

# Сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності (Огляд літератури)

**Т. Ф. Татарчук<sup>1</sup>, Д. Г. Коньков<sup>2</sup>, М. Р. Анфілова<sup>2</sup>, Г. В. Зайченко<sup>3</sup>, Н. В. Адамчук<sup>4</sup>, Л. С. Байда<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>4</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Генітальний герпес є одним з найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом. Більшість випадків генітального герпесу діагностують у людей віком від 16 до 40 років, що корелює з більшою кількістю статевих контактів. Вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) є основним вірусом, що спричинює генітальний герпес, хоча кількість випадків, спричинених ВПГ 1-го типу (ВПГ-1), зросла в останні десятиліття.

Поширеність ВПГ-2 перевищує 50%, і це число зростає майже до 100% у групах ризику. Із урахуванням недостатньої, а подекуди й контрверсійної, інформації стосовно епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності, метою даного огляду став аналіз джерел доказової медицини відповідно до розуміння та розв'язання проблем клінічного менеджменту генітального ВПГ під час проведення прегравідарної підготовки та під час вагітності.

У наведеному огляді проаналізовані результати доклінічних та клінічних досліджень стосовно оптимальної діагностики та раціональної терапії герпесвірусної інфекції на прегравідарному етапі та під час вагітності із залученням найбільш перспективних препаратів. Виконано систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar та Proquest за 2010–2023 рр.

Для підтвердження діагнозу доцільно верифікувати ДНК ВПГ, за можливості, визначення його типу молекулярно-біологічними методами (ПЛР) у вмісті везикул, із дна виразок і біологічних рідин та у секретарх організму з урахуванням локалізації процесу; при цьому рутинний скринінг на ВПГ усім вагітним не рекомендується.

Для лікування первинного клінічного епізоду аногенітального герпесу як епізодичну терапію на етапі планування вагітності рекомендовано призначати перорально ацикловір, або валацикловір, або фамцикловір. Під час вагітності для лікування герпесвірусної інфекції препаратами вибору є ацикловір або валацикловір. Місцеве лікування не рекомендується через низьку ефективність.

Генітальна інфекція ВПГ під час вагітності може призвести до інфікування плода або новонародженого. Ризик передачі новонародженому вищий, якщо інфікування серонегативної матері відбувається у III триместрі гестації. Щоденне вживання ацикловіру слід розглянути з 36 тиж вагітності, за відсутності інших акушерських показань до кесарева розтину слід передбачити вагінальні пологи. Жінки з первинним генітальним герпесом у III триместрі гестації мають високий ризик передачі ВПГ своїм новонародженим, тому їх необхідно проконсультувати та запропонувати кесарів розтин, щоб зменшити цей ризик.

Фамцикловір входить до світових протоколів (США, Канада, Європа, Австралія) ефективного лікування герпетичної інфекції через високу біодоступність (77,0%) та найтриваліший період перебування в інфікованій вірусом клітині (до 20 год), ніж інші препарати для лікування ВПГ-2.

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, вірус простого герпесу, вагітність, прегравідарний етап, полімеразна ланцюгова реакція, діагностика, первинний генітальний герпес, неонатальний герпес, ацикловір, фамцикловір.

## The current features of epidemiology, diagnostics and treatment of genital herpes in the preconception period and during pregnancy (Literature review)

**T. F. Tatarchuk, D. H. Konkov, M. R. Anfilova, H. V. Zaichenko, N. V. Adamchuk, L. S. Baida**

Genital herpes is one of the most common sexually transmitted diseases. Most cases of genital herpes are diagnosed in persons from 16 to 40 years old, which correlates with more sexual contacts. Herpes simplex virus, type 2 (HSV-2), is the main virus that causes genital herpes, although the number of cases caused by HSV type 1 (HSV-1) has increased in the recent decades. The prevalence of HSV-2 exceeds 50%, and this number rises to almost 100% in risk groups. Taking into account the insufficient, and sometimes controversial, information about the epidemiology, diagnosis and treatment of genital herpes at the preconception stage and during pregnancy, the purpose of this review was to analyze the sources of evidence-based medicine in accordance with the understanding and solution of the problems of clinical management of genital HSV during pre-gravid preparation and during pregnancy.

This review analyzes the results of preclinical and clinical research on optimal diagnosis and rational therapy of herpes virus infection in the pre-gravid period and during pregnancy with the involvement of the most effective drugs. A systematic data search was performed using MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, and Proquest databases for 2010–2023. To confirm the diagnosis, it is advisable to verify HSV DNA, if possible, to determine its type by molecular biological methods (PCR) in the contents of vesicles, from the bottom of ulcers and in the biological fluids, organism secretions, taking into account the localization of the process; however, routine HSV screening is not recommended for all pregnant women.

For the treatment of the primary clinical episode of anogenital herpes as an episodic therapy at the stage of pregnancy planning, oral acyclovir, or valacyclovir, or famciclovir is recommended. During pregnancy, the drugs of choice for the treatment of herpesvirus infection are acyclovir or valacyclovir. Local treatment is not recommended due to low efficiency.

Genital HSV infection during pregnancy can lead to infection of the fetus or newborn. The risk of transmission to the newborn is higher if the infection of the seronegative mother occurs in the third trimester of pregnancy. Daily use of acyclovir should be considered from 36 weeks of pregnancy, in the absence of other obstetric indications for cesarean section, vaginal delivery should be planned. The women with primary genital herpes in the third trimester of pregnancy are at high risk of transmitting HSV to their newborns, so they should be counseled and offered caesarean section to reduce this risk.

Famciclovir is included in the world protocols (USA, Canada, Europe, Australia) for the effective treatment of herpes infection due to its high bioavailability (77.0%) and the longest period of stay in the virus-infected cell (up to 20 hours) than other drugs for the treatment of HSV-2.

**Keywords:** *herpesvirus infection, herpes simplex virus, pregnancy, pregravid period, polymerase chain reaction, diagnosis, primary genital herpes, neonatal herpes, acyclovir, famciclovir.*

Генітальний герпес є одним з найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом. Більшість випадків генітального герпесу виявляють у людей віком від 16 до 40 років, що корелює з більшою кількістю статевих контактів. Вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) є основним вірусом, що спричинює генітальний герпес, хоча кількість випадків, спричинених вірусом простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1), зросла в останні десятиліття, особливо у промислово розвинутих країнах [2, 40]. У всьому світі понад 650 млн людей мають генітальний герпес, спричинений ВПГ-2.

У Сполучених Штатах Америки майже кожен п'ятий дорослий (приблизно 50 млн осіб) має ВПГ-2, при цьому щороку відбувається 1 млн нових інфікувань [14]. У деяких країнах, що розвиваються, поширеність ВПГ-2 перевищує 50%, і цей відсоток зростає майже до 100% у групах ризику, таких, як працівники комерційного сексу [53]. Загалом серопревалентність ВПГ-1 знижується через менший контакт з дитинством оролабільного герпесу, однак одночасно зросла частота зараження статевих органів, причому ВПГ-1 тепер становить принаймні половину нових випадків. Це збільшення частково пояснюється зміною підліткової сексуальної практики, що включає більше орально-генітальних контактів.

