

**Российская медицинская академия
последипломного образования МЗ РФ
Закрытое акционерное общество
«Вектор-Бест»**

Кицак В.Я

**Вирусные инфекции
беременных: патология
плода и новорожденных**

Кольцово, 2005

Кицак Василий Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской вирусологии РМАПО Министерства здравоохранения РФ.

Автор более 150 научных работ, в том числе 7 монографий и руководств по актуальным проблемам медицинской вирусологии.

В 1984 г. защитил докторскую диссертацию по теме «Вирус простого герпеса и канцерогенез».

Область научных интересов: урогенитальные вирусные инфекции (герпес, цитомегалия, папилломавирусная инфекция), роль вирусных инфекций в патологии беременных, плода и новорожденных, профилактика внутриутробных инфекций, вирусные гепатиты, синдром хронической усталости и др.

Список сокращений:

ВБН — вирус болезни Ньюкастля;
ВЗВ — вирус ветряной оспы — Варицелла-Зостер вирус;
ВВС — вирус везикулярного стоматита;
ВГГ — вирус гепатита G;
ВГС — вирус гепатита С;
ВПГ — вирус простого герпеса;
ВПЧ — вирус папилломы человека;
ВТЛЧ — вирус Т-клеточного лейкоза человека;
ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр;
ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
ДНП — дезоксирибонуклеопротеид;
ДЦП — детский церебральный паралич;
ЛХМ — лимфоцитарный хориоменингит;
СВК — синдром врожденной краснухи;
СВС — синдром внезапной смерти;
ЦМВ — цитомегаловирус.

Введение

Вирусная инфекция играет важную роль в патологии беременных, плода и новорожденных. Актуальность проблемы вирусных инфекций в перинатальной патологии в последние годы в значительной степени возросла в связи с неблагоприятными социально-экономическими изменениями в жизни общества, которые проявляются в повышении риска инфицирования женщин в период беременности.

Как известно, в группу TORCH-инфекций входит токсоплазмоз и три вирусные инфекции:

- краснуха (rubella),
- цитомегалия (cytomegalia),
- простой герпес (herpes simplex).

Краснуха занимает ведущее место по риску развития внутриутробных инфекций и врожденных пороков при заражении беременных в первом триместре. В связи с этим лабораторный диагноз краснушной инфекции в первые 12 недель беременности является абсолютным показанием для обязательного прерывания беременности.

Цитомегаловирусная инфекция занимает первое место по абсолютному количеству случаев внутриутробных инфекций. Внутриутробная цитомегалия протекает у новорожденных бессимптомно в 80-90% случаев, и лишь у 10–20% детей регистрируются клинические формы инфекции и врожденные аномалии (в виде ранних и поздних проявлений).

Урогенитальный герпес характеризуется высоким риском заражения плода во время родов при появлении ВПГ-2 в родовых путях матери при первичном герпесе, первом эпизоде герпеса или рецидиве герпеса перед родами. Трансплацентарная передача вируса регистрируется редко и возможна, как правило, при первичной инфекции у беременных.

Нами предлагается дополнительное тестирование беременных по клиническим и эпидемиологическим показаниям на ряд инфекций, этиологически связанных с вирусами, объединенных в группу, условно обозначаемую «парэнт»-вирусы. Расшифровку названия «парэнт»-вирусы можно представить следующим образом:

- п — папилломавирусы;
- ар — аренавирус (ЛХМ);
- пар — парвовирус (В-19);

энт — энтеровирусы (коксаки В);

парэнт — парентеральные вирусные инфекции, вызываемые ВГС, ВГГ, ВТЛЧ и некоторые другие. Инфицирование плода при указанных вирусных инфекциях у беременных происходит как антенатально при трансплацентарной передаче вирусов В-19, ареновирусов, Коксаки В, гематогенных вирусов, ВГС, ВГГ, ВТЛЧ, ВПЧ, так и интранатально — во время родов — вирусами, определяемыми в секретах гениталий (ВПЧ), либо попадающими в родовые пути с инфицированной кровью матери (ВГС, ВГГ, ВТЛЧ).

Современная классификация вирусов

В настоящее время известно более 450 вирусов, патогенных для человека. Основные группы вирусов включают:

- 170 респираторных вирусов;
- 90 кишечных вирусов;
- около 100 арбовирусов;
- возбудители гепатитов А, В, С, D, E, F, G;
- ВИЧ-1, ВИЧ-2;
- более 100 вирусов папилломы человека;
- 8 герпесвирусов человека;
- парвовирусы, хантавирусы, аренавирусы.

В соответствии с современной универсальной классификацией вирусы, имеющие медицинское значение, входят в состав следующих семейств.

Семейство вирусов, патогенных для человека

РНК-содержащие вирусы

	1-нитчатая РНК	2-нитчатая РНК
Безоболочечные вирусы	Пикорнавирусы (коксаки В) Калицивирусы	Реовирусы
Оболочечные вирусы	Тогавирусы (вирус краснухи) Флавивирусы (ВГС, ВГГ) Аренавирусы (вирус ЛХМ) Коронавирусы Ретровирусы (ВИЧ-1, ВИЧ-2) Буньявирусы Ортомиксовирусы (грипп) Парамиксовирусы (парагрипп, корь, паротит, РС) Рабдовирусы	—

ДНК-содержащие вирусы

	1-нитчатая ДНК	2-нитчатая ДНК
Безоболочечные вирусы	Парвовирус (В-19)	Паповавирусы (ВПЧ) Аденовирусы Иридовирусы
Оболочечные вирусы	—	Герпесвирусы (ВПГ, ЦМВ) Поксвирусы Гепаднавирусы (вирус гепатита В)

Вирусные болезни человека

По оценкам экспертов ВОЗ до 80% инфекционной заболеваемости в мире этиологически связано с вирусами. Глобальное распространение гриппа и других ОРЗ, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, арбовирусных инфекций указывает на важную роль вирусов в инфекционной патологии человека.

