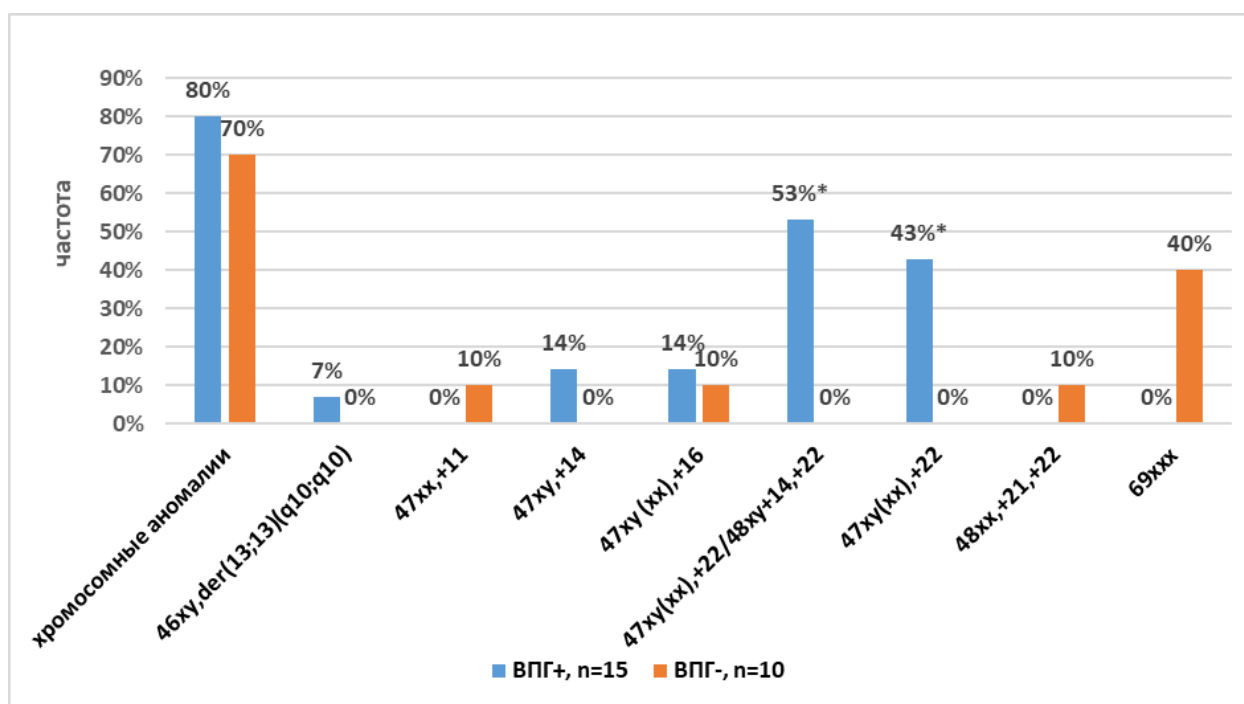


Рисунок 12 - Выявленные хромосомные аномалии у хорионов при неразвивающейся беременности у женщин при наличии или отсутствии маркеров активности ВПГ-1,2. * - Различия достоверны, $p < 0,05$ (точный критерий Фишера)

В группе сравнения не было выявлено ни одного случая изолированной трисомии по 22-й и 14-й хромосомам ($p < 0,05$ для трисомии по 22-й хромосоме и суммарно для 22-й и 14-й хромосом, точный критерий Фишера). В то же время в группе сравнения наблюдали другие нарушения: триплоидию

– у 4 хорионов (40%, кариотип 69, XXX), трисомию по 11-й и 16-й хромосомам (кариотип 47, XY, +11 и 47, XY, +16) – у 2 хорионов (20%), трисомии одновременно по 21-й и 22-й хромосомам (кариотип 48, XX, +21, +22) – у 1 хориона (10%). Примечательно, что хорионы, имевшие аномалии хромосомного аппарата, в основной группе в 100% случаев имели мужской кариотип, а в группе сравнения набор XY был обнаружен только у 3 из 7 хорионов, имевших аномалии (43%, $p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Обе хромосомы, по которым были выявлены трисомии при герпетической инфекции, – 22-я и 14-я – относятся к акроцентрическим, имеют короткие плечи, являются ядрышкообразующими. Полученные нами результаты говорят о прямом негативном влиянии вируса простого герпеса на течение и исход беременности, подчеркивают необходимость тщательного обследования на инфицирование урогенитального тракта ВПГ-1, -2 и при выявлении инфекции активной терапии герпетической инфекции, как у женщин, так и у мужчин. Формирование в основной группе преимущественно трисомии по 22-й хромосоме следует расценивать как выявленное новое свойство вируса герпеса 1-го, 2-го типов. Этот факт указывает на наличие у возбудителя тропности к определенной части хромосомного аппарата. Безусловно, велика вероятность воздействия других вирусов, спровоцировавших хромосомные аномалии и неразвивающуюся беременность у пациенток из группы сравнения, что требует продолжения исследований по уточнению механизмов формирования НБ в других случаях. Новые данные позволяют повысить эффективность терапии этой патологии с помощью дифференцированного и целенаправленного назначения лекарственных средств с четким контролем эффективности подхода. Парам при планировании беременности, особенно в случае отягощенного анамнеза по НБ, показано обследование на ВПГ-1, -2 с целью своевременного лечения и профилактики его патогенного действия, в том числе на генетический аппарат половых клеток и эмбрионов на ранних стадиях развития. В парях с неразвивающейся беременностью в случае выявления изолированных

трисомий по 22-й хромосоме при цитогенетическом исследовании хориона необходимо в первую очередь исключать герпетическую инфекцию у обоих половых партнеров. В проведенном исследовании у хорионов с трисомией по 22-й хромосоме выявлено 100%-е инфицирование ВПГ; учитывая небольшую выборку и отсутствие данных в литературе о связи ВПГ и трисомии по 22-й хромосоме, необходимо продолжать исследование в этом направлении, т.к. это поможет снизить число случаев неразвивающейся беременности. Помимо этого, выявленная связь ВПГ-1, -2 с хромосомными аномалиями может указывать на вероятную роль этой инфекции в формировании ряда тяжелых заболеваний, ассоциированных с нарушением расхождения хромосом 22 и 14 в процессе деления клеток и формирования анеуплоидий по этим хромосомам, что требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, неразвивающаяся беременность часто (в 64%) сопровождается инфицированием хорионов ВПГ-1,2. При инфицировании хориона ВПГ-1,2 достоверно чаще была выявлена трисомия по 22-й хромосоме (в 53%), изолированно или в сочетании с трисомией по 14-й хромосоме.

ГЛАВА 6. ТЕРАПИЯ ПРИ АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВПГ 1,2, НАПРАВЛЕННАЯ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ

6.1. Оценка эффективности противовирусных препаратов

При выявлении герпетической инфекции все семейные пары с нарушением репродуктивной функции получали терапию, направленную на лечение герпетической инфекции уrogenительного тракта (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром) в соответствии с клиническими рекомендациями [30, 31]. В амбулаторных условиях после лабораторного подтверждения ВПГ-1,2 всем семейным парам была назначена противогерпетическая терапия ацикловиром минимум на 30 дней с промежуточной (на 10 сутки) и заключительной оценкой эффективности проводимой терапии по наличию жалоб, клинических симптомов активной аногенитальной герпетической инфекции и лабораторных данных. При этом все семейные пары использовали презерватив при половых контактах до получения отрицательных результатов лабораторной диагностики при исследовании на активность ВПГ-1,2. Всем мужчинам рекомендовалось семяизвержение каждые 72 часа – для механической эвакуации инфицированных сперматозоидов. Контрольный осмотр и оценка лабораторно значимых маркеров проводилась на 30 сутки от начала приема ацикловира.

К 10 суткам от начала приема ацикловира 38,9% женщин, имеющих жалобы при первичном осмотре, отметили значимое улучшение самочувствия ($p < 0,001$) и лишь у 7,4% женщин сохранились исходные жалобы к 30 суткам приема препарата. Подобная картина была отмечена и у мужчин: до лечения те или иные жалобы предъявляли 44,2% пациентов, к 10 суткам – 8,4%, а к 30 суткам от начала приема препарата жалобы сохранялись лишь у 3,2% пациентов ($p < 0,001$), что представлено на Рисунке 13.

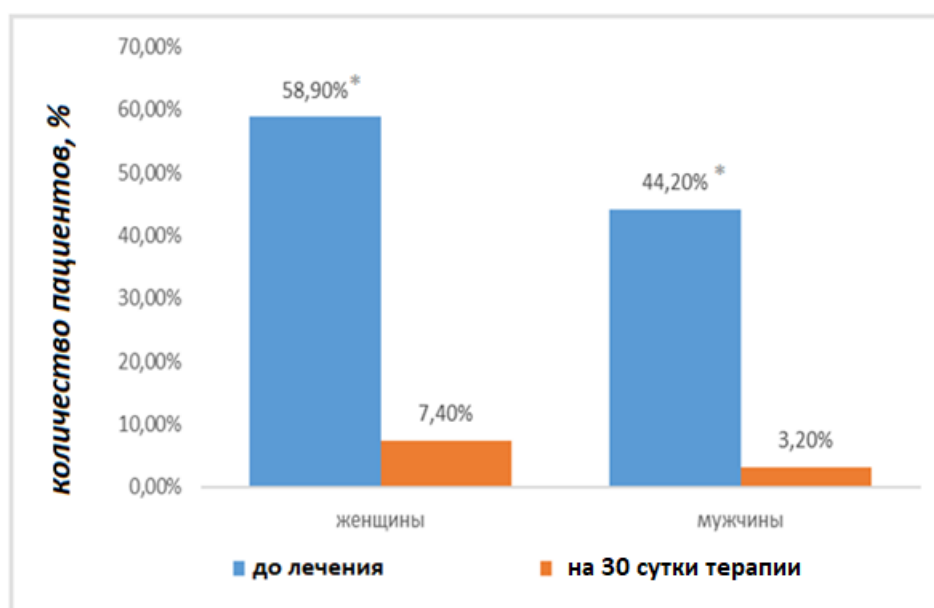


Рисунок 13 - Динамика жалоб на фоне приема ацикловира в семейных парах с ВПГ-1,2 (в %, n=95, p<0,001 при сравнении результатов до и после лечения, критерий Мак-Немара).