Інфікування одним типом ВПГ зазвичай формує імунітет для запобігання повторним інфікуванням тим самим серотипом, але не іншим [32]. Наслідки зараження ВПГ-1 та ВПГ-2 можуть бути безсимптомними, легкими або небезпечними для життя. У більшості людей зі слабким імунітетом ВПГ зумовлює легку форму захворювання, яке проходить самостійно. Однак ВПГ-інфекція також пов'язана з високою захворюваністю та смертністю у деяких осіб з причин, які до кінця не з'ясовані.

Взаємодія між ВПГ та імунною системою людини визначає результат інфекції. Генетичні дефекти внутрішніх й вроджених захисних механізмів у ЦНС пов'язані з більш високим ризиком розвитку енцефаліту [57]. Примітно, що ВПГ-2 підвищує ймовірність розвитку переддіабету незалежно від віку, індексу маси тіла, рівня освіти, статусу паління, фізичної активнос-

ті, гіпертензії, наявності цукрового діабету у батьків, а також сироваткових показників резистентності до інсуліну та рівня глюкози.

Поки що вчені не знають точного механізму дії вірусу. Ймовірно, він змінює імунну відповідь так, що це справляє негативний ефект на ендокринну систему, припускають вони, проте цю гіпотезу ще належить вивчити [55]. Особи з дефіцитом Т-клітинного імунітету більш схильні до повторного менінгіту, пневмоніту та гепатиту. Неонатальна інфекція більш агресивна, ніж у дорослих, частково – через відсутність зрілої імунної системи, і призводить до системної дисемінації вірусу з високим рівнем смертності та захворюваності, якщо не лікувати [12]. Нарешті, схоже, існує зв'язок між інфекцією ВПГ-1 та хворобою Альцгеймера, головним чином у людей з алелем аполіпропротеїну Е ε4 (APOE4).

Ці спостереження чітко демонструють, що як вроджена, так і адаптивна імунні відповіді є основоположними для контролю інфекції ВПГ. Вони також свідчать, що генетичний поліморфізм хазяїна є причиною деяких з найважчих форм захворювання. З іншого боку, ВПГ дуже добре оснащений факторами вірулентності, які модулюють імунну відповідь і ухиляються від неї [13].

Генітальний герпес може виникнути під час первинної інфекції та реактивації, хоча первинна інфекція, як правило, є більш серйозною. Проте приблизно 25% пацієнтів, які повідомили про перший клінічний епізод, вже були серопозитивними стосовно ВПГ-2, що свідчить про те, що первинна інфекція була безсимптомною [26]. У більшості жінок репродуктивного віку, інфікованих ВПГ-2, захворювання не було діагностовано, багато з них мали легкі або нерозпізані інфекції, але періодично вірус був маніфестований в аногенітальній ділянці.

Отже, більшість інфекцій генітального герпесу передається особами, які не підозрюють про те, що у них є інфекція, або які не мали симптомів на момент передачі. Лікування генітального ВПГ на прекоцепційному етапі має бути спрямоване на хронічний характер інфекції, а не зосереджено виключно на гострих епізодах ураження, як під час вагітності.

Із урахуванням недостатньої, а подекуди – й контраверсійної, інформації стосовно епідеміології, діагности-

ки та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності, метою нашого огляду став аналіз джерел доказової медицини відповідно до розуміння та можливості розв'язання проблем клінічного менеджменту генітального ВПГ при проведенні прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Для цього огляду було проведено систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar та Proquest за 2010–2023 рр. У даному огляді проаналізовані результати доклінічних та клінічних досліджень стосовно оптимальної діагностики та раціональної терапії герпесвірусної інфекції на прегравідарному етапі та під час вагітності із залученням найбільш перспективних препаратів.

Були використані такі пошукові терміни: «генітальний герпес або ВПГ», «вагітність, прекоцепційний або прегравідарний етап» та «діагностика, лікування або профілактика чи терапія». Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому було переглянуто результати та з'ясовано подальшу стратегію для аналізу отриманих даних.

Загалом за період з 1979 до 2020 р. було опубліковано 703 результати досліджень за визначеною у даному огляді тематикою. Досліджуючи розподілення опублікованих статей, виявлено пік видання рукописів, який охопив 2002–2023 рр. (341 результат). З огляду на кількість статей та наміри забезпечити одночасне оновлення, цей систематичний пошук зосереджено на дослідженнях, опублікованих з 2015 р. Виявлено 84 статті, опубліковані у період з 2015 до 2023 р. Їх було перевірено, переглянуто назву та анотацію. Відповідні статті детально розглянуті та обговорені у цьому огляді. Крім того, також здійснювався пошук у реєстрах клінічних випробувань США, Азії (Китай, Японія, Південна Корея, ОАЕ, Іран), Європи, Нової Зеландії та Австралії.

Під час первинної інфекції ВПГ інфікує епітеліальні клітини слизової оболонки або шкіри, а потім акумулюється у нейронах, головним чином периферійної нервової системи (ПНС). Інфікування центральної нервової системи (ЦНС) може призвести до гострої інфекції та запалення, пов'язаного з високою захворюваністю та смертністю. Проте ДНК ВПГ виявлено у ЦНС людини, і ВПГ-1 може проникати до мозку людини [17], що свідчить про те, що подібний процес може відбуватися *in vivo*.

Зараження через шкіру зазвичай вимагає попереднього пошкодження поверхневих шарів цього захисного бар'єра. Наприклад, ВПГ отримує доступ до епітеліальних клітин слизової оболонки або епідермісу завдяки мікроскопічним розривам, які виникають під час статевого акту або у результаті стирання шкіри. Поширення вірусу від клітини до клітини дуже важливо для передачі через шкіру, і дослідження встановило, що ВПГ індукує поляризацію неінфікованих клітин до інфікованих за допомогою невідомого механізму [3].

Інфекція шкіри або слизової оболонки супроводжується запаленням та пошкодженням тканин, утворюючи характерні для герпесу бульбашки. ВПГ не поширюється системно в імунокомпетентних осіб. Після

ефективної реплікації в епітеліальних клітинах ВПГ досягає нервових закінчень периферійних нейронів та піддається ретроградному транспортуванню до тіла нейронної клітини.

ВПГ-2 притаманні специфічні механізми для полегшення росту нейритів. Крім того, ВПГ-2 зменшує реперелентний ефект ненеурональних клітин на ріст нейритів [36]. Наразі невідомо, чи впливає це на колонізацію нейронів, що реагують на фактор росту нейронів (NGF).

Цікаво, що ВПГ-2 також індукує експресію інтерлейкіну-17 (IL-17C) у кератиноцитах статевих шляхів людини під час реактивації, що призводить до розростання нейритів [43]. Автори припустили, що високий рівень IL-17C збільшує виживаність нейронів під час повторної реактивації (ВПГ-2) експресії вірусних генів, що призводить до синтезу інфекційного вірусу, тоді як під час латентного періоду спостерігається обмежена експресія генів та відсутність реплікації вірусних частинок. Однак вірусний геном здатний реактивуватись, що призводить до виробництва інфекційних віріонів за наявності відповідного стимула.

Затримку та реактивацію ВПГ досліджували з використанням різних моделей, кожна з яких мала переваги та недоліки. Інфекція сприйнятливих ненеурональних клітин зазвичай призводить до літичної реплікації, хоча нещодавні публікації припускають існування затримки у частці ненеурональних клітин *in vitro* [28]. Чи відбувається подібне явище *in vivo*, потребує подальшого дослідження.