Вирусные инфекции характеризуются:

а) многочисленностью этиологических факторов:

разные вирусы вызывают сходные клинические синдромы;

б) множественностью патологических эффектов: плейотропным действием вирусов: одни и те же вирусы индуцируют развитие разнообразных клинических синдромов.

Вирусы вызывают поражение различных органов и систем:

- энцефалиты: арбовирусы, вирус бешенства, ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВВ-ГЗ, ВЭБ, вирусы краснухи, кори, аденовирусы, ВИЧ, энтеровирусы;
- менингиты: арбовирусы (клещевой энцефалит, японский энцефалит), энтеровирусы (коксаки А, В, ЕСНО), вирусы гриппа, паротита, кори, ВПГ, ЦМВ, ВВ-ГЗ, ВЭБ;
- полимиелит: полиовирусы 1, 2 и 3 типы, энтеровирусы коксаки А, В, ЕСНО;
- мозжечковую атаксию: энтеровирусы, полиовирусы, ВЭБ;
- миелит: вирус клещевого энцефалита, ВЭБ, ВВ-ГЗ;
- прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию: полиомавирусы J.C. и В.К.;
- рассеянный склероз: вирус кори?, ВЭБ?, вирус герпеса человека 6 типа?;
- эпилепсия Кожевникова: вирус клещевого энцефалита;
- ганглиониты: ВПГ-1, ВПГ-2, парвовирус В-19;

- гепатиты: вирусы гепатитов А, В, С, D, Е, F, G, ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, вирус желтой лихорадки, Эбола, Марбург, Ласса, возможно, вирусы ТТВ-ДНК, SEN;
- заболевания желудочно-кишечного тракта: ротавирусы, калицивирусы, астровирусы, агент Норфолка, параротавирусы, торовирусы, энтеральные коронавирусы, кишечные аденовирусы, реовирусы, энтеровирусы коксаки А, В, ЕСНО, ЦМВ;
- неопластические процессы: герпес вируса человека №8, вирусы папилломы человека (высокоонкогенные), вирусы полиомы ВК, ВТЛЧ-1, 2, ВГВ, ВГС, ВПГ-2, ЦМВ;
- поражения сердца: энтеровирусы коксаки В, ЦМВ, вирус гриппа;
- заболевания почек и мочевыводящих путей: вирус ГЛПС, ЦМВ, ВПГ, аденовирус, вирусы Марбург, Эбола, Ласса;
- поражения зрительного анализатора (кератиты, конъюнктивиты, увеиты, иридоциклиты, ретинит): ВПГ-1, ЦМВ, ВВ-ГЗ, энтеровирусы, аденовирусы, ВБН;
- заболевания слизистой полости рта (стоматиты, гингивостоматиты, глосситы, герпангина): ВПГ, ВВ-ГЗ, Коксаки, ЕСНО, ВВС, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ, вирусы ящура, краснухи, кори, паротита;
- заболевания органов дыхательной системы (риниты, бронхиты, трахеиты, ларингиты, пневмония, грипп, бронхиолиты): вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирус, риновирусы, аденовирусы, коронавирусы, реовирусы, ЦМВ, энтеровирусы;
- геморрагические лихорадки: вирусы желтой лихорадки, лихорадки Денге, Чикунгунья, лихорадки долины Рифт, КГЛ, ОГЛ, КЛБ, Ласса, Хунин, Мачупо, Эбола, Марбург;
- диабет: энтеровирусы коксаки В, вирусы паротита, краснухи;
- сыпные инфекции (экзантемы): энтеровирусы, реовирусы, вирус краснухи, ВВ-ГЗ, ВЭБ, лихорадки Денге, ВГВ, герпесвирус человека №6, парвовирус В-19, ВПГ, вирусы натуральной оспы, вакцины, оспы коров;
- анемии: парвовирус В-19;
- артриты: парвовирус RA-1, ЦМВ, вирусы паротита, кори, краснухи, гриппа, ВВ-ГЗ, ВЭБ, аденовирусы;
- стерильность мужчин: вирус паротита;

- урогенитальные инфекции: ВПГ-2, ВПГ-1, ЦМВ, ВПЧ, герпесвирус человека № 8, вирус контагиозного моллюска.

Основные механизмы заражения человека следующие:

- воздушно-капельный, аэрогенный, воздушно-пылевой;
- фекально-оральный, алиментарный, водный;
- биологический (трансмиссивный);
- гематогенный: при переливании крови и ее компонентов;
- трансплантационный;
- при внутривенном введении наркотиков;
- при фетотерапии;
- половой (при вагинальных, анальных, оральных контактах, при искусственном осеменении женщины через инфицированную сперму).

Содержание вирусов в клинических пробах

Передача вирусов при интимных контактах обусловлена их содержанием в различных биологических жидкостях:

- сперме и секрете простаты: ЦМВ, ВПГ-2, ВПГ-1, ВИЧ, ВГВ, Эбола, Ласса;
- выделяемом из шейки матки, уретры, влагалища: ВПГ-2, ВПГ-1, ЦМВ, ВПЧ, ГВ-8;
- в моче: ЦМВ, ВПГ-2, ВПГ-1, аденовирусы;
- в слюне: ЦМВ, ВИЧ, ВГВ, ВГС, ВПГ-1, ВПЧ;
- в крови: ВИЧ, ВГВ, ВГС, ВТЛЧ, ЦМВ, ВПГ, ГВ-6, 7, 8, лимфотропные вирусы.

Вирусы, передаваемые при сексуальных контактах

Вирусы, передаваемые при половых контактах, условно можно разбить на 2 группы:

- 1) вирусы, вызывающие поражение тканей урогенитального тракта и обнаруживаемые в секретах урогенитального тракта, в моче (ВПГ-2, ВПГ-1, ВПЧ, ЦМВ, герпесвирус 8, вирус контагиозного моллюска);
- 2) вирусы, не вызывающие поражений урогенитального тракта и обнаруживаемые в крови (ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВГВ, ВГС, ВГД, ВТЛЧ).