На 10-е сутки от начала терапии жалобы сохранялись у 20% женщин и у 8,4% мужчин. Самыми частыми, среди женщин, были жжение в области наружных половых органов и болезненность при половом контакте (у 10 женщин - 10,5%), у мужчин – жжение наружных половых органов 5,3% (до терапии регистрировалось у 29,5%) и боли в тазовой области 4,2% (25,3% до терапии), что представлено в Таблице 27.

Таблица 27 – Частота жалоб у женщин и мужчин на 10 и 30 день приема ацикловира (в %, n=95)

жалобы	До лечения, %	10-е сутки терапии, %	30-е сутки терапии, %	Достоверность различий, p
мужчины				
боли в тазовой области	25,3%	4 (4,2%)	3 (3,2%)**	p<0,001

дискомфорт в мошонке	8,4%	0	0*	p<0,01
парестезии в бедрах	21,1%	2 (2,1%)	1 (1,1%)**	p<0,001
жжение наружных половых органов	29,5%	5 (5,3%)	1 (1,1%)*	p<0,01
жжение в уретре при мочеиспускании	10,5%	1 (1,1%)	0*	p<0,01
пузырьковые высыпания	6,3%	1 (1,1%)	1 (1,1%)*	p<0,01
сухость и трещины на головке полового члена	23,5%	1 (1,1%)	0*	p<0,001
лабиальный герпес	10,5%	0	0*	p<0,01
женщины				
пузырьковые высыпания наружных половых органах	13,7%	0	0**	< 0,001
жжение наружных половых органов	48,4%	10 (10,5%)	6 (6,3%)**	<0,001
болезненность при половом контакте	48,4%	10 (10,5%)	6 (6,3%)**	<0,001
трещины наружных половых органов	13,7%	5 (5,3%)	1 (1,1%)**	<0,001
зуд в анусе	8,4 %	1 (1,1%)	0*	<0,01
парестезия в бедрах, лоне	15,8%	6 (6,3%)	1 (1,1%)**	< 0,001

болезненные мочеиспускания	30,5%	4(4,2%)	1 (1,1%)**	<0,001
гематурия	26,3%	0	0**	<0,001
лабиальный герпес	11,6 %	2 (2,1%)	2 (2,1%)*	<0,01

* - различия достоверны, $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$, критерий Мак-Немара

Клинические проявления на 10-й день лечения выявлены у 42,1% женщин, тогда как до начала лечения клинические проявления при объективном осмотре выявлены 87,4%. Одностороннее увеличение паховых лимфоузлов выявлено у 34,7% женщин, при этом болезненность отсутствовала при пальпации, гиперемия шейки матки у 15,8%, при частоте выявления 35,8% до терапии ацикловира, контактные кровотечения шейки матки у 3,2% (16,8% до терапии), трещины наружных половых органов 7,4%, при частоте регистрации до лечения - 15,8%. При объективном осмотре у мужчин у 25% (41% до начала терапии) сохранялись увеличенные, безболезненные, паховые лимфоузлы, сухость и трещины на головке полового члена и пузырьковые высыпания 1,1%, (до начала терапии 18,9% и 12,5% соответственно.) до назначения терапии. 5,3% женщин гиперемию шейки матки, при частоте выявления 35,8% до назначения терапии. Трещины наружных половых органов были обнаружены только у 2 женщины (2,1%) при частоте регистрации до лечения - 15,8% ($p < 0,001$, критерий Мак-Немара). Среди осмотренных мужчин только у 1 (у 1,1%) после терапии ацикловиром сохранялись микровезикулярные высыпания на головке полового члена (по сравнению с 12,5% до лечения, $p < 0,001$, критерий Мак-Немара).

Контрольные лабораторные исследования на ВПГ-1,2 культуральным методом (отделяемое уrogenитального тракта у женщин и сперма у мужчин) и методом ИФА на IgA к ВПГ-1,2 для оценки эффективности супрессивной противогерпетической терапии, проведенные на 30 сутки терапии, также подтвердили эффективность препарата. Результаты представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Результаты оценки лабораторных показателей активности ВПГ-1,2 через 30 дней от начала терапии ацикловиром (в %)

показатель	У женщин, n=95 (100%)		У мужчин, n=95 (100%)		Достоверность различий, p
	до лечения ВПГ-1,2 (+)	после лечения ВПГ- 1,2(+)	до лечения ВПГ-1,2 (+)	после лечения ВПГ- 1,2(+)	
Наличие ВПГ- 1,2 культуральным методом	95 (100,0%)	14 (14,7%)*	95 (100,0%)	12 (12,6%)*	<0,001
IgA к ВПГ-1,2	86 (90,5%)	15 (15,8%)*	39 (41,0%)	5 (5,3%)*	<0,001

* - различия достоверны, $p < 0,001$, критерий Мак-Немара

При обнаружении ВПГ-1,2 культуральным методом и Ig A к ВПГ 1,2 по результатам контрольного лабораторного обследования всем пациентам (15,8% женщин и 12,6% мужчин) была произведена замена препарата ацикловир на валацикловир. Семейные пары продолжали использовать барьерные методы контрацепции.

Через еще 30 суток приема препарата выраженный терапевтический эффект был получен у всех мужчин, переведенных на валацикловир, однако у 2,1% женщин сохранялись жалобы на жжение наружных половых органов и дизурия, у одной из них отмечались лабиальные высыпания каждые 2 недели.

При лабораторном исследовании повторно выделен ВПГ-1,2 на культуре клеток, а также IgA к ВПГ-1,2 был положительный у 2,1% женщин, у остальных пациентов ВПГ-1,2 не выделялся. В связи с неэффективностью валацикловира 2 (2,1%) женщинам был рекомендован 10 - дневный прием

фамцикловира с последующей оценкой клинической картины и лабораторной диагностикой.

Обе женщины, получавшие фамцикловир, к 10 суткам лечения отметили полное исчезновение жалоб на жжение в области наружных половых органов, дизурию, эпизода обострения лабиального герпеса за 10 дней не было.

После достижения у семейных пар выраженного вируссупрессивного эффекта на противовирусной терапии рекомендован прием подобранных препаратов до наступления зачатия.

Как показано на Рисунке 14, в течение 180 дней от начала противовирусной терапии в группе с выявленной активной инфекцией, вызванной ВПГ-1,2, наступила беременность в 64,2% семейных пар, 54,7% женщин родили здоровых детей. У 9,5% женщин, получивших курс противовирусной терапии, была выявлена неразвивающаяся беременность.

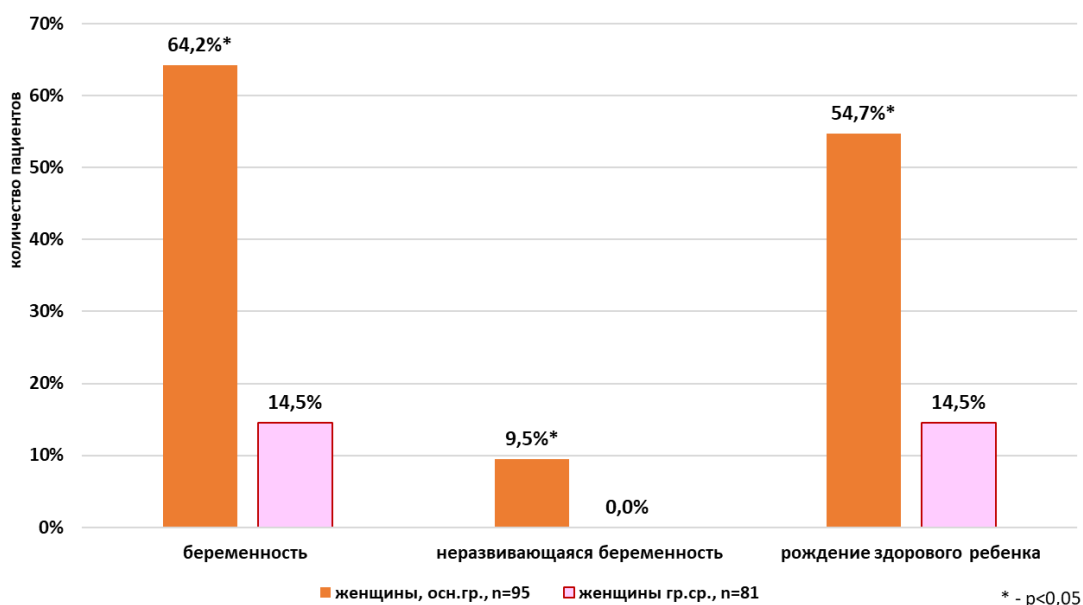


Рисунок 14 – Частота наступления беременности в течение 180 дней от начала противогерпетической терапии (%)

Сравнение проведено с группой, в которой не было выявлено этиологических факторов, этиотропную терапию не назначали, ведение осуществляли в соответствии с основными рекомендациями.