Причини, чому ВПГ-1 та ВПГ-2 встановлюють й підтримують затримку в нейронах, але не в інших типах клітин, не зовсім зрозумілі. Експерименти продемонстрували, що інфекція у тілі нейрональної клітини призвела до синтезу інфекційних вірусних частинок, тоді як інфекція в аксонах призвела до непродуктивної інфекції, особливо якщо кількість інфекційних вірусних частинок була незначною [51].

Генітальний герпес проявляється запальними ураженнями на статевих органах та навколо них, особливо у жінок, які мають статеві контакти із жінками. Первинні епізоди можуть бути тяжкими, з великими аногенітальними виразками та системними ознаками вірусемії. Клінічні симптоми генітального герпесу включають гарячку, біль у м'язах, свербіж, головний біль, міалгію тощо [30]. Дуже поширений супутній психосексуальний стрес. Спочатку з'являються папули, потім пухирі та ураження, які переростають в ерозії або виразки.

Найбільш типовою є локалізація висипки в аногенітальній зоні, попереку, на сідницях, стегнах та лобку. Можуть спостерігатися рецидивні генітальні тріщини; еритема зі свербінням та поколюванням; червціцит, часто з вираженими виразками, пухирями або ерозіями у первинних епізодах, виділення з піхви; проктит, тенезми; уретрит, включаючи виділення із сечівника [8]. Дуже рідко – ураження ЦНС, включаючи менінгіт, поперечний мієліт або сакральну радикулопатію. Украй рідкісне ускладнення – неонатальна інфекція (від 1 на 1700 до 1 на 8200 новонароджених) [50].

Інфікування шийки матки частіше виникає під час первинної інфекції, ніж під час реактивації, що корелює з меншим виділенням ВПГ-2 у цій анатомічній зоні.

Незважаючи на це, більше 5% жінок, які брали участь у великому рандомізованому дослідженні, мали інфекційний ВПГ у шийці матки [22]. Уроджені та адаптивні імунні відповіді відіграють певну роль у контролі інфекції, але також можуть зумовлювати виникнення хронічного запального стану, характерного для уражень.

Наявність імунних клітин, чутливих до ВІЛ-інфекції, може сприяти зараженню ВІЛ навіть за наявності терапії проти ВПГ [30]. Оскільки рецидиви ВПГ-1 є менш агресивними, ніж рецидиви, спричинені ВПГ-2, важливо визначити за допомогою лабораторного аналізу, наприклад полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чи є збудником ВПГ-1 або ВПГ-2, щоб правильно провести консультування пацієнтів [23].

Змінені бактеріальна флора піхви може бути самостійним провідником серопозитивності на наявність ВПГ-2. При збереженні фізіологічної мікрофлори піхви *Lactobacillus* spp. синтезують молочну кислоту та перекис водню, сприяють контролю мікрооточення, а отже, пригніченню потенційних патогенних мікроорганізмів, тоді як недостатня кількість *Lactobacillus* є фактором, що підвищує ризик інфікування ВПГ-2. Молочнокислі бактерії також захищають мікрооточення піхви, виробляючи інгібітори протеази, допомагаючи пригнічувати розвиток гіф *Candida albicans*.

Антибактеріальні властивості також виявляють так звані бактеріоцинові сполуки (ацидофілін та лактоцидин), що синтезує пробіотична флора. Крім того, бактеріальний вагіноз характеризується надмірним розвитком анаеробних бактерій: *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Atopobium vaginae*, які шляхом утворення метаболітів пригнічують ріст *Lactobacillus* spp. [1, 27, 35, 44].

Коли віруси потрапляють в епітеліальні клітини хазяїна, ВПГ-2 розмножується у місці інфекції та в регіонарних лімфатичних вузлах, що призводить до локального запалення. Розмножені частинки проникають у чутливі нервові закінчення, звідки транспортуються до нервових гангліїв (хрестоподібні ганглії S2–S4), де переходять у стан латентності. Слід особливо підкреслити, що під час безсимптомного періоду віруси можуть бути наявні у цервікальному та вагінальному секреті, уретральному секреті або спермі, що створює ризик інфікування партнера [44].

Генітальна інфекція ВПГ під час вагітності може призвести до інфікування плода або новонародженого. Ризик передачі новонародженому вищий, якщо інфікування серонегативної матері відбувається у III триместрі вагітності [30]. Якщо мати була серопозитивною до вагітності або інфікується рано під час вагітності, доставка нейтралізуючих антитіл до новонародженого підвищує захист [41]. Повторна інфекція становить менший ризик для немовляти. Більшість випадків інфікування відбувається, коли вагінальний секрет, що містить ВПГ, контактує зі шкірою або слизовою оболонкою новонародженого під час пологів [34].

Неонатальний герпес зазвичай набувається під час пологового періоду через вплив вірусу на статеві шляхи, хоча може статися внутрішньоутробне та по-

стнатальне інфікування. Приблизно 80% інфікованих немовлят народжуються від матерів, в анамнезі яких не було інфікування ВПГ.

Захворюваність на неонатальний ВПГ у США невідома, оскільки звітування про діагностовані випадки не є обов'язковим. За оцінками, щороку у США реєструють близько 1200–1500 випадків (частота неонатального ВПГ становить від 1 на 3000 до 1 на 20 000 живонароджених) [19]. Він може проявлятися локальним захворюванням шкіри, слизових оболонок, очей, енцефалітом та дисемінованим захворюванням, що уражує декілька органів [7, 37, 39]. Зазвичай енцефаліт виникає від одного до трьох тижнів після пологів і, як правило, супроводжується шкірними пухирцями [6]. Відсутність зрілої імунної системи у новонароджених, ймовірно, зумовлює тяжкість інфекції ВПГ.

Фіксуєчи більш низьку поширеність ВПГ серед жінок у Нідерландах (захворюваність новонароджених на ВПГ оцінюють приблизно у 3,2 на 100 000 живонароджених) порівняно із вище наведеним результатом у США, слід зазначити, що приблизно від третини до половини випадків неонатального інфікування ВПГ були спричинені ВПГ-1. Смертність від неонатального ВПГ значно знизилася за останні два десятиліття; однак приблизно 20% тих, хто вижив, мають віддалені несприятливі неврологічні наслідки [45].

Тести, які використовують для підтвердження наявності герпесу, можна розділити на дві основні групи: методи виявлення вірусів та методи виявлення антитіл. Методи виявлення вірусу для діагностики включають визначення культури вірусу, антигену ВПГ за допомогою імуноферментного аналізу або прямих флуоресцентних антитіл та тестів на підставі результатів ПЛР (ПЛР-тести) на вірусну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК). Методи виявлення антитіл включають як лабораторні, так і специфічні серологічні тести на місці надання медичної допомоги для виявлення наявності антитіл до ВПГ-1 або ВПГ-2 [25].

Первинні ураження, швидше за все, дадуть позитивний результат, ніж рецидивні ураження, а ураження менш імовірно будуть позитивними після загоєння [33]. Отже, серологічний позитивний аналіз матеріалу зі статевих органів забезпечує переконливий доказ генітальної інфекції ВПГ; однак негативний результат посіву не виключає наявності інфекції.

Методи ПЛР є комерційно доступними та, ймовірно, набагато чутливіші для виявлення ВПГ, ніж культуральні [28]. Ці тести можуть диференціювати ВПГ-1 та ВПГ-2 та, зрештою, можуть замінити попереднє дослідження як стандарт діагностики. Кілька великих референс-лабораторій розробили власні типоспецифічні аналізи ПЛР. Перед клінічним використанням ці аналізи необхідно перевірити відповідним чином. Наразі не існує міжлабораторних стандартів, які б гарантували, що ідентичні зразки, оброблені у різних лабораторіях, дадуть ідентичні результати.

