

В.В. Нагорная, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

# Герпесвирусная инфекция во время и вне беременности

## Эпидемиология герпесвирусной инфекции

Пятнадцать лет тому назад эксперты ВОЗ охарактеризовали распространенность герпетической инфекции в мире как пандемию [1]. Герпетическая инфекция среди вирусных заболеваний человека занимает ведущее место. К 5-летнему возрасту около 60% детей уже инфицированы герпесвирусами, а к 15 годам — почти 90% детей и подростков; герпетической инфекцией поражено более 90% взрослого населения земного шара. У 2-12% пациентов заболевание носит рецидивирующий характер [2] и в подавляющем большинстве случаев имеет бессимптомное течение.

При обследовании лиц, посещающих клинику по планированию семьи в США, герпес выявлен у 22%, среди беременных женщин с неотягощенным герпетической инфекцией анамнезом — у 32%, лиц с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), — у 46% [3]. Среди пациентов, страдающих привычным невынашиванием, герпесвирусная хроническая рецидивирующая инфекция диагностируется в 67-76,3% [4, 5] случаев, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, ассоциированными с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирус HSV 2 типа обнаружен у 100% обследованных, у 40% выявлено несколько типов герпесвирусов [6].

Инфицированность генитальным герпесом отмечается во всех возрастных группах, однако самая высокая заболеваемость зарегистрирована среди лиц в возрасте 20-29 и 35-40 лет [7]. Повышенному риску развития заболевания подвергаются лица, рано начинающие половую жизнь.

Обнаружена определенная зависимость между особенностями клинического течения инфекции и социально-экономическим положением: для стран Европы и США с высоким уровнем жизни характерна типичная картина, а для стран с низким уровнем жизни — атипичное и бессимптомное течение инфекции.

### Характеристика герпесвирусов:

- термостабильны;
- инактивируются при температуре 56°C;
- чувствительны к замораживанию;
- хорошо сохраняются при комнатной температуре;
- погибают под влиянием УФЛ и в кислой среде (рН 3,0-4,0);
- разрушаются под действием эфира;
- попав в организм, живут в нем до 60 лет.

Резервуаром герпетической инфекции является человек, заболевание контактно-заразное.

Вирус передается воздушно-капельным, контактным, половым, трансфузионным, трансплацентарным,

бытовым путем. Любые неспецифические факторы (гипертермия, переохлаждение, перегревание, гиперинсоляция, травмы кожи и слизистых оболочек, оперативные вмешательства, менструация, смена климатических условий и др.) могут активировать процесс.

Герпесвирусные инфекции в настоящее время характеризуются неуклонным быстрым распространением во всем мире, тяжестью течения в остром периоде, бессимптомным или атипичным течением в большинстве случаев, высокими перинатальными потерями, рождением детей с тяжелыми повреждениями внутренних органов, пожизненной персистенцией вируса в макроорганизме. В природе существует более 100 герпесвирусов, в организме человека заболевания вызывают 8 вирусов семейства Herpesviridae, представленные тремя подсемействами —  $\alpha$ -herpesviridae (HSV-1, HSV-2, VZV),  $\beta$ -herpesviridae (CMV, HHV-6, HHV-7),  $\gamma$ -herpesviridae (EBV, HHV-8).

$\alpha$ -Герпесвирусы тропны к эпителию кожи и слизистых, оболочкам глаза, нервной системе. Вирус простого герпеса (ВПГ) 1 типа (herpes labialis, HSV-1) вызывает лабиальный герпес, стоматит, дерматит, офтальмогерпес, энцефалит, неонатальный герпес. ВПГ 2 типа (herpes genitalis, HSV-2) проявляется генитальным герпесом, часто сопровождает вирус папилломы человека и обнаруживается при аденокарциноме шейки матки. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что HSV-1 выявляют при генитальном герпесе. Вирус герпеса человека (ВГЧ) 3 типа (herpes zoster, VZV) вызывает ветряную оспу, опоясывающий лишай.