У 18 (18,9%) женщин удалось получить беременности до выявления у них активной аногенитальной герпетической инфекции методом ЭКО. Однако беременность ни у одной из них в тот период не удалось сохранить в связи с инфицированием хорионов ВПГ-1,2, была обнаружена неразвивающаяся беременность на сроке от 5 до 10 недель.

У 1 (5,3%) женщины беременность наступила непосредственно перед получением результатов лабораторной диагностики, подтвердившей наличие активной инфекции, вызванной ВПГ-1,2. Данная пациентка обратилась на консультацию в момент овуляции. При осмотре на шейке матки были выявлены везикулы и эрозивные участки, заподозрена активная герпетическая инфекция уrogenитального тракта, которая впоследствии была подтверждена лабораторно.

Из анамнеза: до наступления беременности у этой пациентки был установлен диагноз идиопатическое бесплодие в течение 7 лет. Беременность удалось сохранить при назначении противогерпетической супрессивной терапии (ацикловира по схеме: 400 мг x 3 раза в сутки в течение 10 суток).

Беременность завершилась на сроке в 35 недель экстренным кесаревым сечением в связи с краевой отслойкой плаценты, ребенка удалось спасти, признаков герпетической инфекции не обнаружено.

В других случаях при наступлении беременности женщинам отменялся противогерпетический препарат, мужчины при этом продолжали прием подобранного препарата на протяжении всей беременности супруги для исключения возможного повторного рецидива, что соответствовало рекомендациям по профилактическому приёму противовирусных препаратов в течение до 12 месяцев [30]. Все беременные женщины проходили обследование 1 раз в триместр для исключения рецидива герпетической инфекции уrogenитального тракта. В случае выделения ВПГ-1,2 назначался препарат, подобранный до наступления беременности, коротким курсом до 7 дней.

Таким образом, лечение оказалось эффективным у подавляющего большинства пациентов (89,5% женщин и 95,8% мужчин) через 30 дней приема ацикловира, но при проведении лабораторной диагностики признаки активной аногенитальной герпетической инфекции сохранялись у 16% женщин и у 13% мужчин. В связи с неэффективностью терапии при назначении валацикловира в течение 30 дней эффективность была достигнута у всех мужчин и почти у большинства женщин. Одной (2,1%) женщине в связи с неэффективностью валацикловира для достижения положительного эффекта был назначен фамцикловир, после применения которого активность ВПГ-1,2 была подавлена. В дальнейшем все пациенты получали препараты для подавления репликации ВПГ-1,2 с учетом эффективности, оцененной культуральным методом в течение до 90 дней. Беременность планировалась на непрерывном приеме индивидуально подобранных противовирусных препаратах до получения желаемой беременности.

6.2. Обоснование алгоритма терапевтической тактики у семейных пар с нарушением репродуктивной функции

Как показало проведенное исследование, клинические проявления герпесвирусной инфекции уrogenитального тракта на современном этапе не имеют патогномоничных симптомов, за исключением пузырьковых высыпаний, которые, согласно полученным результатам, регистрируются лишь у 13,7% женщин и 10,5% мужчин. Вместе с тем, эти инфекции могут протекать атипично, что затрудняет их диагностику и своевременное назначение терапии. В свою очередь, длительно текущие вирусные инфекции уrogenитального тракта повышают риск развития генетических аномалий, бесплодия и/или невынашивания беременности. По результатам проведенных обследований пациентов и терапии, разработан алгоритм терапии при активной герпетической инфекцией уrogenитального тракта у партнеров из инфертильных семейных пар, который представлен на Рисунке 15.

Согласно предложенному алгоритму, при детекции активной герпетической инфекции уrogenитального тракта у мужчин и/или женщин из семейных пар, в первую очередь, необходимо назначение противогерпетической терапии ацикловиром.



Рисунок 15 - Алгоритм противовирусной терапии при активной аногенитальной герпесвирусной инфекции в инфертильных семейных парах

При этом важно, что, с учетом проведенной работы, обследование для таких пациентов должно включать оценку жалоб, данные клинического осмотра и лабораторную диагностику. Необходимо определять активность ВПГ 1,2 с помощью исследования уровней специфических антител классов IgA и IgM к ВПГ-1,2, результатов ПЦР-диагностики и, при необходимости – вирусологического исследования и ИГХА у обоих партнеров, что представлено на Рисунке 16.

При получении результатов лабораторного исследования на ВПГ-1,2 пациенты с положительным результатом на ВПГ-1,2 незамедлительно начинают прием другого противовирусного противогерпетического препарата (валацикловир), продолжая назначенную схему терапии до 30 дней. При неэффективности приема препарата валацикловир в течение 30 дней и повторных положительных результатов на ВПГ-1,2 целесообразно назначение препарата фамцикловир.

Пациентам с отрицательным результатом лабораторного исследования на ВПГ-1,2 рекомендуется планирование беременности на фоне подобранной персонально противогерпетической терапии с отменой при наступлении беременности.

Симптоматическая терапия назначается в зависимости от выраженности симптомов и направлена на предотвращение развития осложнений и восстановление нарушенных функций организма.

Предложенный алгоритм подтвердил свою эффективность в нашем исследовании у семейных пар с нарушением репродуктивной функции.

Таким образом, научно обоснованный и разработанный алгоритм тактики ведения мужчин и женщин из семейных пар с инфекцией, вызванной ВПГ 1,2 типов, ассоциированной с нарушением репродуктивной функции, позволит оптимизировать терапию таких пациентов и будет способствовать рождению здоровых детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1,2) – один из самых распространенных вирусов в человеческой популяции. По оценкам ВОЗ, во всём мире среди населения в возрасте до 50 лет число инфицированных ВПГ 1 составляет около 3,7 миллиардов человек, а ВПГ 2 - 491 миллион человек. Антитела к ВПГ 1 и ВПГ 2 обнаруживаются у 70-90% населения, а в некоторых популяциях эти цифры еще выше. Единожды попав в организм, вирус остается в нем пожизненно в латентном или персистирующем состоянии, формируется хроническая инфекция, которая может влиять на качество жизни. По данным ряда авторов, в России число пациентов с хроническими формами герпетической инфекции, включая генитальные формы заболевания, в настоящее время приближается к 20 млн. человек. Генитальный герпес занимает одно из лидирующих мест среди вирусных инфекций, передающихся половым путем. В России число лиц, имеющих генитальный герпес, составляет около 8 миллионов человек, при этом около трети женщин детородного возраста инфицированы ВПГ 2.

Известно, что у женщин ВПГ-1,2 оказывает негативное влияние наружные и внутренние половые органов, вызывая различные воспалительные заболевания (вагиниты, цервициты, эндометриты, поражение фаллопиевых труб). Показано отрицательное влияние ВПГ-1,2 на репродуктивную функцию: с его присутствием в организме в активной стадии связывают бесплодие (ВПГ-1,2 может фиксироваться в ооцитах, в клетках эндометрия), увеличение риска самопроизвольных абортов, преждевременных родов, мертворождения. ВПГ-1,2, может быть ответственен за хромосомные патологии плода, бласто- и эмбриопатии, неразвивающуюся беременность, поздние фетопатии с поражением различных органов и систем, вплоть до летальных исходов новорожденного ребенка. У мужчин присутствие ВПГ-1,2 в эякуляте коррелирует со снижением основных показателей сперматогенеза, а

также бесплодием в браке, привычным невынашиванием беременности у партнерши и нарушением ранних стадий эмбрионального развития у плода.

Однако данные клинико-лабораторного обследования семейных пар не всегда дают возможность вовремя выявить активацию и установить герпетическую инфекцию как причину нарушения репродуктивной функции, что ведет к поискам других причин нарушения фертильности, проведения необоснованных инвазивных процедур, включая ЭКО, при котором ВПГ-1,2 является существенным препятствием для наступления и вынашивания беременности, в том числе из-за хромосомной патологии плода, а также препятствует несвоевременному назначению этиотропной терапии. Таким образом, проблема влияния герпетической инфекции урогенитального тракта на репродуктивную функцию семейных пар актуальна и диктует необходимость её подробного изучения.

Работа посвящена обоснованию тактики ведения семейных пар с инфекцией, вызванной ВПГ 1,2 типов, ассоциированной с нарушением репродуктивной функции. Достижение данной цели исследования осуществлялось в несколько этапов, на каждом из которых решались поставленные задачи.

На первом этапе нашего исследования была показана роль герпетической инфекции урогенитального тракта в структуре соматической патологии у женщин. Среди жалоб у женщин с активной аногенитальной герпетической инфекцией из семейных пар по сравнению с женщинами без активной герпетической инфекции характерными были: жжение в области наружных половых органов, дизурия; из клинической симптоматики – геморрагический цистит, трещины наружных половых органов, из лабораторных показателей – лимфоцитоз, лейкопения. При этом именно жжение было ведущим симптомом при герпетической инфекции, так как пациенты, жжение часто путали с зудом. Нужно четко разделять эти два симптома подробным опросом пациента: при зуде возникает нестерпимая потребность в ответном механическом раздражении (расчесывании) кожи,

тогда как жжение – это болезненное ощущение жара, покалывания, усиливающиеся при прикосновении и механическом воздействии. В большинстве случаев именно этот симптом – жжение, - являлся препятствием для регулярной половой жизни супругов, так как женщины испытывали страх от предстоящего полового контакта.