Виявлення антигену може свідчити про активну реплікацію вірусів і є методом, що конкурує за надійністю з виділенням вірусу у культурі тканин. Антитіла до ВПГ-2 у крові не дають вірогідних підстав для підтвердження генітального герпесу, оскільки серологічне



дослідження не здатне точно розрізнити антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2 через високий (70,0%) рівень антигенної спорідненості двох типів [33]. Було встановлено, що повторне тестування з використанням іншого типоспецифічного аналізу підвищує позитивну прогностичну цінність одного тесту, і це може бути особливо важливим для популяцій із низькою поширеністю ВПГ [36].

Оскільки ВПГ-2 є рідкісною причиною інфікування порожнини рота, виявлення антитіл до ВПГ-2 є практично діагностичним фактором генітальної ВПГ-інфекції [38]. І навпаки, виявлення антитіл до ВПГ-1 може свідчити про оролабіальну інфекцію або про інфекцію статевих органів. Кореляція з методами прямої ідентифікації вірусу та симптомами пацієнта буде важливою [25].

Типоспецифічні серологічні аналізи ВПГ-інфекції можуть бути корисними у таких сценаріях:

- Рецидивні генітальні симптоми або атипові симптоми з негативним посівом на ВПГ
- Клінічний діагноз генітального ВПГ без лабораторного підтвердження
- Пацієнтка, партнер якої має генітальний ВПГ
- Пацієнтка з першою статевою інфекцією ВПГ під час III триместра вагітності.

Для жінок без генітального герпесу в анамнезі, але у яких під час вагітності діагностована активна генітальна виразка, рекомендований прямий вірусний тест на ураження та типоспецифічний серологічний тест. Матеріал зазвичай слід забирати голкою або лезом скальпеля з основи ураження (везикули повинні бути без покришки). Деякі фахівці вважають, що серологічне дослідження на ВПГ слід включити до комплексного обстеження на захворювання, що передаються статевим шляхом, серед осіб із кількома статевими партнерами або ВЛІ-інфекцією [48].

Було запропоновано серологічний скринінг жінок або пар під час вагітності на антитіла до ВПГ-2. Жінки, які є серонегативними щодо ВПГ, мають ризик інфікування ВПГ під час вагітності та, фактично, входять до групи жінок із найвищим ризиком інфікування ВПГ у новонароджених.

Кілька аналізів оцінювали економічну ефективність різних протоколів скринінгу для вагітних пацієнток для зниження захворюваності на неонатальну ВПГ-інфекцію. Результати цих аналізів дуже різноманітні – оцінювання вартості запобігання одному випадку неонатального ВПГ коливаються від 200 000 до 4 млн доларів США. Низка факторів впливає на оцінку витрат, включаючи витрати на тестування та консультування, ефективність противірусної терапії, ймовірність уражень або виділення під час пологів у безсимптомних жінок, у яких ВПГ діагностовано лише за допомогою скринінгового тесту, й ймовірність неонатального ВПГ під час вагінальних пологів [25].

На сьогодні немає клінічних доказів, які б підтверджували ефективність універсального серологічного скринінгу вагітних для запобігання передачі ВПГ та інфікування новонароджених. Незважаючи на те що скринінг може бути корисний для певних груп населення або пар, загальний скринінг вагітних наразі не рекомендується [4, 37].

Підхід до противірусної терапії вагітних з ВПГ ураховує класифікацію інфекції (тобто первинна генітальна, непервинний перший генітальний епізод, рецидив), тяжкість симптомів та час зараження щодо пологів.

На прегравідарному етапі жінка або подружня пара мають бути попереджені про низький ризик неонатального герпесу, навіть якщо пухирці були виявлені під час пологів (0–3% для вагінальних пологів), при рецидиві ВПГ. Немає доказів підвищення ризику спонтанного викидня при первинному генітальному герпесі у I триместрі. За відсутності інших акушерських показань до кесарева розтину слід передбачити вагінальні пологи.

Немає підвищеного ризику передчасних пологів, передчасного допологового розриву плодових оболонок або затримки розвитку плода, пов'язаного з жінками, серопозитивними щодо ВПГ. Частота вроджених аномалій не підвищується за наявності рецидивної інфекції генітального герпесу [52].

Незважаючи на епідеміологічні дослідження, захворюваність на генітальний герпес не була повністю вивчена, ймовірно, через відсутність гармонізації систем звітності про захворювання у багатьох країнах, а також через труднощі у діагностиці та лікуванні. Проте вкрай важливо популяризувати консультування щодо шляхів поширення, передачі та профілактики ВПГ, особливо серед жінок, які планують вагітність.

Зусилля з профілактики зараження ВПГ шляхом розроблення ефективної вакцини проти генітального герпесу виявилися надзвичайно складними. Протягом останніх 5 років ці зусилля були зосереджені на мРНК-вакцині. Технологія мРНК досягла стабільного прогресу в лабораторних і доклінічних дослідженнях протягом кількох десятиліть, однак справжній потенціал технології було визнано лише завдяки вражаючому успіху мРНК-вакцин проти COVID-19 [7, 46, 49].

Превентивна стратегія полягає у тому, щоб блокувати проникнення вірусу та імунне ухилення від антитіл і комплекменту. Головний кандидат – тривалентна мРНК-вакцина продемонструвала великі перспективи на мишах та морських свинках у запобіганні генітальним інфекціям ВПГ-1 та ВПГ-2. мРНК-вакцина індукує стійкі Т-фолікулярні хелперні клітини та відповіді антиген-специфічних В-клітин пам'яті.

Автори оптимістично налаштовані щодо успіху профілактичної мРНК-вакцини у майбутніх клінічних випробуваннях. Зрештою, їхня мета полягала у розробленні вакцини як для профілактики, так і для лікування, щоб задовольнити потреби тих, у кого раніше не було генітальних інфекцій, й більш ніж півмільярда людей, які вже інфіковані [9, 21].

Серед наявних препаратів для лікування інфекції, спричиненої ВПГ (ацикловір, фамцикловір, валацикловір), найбільший клінічний досвід застосування під час вагітності є щодо ацикловіру.

Валацикловір є альтернативою як для гострої, так і для супресивної терапії, хоча зазвичай це більш дорогий варіант (включаючи лікування генериком валацикловіру) з меншою кількістю даних щодо безпеки та ефективності. Однак, якщо дотримання режиму

пацієнтом викликає занепокоєння, валацикловір може бути кращим, оскільки його дозування є більш зручним для пацієнта [54].

Попередні дослідження щодо впливу ацикловіру під час вагітності, включаючи I триместр, свідчать про те, що цей препарат безпечний у всіх триместрах гестації. Дані щодо застосування валацикловіру є більш обмеженими, але обнадійливими. Існують мінімальні дані про вплив фамцикловіру під час вагітності на жінок, зазвичай рекомендовано уникати цього препарату, коли це можливо, оскільки є більш надійні дані щодо ацикловіру і валацикловіру та ці препарати наразі легкодоступні [54, 56].