$\beta$ -Герпесвирусы тропны к лимфоидной ткани, иммунной, нервной системе, эпителию слюнных желез, мочевыводящей системе. ВГЧ 5 типа (цитомегаловирус, CMV) является причиной инфекционного мононуклеоза, цитомегалии, хориоретинита, увеита, поражения нервной системы, гепатита, паротита. ВГЧ 6 типа (HHV-6) вызывает лимфопролиферативные заболевания, внезапную экзантему, синдром хронической усталости; ВГЧ 7 типа (HHV-7) — лимфопролиферативные заболевания, синдром хронической усталости.

$\gamma$ -Вирусная инфекция проявляется инфекционным мононуклеозом, назофарингеальной карциномой при поражении ВГЧ 4 типа (вирус Эпштейна-Барр) и лимфопролиферативными заболеваниями, саркомой Капоши при инфицировании ВГЧ 8 типа (HHV-8).

### Патогенез герпесвирусной инфекции. Жизненный цикл герпесвируса, иммунологический ответ организма

Жизненный цикл вируса, внедрившегося в организм, достаточно сложен и неодинаков для всех патогенов. Его знание обеспечивает понимание клинической картины заболевания,

параclinical диагностики и методов лечения.

Вирус адсорбируется на поверхность клетки, проникает через клеточную мембрану, где освобождается от белков своей оболочки, обнажает свою ДНК и встраивается в ДНК пораженной клетки. Клетка через 2 ч после проникновения в нее вируса начинает продуцировать нуклеиновые кислоты и протейны новых дочерних вирусов. Через 18 ч в клетке накапливается максимальное количество вирионов, они покидают клетку и выходят в межклеточное пространство, лимфу [8]. Клиницист увидит при этом волнообразно появляющиеся герпетические высыпания.

Судьба пораженной клетки может быть двойной. Чаще всего срабатывает программа апоптоза, в результате чего такая клетка в большинстве случаев погибает. Возможен и другой вариант. Зараженная клетка начинает продуцировать интерферон и противовоспалительные интерлейкины, значительно активировать систему НК (натуральные киллеры). Эта линия защиты не спасает зараженную клетку, но защищает соседние клетки, к которым устремляются «новорожденные» вирусы. Инфицированной клетке принадлежит ключевая роль в сохранении вирусов.  $\gamma$ -ИФН, секретируемый активированными вирусным антигеном Th-1 лимфоцитами, может подавлять репродукцию вируса, нарушая внутриклеточные процессы вирусной репликации [9, 10]. Этот механизм плохо срабатывает либо не срабатывает вовсе при дефиците системы интерферонов, и тогда сохранившийся вирус продолжает персистировать в выжившей клетке.

Первичным ответом иммунной системы на заражение вирусом является выработка антител. Первыми продуцируются IgM — они образуются на 4-5-й день, являются маркером первичной инфекции, острой стадии, свидетельствуют о процессах репликации вируса в клетке. IgM покрывают поверхность свободного вириона, «презентуют» его макрофагам, последние захватывают его, расщепляют, переваривают и далее представляют лимфоцитам. IgM определяются в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) в течение одного месяца, далее они не вырабатываются и не определяются, и только в период рецидива могут появляться в низком титре на короткое время. Такой иммунный комплекс опознается всеми клетками иммунной защиты. IgM обладают низкой специфичностью, они могут отреагировать, например, на ревматоидный фактор. Для подтверждения диагноза необходимо повторное исследование через 2 недели.

С 10-14-го дня после заражения начинают вырабатываться антитела IgG, которые более специфичны и более эффективны в угнетении вирусной инфекции [8]. Специфические IgG



В.В. Нагорная

присутствуют в организме инфицированного человека всю жизнь. Они проникают через плаценту, защищают плод, являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета. Сила связи антитела (IgG) с антигеном (вирионом) характеризуется показателем avidности. IgG, вырабатываемые при первичном заражении в течение первого месяца, низкоавидны, через 1-3 мес они приобретают высокую avidность, и именно высокоавидные IgG будут определяться в сыворотке крови с помощью метода ИФА в течение жизни. Их титр будет находиться в пределах среднепопуляционной нормы, хотя у каждой больной он индивидуален. Его величина определяется степенью первичного обсеменения, состоянием иммунитета пациентки, характером течения инфекции (частые рецидивы). При реактивации инфекции (рецидиве) титр IgG увеличивается в геометрической прогрессии, и даже при отсутствии клинических проявлений отмечается увеличение их титра в 4 раза в течение 2 недель (метод «парных сывороток» — повторное исследование через 2 недели после первого). IgM могут быть обнаружены в низком титре спустя короткий промежуток времени.