Для клинической практики очевидно, атипичные и субклинические формы течения активной аногенитальной герпетической инфекции не только затрудняет диагностику и оценку состояния таких больных, но и является дополнительным фактором, препятствующим ранней адекватной этиотропной терапии ввиду отсутствия патогномичных симптомов, позволяющих провести дифференциальный диагноз с другими инфекциями урогенитального тракта, приводящими к бесплодию, что было показано в проведенных ранее исследованиях [20, 35, 60]. Поэтому для практического врача важным показателем является оценка не только данных лабораторного обследования, определяющих патоген, но и клинические симптомы, позволяющие заподозрить этиологию болезни, что не систематизировано в имеющихся на данный момент Клинических рекомендациях и других публикациях [8, 30, 31, 32, 35, 38].

Так как у 54% семейных пар (из 176 обследованных семейных пар) зарегистрирована активная аногенитальная герпетическая инфекция с установленным бесплодием, при выявлении IgG ВПГ-1,2, необходимо проводить всем семейным парам анализ на уровни IgA и IgM к ВПГ-1,2, ПЦР-диагностику, а, при неясности диагноза – вирусологическое исследование биоматериала для выявления или исключения активности вируса простого герпеса [30, 31, 40, 48]. При наличии жалоб и/или клинических признаков аногенитальной герпетической инфекции у одного из супругов необходимо детальное обследование второго супруга, используя при этом несколько лабораторных методов для выявления активности ВПГ-1,2, поскольку при обследовании семейных пар с нарушением репродуктивной функции на фоне

герпетической инфекции лабораторные маркеры активности ВПГ-1,2 регистрировались у обоих супругов при регулярных половых контактах.

На втором этапе нашего исследования были изучены клинико-лабораторные особенности течения герпетической инфекции у женщин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции. Необходимо подчеркнуть, что для практикующих врачей важным аспектом является не только клинико-лабораторная диагностика герпетической инфекции у женщин из семейных пар, но и значимость оценки спектра клинических симптомов у мужчин из семейных пар. В ходе проведенного исследования было показано, что только 44,2% мужчин из семейных пар с нарушением репродуктивной функцией имеют те или иные жалобы (боли в тазовой области, сопровождающиеся парестезией, жжение в уретре, головке полового члена, тяжесть в мошонке после семяизвержения) при течении аногенитальной герпетической инфекции, при этом специфических жалоб, позволяющих при первом обращении за медицинской помощью выставить диагноз герпетической инфекции, как правило, не регистрируют. Везикулярные высыпания, патогномоничные для герпетической инфекции, регистрируют лишь у каждого десятого пациента. Из лабораторных показателей при герпетической инфекции урогенитального тракта значимыми являются уровень лимфоцитов (относительный лимфоцитоз) и общее количество лейкоцитов (лейкопения), а в спермограмме – тератозооспермия. Полученные данные являются важным фактом для практического здравоохранения, так как определяют лечебно-диагностическую тактику для семейных пар при нарушении репродуктивной функции.

На третьем этапе исследования мы сравнивали клиническую характеристику и лабораторные данные у мужчин и женщин в семейных парах с нарушением репродуктивной функции. Клинические особенности герпетических инфекций респираторного тракта описаны достаточно подробно, при этом ведущими и одновременно наиболее объективными клиническими проявлениями являются локальные везикулярные высыпания.

Однако данный симптом регистрируется в малом проценте случаев как у мужчин (10,5%), так и у женщин (13,7%), что не позволяет ориентироваться только на него. Несмотря на то, что инфекционным агентом в семейных парах с нарушением репродуктивной функции является ВПГ-1,2, симптоматика у мужчин и женщин внутри семейных пар различается – геморрагический цистит регистрируется у трети женщин, но не регистрируется ни у одного из мужчин; при этом хронический тонзиллит и протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела регистрируются одинаково часто. Кроме того, при герпетической инфекции женщины статистически значимо чаще мужчин предъявляют те или иные жалобы. Вышеперечисленное требует поиска новых алгоритмов для своевременной диагностики герпетической инфекции урогенитального тракта.

Краеугольным камнем проблемы прямого негативного влияния вируса простого герпеса на течение и исход беременности является необходимость тщательного обследования на инфицирование урогенитального тракта ВПГ-1,2 не только женщин, но и мужчин. Вирус простого герпеса может быть основной причиной длительного бесплодия в семейных парах. Инфицирование обоих половых партнеров из семейных пар ВПГ-1,2 приводит к формированию хромосомных аномалий хориона и неразвивающейся беременности у пациенток. В проведенном исследовании у хорионов с трисомией по 22-й хромосоме выявлено 100%-е инфицирование ВПГ-1,2; учитывая небольшую выборку и отсутствие данных в литературе о связи ВПГ-1,2 и трисомии по 22-й хромосоме, необходимо продолжать исследование в этом направлении, так как это поможет снизить число случаев неразвивающейся беременности. Формирование в основной группе преимущественно трисомии по 22-й хромосоме следует расценивать как выявленное новое свойство вируса герпеса 1-2 типов. Этот факт указывает на наличие у возбудителя тропности к определенной части хромосомного аппарата.

Новые данные позволяют повысить эффективность терапии этой патологии с помощью дифференцированного и целенаправленного назначения лекарственных средств с четким контролем эффективности подхода. Парам при планировании беременности, особенно в случаеотягощенного анамнеза по неразвивающейся беременности, показано обследование на ВПГ-1,2 с целью своевременного лечения и профилактики его патогенного действия, в том числе на генетический аппарат половых клеток и эмбрионов на ранних стадиях развития. Помимо этого, выявленная связь ВПГ-1,2 с хромосомными нарушениями может указывать на вероятную роль этой инфекции в формировании ряда тяжелых заболеваний, ассоциированных с нарушением расхождения хромосом 22 и 14 в процессе деления клеток и формирования анеуплоидий по этим хромосомам, что требует проведения дальнейших исследований.

Диагностика герпетической инфекции оказалась сложной задачей. Клиническая картина при урогенитальном поражении носит зачастую атипичную форму или субклиническую, тем самым долгое время остается не распознанной. Одним и иногда единственным проявлением течения герпетической инфекции в семейных парах является бесплодие, причина которого длительное время остается не выясненной. Семейным парам устанавливается диагноз идиопатическое бесплодие или мужской фактор бесплодия. Пациенты длительное время проходят различные методы обследования в поисках нарушения фертильности, с последующим направлением семейной пары на вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО, ИКСИ), которые при вирусе простого герпеса 1,2 типа остаются неэффективными, так как инфекционный процесс остается не диагностирован, и пациенты своевременно не получают супрессивную противовирусную терапию, тем самым лишаются шанса получить долгожданную беременность. При более худшем варианте женщине в матку производится подсадка эмбриона, инфицированного ВПГ-1,2, что ведет к вирусному эндометриту, диагностика которого крайне затруднена.

До настоящего времени актуальной задачей современной клинической практики является своевременное назначение терапии с учетом этиологического патогена. Противогерпетическая терапия, назначенная по результатам адекватной лабораторной диагностики с учетом физиологических особенностей пораженных органов, приводит к наступлению беременности с благоприятным исходом. В нашем исследовании лечение проводилось препаратами ацикловир, валацикловир, фамцикловир [32, 33, 35]. Назначение препарата первого ряда (ацикловир) оказалось эффективным у подавляющего большинства пациентов – через 30 дней приема ацикловира ВПГ-1,2 обнаружен не был у 84% женщин и 87% мужчин. Только каждый 6 пациент имел положительный результат на ВПГ-1,2, поэтому, в связи с неэффективностью терапии ацикловиром 15,8% женщин и 12,6% мужчин была назначена терапия валацикловиром. Через 30 дней терапии валацикловиром эффективность терапии была достигнута у всех оставшихся мужчин и у 10,5% женщин. 2,1% женщин для достижения положительного эффекта от лечения в терапию был добавлен фамцикловир – в связи с неэффективностью валацикловира, на нем эффективность достигнута полностью. В течение 180 дней беременность наступила в 61 из 95 (64%) семейных пар с нарушением репродуктивной функции, у которых длительность бесплодия до принятия участия в нашем исследовании составляла от 3 до 10 лет. Очевидная эффективность противогерпетической терапии при установленном диагнозе «бесплодие» диктует необходимость диагностического поиска ВПГ-1,2 как возможной этиологической причины данного состояния.

Принимая во внимание полученные данные, становится очевидной необходимость разработки терапевтического алгоритма. Семейным парам с нарушением репродуктивной функции целесообразно назначать противовирусные препараты с противогерпетической активностью (ацикловир) на 1 месяц с последующим контролем ВПГ-1,2 на фоне терапии. При определении у пациента активной стадии герпетической инфекции

дополнительно назначается валацикловир на 1 месяц. Если при повторном исследовании на ВПГ-1,2 вирус в средах определяется, дополнительно назначается фамцикловир на 10 суток, с продолжением до зачатия. Профилактический прием подобранного препарата рекомендуется мужчинам в течение всей беременности супруги, сроком до 12 месяцев, что не противоречит сформулированным ранее рекомендациям [30].

Итак, в ходе нашего исследования показано, что герпетическая инфекция урогенитального тракта – проблема, требующая совместного пристального внимания со стороны инфекционистов, акушеров-гинекологов, урологов, андрологов, генетиков, вирусологов и организаторов здравоохранения.