### Первинний епізод генітального герпесу

Для жінок із першим клінічним епізодом генітальної ВПГ-інфекції рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), пропонують лікування, а не відсутність лікування, та застосування стандартної дози ацикловіру (альтернатива – валацикловір або фамцикловір) [56]. Пацієнткам, які звернулися протягом п'яти днів після початку епізоду, рекомендовано ацикловір, або валацикловір, або фамцикловір перорально. Єдиним показанням до застосування внутрішньовенної терапії є стани, коли пацієнт не може ковтати або переносити пероральне вживання ліків через блювання [47]. Рекомендована тривалість лікування – 5–10 днів:

Ацикловір 400 мг 3 рази на день, або  
Ацикловір 200 мг 5 разів на день, або  
Фамцикловір 250 мг 3 рази на день, або  
Валацикловір 500 мг 2 рази на добу.

Вибір повинен робити індивідуально клініцист, беручи до уваги вартість терапії та ймовірний комплаєнс.

### Підтримувальні заходи.

Рекомендовано застосування ванночок з фізіологічним розчином і відповідного знеболювального (місцеві анестетики, наприклад лідокаїн) у формі гелю або мазі. Слід нагадати, що бензокаїн є сильним сенсibiliзатором та не рекомендований для використання [48].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації акушерів-гінекологів (ACOG), вагітним слід призначати ацикловір 400 мг перорально тричі на день, курс – 7–10 днів, або валацикловір 1 г перорально двічі на день, курс – 7–10 днів [37].

Французька школа акушерів-гінекологів рекомендує ацикловір (1 таблетка 200 мг п'ять разів на день) або валацикловір (2 таблетки 500 мг двічі на день). Тривалість лікування – протягом 5–10 днів залежно від клінічного стану. За підозри на перший епізод генітального герпесу противірусне лікування можна розпочати без очікування результатів лабораторних досліджень [39].

Лікування противірусними препаратами, у тому числі ацикловіром під час I триместра вагітності, може бути проведено, тільки якщо жінка має тяжкі симптоми, відповідно до рекомендацій канадських фахівців [18].

Застосування ацикловіру пов'язане зі зменшенням тривалості та тяжкості симптомів і зменшенням тривалості виділення вірусу. Ацикловір не ліцензований для використання під час вагітності, але вважається безпеч-

ним і не пов'язаний з підвищенням частоти вроджених вад. Повідомлялося про транзиторну неонатальну нейтропенію, але про клінічно значущі побічні ефекти у матері чи новонародженого не повідомлялося.

Ацикловір добре переноситься вагітними. Для тривалих курсів лікування корекція дози не потрібна. Немає доказів підвищення ризику виникнення вроджених вад при застосуванні ацикловіру, фамцикловіру або валацикловіру у I триместрі. Дані про безпеку ацикловіру можна екстраполювати на валацикловір на пізніх термінах вагітності, оскільки це складний ефір валіну. Але з огляду на те, що досвіду застосування валацикловіру або фамцикловіру менше, їх не рекомендують як препарати першої лінії.

Після зараження у I або II триместрах щоденний супресивний ацикловір у дозі 400 мг тричі на день з 36 тиж вагітності зменшує ураження ВПГ на час пологів та, отже, необхідність у розродженні шляхом кесарева розтину. Було також встановлено, що він зменшує безсимптомне виділення вірусу (подібні результати спостерігалися і щодо валацикловіру, хоча валацикловір не рекомендується використовувати під час вагітності через відсутність досвіду його застосування) [20].

При первинному генітальному герпесі у III триместрі гестації рекомендовано планове розродження, оскільки існує високий ризик неонатального інфікування під час вагінальних пологів. У вагітних з первинним генітальним герпесом у I чи II триместрах або з випадками рецидивного герпесу, незалежно від терміну вагітності, ризик інфікування новонароджених невеликий, тому можна рекомендувати вагінальні пологи.

Важливо для профілактики неонатального герпесу анамнестичне виявлення вагітних, які мають ризик розвитку первинного або рецидиву генітального герпесу, щоб вони могли отримати консультацію з метою зниження ризику інфікування [5].

### Рецидив генітального герпесу

Більшість рецидивних епізодів короткі та не потребують втручання. Проте деякі жінки можуть вимагати лікування через тяжкі симптоми або ризик виникнення ускладнень. Хоча немає жодних доказів того, що ацикловір небезпечний на ранніх термінах вагітності, більшість повторних епізодів генітального герпесу є короткочасними та зникають протягом 7–10 днів без противірусного лікування.

Підтримувальні лікувальні заходи із застосуванням сольових ванн і знеболювання стандартними дозами лише парацетамолу зазвичай є достатніми. Ризики, переваги та альтернативи щоденній супресивній терапії слід обговорити з жінками з анамнезом і розпочати профілактику для жінок, які потребують втручання. Послідовна ПЛР-культура у пізні терміни вагітності для прогнозування виділення вірусу напередодні або під час пологів для виявлення жінок, які безсимптомно виділяють ВПГ, не показана [48]. Водночас, дослідження щодо ефективності не продемонстрували переваг розширеного п'ятиденного лікування над ультракороткими курсами. Єдине, що суттєво підвищує ефективність, – це розпочате лікування протягом 24 год після появи перших симптомів захворювання.

Для дорослих жінок із повторним клінічним епізодом генітальної ВПГ-інфекції рекомендації ВООЗ та АСОГ пропонують лікування, а не відсутність лікування, а саме:

Ацикловір 800 мг тричі на день протягом 2 днів, або Фамцикловір 1 г двічі на день протягом 1 дня, або Валацикловір 500 мг двічі на день протягом 3 днів. Альтернативні п'ятиденні курси:

Ацикловір 400 мг тричі на день протягом 3–5 днів, або

Ацикловір 200 мг 5 разів на день, або Валацикловір 500 мг двічі на день, або Фамцикловір 125 мг двічі на день [37, 54, 56].

Акушери-гінекологи Франції у разі рецидиву ВПГ рекомендують ацикловір 400 мг перорально тричі на день протягом 5 днів або 800 мг перорально двічі на день протягом 5 днів. Валацикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 3 днів або по 1 г всередину щодня протягом 5 днів [39].

Жодне дослідження не повідомляло про ефективність противірусного лікування щодо зменшення місцевих симптомів при рецидиві генітального герпесу під час вагітності. Для жінок з рецидивами генітального герпесу під час вагітності противірусна терапія не рекомендується до 36 тиж, але якщо прояви дуже тяжкі та/або неприйнятні для жінки, можна використати персоналізовану терапію. Повідомляється лише про скорочення тривалості виділення вірусу та тривалості симптомів на 1–2 дні. Рекомендовано протягом перших 24 год після початку висипання у вагітної розпочати противірусне лікування ацикловіром (200 мг 5 разів на день) або валацикловіром (500 мг 2 рази на день) [18].

### Рекомендації щодо супресивної терапії на 36-тижні вагітності

Вагітним з первинним або рецидивним генітальним герпесом під час гестації рекомендована противірусна профілактика з 36 + 0 тиж вагітності до пологів. Ця рекомендація в основному базується на Кокранівському огляді 2008 р., який включав сім рандомізованих контрольованих досліджень з участю загалом 1249 вагітних із генітальним герпесом [31]. Було виявлено, що противірусна профілактика ацикловіром або валацикловіром перед пологами значно знизила ризик загострень герпесу та виділення ВПГ при народженні порівняно з плацебо. Не було жодного випадку симптоматичної неонатальної герпесної інфекції ні у групі профілактики, ні у групі плацебо, тому прямої різниці у ризику неонатального герпесу продемонструвати не вдалося.