Следует отметить, что существует риск передачи вирусов не только при вагинальных, но и при оральных и анальных половых контактах. Поэтому для повышения надежности лабораторной диагностики вирусных урогенитальных инфекций следу-

ет исследовать не только материалы из шейки матки, уретры, влагалища, но также из зева и ануса.

Возможность одновременного присутствия нескольких вирусов в клинических образцах обуславливает вероятность развития смешанных вирусно-вирусных инфекций. Указанный факт следует учитывать при проведении лабораторной диагностики урогенитальных вирусных инфекций. Лабораторное тестирование должно проводиться одновременно на самые распространенные вирусные инфекции.

Особенности вирусных инфекций

Цитодеструктивное действие вирусов

Вирусные инфекции характеризуются рядом уникальных патогенетических особенностей. Цитопатическое действие вирусов обусловлено строго внутриклеточным паразитизмом. Вирусы запускают клеточную генетическую программу гибели (апоптоза) клеток. Механизм цитопатического действия вирусов обусловлен подавлением синтеза клеточных ДНК, РНК и белков, разрушением клеточных лизосом и высвобождением лизосомальных ферментов, которые оказывают пагубное влияние на клеточные структуры.

Учитывая короткий цикл репликации большинства вирусов и быстрое развитие цитопатического эффекта, противовирусные препараты должны назначаться как можно раньше от начала инфекционного процесса. Кроме того, предпочтение должно даваться препаратам, блокирующим репликацию вирусов на ранних стадиях.

Интеграционные взаимодействия

Тесное взаимодействие вируса и клетки может сопровождаться интеграционным процессом — встраиванием вирусной геномной ДНК или ДНК — копии геномной РНК — провируса в клеточную ДНК. Такие вирусы называют интегральными, инфекции — интегративными. При интегративных инфекциях вирусные гены, как и клеточные гены, передаются по наследству дочерним клеткам при делении инфицированных клеток, несущих интегрированный вирусный геном. Интеграционный процесс является одним из многочисленных механизмов развития пожизненных персистентных вирусных инфекций.

По этому свойству все вирусы делятся на 3 группы:

- а) обязательно интегральные: ВИЧ, онковирусы;
- б) факультативно интегральные вирусы, вызывающие интегративные инфекции только при определенных условиях (вирусы гепатита В, папилломы человека);
- в) неинтегральные вирусы, не вызывающие интегративной инфекции (респираторные вирусы, кишечные вирусы, энтеровирусы, арбовирусы).

Иммунодепрессивное влияние вирусных инфекций

Иммуносупрессивный эффект проявляется при многих вирусных инфекциях, особенно при развитии тяжелых клинических форм. Подавление иммунитета часто приводит к хронизации инфекционного процесса, развитию тяжелых осложнений вирусных инфекций. Регистрируют развитие иммунодефицита, подавление специфического и неспецифического клеточного и гуморального иммунитета: снижение функциональной активности ЕК, макрофагов, уровня взаимодействия иммунокомпетентных клеток, нарушение антителообразования и др. Выявляют также интерферонодефицит: снижение способности лейкоцитов, фибробластов и иммунных лимфоцитов вырабатывать, соответственно, альфа-, бета- и гамма-интерфероны. Нарушение иммунитета носит не только общий системный характер, но и местный характер: снижение мукозального иммунитета (иммунитета слизистых), интерферонообразования в очагах вирусного поражения. Иммунодепрессивный эффект вирусных инфекций обусловлен аффинностью (тропизмом) многих вирусов к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы (ММС), Т-хелперам, полиморфноядерным нейтрофилам и другим иммунцитам. Тяжелые иммунодефицитные состояния регистрируют при ВИЧ-инфекции, ЦМВ-инфекции, гриппе, ВГВ, рецидивирующем герпесе, парогриппе, кори и т.д. При многих вирусных инфекциях развиваются транзиторные нарушения иммунитета.

Учитывая вышеизложенное, алгоритм диагностической и лечебной деятельности врача в отношении больных вирусными инфекциями должен включать следующие этапы:

- 1) иммунологическая диагностика: выявление нарушений иммунитета путем исследования показателей общего и специфического противовирусного иммунитета, особенно при тяжелом, прогрессивном, торпидном течении вирусных ин-

фекций. Следует отметить, что определение показателей иммунного статуса при рецидивирующих вирусных инфекциях более информативно на стадии обострения персистентных инфекций;

- 2) патогенетическая иммунотерапия с помощью иммуномодуляторов, адекватно выявленным нарушениям иммунитета с целью их коррекции;
- 3) повторное иммунологическое тестирование после проведенной иммунотерапии для определения ее эффективности и достижения полной иммунореабилитации больных.

Таким образом, в качестве критериев эффективной терапии больных помимо клинических, вирусологических (исчезновение маркеров репликации вируса), следует использовать также иммунологический критерий (нормализация, оптимизация показателей иммунного статуса), указывающий на наиболее надежную стабильную ремиссию.

Иммунопатологические реакции при вирусных инфекциях

Указанные реакции регистрируют при хронических инфекционных процессах, которые сопровождаются длительным (иногда пожизненным) пребыванием вируса в организме. При персистентных вирусных инфекциях периодически возможно появление в крови вируса (вирусного антигена) на фоне постоянной циркуляции противовирусных антител. Возникают условия для формирования в больших количествах циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Последние откладываются в ткани, в частности, в стенки сосудов, связывают комплемент, в результате чего запускаются вторичные повреждающие реакции (аутоиммунного) воспаления. Эти процессы лежат в основе развития болезни ЦИК: узелкового периартериита, мембранозного гломерулонефрита, миозита, атопического дерматита, артралгии, отечных реакций. Иммунопатологические реакции регистрируют при приобретенных вирусных инфекциях (ВИЧ-инфекция, хронический гепатит В, ГЛПС, цитомегаловирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе) и врожденных вирусных инфекциях (цитомегаловирусной инфекции, краснухе и других). Отличительной особенностью последних является персистенция вирусов в организме ребенка в течение от нескольких месяцев до нескольких лет после его рождения.