Нами установлены клиничко-лабораторные особенности герпесвирусной инфекции урогенитального тракта у женщин и мужчин из семейных пар. У женщин с герпетической инфекцией характерными были: жжение наружных половых органов, дизурия, геморрагический цистит, трещины наружных половых органов, односторонний паховый лимфаденит, лимфоцитоз, лейкопения.

У 55,8% мужчин с герпетической инфекцией жалобы отсутствуют. У остальных регистрировали боли в тазовой области, сопровождающиеся парестезией, жжение в уретре, головке полового члена, тяжесть в мошонке после семяизвержения, везикулярные высыпания (лишь у каждого десятого пациента), односторонний паховый лимфаденит, относительный лимфоцитоз и лейкопения, а в спермограмме – тератозооспермия.

При сопоставлении клиничко-лабораторных показателей у мужчин и женщин внутри семейных пар установили, что у женщин чаще регистрируются какие-либо жалобы, в то время как у мужчин статистически значимо чаще активная аногенитальная герпетическая инфекция протекает субклинически. Наличие геморрагического цистита у женщин позволяет в 100% случаев заподозрить герпетическую инфекцию урогенитального тракта.

При изучении abortивного материала определены характерные для герпетического поражения хромосомные аномалии.

Показана терапевтическая эффективность противогерпетических препаратов.

Проведенные исследования позволили разработать персонафицированный алгоритм терапевтической тактики при герпетической инфекции уrogenитального тракта. В данном алгоритме представлены компоненты комплексной терапии в зависимости от эффективности противогерпетических препаратов – в соответствии с позициями доказательной медицины.

ВЫВОДЫ

1. У всех женщин и мужчин из семейных пар, имевших нарушение репродуктивной функции, были выявлены антитела к ВПГ-1,2 класса IgG. Признаки активности вируса были обнаружены у 54% семейных пар.
2. При активной аногенитальной герпетической инфекции в инфертильных семейных парах жалобы регистрировались у 58,9% женщин (чаще на жжение в аногенитальной области - у 48,4%, болезненные мочеиспускания - у 30,5%, гематурию – у 26,3%) и у 44,2% мужчин (чаще на жжение в области наружных половых органов – у 29,5%, боли в тазовой области – у 25,3% в сочетании с парестезиями в бедрах и лоне – у 21,1%, сухость и трещины на головке полового члена - у 24,2%).
3. У женщин, имеющих активную инфекцию, вызванную ВПГ-1,2, на фоне нарушений репродуктивной функции, регистрируется высокая частота эндометриоза - у 60%, рецидивирующего цистита - у 30,5%, эпизоды ОРВИ 3 и более раз в год – у 32,6%.
4. У 96,8% мужчин из семейных пар, в которых выявлена активная аногенитальная герпетическая инфекция, имелись изменения в спермограмме, наиболее часто – тератозооспермия (у 84,2%).
5. При активной аногенитальной герпетической лимфоцитоз зарегистрирован у 76,7% женщин и у 88,4% мужчин, лейкопения - у 13,7% женщин и у 9,4% мужчин.
6. Инфицирование хориона вирусом простого герпеса выявлено у 64% женщин при неразвивающейся беременности, что в 80% случаев сопровождалось хромосомными аномалиями, чаще – развитием изолированной трисомии по 22-й хромосоме (53%).
7. Этиотропная терапия герпетической инфекции приводит к подавлению активности ВПГ 1,2 типов, наступлению планируемой беременности и рождению здорового ребенка.

Практические рекомендации

1. При жалобах на нарушение репродуктивной функции в семейных парах с отсутствием или эпизодами неразвивающейся беременности необходимо проводить обследование с определением активности ВПГ-1,2 у обоих партнеров.
2. Для выявления и уточнения активности герпетической инфекции уrogenитального тракта целесообразно использовать комплекс методов: высокочувствительные методы идентификации ВПГ-1,2 (ПЦР), серологический с определением антител IgM и IgA, дополнительно - культуральный.
3. Терапия герпетической инфекции уrogenитального тракта должна проводиться обоим половым партнерам этиотропными препаратами: женщине - в период подготовки к беременности, супругу – в течение всей беременности.
4. В случае неэффективности проводимой терапии, согласно разработанному алгоритму, через 30 дней производится замена препарата с последующей оценкой эффективности через 30 дней.
5. В случае выявления активности ВПГ-1,2 во время беременности после проведенной противовирусной терапии в семейных парах с нарушениями репродуктивной функции (отсутствием в течение более 1 года или неразвивающейся беременности в анамнезе) показан кратковременный курс противовирусной терапии (до 7 дней).

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Продолжение изучения и накопление фактических данных по диагностике и лечению семейных пар с нарушением репродуктивной функции, в том числе, при неразвивающейся беременности.
2. Необходимо расширить знания о нарушениях хромосомного аппарата хорионов в результате негативного влияния ВПГ-1,2.
3. Разработка ПЦР тест-систем для выделения ВПГ-1,2 в сперме.

Список использованных сокращений

- ААГИ – активная аногенитальная герпетическая инфекция
- ВГЧ – вирус герпеса человека
- ВГЧ – 3 - вирус герпеса человека 3 типа
- ВГЧ – 4 - вирус герпеса человека 4 типа (вирус Эпштейна-Барр)
- ВГЧ – 5 - вирус герпеса человека 5 типа (цитомегаловирус)
- ВГЧ – 6 - вирус герпеса человека 6 типа
- ВГЧ – 7 - вирус герпеса человека 7 типа
- ВГЧ – 8 - вирус герпеса человека 8 типа
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПГ 1,2 – вирус простого герпеса 1 и 2 типов
- ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путём
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИХГА - иммунохроматография
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЦПД – цитопатическое действие
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- Ig – иммуноглобулин
- Ig A – иммуноглобулин А
- Ig G – иммуноглобулин G
- Ig M – иммуноглобулин M

Список литературы

1. Абдрахманов, Р.М. Расширение возможностей лечения урогенитальной герпесвирусной инфекции / Р. М. Абдрахманов, А.Р. Абдрахманов, А.Г. Мисбахова и др. // Клиническая дерматология и венерология. - 2017. - № 2. - С. 46–50.
2. Абдулмеджидова, А.Г. Интрафолликулярное инфицирование вирусом простого герпеса ооцитов млекопитающих и человека / А.Г. Абдулмеджидова, К.В. Рог, Л.Э. Завалишина, А.А. Кушц // Вопросы вирусологии. - 2014. - № 1(59). – С. 42-46.
3. Барановская, Е.Н. Влияние герпесвирусной инфекции матери на состояние новорожденного / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонюк, Г.А. Шишко, А.Н. Воронежский // Проблемы здоровья и экологии. - 2004. - № 2(2). – С. 55-60.
4. Бейманова, Е.В. Влияние рецидивирующего герпеса на состояние эндометрия при синдроме потери плода / Е.В. Бейманова, И.М. Арестова, О.В. Кичигин, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. - 2009. - № 2(14). - С. 59–60.
5. Боковой, А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей / А.Г. Боковой, А.И. Егоров. Учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. - М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. - 256 с.
6. Бочарова, Е.Н. Анализ популяции половых клеток в эякуляте мужчин, инфицированных вирусом простого герпеса / Е.Н. Бочарова, Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко // Онтогенез. - 2008. - № 1(39). - С. 47–57.
7. Бочарова, Е.Н. Нарушение сперматогенеза человека: количественное исследование состава незрелых половых клеток при инфицировании

- сперматозоидов вирусом простого герпеса / Е.Н. Бочарова, Л.В. Шилейко, Е.Е. Брагина и др. // Проблемы репродукции. - 2006. - №6. - С. 75-80.
8. Бочарова, Е.Н. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов / Е.Н. Бочарова, Е.Е. Брагина, Ю.К. Гусак и др. // Андрология и генитальная хирургия. - 2006. - № 1. - С. 59-65.
9. Брагина, Е.Ф. Выявление сперматозоидов, инфицированных вирусом простого герпеса / Е.Ф. Брагина, Р.А. Абдумаликов, Л.Ф. Курило // Вестник дерматологии и венерологии. - 2000. - № 5. - С. 18–22.
10. Викулов, Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г.Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - № 3. - С. 35–40.
11. Викулов, Г.Х. Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни / Г.Х. Викулов, С.Л. Вознесенский // Инфекционные болезни. – 2019. - № 4(17). - С. 79–91.
12. Владимирова, Е.В. Анализ распространенности инфекций, передаваемых половым путем, в России, по данным федеральной лабораторной сети / Е.В. Владимирова, В.П. Ковалык, С.В. Мураков С.В. и др. // Клиническая практика. – 2019. - № 3(10). - С. 35–41.
13. Владимирова, Н.Ю. Индивидуальный подход к дородовой подготовке женщин с синдромом потери плода на фоне различных форм генитального герпеса / Н.Ю. Владимирова, В.Г. Никитин, Г.В. Чижова // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 5. - С. 31–35.
14. Возиянова, Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возиянова. - 3-е изд., Киев: «ЗДОРОВ'Я». - 2002. - 904 с.
15. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. - 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2020. – 1008 с.
16. Гинекология. Учебник / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2017. – 432 с.