Отже, рекомендація базується на припущенні, що зменшення виділення вірусу та клінічних рецидивів приводить до зниження ризику передачі інфекції дитині. Ця нова рекомендація відповідає міжнародним рекомендаціям.

У переглянутій настанові Датського товариства акушерів та гінекологів (DSOG) від 2019 р. противірусна профілактика рекомендована з 36 + 0 тиж гестації до пологів для вагітних із загостренням генітального герпесу під час вагітності. Незважаючи на частоту генітального герпесу, доказів щодо ризику інфікування під час пологів мало. Тому під час підготовки на-

станови DSOG наголос був зроблений на тому факті, що неонатальний герпес є рідкісною, але потенційно небезпечною для життя новонародженого інфекцією, якій можна запобігти за допомогою противірусного препарату, що вважається безпечним для використання під час вагітності [20].

Європейські рекомендації свідчать про те, що ацикловір 400 мг тричі на день з 36 тиж вагітності може запобігти ураженню ВПГ у цьому терміні і необхідності розродження шляхом кесарева розтину [48].

У той самий час фахівці АСОГ рекомендують ацикловір 400 мг перорально тричі на день з 36-го тижня вагітності до пологів або валацикловір 500 мг перорально двічі на день з 36-го тижня вагітності до пологів [37].

Відповідно до настанови французького коледжу акушерів-гінекологів було рекомендовано, щоб жінки з принаймні одним рецидивом під час вагітності розпочали противірусну терапію на 36-у тижні вагітності до пологів, щоб зменшити ризик кесарева розтину [39]. Рекомендованими противірусними засобами були ацикловір у дозі 400 мг перорально 3 рази на добу або 500 мг валацикловіру 2 рази на добу до пологів. У ситуації ризику передчасних пологів (загроза передчасних пологів, багатоплідна вагітність) профілактику можна починати раніше 36-го тижня гестації. Противірусна профілактика не рекомендована жінкам, у яких не було рецидивів під час вагітності.

У клінічному керівництві канадських акушерів-гінекологів зазначено, що застосування супресивних противірусних засобів, починаючи з 36 тиж вагітності, знижує ризик виділення вірусу. Застосовували у цих дослідженнях ацикловір 400 мг, який вживали перорально тричі на день, або ацикловір 200 мг 4 рази на день з 36 тиж гестації до пологів. Крім того, більш нові дані підтверджують використання валацикловіру для супресії генітального герпесу: 500 мг перорально двічі на день. Поява штамів ВПГ, стійких до ацикловіру, аналога гуанозиду, який зазвичай використовується для інгібування ВПГ, відбувається частіше, ніж в імунокомпетентних осіб [18].

На думку L. Corey, A. Wald (2009), під час пологів жінкам із рецидивним ВПГ слід запропонувати кесарів розтин, якщо є продромальні симптоми або за наявності ураження, що свідчить про наявність ВПГ [15].

Останніми роками на увагу заслуговує противірусний препарат фамцикловір (Віростат®). Фамцикловір – це ациклічний аналог пуринового нуклеозиду, активний проти підсімейства альфа-вірусів герпесу людини, у тому числі ВПГ 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барр та вітряної віспи. Фамцикловір належить до проліків (не проявляє противірусної активності *in vitro*), в організмі (*in vivo*) перетворюється на пенцикловір, який є активною противірусною речовиною.

Після перорального застосування фамцикловір швидко й ефективно всмоктується, його біодоступність становить 77%. Після абсорбції фамцикловір метаболізується у печінці на пенцикловір, який фосфорилюється внутрішньоклітинно вірусними кіназами; отриманий трифосфат конкурує з гуанозином за включення у вірусну ДНК, блокуючи активність вірусної ДНК-полімерази. Відмінності від інших противірусних препаратів прямої дії полягають у більш вираженій се-

лективності щодо заражених клітин (тропність пенцикловіру до тимідинкінази вірусу у 100 разів вища, ніж у ацикловіру), а також у більш тривалому періоді внутрішньоклітинного напівжиття (7–10 год у фамцикловіру порівняно з 0,7–1 год в ацикловіру). Тому ефективність терапії менш залежна від концентрації препарату у сироватці крові, ніж у разі лікування ацикловіром.

Результати досліджень застосування фамцикловіру у пацієнтів, включаючи лікування тривалістю до 12 міс, продемонстрували низьку частоту виявлення пенцикловірорезистентних культур: 0,2% з 913 усіх тестованих культур від імунокомпетентних пацієнтів та 2,1% з 288 вірусних культур, виділених у хворих із порушеною імунною системою [58].

Фамцикловір показаний для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*, або оперізуючого герпесу; інфекцій, спричинених вірусом *Herpes simplex* 1-го та 2-го типів, або оролабіального та генітального герпесу. Фамцикловір був схвалений для використання у Сполучених Штатах Америки у 1994 р. та широко використовується для лікування оперізуючого герпесу та профілактики генітального та оролабіального герпесу.

В Україні фамцикловір доступний у вигляді таблеток по 250 та 500 мг у загальній формі та під торговою маркою Віростат<sup>®</sup> виробництва Київського вітамінного заводу. Рекомендована доза фамцикловіру та тривалість терапії залежать від показань. Побічні ефекти нечасті, але можуть включати головний біль, запаморочення і розлад травного тракту.

Фамцикловір асоціюється з низьким рівнем підвищення амінотрансфераз у сироватці крові під час пероральної терапії. Підвищення було тимчасовим та безсимптомним й зникало навіть без зміни дози. Отже, клінічно виражене захворювання печінки, спричинене фамцикловіром, повинно бути рідкісним випадком, якщо воно взагалі виникає [10].

Накопичуються дані щодо терапевтичної ефективності фамцикловіру в імунокомпетентних пацієнтів із генітальною герпетичною інфекцією, хоча опубліковані на сьогодні дослідження були лише у формі рефератів. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження супресивного лікування фамцикловіром повідомило про значне подовження часу до рецидиву симптоматичних епізодів генітального герпесу. Інші плацебо-контрольовані дослідження короточасного лікування продемонстрували, що фамцикловір був значно ефективнішим, ніж плацебо, у скороченні часу до припинення виділення вірусу, загоєнні шкірних уражень і скороченні часу до зникнення симптомів.

Пероральне вживання фамцикловіру та ацикловіру є однаково ефективним у лікуванні гострих симптомів у пацієнтів із симптоматичними епізодами генітального герпесу. Повідомляється, що фамцикловір – перший противірусний засіб, який значно зменшує симптоми, пов'язані з численними ураженнями генітальним герпесом [11].

Фамцикловір був представлений як препарат для підвищення компаєнсу пацієнтів та полегшення лікування у них оперізуючого герпесу, оскільки його потрібно було вживати лише тричі на день на відміну від ліків, які використовувалися раніше. Під час ліку-

вання оральних герпетичних інфекцій фамцикловір необхідний лише як однодозова терапія, що полегшує стан та сприяє кращому компаєнсу пацієнтів [24, 29].