Сенсибилизирующее влияние вирусных инфекций

В основе аллергических реакций при вирусных инфекциях лежат процессы инициации особого типа иммунного ответа в виде синтеза аллергических антител — иммуноглобулина класса Е. Они фиксируются на поверхности тучных клеток, базофилов, моноцитов, клеток Лангерганса, эозинофилов. Повторное поступление вирусных антигенов в организм сопровождается его специфическим взаимодействием с IgE на поверхности тучных и других клеток воспаления. При этом происходит высвобождение медиаторов, обладающих гистаминоподобными свойствами, которые, в зависимости от локализации процесса, приводят к развитию аллергических тканевых реакций: ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, крапивницы, отека Квинке, при системных реакциях — анафилактического шока. Аллергические реакции регистрируют при гриппозной инфекции, лихорадке Денге-2 (после предшествующих лихорадках Денге-1, 3, 4). Ярким примером проявления аллергических реакций является зуд, жжение, покраснение, отек на месте развития рецидивирующих герпетических высыпаний. Отметим также, что у аллергических больных вирусные инфекции характеризуются более тяжелым клиническим течением.

Аутоиммунные процессы при вирусных инфекциях

Аутоиммунные реакции обусловлены иммунным лизисом клеток макроорганизма под влиянием:

- 1) реакций специфического противовирусного иммунитета (клеточного и гуморального);
- 2) реакций, которые запускаются при вирусных инфекциях против собственных тканей макроорганизма.

Развитие повреждающих реакций клеток макроорганизма может быть связано со следующими механизмами:

- 1) локализацией (экспонированием) вирусных антигенов на поверхности клеток, инфицированных нецитопатогенными вирусами (феномен вирусной гетерогенизации клеток) и воздействием на них факторов клеточного (цитотоксических клеток — Т-киллеров) и гуморального (цитотоксических антител) иммунитета;
- 2) сходством (гомологией) вирусных антигенов и немаскированных антигенов макроорганизма, вследствие чего противови-

русный иммунитет приобретает черты аутоиммунного процесса;

- 3) демаскировкой антигенов макроорганизма и преодолением факторами иммунитета гематоэнцефалитического, гематофтальмического, гематотимического и других барьеров и развития аутоиммунных энцефалитов, тиреоидита, поражения тканей глаза, гонад;
- 4) запуском под влиянием вирусной инфекции пролиферации «запрещенных» клонов лимфоцитов, реагирующих против собственных антигенов макроорганизма.

Вирусные инфекции могут играть «триггерную» роль. В этих случаях аутоиммунные патологические процессы самоподдерживаются после прекращения полной (образование вирусного потомства) или частичной реализации генетической информации вируса (синтез вирусного антигена), элиминации вируса из тканей организма.

В связи с этим:

- 1) противовирусное этиотропное лечение может оказаться:
 - а) эффективным на ранних стадиях инфекционного процесса, б) неэффективным на поздних стадиях патологического процесса после элиминации вируса и развития иммунных ответов макроорганизма;
- 2) осторожное применение на стадии индукции (развития) иммунного ответа кортикостероидов, обладающих, как известно, иммунодепрессивным действием, может оказать благотворное терапевтическое влияние на течение вирусных инфекций.

Токсическое действие вирусов

Этот феномен описан при гриппе, ВИЧ-инфекции и некоторых других вирусных инфекциях. Гибель клеток происходит под влиянием структурных компонентов (белков) инактивированного неинфекционного вируса (грипп) или вируса, нереплицирующегося в определенных клетках человека (ВИЧ).

Мутагенный и онкогенный эффекты вирусов

Вирусные инфекции могут сопровождаться развитием *in vitro* (в клеточных культурах) и *in vivo* хромосомных aberrаций, других типов мутаций, онкогенного эффекта. Развитие доброкачественных и злокачественных опухолей регистрируют при следующих вирусных инфекциях:

Вирусная инфекция	Неопластические процессы
ВПЧ высокого риска 16, 18 и др.	Остроконечные кондиломы гениталий, бородавки, рак шейки матки, гортани, мочевого пузыря, полового члена и другие неопластические поражения
ВЭБ-инфекции	Лимфома Беркитта, назофарингиальная карцинома, иммунобластоидные опухоли
ВТЛЧ-1, 2	Солидные опухоли кожи (Т-лимфомы), Т-клеточный лейкоз
Цитомегаловирус	Множественный полипоз кишечника, рак толстого кишечника?, аденокарцинома простаты
ВПГ-2	Рак шейки матки
Герпесвирус-8	Саркома Капоши
Герпесвирус-6	Лимпролиферативные процессы
Вирусы полиомы	Нейрогенные опухоли
Хронический вирусный гепатит В, гепатит С	Первичный рак печени

Механизм развития неопластических процессов может быть обусловлен прямым канцерогенным действием вируса. При этом происходит реализация генетической информации вирусных онкогенов. Непрямое влияние вирусных инфекций связано с запуском реализации генетической информации клеточных протоонкогенов. Основными условиями для реализации онкогенного эффекта вирусных инфекций являются следующие: развитие хронических инфекций, развитие смешанных вирусных и вирусно-невирусных инфекций, нарушение клеточного противоопухолевого иммунитета при вирусных инфекциях, попадание в организм канцерогенов, мутагенов, нарушение функций клеточного гена(ов) репарации ДНК клетки, иммуногенетические особенности макроорганизма.

Роль иммуногенетических факторов

Регистрируют наследственную (генетическую) неоднородность человеческой популяции по признаку резистенции к вирусным инфекциям. Золотое правило иммуногенетики гласит: сила иммунного ответа конкретна и генетически детерминирована. Действие этого закона иммуногенетики обусловлено наличием у человека специальных индивидуальных генов, контролирующих (определяющих) силу иммунного ответа на каждый конкретный вирус (или группу близких по антигенной структуре вирусов). Разнообразие форм вирусных инфекций у разных людей — от

легких бессимптомных до тяжелых — подтверждает наследственную стигматизацию каждого индивидуума и проявляется в генетической сцепленности характера клинического течения и исхода вирусных инфекций с группами крови, классов HLA, локусом главного комплекса гистосовместимости.