17. Дюдюн, А.Д. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, А.Е. Нагорный // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2015. - № 3. - С. 119–142.
18. Емельянова, А.Н. Герпесвирусные инфекции. Инфекционный мононуклеоз: Учебно-методические рекомендации / А.Н. Емельянова. – Чита. - 2015. – 9 с.
19. Ермоленко, Д.К. Иммунопатогенетические особенности тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования / Д.К. Ермоленко, В.А. Исаков // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2013. - № 4. - С. 69–75.
20. Ермоленко, Д.К. Проблемы и перспективы этиотропной терапии генитального герпеса / Д.К. Ермоленко, К.Д. Ермоленко // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2013. - № 3. - С. 91–105.
21. Иваненко, И.Л. Лабораторная диагностика наиболее распространенных урогенитальных инфекций, приводящих к бесплодию / И.Л. Иваненко, А.А. Чураков, В.В. Никитина и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 57.
22. Ильинских, Н.Н. Влияние генетического полиморфизма на тератозооспермию и кариопатологические изменения десквамированных эпителиоцитов урогенитального тракта при инфертильности у вахтовых рабочих нефтегазоромыслов севера Сибири / Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских, А.В. Тагаев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. - № 3. – С. 132-136.
23. Ильинских, Н.Н. Биологические факторы мутагенеза / Н.Н. Ильинских, Е.А. Рогозин, Б.В. Шилов, Е.Н. Ильинских // Вестник СГМУ. - 2000. - № 1. - С. 19–27.
24. Исаков, Д.В. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика) / Д.В. Исаков, В.А. Исаков. - Санкт-Петербург: «СпецЛит». - 2021. - 539 с.

25. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. - 2-е, пер. и доп.-е изд. - Санкт-Петербург: «СпецЛит». - 2013. - 670 с.
26. Карахалис, Л.Ю. Противорецидивная терапия герпесвирусной инфекции 2 типа / Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян, В.В. Пономарев и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 4. - С. 78–81.
27. Кицак, В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденного / В.Я. Кицак. – Кольцово. - 2004. – 43 с.
28. Климова, Р.Р. Димерные бисбензимидазолы подавляют инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом человека, в клеточных культурах / Р.Р. Климова, Е.Д. Момотюк, Н.А. Демидова // Вопросы вирусологии. - 2017. - № 4. - С. 162–168.
29. Климова, Р.Р. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы / Р.Р. Климова, Е.В. Чичев, В.А. Науменко и др. // Вопросы вирусологии. - 2010. - № 1 (55). - С. 27–31.
30. Клинические рекомендации МЗ РФ. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция / М. - 2021. – 24 с.
31. Клинические рекомендации МАСОИ. Простой герпес (ПГ) у взрослых / М. - 2016. – 44 с.
32. Клинические рекомендации (Протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом (временные) / М. - 2016. – 129 с.
33. Клинические рекомендации РОДВК по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями / М.: Издательский дом «Деловой экспресс». - 2012. – 112 с.
34. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / М. – 2019. – 57 с.

35. Клинические рекомендации ННОИ «Простой герпес у взрослых» / Санкт-Петербург. – 2014. – 129 с.
36. Ковалык, В.П. Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли при обнаружении герпесвирусов в уrogenитальном тракте / В.П. Ковалык, В.В. Евдокимов, В.В. Малиновская и др. // Лечащий врач. - 2016. - № 12. - С. 71.
37. Кононова, И.Н. Опыт применения противовирусного препарата Панавир при лечении беременных с генитальными герпесвирусными инфекциями / И.Н. Кононова, Т.А. Обоскалова, Т.В. Кузина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 6. - С. 73–76.
38. Кузьмин, В.Н. Клиническое течение, диагностика и современная адекватная терапия генитального герпеса у женщин / В.Н. Кузьмин // Медицинский совет. - 2011. - № 7–8. - С. 89–94.
39. Кущ, А.А. Роль герпесвирусов в развитии заболеваний уrogenитального тракта и бесплодия у женщин / А.А. Кущ, Л.Б. Кистенёва, Р.Р. Климова // Вопросы вирусологии. - 2020. - № 6 (65). - С. 317–325.
40. Лабораторная диагностика инфекционных болезней / Под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии. - 2020. - 480 с.
41. Манухин, И.Б. Неразвивающаяся беременность: этиопатогенез, диагностика, лечение / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошина, Е.И. Манухина и др. // Таврический медико-биологический вестник. - 2018. - № 2–2 (21). - С. 182–188.
42. Марданлы, С.Г. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика / С.Г. Марданлы, Е.Г. Симонова, В.В. Симонов. - Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. - 2020. - 316 с.
43. Марданлы, С.Г. Инфекции ToRCH-группы: клиническая лабораторная диагностика, эпидемиологический надзор и контроль / С.Г. Марданлы, Е.Г.

Симонова, В.В. Симонов. – Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. - 2018. - 282 с.

44. Марданлы, С.Г. Распространенность вирусов герпеса среди контингентов различного возраста / С.Г. Марданлы, В.А. Арсеньева, С.С. Марданлы, С.В. Ротанов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2019. - № 2. - С. 50-55.

45. Марданлы, С.Г. Производство наборов реагентов для клинической лабораторной диагностики иммунохимическими методами / С.Г. Марданлы, В.В. Симонов, А.С. Авдоница. - Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. - 2017. - 202 с.

46. Марданлы, С.Г. Герпесвирусные инфекции: учебное пособие / С.Г. Марданлы. - Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. - 2017. - 120 с.

47. Марданлы, С.Г. Мультиплексное выявление серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций методом иммуноблоттинга / С.Г. Марданлы, В.А. Арсеньева, С.С. Марданлы и др. // Медицинский алфавит. – 2017. - С. 20-25.

48. Марданлы, С.Г. Герпесвирусные инфекции: особенности патогенеза, диагностика, лечение / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов, Е.А. Амелина // Медицинский алфавит. - 2012. - № 20 (4). - С. 48–50.

49. Маркова, Ж.Г. Эффективная диагностика хромосомных аномалий / Маркова Ж.Г., Е.В. Мусатова, А.А. Тарлычева, Н.В. Шилова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - С. 321.

50. Медведев, Б.И. Диагностика генитальной герпетической инфекции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б.И. Медведев, С.Н. Теплова, Л.Ф. Зайнетдинова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2009. - № 2. - С. 80–85.

51. Мельникова, С.Е. Эффективность применения Панавира у больных с рецидивирующим генитальным герпесом / С.Е. Мельникова, С.В. Стовбун,

- Е.В. Коробкова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 3. - С. 97–101.
52. Науменко, В.А. Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? / В.А. Науменко, А.А. Куц // Вопросы вирусологии. – 2013. -№ 3 (58). – С. 4-9.
53. Науменко, В.А. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез / Ю.А. Тюленев, Д.Ю. Пушкарь // Урология. - 2011. - № 6. - С. 32–36.
54. Науменко, В.А. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции органной культуры семенника и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности / В.А. Науменко, Р.Р. Климова, Л.Ф. Курило // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 3. - С. 42–46.
55. Науменко, В.А. Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции *in vitro* и в эякуляте мужчин с нарушением фертильности / В.А. Науменко // Дисс. ... канд. мед. наук. - 2009. - 26 с.
56. Новикова, С.В. К вопросу о диагностике герпетической инфекции у беременных / С.В. Новикова, И.О. Шугинин, А.А. Ефанов // Русский медицинский журнал. – 2015. - № 1 (23). – С. 40-41.
57. Новикова, С.В. Современные подходы к определению лечебной тактики при герпес-вирусной инфекции у беременных / С.В. Новикова, В.В. Малиновская, И.И. Бочарова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - № 6 (15). - С. 92–95.
58. Островская, О.В. Эндогенные инфекции матери как биологический тератогенный фактор / О.В. Островская, Н.М. Ивахнишина, Т.М. Бутко и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2007. - № 24. - С. 10–15.
59. Паскарь, С.С. Б. К. Ю. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака / С.С. Паскарь, К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. - 2017. - № 5 (23). - С. 23–26.
60. Пестрикова, Т.Ю. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, А.В. Котельникова // Гинекология. - 2018. - № 2. - С. 67–73.

61. Пестрикова, Т.Ю. Основные принципы ведения пациенток с генитальным герпесом / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, А.В. Котельникова // Гинекология. - 2019. - № 1 (21). - С. 80–85.
62. Посисеева, Л.В. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему / Л.В. Посисеева, М.С. Тулупова, М.Б. Хамошина // Доктор Ру. - 2013. - № 7 (85). - С. 56–60.
63. Потекаев, Н.Н. Серологическая диагностика герпесвирусных инфекций. Методические рекомендации №97 / Н.Н. Потекаев, С.Г. Марданлы, Н.В. Фриго и др. Орехово-Зуево: ИП Козаченко Е.Л. - 2018. - 68 с.
64. Потекаев, Н.Н. Психореабилитация и обучающее консультирование при рецидивирующем простом герпесе: клинические и организационно-методические аспекты / Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, А.Н. Львов и др. // Клиническая дерматология и венерология. - 2018. - № 2 (17). - С. 5–10.
65. Радзинский, В.Е. Комплексный подход к лечению неразвивающейся беременности в ранние сроки / В.Е. Радзинский, И.Ю. Майскова, В.И. Димитрова // Гинекология. - 2008. - № 1 (10). - С. 42–45.
66. Рахманова, А.Г. Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций / А.Г. Рахманова, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов, А.П. Ремезов. – Санкт-Петербург: Питер. - 2003. - 47 с.
67. Рахматулина, М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии / М.Р. Рахматулина // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 11. - С. 216–220.
68. Рахматулина, М.Р. Комбинированная терапия больных рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией // Антибиотики и химиотерапия. 2011. - № 11–12 (56). - С. 25–29.
69. Рис, М.Х. Диагностика и лечение в гинекологии. Проблемный подход / М.Х. Рис, С. Хоуп, М.К. Охдер и др. / Под ред. Прилепской В.Н. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010. – 313 с.