Фамцикловір входить до європейських протоколів лікування герпетичної інфекції (*Herpes simplex* та *Varicella zoster*) та має докази щодо ефективності і безпечності при лікуванні герпетичної інфекції, можливо, за рахунок власної біодоступності – 77% проти 10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру, та найтривалішого періоду перебування в інфікованій вірусом клітині (до 20 год). Тому що активований пенцикловір (фамцикловір) більш стабільний у клітині, ніж ацикловір (тривалість його дії довша, ніж в інших протигерпетичних препаратів) [16]. Крім того, фамцикловір використовується для лікування первинних і рецидивних епізодів вірусу простого генітального герпесу в імунокомпетентних та ВІЛ-інфікованих пацієнтів. До того ж це засіб для тривалої супресивної терапії генітального ВПГ. Є також докази того, що фамцикловір може знижувати рівень ДНК вірусу гепатиту В у пацієнтів, якщо він використовується як довгострокове лікування [24, 38].

До того ж при резистентності до ацикловіру, що підтверджується, якщо ізоляти потребують концентрації ацикловіру >1–3 мг/л для інгібування (пов'язано з мутацією у гені, що кодує тимідинкіназу ВПГ, яка є відповідальною за початкове фосфорилювання ацикловіру до його активної форми, у результаті чого тимідинкіназа або зменшує афінність до ацикловіру або не синтезується), рекомендуються інші інгібітори нуклеозидів (валацикловір, ганцикловір та фамцикловір) [42].

Отже, саме використання фамцикловіру (Віростат<sup>®</sup>) може розглядатися як сучасний підхід до ефективного та безпечного лікування генітального герпесу у жінок (первинного та рецидивного), які планують вагітність, особливо при резистентності до ацикловіру. Для оцінювання перспектив використання фамцикловіру (Віростат<sup>®</sup>) під час вагітності потрібні додаткові дослідження та їхній детальний аналіз з метою вивчення профілю безпеки для плода та новонародженого.

## ВИСНОВКИ

1. Від 10 до 20% людей, які мають вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2), повідомляють про те, що у них є симптоми наявності генітального герпесу (до 14% населення світу мають ВПГ-2).

2. Для підтвердження діагнозу доцільно верифікувати ДНК ВПГ, за можливості, визначення його типу молекулярно-біологічними методами (ПЛР) у вмісті везикул, біологічних рідин та секретів організму з урахуванням локалізації процесу.

3. На прегравідарному етапі подружня пара має бути попереджена про відсутність підвищення ризику спонтанного викидня при первинному генітальному герпесі у I триместрі вагітності; низький ризик інфекції неонатального герпесу (0–3% для вагінальних пологів) при рецидиві ВПГ; немає підвищеного ризику передчасних пологів, передчасного допологового розриву плодових оболонок або затримки розвитку плода, пов'язаного з жінками, серопозитивними щодо ВПГ; частота вроджених аномалій не підвищується за наявності рецидивної інфекції генітального герпесу.



4. Для лікування первинного клінічного епізоду аногенітального герпесу як епізодичну терапію рекомендовано призначати перорально ацикловір, або валацикловір, або фамцикловір.

5. Рутинний скринінг на ВПГ вагітним не рекомендується.

6. Під час вагітності для лікування герпесвірусної інфекції рекомендовано призначати перорально ацикловір або валацикловір.

7. Щоденне вживання ацикловіру 400 мг тричі на день слід розглянути з 36 тиж вагітності; за відсутності

інших акушерських показань до кесарева розтину слід передбачити вагінальні пологи.

8. Фамцикловір входить до світових протоколів (США, Канада, Європа, Австралія) ефективного лікування герпетичної інфекції через високу біодоступність (77,0%) та найтриваліший період перебування в інфікованій вірусом клітині (до 20 год), ніж інші препарати для лікування ВПГ-2.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що досягли консенсусу та не мають конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Татарчук Тетяна Феофанівна** – д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка, відділення ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-87. *E-mail: ipag.gyn@femina-health.org*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

**Коньков Дмитро Геннадійович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Анфілова Марина Родіонівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 300-90-09. *E-mail: dr.anfilova@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5609-7399

**Зайченко Ганна Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 454-49-24. *E-mail: anna.zajchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Адамчук Назарій Володимирович** – д-р мед. наук, доц., факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 886-61-75. *E-mail n.adamchuk81@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3888-6818

**Байда Людмила Степанівна** – асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 243-45-11. *E-mail baidals1954@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-4702

### Information about the authors

**Tatarchuk Tetiana F.** – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Head of the Endocrine Gynecology Department, SI «O. M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-87. *E-mail: ipag.gyn@femina-health.org*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

**Konkov Dmytro H.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Anfilova Maryna R.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases With a Course of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 300-90-09. *E-mail: dr.anfilova@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5609-7399

**Zaichenko Hanna V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 454-49-24. *E-mail: anna.zajchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Adamchuk Nazarii V.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halysky Lviv National Medical University; tel.: (097) 886-61-75. *E-mail n.adamchuk81@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3888-6818

**Baida Liudmyla S.** – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (063) 243-45-11. *E-mail baidals1954@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-4702

### ПОСИЛАННЯ

1. Konkov DG, Adamchuk NV, Klyvak W. The features of complex therapy of bacterial vaginosis in pregnant women with cervical incompetence. *Reprod Endocrinol.* 2020;54:55-62. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.55-62.

2. Starovier AV, Konkov DH. Kompleksnyi pidkhd do likuvannia henitalnoi herpetychnoi infektsii u zhinok. *Akusherstvo. Hinekologhiia. Henetyka.* 2018;4(3):38-44.

3. Abaitua F, Zia FR, Hollinshead M, O'Hare P. Polarized cell migration during cell-to-cell transmission of herpes simplex virus in human skin keratinocytes. *J Virol.* 2013;87(14):7921-32. doi: 10.1128/JVI.01172-1.

4. Aga IE, Hollier LM. Managing genital herpes infections in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2009;5(2):165-72; quiz 73-4. doi: 10.2217/17455057.5.2.165.

5. Aggerholm BS, Osterfeld EB, Andersen LHJ. Genital herpes simplex virus infection in pregnancy. *Ugeskr Laeger.* 2020;182(5):V09190527.

6. Ak AK, Mendez MD. Herpes simplex encephalitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557643/>.

7. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, et al.

mRNA-1273 Study Group. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-38. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.

8. ASHM. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) [Internet]. Sydney: ASHM. 2022. Available from: <https://healthinfonet.edu.au/learn/health-topics/sexual-health/>