Дальнейшая судьба вириона зависит от полноценности иммунного ответа — НК-системы. Натуральные киллеры (NK) являются еще одним очень важным фактором иммунологической защиты. Это лимфоциты, функцией которых является уничтожение свободно циркулирующих вирионов, отмеченных (покрытых) противогерпетическими антителами классов M и G. Активность NK увеличивается в 20-100 раз в присутствии достаточного количества интерферонов и IL-2. Применение препаратов интерферона и их индукторов усиливает НК-систему [8, 11].

Дефект системы интерферонов (особенно CD8+ из системы натуральных киллеров) позволяет вирусу, свободно циркулирующему в крови, выжить, уйти из-под иммунного контроля, а также предотвращает гибель пораженной клетки. Вирион далее проникает в чувствительные нервные окончания и по центроостримальным нервным волокнам — в паравертебральные ганглии, где сохраняется до развития рецидива. При благоприятных условиях начинается его репликация, и далее по эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых. Начинается его новый жизненный цикл при возобновлении клинических проявлений или без них.

В последние годы стало известно о возможности постоянного выделения герпесвируса из шейки матки [12] — очевидно, источником является клетка, не подвергшаяся апоптозу, ставшая «домом» для вируса и источником постоянного антигенного раздражения. Знание этой особенности очень важно для акушера-гинеколога: она обуславливает необходимость серологического мониторинга, в ряде случаев — назначения супрессивной терапии, обследования перед родами, обследования новорожденного. Следует помнить о необходимости обследования полового партнера.

#### Клиника и диагностика герпесвирусной инфекции

Клинико-диагностические критерии вирусной инфекции:

- клинические проявления;
- идентификация вируса в сыворотке крови, тканях пораженных органов: вирусологический метод, ПЦР, ДНК-гибридизация, иммунологические, цитологические методы;
- сероконверсия — появление специфических антител, IgG, M у ранее неиммунизированной женщины (ELISA).

#### Клинические формы

I. Острая герпесвирусная инфекция (или первичная инфекция):

- острая манифестная — типичная;
- атипичная;
- особая атипичная форма — нейропатия.

II. Хронические формы:

- латентная (в подавляющем большинстве случаев);
- персистирующая (стабильное взаимодействие вирусного антигена и клетки, при котором в зараженной клетке происходят нормальные обменные процессы с репродукцией возбудителя и выделением его в окружающую среду);
- рецидивирующая.

#### Клиническая картина генитального герпеса (острая)

1. Типичная клиническая картина (только в 20% наблюдений):

- двусторонние везикуло-эрозивные высыпания на коже больших половых губ, промежности, сохраняющиеся 6-8 дней;
- отек, гиперемия, геморрагии, некроз;
- зуд, жжение, боли в местах появления будущих высыпаний;
- везикулы вскрываются с образованием язв, эпителизация наступает через 18-20 дней (вирусы выделяются до 12 дней);
- лихорадка, невралгия, регионарная лимфоаденопатия.

Обязательна дифференциальная диагностика с сифилисом: образовавшиеся язвочки имеют подрытый край, безболезненны.

2. Атипичная клиническая картина (у 60% пациенток):

- вульводиния (дискомфорт, боль, жжение);
- вульвовагинит (буллезный отек, язвенно-некротический вульвит);
- эндометрит;
- проктит;
- цистит, уретрит;
- зуд, отек, незаживающие трещины наружных гениталий и перианальной области.