70. Семенова, Т.Б. Простой герпес. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика, лечение / Т.Б. Семенова // Лечащий врач. - 2003. - № 7. - С. 23–26.
71. Семенова, Т.Б. Принципы лечения простого герпеса / Т.Б. Семенова // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 20. - С. 924–930.
72. Сергеев, О.В. Высокопродуктивное секвенирование в диагностике и профилактике инфекции простого герпеса / О.В. Сергеев, Р.Е. Бошьян, И.Ф. Баринский // Вопросы вирусологии. - 2020. - № 3 (65). - С. 126–131.
73. Степанян, Л.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез / Л.В. Степанян, С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - № 3 (6). - С. 48–51.
74. Тюленев, Ю.А. Влияние вируса простого герпеса и цитомегаловируса на мужские половые клетки и сперматогенез при экспериментальной инфекции *in vitro* и *in vivo* / Ю.А. Тюленев. Автореферат дисс. ... канд. биол. наук. - 2012. - 26 с.
75. Халдин, А.А. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы) / А.А. Халдин, Д.В. Баскакова // Дерматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. - 2007. - № 1 (9). - С. 27–30.
76. Хрянин, А.А. Эпидемиологические особенности герпесвирусной инфекции: многолетние тенденции / А.А. Хрянин, М.В. Корниенко, А.В. Титенко // *Journal of Siberian Medical Sciences*. - 2015. - № 3. - С. 38–43.
77. Хрянин, А.А. Герпес под подушкой. Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг / А.А. Хрянин, М.В. Корниенко, А.В. Титенко // *StatusPraesens*. - 2014. - № 6. - С. 67–74.
78. Церетелли, И.К. Роль уrogenитальной инфекции в клинико-патогенетической характеристике трубной беременности у женщин / И.К. Церетелли. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. - Казань: Казанская государственная медицинская академия. - 2007. - 24 с.

79. Цибизов, А.С. Влияние герпесвирусных инфекций на эмбриональное развитие при экстракорпоральном оплодотворении и на течение и исход естественно наступившей беременности / А.С. Цибизов. Дисс. ... канд. мед. наук. – М.: - 2012. - 126 с.
80. Цурикова, Е.Ю. Особенности диагностики и иммунореабилитации генитального герпеса у мужчин / Е.Ю. Цурикова. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. - Ростов-На-Дону. - 2007. - 23 с.
81. Шестакова, И.В. Лечить или не лечить Эпштейна–Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик / И.В. Шестакова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. - №3. – С. 12-23.
82. Шперлинг, Н.В. Клиническая эффективность интерферонотерапии в лечении рецидивирующего генитального герпеса / Н.В. Шперлинг, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. - № 1 (8). – С. 69-72.
83. Шперлинг, И.А. Фармакологическая коррекция индукторами интерферона цитокиновых нарушений при рецидивирующем генитальном герпесе / И.А. Шперлинг, А.И. Венгеровский, Н.В. Шперлинг // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - № 8 (73). - С. 39–42.
84. Шульженко, А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии / А.Е. Шульженко // Цитокины и воспаление. - 2005. - № 3. - С. 76–81.
85. Acyclovir and Valcyclovir in Pregnancy. Registry final report. – 1997.
86. Ahmed, R. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis / R. Ahmed, I.G. Kiani, F. Shah et al. // Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP. - 2013. - Vol. 23 (10). - P. 815–817.
87. AlMukdad, S. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Asia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / S. AlMukdad, M. Harfouche, A. Wettstein, L.J. Abu-Raddad // The Lancet Regional Health - Western Pacific. - 2021. – Vol. 12. – P. 100176.

88. Anselem, O. Management of pregnant women with recurrent herpes. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists, Obstetricians (CNGOF) / O. Anselem // *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. - 2017. Vol. 45 (12). - P. 677–690.
89. Arvin, A. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski et al. // Cambridge University Press. - 2007. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21348071>.
90. Barton, S.E. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus from the genital tract: Uncertainty and its consequences for patient management / S.E Barton, P.E. Munday, R.J. Patel // *International Journal of STD and AIDS*. - 1996. – Vol. 7. – N. 4. – P. 229–232.
91. Biškup, U.G. Laboratory diagnosis and epidemiology of Herpes simplex 1 and 2 genital infections / U.G. Biškup, T. Uršič, M. Petrovec // *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*. - 2015. Vol. 24 (2). – P. 31-35.
92. Boquet, A. Septic shock complicated by disseminated herpes simplex virus-1 infection: a case report / A. Boquet, G. Boulay, E. Hautin, N. Mottard // *Journal of Medical Case Reports*. - 2021. – Vol. 15 (1). – P. 394
93. Borai, N.E. Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic / N. Borai, M. Inoue, C. Lefèvre et al. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. - 1997. – Vol. 23 (1). - P. 17–24.
94. Brookings, C. Sexually transmitted infections and sexual function in relation to male fertility / C. Brookings, D. Goldmeier, H. Sadeghi-Nejad // *Korean journal of urology*. - 2013. – Vol. 54 (3). - P. 149–156.
95. Burstein, G.R. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / G.R. Burstein, K.A. Workowski // *Current Opinion in Pediatrics*. - 2003. – Vol. 15 (4). - P. 391–397.
96. Cairns, D.M. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease / D.M. Cairns, N. Rouleau, R.N. Parker et al. // *Science Advances*. - 2020. – Vol. 19 (6). – P. 8828.

97. Chen, C.Y. Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa: the herpetic connection / C.Y. Chen, R.C. Ballard, C.M. Beck-Sague et al. // *Sexually transmitted diseases*. - 2000. – Vol. 27 (1). - P. 21–29.
98. Corey, L. The Effects of Herpes Simplex Virus-2 on HIV-1 Acquisition and Transmission: A Review of Two Overlapping Epidemics / L. Corey, A. Wald, C.L. Celum, T.C. Quinn // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. - 2004. – Vol. 35 (5). - P. 435–445.
99. Grigore, M. The role of heat shock proteins in reproduction / M. Grigore, A. Indrei // *Revista Medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. - 2001. – Vol. 105 (4). - P. 674–676.
100. Gupta, R. Genital herpes / R. Gupta, T. Warren, A. Wald // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. – P. 2127-2137.
101. Gupta, R. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract / R. Gupta, A. Wald, E. Krantz et al. // *J Infect Dis*. – 2004. Vol. 190. P. 1374.
102. Gurski, K.F. A sexually transmitted infection model with long-term partnerships in homogeneous and heterogenous populations / K.F. Gurski // *Infectious Disease Modelling*. - 2019. – N. 4. - P. 142–160.
103. Hammad, W.A.B. Herpes simplex virus infection in pregnancy – An update / W.A.B. Hammad, J.C. Konje // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. - 2021. – Vol. 259. - P. 38–45.
104. Harfouche, M. Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Africa: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions / M. Harfouche, H. Chemaitelly, L.J. Abu-Raddad // *Journal of Infection*. - 2019. – Vol. 79 (4). – P. 289-299.
105. Harfouche, M. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Latin America and the Caribbean: Systematic review, meta-analyses and metaregressions / M. Harfouche, H. Maalmi, L.J. Abu-Raddad // *Sexually Transmitted Infections*. - 2021. – Vol. 97 (7). – P. 490-500.

106. Henkel, R. Long-term consequences of sexually transmitted infections on men's sexual function: A systematic review / R. Henkel // Arab journal of urology. - 2021. – Vol. 19 (3). - P. 411–418.
107. Ibáñez, F.J. Experimental dissection of the lytic replication cycles of herpes simplex viruses in vitro / F.J. Ibáñez, M.A. Farías, M.P. Gonzalez-Troncoso et al. // Frontiers in Microbiology. - 2018. - Vol. 9. – P. 2406.
108. Jaishankar, D. Genital herpes: Insights into sexually transmitted infectious disease / D. Jaishankar, D. Shukla // Microbial Cell. - 2016. - Vol. 3 (9). – P. 438-450.
109. James, S.H. Neonatal herpes simplex virus infection: Epidemiology and treatment / S.H. James, D.W. Kimberlin // Clinics in Perinatology. - 2015. - Vol. 42 (1). – P. 47-59.
110. Kapranos, N.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques / N.C. Kapranos, D.C. Kotronias // In Vivo. - 2009. – Vol. 23 (5). - P. 839–842.
111. Karagounis, T.K. Viral Venereal Diseases of the Skin / T.K. Karagounis, M.K. Pomeranz // American journal of clinical dermatology. - 2021. – Vol. 22 (4). - P. 523–540.
112. Kimberlin, D.W. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions / D.W. Kimberlin, J. Baley // Pediatrics. - 2013. – Vol. 131 (2). – P. 35-46.
113. King, A.M.Q. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz // International Union of Microbiological Societies, Virology Division. - Academic Press. - 2012. - 1274 pp.
114. Knösel, T. Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease / T. Knösel, C. Schewe, N. Petersen et al. // Pathology Research and Practice. - 2009. – Vol. 205 (4). – P. 223-230.