- organisations/126/?title=Australasian+Society+for+HIV+Medicine+%28ASHM%29&contentid=126.3.
9. Awasthi S, Friedman HM. An mRNA vaccine to prevent genital herpes. *Transl Res.* 2022;242:56-65. doi: 10.1016/j.trsl.2021.12.006.
10. Bist A, Savitha A, Gumma KM. Efficacy of valacyclovir and famciclovir in herpes zoster: A comparative study. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(6):472-5. doi: 10.4103/ijp. IJP.555.18.
11. Bodsworth N, Fife K, Koltun W, Tyring S, Abudalu M, Prichard M, et al. Single-day famciclovir for the treatment of genital herpes: follow-up results of time to next recurrence and assessment of antiviral resistance. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):483-7. doi: 10.1185/03007990802664678.
12. Brown EL, Gardella C, Malm G, Prober CG, Forsgren M, Krantz EM, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):523-9. doi: 10.1080/00016340601151949.
13. Christensen MH, Paludan SR. Viral evasion of DNA-stimulated innate immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(1):4-13. doi: 10.1038/cmi.2016.06.
14. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.* 2020;55(3):337-45. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
15. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1376-85. doi: 10.1056/NEJMra0807633.
16. Crumpacker C. The pharmacological profile of famciclovir. *Semin Dermatol.* 1996;15(2 Suppl 1):14-26.
17. D'Aiuto L, Bloom DC, Naciri JN, Smith A, Edwards TG, McClain L, et al. Modeling Herpes Simplex Virus 1 Infections in Human Central Nervous System Neuronal Cells Using Two- and Three-Dimensional Cultures Derived from Induced Pluripotent Stem Cells. *J Virol.* 2019;93(9):e00111-19. doi: 10.1128/JVI.00111-19.
18. Money DM, Steben M. No. 208-Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(8):e199-e205. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.016.
19. Dinh TH, Dunne EF, Markowitz LE, Weinstock H, Berman S. Assessing neonatal herpes reporting in the United States, 2000-2005. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):19-21. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31818162c4c6.
20. Aggerholm BS, Ostenfeld EB, Andersen LHJ, Krogh RHA, Arendt LH Sandager P. Herpes genitalis under graviditet og fødsel [Internet]. 2019. Available from: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/herpes-genitalis-under-graviditet-og-fodsels>.
21. Egan K, Hook LM, LaTourette P, Desmond A, Awasthi S, Friedman HM. Vaccines to prevent genital herpes. *Transl Res.* 2020;220:138-52. doi: 10.1016/j.trsl.2020.03.004.
22. Eggert-Kruse W, Mildener-Sandbrink B, Schnitzler P, Rohr G, Strowitzki T, et al. Herpes simplex virus infection of the uterine cervix--relationship with a cervical factor? *Fertil Steril.* 2000;73(2):248-57. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00530-0.
23. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis.* 2003;30(2):174-7. doi: 10.1097/00007435-200302000-00015.
24. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition).* Amsterdam: Elsevier; 2016. 247-8. doi: 10.1016/B978-0-444-53717-1.00727-7.
25. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, Middleton JC, Harris RP, Ashok M, et al. Serologic Screening for Genital Herpes: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316(23):2531-43. doi: 10.1001/jama.2016.17138.
26. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1098-110. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015.
27. Gaydos C, Coleman J. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00342-18. doi: 10.1128/JCM.00342-18.
28. Gaydos C, Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(6):657-72. doi: 10.1586/14787210.2014.880651.
29. Gopal MG, Shannoma, Kumar B C S, M R, A S N, Manjunath NC. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of acyclovir and famciclovir in the management of herpes zoster. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2904-7. doi: 10.7860/JCDR/2013/7884.3670.
30. Groves MJ. Genital Herpes: A Review. *Am Fam Physician.* 2016;93(11):928-34.
31. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004946. doi: 10.1002/14651858.
32. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315-29. doi: 10.2471/BLT.19.237149.
33. Johnston C. Diagnosis and Management of Genital Herpes: Key Questions and Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2022;74(Suppl 2):S134-43. doi: 10.1093/cid/ciab1056.
34. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1284-92. doi: 10.1056/NEJMoa1003509.
35. Konkov DG, Starovier AV, Bulavenko OV, Vozniuk AV. Clinical efficacy of miramistin-containing vaginal suppositories in obstetric pessary users with nonspecific vaginitis. *Women's Health.* 2017;7:2-7.
36. Kropp KA, López-Muñoz AD, Ritter B, Martín R, Rastrojo A, Srivaratharajan S, et al. Herpes Simplex Virus 2 Counteracts Neurite Outgrowth Repulsion during Infection in a Nerve Growth Factor-Dependent Manner. *J Virol.* 2020;94(20):e01370-20. doi: 10.1128/JVI.01370-20.
37. Management of Genital Herpes in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. Practice Guideline/Obstet Gynecol. 2020;135(5):e193-e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
38. Manns MP, Neuhaus P, Atkinson GF, Griffin KE, Barnass S, Vollmar J, et al. Famciclovir Liver Transplant Study Group. Famciclovir treatment of hepatitis B infection following liver transplantation: a long-term, multi-centre study. *Transpl Infect Dis.* 2001;3(1):16-23. doi: 10.1034/j.1399-3062.2001.003001016.x
39. Sénat MV, Anselme O, Picone O, Renesse L, Sananès N, Vauloup-Fellous C, et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
40. Omarova S, Cannon A, Weiss W, Brucoleri A, Puccio J. Genital Herpes Simplex Virus-An Updated Review. *Adv Pediatr.* 2022;69(1):149-62. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.010.
41. Ott M, Jing L, Lorenzo L, Casanova JL, Zhang SY, Koelle DM. T-cell Responses to HSV-1 in Persons Who Have Survived Childhood Herpes Simplex Encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):741-4. doi: 10.1097/INF.0000000000001631.
42. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Nilsen A, Foley E, FRCOG FRCP, Lautenschlager S, European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1366-79.
43. Peng T, Chanthaphavong RS, Sun S, Trigilio JA, Phasouk K, Jin L, et al. Keratinocytes produce IL-17c to protect peripheral nervous systems during human HSV-2 reactivation. *J Exp Med.* 2017;214(8):2315-29. doi: 10.1084/jem.20160581.
44. Plagens-Rotman K, Przybylska R, Gerke K, Adamski Z, Czarnecka-Operacz M. Genital herpes as still significant dermatological, gynaecological and venereological problem. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(2):210-13. doi: 10.5114/ada.2021.106198.
45. Poeran J, Wildschut H, Gaytant M, Galama J, Steegers E, van der Meijden W. The incidence of neonatal herpes in The Netherlands. *J Clin Virol.* 2008;42(4):321-5. doi: 10.1016/j.jcv.2008.02.004.
46. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
47. Polansky H, Javaherian A, Itzkovitz E. Clinical study in genital herpes: natural Gene-Eden-VIR/Novirin versus acyclovir, valacyclovir, and famciclovir. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2713-22. doi: 10.2147/DDDT.S112852.
48. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1366-79. doi: 10.1177/0956462417727194.
49. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T<sub>H</sub>1 T cell responses. *Nature.* 2020;586(7830):594-99. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7.
50. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res.* 2020;176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721.
51. Song R, Kouyuncu OO, Greco TM, Diner BA, Cristea IM, Enquist LW. Two Modes of the Axonal Interferon Response Limit Alphaherpesvirus Neuroinvasion. *mBio.* 2016;7(1):e02145-15. doi: 10.1128/mBio.02145-15.
52. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *JAMA.* 2022;327(2):161-72. doi: 10.1001/jama.2021.23487.
53. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, Baisley K, Mugeye K, Changalucha J, et al. Risk factors for herpes simplex virus type 2 and HIV among women at high risk in northwestern Tanzania: preparing for an HSV-2 intervention trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46(5):631-42. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815b2d9c.
54. World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: WHO; 2016. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924154987>.
55. Woelfle T, Linkohr B, Waterboer T, Thorand B, Seissler J, Chadeau-Hyam M, et al. Health impact of seven herpesviruses on (pre)diabetes incidence and HbA<sub>1c</sub>: results from the KORA cohort. *Diabetologia.* 2022;65(8):1328-38. doi: 10.1007/s00125-022-05704-7.
56. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.
57. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):911-8. doi: 10.1007/s00439-020-02127-5.
58. Compendium. Virostat® tablets, coated with plaited shell 500 mg. 2022. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/561547/818668/>.

Стаття надійшла до редакції 29.03.2023. – Дата першого рішення 05.04.2023. – Стаття подана до друку 10.05.2023