Индивидуальный характер течения вирусных инфекций определяет известное правило, сформулированное классиками отечественной медицины, о том, что необходимо лечить не болезнь, а больного человека.

Метаболические нарушения при вирусных инфекциях

Основным проявлением этих нарушений является образование и накопление в тканевых жидкостях свободных радикалов, что проявляется в снижении антиокислительной активности сыворотки крови и усилении прооксидантных систем клеток, перекисном окислении липидов (ПОЛ) и повреждении клеточных структур. Этот факт диктует необходимость применения антиоксидантов как компонента комбинированной терапии больных вирусными заболеваниями.

Патофизиологические реакции при вирусных инфекциях

Патологические реакции во многом носят стереотипный характер, они проявляются в развитии мембранной недостаточности: дезинтеграции клеточных мембран и мембран лизосом и в выходе лизосомальных ферментов (гидролаз, РНК-з, ДНК-з) в клетку и некробиозе клеток, подавлении ингибиторов протеолиза, нарушении электролитного баланса (задержки жидкости, набухании клеток), их баллонной дистрофии, ацидозе и гипоксии клеток.

Вирусные инфекции и перинатальная патология

Инфицирование беременных женщин вирусами происходит не чаще, чем не беременных женщин. Однако клиническое течение вирусных инфекций (как острых, так и персистентных), как правило, бывает более тяжелым у беременных женщин. Это обусловлено физиологическим иммунодефицитом, сопутствующим беременности и достигающим максимального развития во второй половине беременности.

Вирусные инфекции (острые, обострение хронических) могут проявляться:

- у беременных
- в виде патологии беременности: привычного невынашивания, многоводия, угрозы выкидыша, спонтанного аборта, неразвивающейся беременности;
 - осложнений родов: преждевременные роды, затяжные роды, длительный безводный период, слабость родовой деятельности, асфиксия плода;
 - осложнений послеродового периода: сепсис, мастит, эндометрит, субинволюция матки;

у новорожденных детей

врожденные инфекции с пороками развития и без таковых: синдромы ДЦП, ДВС, СВС, пневмония, желтуха новорожденных, ОРЗ, отставание в умственном развитии, нейросенсорные нарушения слуха, зрения, низкий вес при рождении, снижение резистентности к инфекциям (группа ЧБД — часто болеющих детей).

Прямое и косвенное влияние вирусных инфекций на развитие эмбриона/плода

Вирусные инфекции у беременных могут сопровождаться патологией плода и новорожденных, которая развивается при прямом тератогенном действии вирусов как следствие их размножения в тканях эмбриона/плода, при непрямом влиянии вируса на развитие эмбриона/плода как следствие патологических процессов в организме беременной, плаценте. Прямое тератогенное воздействие вирусов проявляется в их способности вызывать врожденные дефекты (уродства, аномалии) развития, особенно при раннем (на стадии органогенеза) внутриутробном инфицировании (в первом триместре).

Механизмы тератогенного действия вирусов следующие:

- 1) нарушение митоза инфицированных клеток;
- 2) цитопатическое действие на клетки эмбриона/плода (вирусный цитолиз);
- 3) повреждение хромосом клеток эмбриона/плода, инфицированных вирусами (хромосомные аберрации).

Косвенное влияние вирусных инфекций на развитие плода:

связано с развитием:	проявляется в:
тяжелых форм вирусной инфекции у беременных, сопровождающихся гипертермией	нарушении формирования центральной нервной системы плода
вирусного плацентита и фетоплацентарной недостаточностью (циркуляторные, обменные нарушения) в плаценте	нарушении питания плода, низком весе при рождении, недоношенности, недоразвитости, неразвивающейся беременности, привычном невынашивании
вирусного эндометрита	привычном невынашивании
патологии оболочек плодного пузыря	преждевременном разрыве оболочек плодного пузыря, преждевременных родах, недоношенности

Привычное невынашивание беременности:

этиологические факторы

Частым осложнением беременности является привычное невынашивание. Около 20% беременности заканчивается невынашиванием, причем в 80% случаев в первом триместре.

В основе невынашивания лежит патология: зиготы, эмбриона, плода, плаценты, беременной (поражение эндометрии).

Этиологические факторы привычного невынашивания:

- 1) наследственные: хромосомные аномалии развития (50–60% ранних выкидышей);
- 2) инфекционные факторы (хронический эндометрит в 73% связан с вирусными инфекциями);
- 3) иммунологические (иммунологический конфликт матери и ребенка);
- 4) эндокринные (гиперандрогения);
- 5) анатомические (генитальный инфантилизм, пороки развития матки, истмико-цервикальная недостаточность);
- 6) нарушение функции свертывающей системы крови;
- 7) воздействие на организм беременной (плода) неблагоприятных физических факторов: СВЧ, радиации, вибрации, электромагнитных полей.

Исходы вирусных инфекций для плода

Регистрируют два альтернативных варианта течения вирусных инфекций у беременных:

- анте- и интранатальное инфицирование эмбриона плода не происходит;

- внутриутробное инфицирование происходит на разных сроках беременности или во время родов.

В первом случае в крови новорожденного определяются только материнские противовирусные антитела класса G, которые передаются через плаценту от инфицированной матери. Период полураспада G-антител составляет около одного месяца и продолжительность их обнаружения при различных вирусных инфекциях в организме детей составляет от 6 до 12 месяцев и более. Поэтому выявление антител класса G у новорожденных не может служить критерием наличия у ребенка врожденной инфекции. Во втором случае при внутриутробном инфицировании плода в крови новорожденного определяются материнские антитела класса G и собственные антитела классов M и G, вирусные маркеры (геном вируса, вирусспецифический антиген). Биологический смысл трансплацентальной передачи материнских антител класса G заключается в защите ребенка в первые месяцы жизни от инфицирования либо развития тяжелых форм вирусных инфекций. Заражение ребенка на фоне циркулирующих в крови материнских противовирусных антител сопровождается развитием пассивного-активного иммунитета. Это обуславливает легкое течение вирусных инфекций в период физиологической транзиторной иммунной недостаточности у детей.