3. Особая атипичная форма — нейропатия (у 20% больных):

- боли различной интенсивности по ходу пораженных веток нервов

наружных половых органов, ягодиц, нижних конечностей;

- боли, усиливающиеся при физической нагрузке, переутомлении;
- хронический тазовый болевой синдром — тазовый ганглионеврит;
- диспареуния;
- ноющие боли в низу живота с иррадиацией в промежность, прямую кишку;
- предменструальные дисморфические расстройства.

#### Серологические исследования:

1. Впервые выявленные IgM, IgM — маркеры первичной герпесвирусной инфекции, однако они обладают низкой специфичностью, могут перекрестно реагировать с другими факторами, например, с ревматоидным фактором и давать ложноположительные результаты. Поэтому для исключения ошибки исследование следует повторить через 1-2 недели. Повторное обнаружение IgM или IgM и низкоавидных IgG к герпесвирусу подтверждает диагноз первичной инфекции. Наиболее специфичными маркерами первичной герпесвирусной инфекции являются низкоавидные IgG, они не вырабатываются при повторном заражении или рецидиве.

2. Положительные IgM, низкоавидные IgG: первичная вирусная инфекция, с момента заражения прошло от 2 недель до 3 мес.

3. Отрицательные IgM, положительные низкоавидные IgG: первичная вирусная инфекция, с момента заражения прошло не более 3 мес.

4. Отрицательные IgM, положительные высокоавидные IgG: хроническая герпесвирусная инфекция, прошло более 3 мес с момента заражения.

5. Отрицательные IgM, отрицательные IgG (серонегативные неинфицированные): группа высокого риска во время беременности, когда возможна первичная инфекция с тяжелым течением у беременной и серьезными последствиями для плода.

#### Диагностические критерии персистирующей герпетической инфекции:

- клинические проявления отсутствуют;
- вирус не определяется в крови с помощью современных методов, но выявляется в других биологических средах, биоптатах тканей (ДНК-гибридизация, ПЦР, иммуноморфологические, цитологические методы);
- структура и функция органов, в которых выявлен вирус, не нарушены;
- в сыворотке крови выявляются специфические высокоавидные IgG в средних или высоких титрах. Возможно нарастание титра в «парных сыворотках». IgM отсутствуют.

#### Диагностические критерии латентной герпесвирусной инфекции:

- клинические проявления отсутствуют;
- вирус не определяется в крови и биологических средах;
- структура и функция органов не изменены;
- в сыворотке крови определяются высокоавидные IgG в низких или средних титрах, не отмечается нарастание титра в «парных сыворотках». IgM в сыворотке крови отсутствуют.

#### Диагностические критерии реактивированной герпесвирусной инфекции:

- развитие клинических симптомов тяжелых органных поражений;
- наличие выраженных нарушений

структуры и/или функции тех органов и тканей, где выявлен вирус;

- одновременное определение вируса (ДНК, антигенов капсида и мембраноподобной оболочки) в крови, биоптатах пораженных органов и других биологических секретах;
- резкое повышение (в 2-4 раза и более) титра специфических высокоавидных IgG в сыворотке крови при повторных исследованиях с интервалом в 2 недели («парные сыворотки»). Иногда повторно появляются специфические IgM в низких титрах;
- исключение других причин выявленных патологических нарушений (наличие другого инфекционного агента, что не исключает наличия инфекции, ассоциированной с герпесвирусами).

#### Особенности течения беременности при герпесвирусной инфекции:

- у беременных герпесвирусная инфекция обычно протекает в виде локализованной генитальной формы, чаще встречается рецидивирующая форма;
- первичная инфекция во время беременности, особенно в поздние сроки, имеет атипичное течение;
- бессимптомное течение ассоциируется с наиболее высокой частотой внутриутробного инфицирования плода.

У большинства женщин генитальный герпес во время беременности рецидивирует. Заражение плода происходит, как правило, при его непосредственном контакте с вирусом при вагинальных родах [17] и:

- представляет собой риск для плода и в меньшей степени — для матери;
- первичный эпизод приводит к самопроизвольному выкидышу, неонатальной инфекции, диссеминации инфекции у матери;
- неонатальный герпес чаще всего связан с первичной инфекцией у матери во время беременности;
- группа высокого риска — серонегативные женщины, имеющие партнера с генитальным герпесом [7].