115. Krikun, G. Expression of Toll-like receptors in the human decidua / G. Krikun, C.J. Lockwood, V.M. Abrahams et al. // *Histology and histopathology*. - 2007. – Vol. 22 (8). - P. 847–854.
116. Krystel-Whittemore, M. Deep Herpes / M. Krystel-Whittemore, M.P. Chan, S.C. Shalin et al. // *American Journal of Surgical Pathology*. - 2021. – Vol. 45 (10). – P. 1357-1363.
117. Kumar, M. Infections and Pregnancy: Effects on Maternal and Child Health / M. Kumar, M. Saadaoui, S. Khodor et al. // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. - 2022. – Vol. 12. - P. 873253.
118. Kupila L. [и др.]. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population // *Neurology*. 2006. № 1 (66). С. 75–80.
119. Li, D. The relationship between herpes simplex virus II, human papillomavirus infection and infertility after artificial abortion / D. Li, T. Huang, Z. Zhang // *Chinese journal of experimental and clinical virology*. - 1998. – Vol. 12 (2). - P. 155–157.
120. Linnoila, J.J. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis / J.J. Linnoila, M.J. Binnicker, M. Majed et al. // *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*. - 2016. – Vol. 3 (4). – P. 245.
121. Looker, K.J. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection / K.J. Looker, G.P. Garnett, G.P. Schmid // *Bulletin of the World Health Organization*. - 2008. – Vol. 86 (10). - P. 805–812.
122. Lotufo, M.A. Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis: A systematic review / M.A. Lotufo, A.C.R. Tempestini Horliana, T. Santana et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. - 2020. – Vol. 29. – P. 101536.
123. Magaret, A.S. Effect of Condom Use on Per-act HSV-2 Transmission Risk in HIV-1, HSV-2-discordant Couples / A.S. Magaret, A. Mujugira, J.P. Hughes et al. // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. - 2016. – Vol. 62 (4). - P. 456–461.
124. Magdaleno-Tapiá, J. Genital Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Valencia, Spain: A Retrospective Observational Study / J. Magdaleno-

- Tapial, P. Hernández-Bel, C. Valenzuela-Oñate et al. // *Actas Dermo-Sifiliograficas*. - 2020. – Vol. 111 (1). – P. 53-58.
125. Mamber, S.W. Low-dose Oral Thimerosal for the Treatment of Oral Herpes: Clinical Trial Results and Improved Outcome After Post-hoc Analysis / S.W. Mamber, T. Hatch, C.S. Miller et al. // *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. - 2022. – Vol. 27. – P. 2515690.
126. McGill, S.N. Herpes simplex virus infection in a paediatric burn patient: Case report and review / S.N. McGill, R.C. Cartotto // *Burns*. - 2000. – Vol. 26 (2). - P. 194–199.
127. Milpied, B. Genital herpes / B. Milpied, M. Janier, J. Timsit et al. // *Annales de dermatologie et de venerologie*. - 2016. – Vol. 143 (11). - P. 729–733.
128. Milpied, B. Diagnostic and therapeutic recommendations for sexually transmitted diseases: Genital herpes / B. Milpied, M. Janier, J. Timsit et al. // *Annales de dermatologie et de venerologie*. – 2019. – Vol. 146 (1). – P. 31-36.
129. Money, D.M. No. 208 - Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy / D.M. Money, M. Steben // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. - 2017. – Vol. 39 (8). – P. 199-205.
130. Mustafa, M. Herpes simplex virus infections, Pathophysiology and Management / M. Mustafa, E. Illzam, R. Muniandy et al. // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. - 2016. – Vol. 15 (07). – P. 2279-0853.
131. Olsson, J. HSV presence in brains of individuals without dementia: the TASTY brain series / J. Olsson, H. Lövheim, E. Honkala et al. // *Dis Model Mech*. – 2016. – Vol. 9(11). – P. 1349-1355.
132. Olsson, J. Herpes virus seroepidemiology in the adult Swedish population / J. Olsson, E. Kok, R. Adolfsson et al. // *Immunity and Ageing*. - 2017. – Vol. 14 (1). – P. 10.
133. Overall, J.C. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn / J.C. Overall // *Pediatric annals*. - 1994. – Vol. 23 (3). - P. 131–136.

134. Pacheco-Quito, E.M. Carrageenan-based acyclovir mucoadhesive vaginal tablets for prevention of genital herpes / E.M. Pacheco-Quito, R. Ruiz-Caro, J. Rubio et al. // *Marine Drugs*. - 2020. – Vol. 18 (5). – P. 249.
135. Parmar, H. Pediatric intracranial infections / H. Parmar, M. Ibrahim // *Neuroimaging clinics of North America*. - 2012. – Vol. 22 (4). - P. 707–725.
136. Parra-Sánchez, M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus / M. Parra-Sánchez // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. - 2019. – Vol. 37 (4). – P. 260-264.
137. Patel, R. European guideline for the management of genital herpes / R. Patel, S. E. Barton, D. Brown et al. // *International journal of STD & AIDS*. - 2001. – Vol. 12 Suppl 3. - P. 34–39.
138. Patel, R. Advising patients with genital herpes / R. Patel, F.M. Cowan, S.E. Barton // *BMJ*. – 1997. – Vol. 314 (7074). – P. 85-86.
139. Piret, J. Immunomodulatory strategies in herpes simplex virus encephalitis / J. Piret, G. Boivin // *Clinical Microbiology Reviews*. - 2020. – Vol. 33 (2). – P. 105-119.
140. Plotkin, B.J. Herpes Simplex Virus (HSV) Modulation of Staphylococcus aureus and Candida albicans Initiation of HeLa 299 Cell-Associated Biofilm / B.J. Plotkin, I.M. Sigar, V. Tiwari, S. Halkyard // *Current Microbiology*. - 2016. – Vol. 72 (5). - P. 529–537.
141. Renesme, L. Neonatal herpes: Epidemiology, clinical manifestations and management. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) / L Renesme // *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. - 2017. – Vol. 45 (12). - P. 691–704.
142. Rowe, A.M. Herpes keratitis / A.M. Rowe, A.J.S. Leger, S. Jeon et al, // *Progress in Retinal and Eye Research*. - 2013. – Vol. 32 (1) – P. 88-101.
143. Samies, N.L. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection / N.L. Samies S.H. James // *Antiviral Research*. - 2020. – Vol. 176. – P. 104721.

144. Sand, L. Antiviral active compounds derived from natural sources against herpes simplex viruses / L. Sand, M. Bormann, Y. Schmitz et al. // *Viruses*. - 2021. - Vol. 13 (7). – P. 1386.
145. Sauerbrei, A. Herpes Genitalis: Diagnosis, Treatment and Prevention / A. Sauerbrei // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. - 2016. – Vol. 76 (12). – P. 1310-1317.
146. Semprini, A. Kanuka honey versus aciclovir for the topical treatment of herpes simplex labialis: A randomised controlled trial / A. Semprini, J. Singer, I. Braithwaite et al. // *BMJ Open*. - 2019. – Vol. 9 (5). – P. 026201.
147. Sénat, M.-V. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / M.-V. Sénat, O. Anselem, O. Picone et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. - 2018. – Vol. 224. - P. 93–101.
148. Sénat, M.-V. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / M.-V. Sénat, L. Sentilhes, A. Battut et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2016. – Vol. 202. P. 1-8.
149. Shi, T.L. The risk of herpes simplex virus and human cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis / T.-L. Shi, L.-J. Huang, Y.-Q. Xiong et al. // *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. - 2018. – Vol. 104. - P. 48–55.
150. Stanberry, L.R. Asymptomatic herpes simplex virus shedding and Russian roulette / L.R. Stanberry // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. - 2000. – Vol. 30 (2). - P. 268–269.
151. Tata, S. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa / S. Tata, C. Johnston, M.-L. Huang et al. // *The Journal of infectious diseases*. - 2010. – Vol. 201 (4). - P. 499–504.

152. Tsai, M.-S. Adverse weather during in utero development is linked to higher rates of later-life herpesvirus reactivation in adult European badgers, *Meles meles* / M.-S. Tsai, C. Newman, D.W. Macdonald, C.D. Buesching // *Royal Society open science*. – 2022. – Vol. 9 (5). - P. 211749.
153. Vitzthum, V.J. A prospective study of early pregnancy loss in humans / V.J. Vitzthum, H. Spielvogel, J. Thornburg, B. West // *Fertility and sterility*. - 2006. – Vol. 86 (2). - P. 373–379.
154. Wald, A. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons / A. Wald, J. Zeh, S. Selke et al. // *The New England journal of medicine*. - 2000. – Vol. 342 (12). - P. 844–850.
155. Wald, A. L Persistence in the population: epidemiology, transmission / A. Wald, L. Corey // *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge University Press. - 2007. – P. 656–674.
156. Whitley, R. Clinical management of herpes simplex virus infections: Past, present, and future / R. Whitley, J. Baines // *F1000 Research*. - 2018. – Vol. 31 (7). – P. 1726.
157. Workowski, K.A. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan et al. // *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. - 2021. – Vol. 70 (4). - P. 1–187.
158. Workowski, K.A. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 / K.A. Workowski, G.A. Bolan // *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. - 2015. – Vol. 64 (03). - P. 1–137.
159. Zhu, S., Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus / S. Zhu, A. Viejo-Borbolla // *Virulence*. - 2021. – Vol. 12 (1). – P. 2670-2702.
160. World Health Organization. Herpes simplex virus. Newsletter. January 2016. – N. 400. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/> (date of application: 09.02.2023).