Пути инфицирования эмбриона/плода

Заражение происходит следующими путями:

Инфицирование вирусами, присутствующими в секретах гениталий, происходит через интактные слизистые гениталий и ануса, глаз, рото- и носоглотки, гортани, пищевода новорожденных и поврежденной кожи. Механизм реализации инфицирования гематогенными вирусными инфекциями: «кровь в кровь».

Формы вирусных инфекций у беременных

У беременных могут регистрироваться следующие формы вирусных инфекций:

- острые, завершающиеся элиминацией вируса;
- моноинфекции;
- коинфекции (микст-инфекции, смешанные вирусно-вирусные инфекции);
- реинфекции (повторная инфекция, вызванная тем же вирусом);

- суперинфекции (наслоение одной инфекции на предсуществующую вирусную инфекцию);
- персистентные инфекции, характеризующиеся длительным (иногда пожизненным) пребыванием вируса в организме человека.

Риск внутриутробного инфицирования при различных формах вирусных инфекций

Убывание риска антенатального заражения эмбриона/плода при различных формах вирусных инфекций беременных можно представить в следующем порядке:

- первичная клиническая форма микст-инфекции,
- первичная клиническая форма моноинфекции,
- первичная субклиническая моноинфекция,
- первый клинический эпизод персистентной (рецидивирующей инфекции)
- суперинфекция,
- реинфекция,
- повторные эпизоды клинической реактивации латентной инфекции,
- субклиническая реактивация персистентной инфекции.

Критерии высокого риска антенатального инфицирования:

- тяжелые формы вирусных инфекций беременных;
- диссеминированный характер инфекционного процесса с заносом вируса в различные органы и системы макроорганизма (определение вирусов, геномных ДНК/РНК, вирусспецифических антигенов в различных биологических жидкостях и тканях);
- высокий уровень вирусемии (концентрации вирусов, геномных ДНК/РНК, вирусспецифических антигенов в крови);
- продолжительное обнаружение вирусов, геномных ДНК/РНК, вирусспецифических антигенов;
- персистенция антител раннего иммунного ответа (класса M и низкоавидных антител класса G в крови).

Критерии высокого риска проявления тератогенного действия вирусов:

- инфицирование на ранних сроках внутриутробного развития в период органогенеза (в первом триместре);

- заражение эмбриона/плода большой дозой вируса (при условии развития у беременной первичной тяжелой формы вирусной инфекции с генерализацией инфекционного процесса, что предопределяет высокий уровень вирусемии на фоне отсутствия противовирусных антител на ранних сроках инфекции);
- патогенные свойства вируса (цитопатогенность, высокий уровень нейротропизма и т.д.).

Патологические процессы у плода и клинические проявления у новорожденных

При внутриутробном инфицировании у новорожденных детей регистрируют: истинные пороки, ложные пороки, воспалительно-инфильтративные процессы.

Истинные пороки обусловлены размножением вируса в тканях эмбриона в период органогенеза в первые 12 недель внутриутробного развития. Механизм тератогенного действия вирусов: цитопатическое действие (деструкция клеток), нарушение митоза инфицированных клеток, повреждение хромосом клеток (хромосомные аберрации).

Ложные пороки регистрируются в виде фиброзно-склеротических изменений в органах как следствие перенесенного воспалительно-деструктивного процесса после формирования органов (во втором триместре беременности и позднее).

Воспалительно-инфильтративные процессы у новорожденных регистрируют при внутриутробном инфицировании в последние недели беременности и перед родами.

Особенности внутриутробных вирусных инфекций

Внутриутробные инфекции характеризуются следующими особенностями:

- развитием вирусной инфекции на фоне незрелости иммунной системы плода;
- регистрацией феномена иммунологической толерантности — терпимости иммунной системы плода к чужеродному вирусному антигену;
- персистенцией вируса: вышеуказанные особенности внутриутробных инфекций предопределяют их хроническое течение. Вирусы, вызывающие острые приобретенные инфекции с последующей элиминацией вируса персистируют в организме новорожденных детей, инфицированных внутриутробно,

в течение многих месяцев и лет. В связи с длительным выделением вируса дети с врожденными внутриутробными инфекциями представляют определенную опасность для окружающих в плане распространения вирусов в человеческой популяции;

- иммунопатологическим действием ЦИК;
- генерализованным системным характером течения инфекции с частой регистрацией полиорганных поражений;
- тератогенным эффектом при раннем внутриутробном инфицировании (в первом триместре);
- корреляцией аномалий определенных органов и сроков внутриутробного инфицирования (на стадии органогенеза);
- специфичностью органных поражений при некоторых вирусных инфекциях (триада Грега при врожденной краснухе, миокардит при коксаки В инфекции);
- регистрацией ранних (с первых дней жизни ребенка) или поздних (в возрасте 2–5 лет) проявлений внутриутробных инфекций.

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Вирусы герпеса, патогенные для человека

Герпетическая инфекция этиологически связана с ВПГ-1 и ВПГ-2. Вирусы простого герпеса входят в состав семейства герпесвирусов. Это семейство включает более 90 герпесвирусов человека и животных. Патогенностью для человека обладают 8 вирусов герпеса: ВПГ-1, ВПГ-2 (простой герпес), ВЗВ (вирус ветряной оспы — Варицелла-Зостер вирус), ВЭБ (инфекционный муноклеоз), ЦМВ (цитомегалия), ГВ-6 (внезапная экзантема), ГВ-7 (синдром хронической усталости), ГВ-8 (саркома Капоши).