#### Факторы риска инфицирования плода:

- первичная инфекция у матери во время беременности;
- выделение вирусов партнером;
- низкий титр IgG и секреторного IgA у матери;
- тип возбудителя (HSV-1 HSV-2);
- срок беременности и степень повреждения физических и функциональных барьеров;
- генетические особенности иммунной системы плода;
- инвазивные акушерские манипуляции [25] (щипцы, вакуум-экстракция, инвазивный электронный мониторинг плода), преждевременный разрыв плодных оболочек.

Частота инфицирования новорожденного ВПГ-2 от матери составляет 1 случай на 5 тыс. родов (1:2000 в США, 1:5000 в Японии, 1:65000 в Англии).

Бессимптомное вирусовыделение у мужчин и женщин обуславливает риск передачи вируса сексуальному партнеру и является источником неонатальной инфекции и 50% всех инфекций новорожденных.

Важной мерой является серологическое обследование партнера, определяющего риск передачи HSV беременной и плоду.

85% случаев инфицирования плода происходят при вагинальных родах

при типичной клинике или бессимптомном выделении вируса.

#### Характер поражений при внутриутробном заражении плода:

- срок гестации до 14 дней (бластопатии) — гибель эмбриона, самопроизвольное прерывание беременности или формирование системной патологии, схожей с генетическими заболеваниями;
- 15-75 дней (эмбриопатии) — пороки развития, самопроизвольное прерывание беременности;
- 76-180 дней (ранние фетопатии) — развитие генерализованной воспалительной реакции с переходом в фиброзно-склеротические изменения органов. Возможно самопроизвольное прерывание беременности;
- 181 день — до родов (поздние фетопатии) — развитие функциональных, воспалительных поражений (гепатит, энцефалит, пневмония, тромбоцитопения, анемия, гепатоспленомегалия, желтуха, хориоретинит, поражение кожи и задержка внутриутробного развития) [25].

Одним из частых осложнений беременности на фоне герпесвирусной инфекции является невынашивание. При привычном невынашивании HSV выделяется у 67% беременных [4]. В 61% наблюдений выявлены воспалительные процессы в эндометрии различной степени выраженности — от хронического эндометрита до рассеянной, очаговой инфильтрации стромы лимфоидными элементами [20].

**Важно для практического врача:** у беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией отмечается высокий риск развития антифосфолипидного синдрома, приводящего к возникновению ДВС-синдрома, тромбоэмболическим осложнениям, тромбозам в сосудах плаценты, плацентарной дисфункции, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Очень важно для таких беременностей своевременно начать непрерывную терапию, направленную на устранение тромбофилических изменений крови [13].

В группе женщин с герпесвирусной инфекцией высок риск развития внутриутробной инфекции: поражаются эндометрий, амнион и хорион. Поражение хориона проявляется органами и дисфункциональными расстройствами у 40% новорожденных.

Исход беременности на фоне герпесвирусной инфекции при общем неблагоприятном завершении имеет различный характер и зависит от срока беременности, когда произошло заражение: в I триместре (до 12 недель) беременность осложняется самопроизвольными абортми, анэмбрионией; во II триместре (13-27 недель) диагностируются аномалии развития плода (3,6%), самопроизвольные аборты (20,1%) [25], несостоявшиеся аборты (5,4%); в III триместре (28-36 недель) — антенатальная гибель плода (10,9%), аномалии развития плода (7,6%), преждевременные роды (7,3%). Смерть новорожденного в первые 7 дней обусловлена гипоксией (14%), асфиксией (4,2%), внутриутробной пневмонией.

#### Пути передачи HSV плоду:

- трансцервикальный (до 80% в родах, при преждевременном разрыве плодных оболочек);
- трансплацентарный;
- из брюшной полости по трубам;
- передача со спермой во время искусственного оплодотворения.

Продолжение в следующем номере.