Онкогенные потенции герпесвирусов

Способностью вызывать трансформацию клеток и опухолей у человека обладают ВПГ-2 (рак шейки матки), ВЭБ (назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, иммунобластоидные опухоли), ЦМВ (аденокарцинома простаты, лимфопролиферативные заболевания), ГВ-8 (саркома Капоши).

Герпесвирусы домашних и диких животных (обезьян, крыс, кроликов, кошек, собак, овец, лошадей, свиней, хомячков и т.д.) не патогенны для человека. Исключение составляет герпесвирус В обезьян, который характеризуется высокой вирулентностью для человека. Заболевание заканчивается летальным исходом практически в 100% случаев.

Герпес (herpes от греч. — ползучий) — заболевание, описанное римским врачом Геродотом в 100 г. нашей эры. Французский врач J. Astruc в 1731 году описал клинику генитального герпеса (болезнь французских королей). Немецкий исследователь Snhuweiss идентифицировал 2 серотипа вируса. Отечественный ученый Шубладзе А.К. описала 6 серологических типов ВПГ.

Особенности герпетической инфекции

Герпес — повсеместно распространенная инфекция

В зависимости от степени распространения выделяют 2 группы вирусных инфекций. Первую группу составляют природно-очаговые (эндемические) вирусные инфекции. Они регистрируются в определенных географических регионах, их распространение ограничено рядом факторов. Это наличие определенных диких и домашних животных, которые служат резервуаром вируса

в естественных условиях, переносчиков (комаров, клещей, москитов), благоприятных климатических условий (влажность, температура) для размножения и поддержания циркуляции вируса. К этой группе инфекций относятся арбовирусные инфекции (клещевой энцефалит, желтая лихорадка и др.).

Во вторую группу входят вирусные инфекции повсеместного распространения — убиквитарные или эпидемические. Эти вирусные инфекции одинаково широко распространены в различных регионах мира. К ним относится герпетическая, цитомегаловирусная, папилломавирусная инфекции, ВИЧ-инфекции, вирусные гепатиты, респираторные, кишечные вирусные инфекции и др. Распространение герпетической инфекции, интенсивность циркуляции вируса среди населения не лимитируется какими-то природными, климатическими, географическими факторами, а целиком определяется наличием условий для передачи вируса при бытовых, сексуальных контактах, оказании медицинской помощи.

Факторы, способствующие распространению герпетической инфекции:

Социально-экономические: мощная эротическая пропаганда в средствах массовой информации, сексуальная революция, сексуальный плюрализм, коммерциализация интимных отношений, адюльтер, сексуальное насилие, секс-туризм, алкоголизм, наркомания, низкий уровень жизни определенных групп населения, несоблюдение личной гигиены; бытовые традиции, сексуальная культура, несоблюдение правил безопасности при оказании медицинской помощи (стоматологической, отоларингологической, акушерско-гинекологической, в реанимационных, гемодиализных, хирургических и других отделениях больниц).

Герпес — массовая инфекция

Вирусы простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2) характеризуются интенсивной циркуляцией среди населения. По данным сероэпидемиологических исследований показатель выявления антител ВПГ-1, ВПГ-2 составляет от 70 до 90% и более. Инфицированность населения зависит от социально-экономического уровня жизни, бытовых традиций различных этнических групп. Однако не следует ставить знак равенства между инфицированностью вирусом простого герпеса и герпетической болезнью. При герпетической инфекции регистрируют феномен «айсберга»: из обще-

го количества инфицированных клинические формы, например, урогенитального герпеса развиваются только у 10–15%, малосимптомные формы у 10%, бессимптомная секреция вируса у 5%, редкоболеющие и лица без эпизодов герпеса в анамнезе составляют до 70%.

Генитальный герпес занимает второе место среди вирусных ИППП после папилломавирусной инфекции. В России по оценочным данным имеется более 20 миллионов больных различными формами герпеса, в том числе около 8 миллионов больных генитальным герпесом. Около трети женщин детородного возраста инфицированы ВПГ-2. Частота регистрации неонатального герпеса за последние 30 лет возросла в 4 раза.

Герпес — пожизненная хроническая инфекция

Вирусы простого герпеса вызывают, как и другие герпесвирусы, инфекцию, которая характеризуется сохранением вируса в организме инфицированного человека до конца его жизни.

Развитие любой хронической вирусной инфекции определяется в основном следующими двумя факторами:

- 1) способностью вируса преодолевать, обойти защитные реакции организма человека;
- 2) неспособностью иммунных защитных реакций организма человека элиминировать вирус.

Установлено, что ВПГ сохраняется пожизненно в организме человека как в случае развития клинических форм, так и при бессимптомном течении герпетической инфекции. Развитие хронической герпетической инфекции не связано с уровнем патогенности вируса для человека. Хроническая инфекция развивается при заражении как высоковирулентными, так и малопатогенными вариантами вируса. Так в чем же причина развития хронической герпетической инфекции, какие механизмы обеспечивают персистенцию вируса в организме человека? Вирусы герпеса после заражения проникают в клетки нервных узлов (ганглиев) и сохраняются там пожизненно.

ВПГ-1, вызывающий, как правило, поражение «верхнего пояса» (слизистой ротовой полости, носоглотки, губ), сохраняется в ганглиях тройничного нерва (в Гассеровом узле) и других черепно-мозговых нервов; ВПГ-2, который обычно передается половым путем и вызывает поражение «нижнего пояса» (гениталий, промежности, анальной области, нижних конечностей, яго-

диц), персистирует в ганглиях крестцового и поясничного нервов. В принципе, локализация ВПГ-1 и ВПГ-2 в ганглиях тех или иных нервов зависит от места (уровня) внедрения вируса в организм человека. Ясно, что при заражении половым путем вирусом простого герпеса первого типа местом его пожизненного пребывания будут, прежде всего, ганглии крестцового и поясничного нервов. ВПГ может вызывать также поражения слюнных желез, мочевыводящих путей, персистировать в клетках периферической крови.

В нервных ганглиях вирус не доступен действию факторов гуморального и клеточного иммунитета — вируснейтрализующих антител и Т-киллеров. Кроме того, вирус обладает способностью распространяться из инфицированной клетки в соседнюю неинфицированную клетку по межклеточным мостикам и контактам, минуя межклеточное пространство. ВПГ вызывает также слияние клеток. Тем самым вирус избегает контакта с нейтрализующими противовирусными антителами, которые в клетку не проникают. Именно указанными особенностями герпетической инфекции обусловлено явление «иммунного ускользания» ВПГ, ухода вируса от действия губительных для него иммунных защитных факторов организма.

Таким образом, при герпетической инфекции мы наблюдаем сосуществование ВПГ и организма человека на протяжении всей его жизни. Обострение герпетической инфекции — это показатель временного снижения иммунитета, его ущербности, неэффективности либо развития тяжелых иммунодефицитных состояний. Рецидив герпеса — это показатель нарушения баланса сил между организмом и вирусом в пользу последнего, иногда опасного для жизни человека.

Герпес — древняя инфекция и болезнь современной цивилизации

О древнем характере инфекции свидетельствует выявление клинических форм герпетической инфекции у племен, изолированных от современной цивилизации. По-видимому, вирус простого герпеса сопровождает человека на всем его эволюционном пути. Вирус, очевидно, возник в процессе эволюции от вируса-предшественника, одновременно поражающего животных и предшественника современного человека. Размножение вируса в течение длительного эволюционного времени в организме человека

привело к его адаптации и способности размножаться только в тканях человеческого происхождения. Вначале возник ВПГ-1, затем ВПГ-2. В итоге герпес в наши дни — строгий антропоноз, то есть вирус поражает только людей и не вызывает инфекции у животных. Заражение вирусом простого герпеса происходит только от инфицированного или больного человека.

Герпес — болезнь элиты и «демократичная» болезнь

Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1, характеризуется следующей особенностью: чем ниже социально-экономический уровень жизни, тем раньше после рождения человека происходит инфицирование. Заражение вирусом происходит при бытовых контактах. Инфекция характеризуется развитием герпетических высыпаний на слизистой полости рта, носоглотки, языка, на коже лица, губах, щеках, верхних конечностей.

Что же касается генитальной герпетической инфекции, для нее характерны следующие закономерности. Широкие слои населения с низкими доходами, как правило, болеют как венерическими болезнями (гонорея, сифилис и др.), так и генитальным герпесом. У элитных групп общества регистрируют в основном только генитальный герпес и редко выявляют широко распространенные венерические инфекции.

Таким образом, генитальный герпес — болезнь не только элиты, но и широких слоев общества. Однако у элитных слоев населения регистрируют моноинфекцию, герпетическую инфекцию, тогда как у остального населения выявляют смешанную форму инфекции: генитальный герпес и другие урогенитальные инфекции.

Герпес — оппортунистическая инфекция

ВПГ — условно патогенный агент. В большинстве случаев (у иммунокомпетентных лиц) герпетическая инфекция протекает бессимптомно. Герпес — болезнь сниженного иммунитета. Болезнетворное действие вируса проявляется в условиях снижения, прежде всего, клеточного иммунитета. Клиническая манифестация герпетической инфекции (болезнь) — это частный вариант течения герпеса, регистрируется у иммунокомпрометированных лиц в следующих основных ситуациях:

- при транзиторных иммунодефицитных реакциях (простудных болезнях, стрессах, беременности, гипо-авитаминозе и т.п.);

- при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях (СПИД, онкогематологические заболевания, врожденные иммунодефициты);
- при генетическом дефекте контроля активности иммунного ответа на герпетический антиген (явление «герпетизма» при семейном герпесе).

Клинической манифестации герпеса способствуют экологические факторы (загрязнение воздуха, воды, пищевых продуктов, воздействие на организм человека неблагоприятных физических факторов, вызывающих снижение иммунитета) и генетические факторы (засорение генофонда человеческой популяции «вредными» мутациями).

Сходство герпетической инфекции и ВИЧ-инфекции

Герпес и ВИЧ-инфекция характеризуются общими (близкими) особенностями: сексуальными путями передачи вирусов, пожизненной персистенцией вирусов в организме, поражением клеток иммунной и нервной систем, развитием вирусиндуцированного иммунодефицита.

Эпидемиология герпетической инфекции

Все население можно разбить на две неравные группы по принципу инфицированности ВПГ: а) большая часть, которая инфицирована ВПГ-1 или/и ВПГ-2, б) меньшая часть, которая не инфицирована вирусами простого герпеса.

Заражение ВПГ-1 происходит, главным образом, в детском возрасте в первые 4 года жизни при бытовых контактах (через инфицированную слюну). Исчезновение материнских противовирусных антител класса G к 6–12 месяцу жизни совпадает с максимальной чувствительностью детей к инфицированию ВПГ-1. Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1, выявляется у 50–83% детей в возрасте до 10 лет. Чем ниже уровень жизни населения, тем раньше происходит заражение и тем выше удельный вес инфицированных.

Инфицирование ВПГ-2 происходит при половых контактах. Вторую волну роста количества инфицированных регистрируют у населения в возрасте 14–25 лет. Таким образом, по суммарному выявлению антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 уровень инфицированности взрослого населения составляет 70–90% и более.

Этиология герпетической инфекции

Классификация герпесвирусов

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов входят в состав семейства *герпесвирусов*. Основные физико-химические (фундаментальные) свойства вирусов герпеса определяют их принадлежность к указанному семейству:

Геном вирус герпеса — 2-нитчатая линейная нефрагментированная ДНК с мол. массой 95–100 мегадальтон. Капсид — двадцатигранник (икосаэдр) состоит из 162 капсомеров. Тип симметрии нуклеокапсида — кубический. Вирус имеет надкапсидную оболочку, содержащую липиды клетки-хозяина. Чувствителен к жирорастворителям (эфир и др.). Сборка нуклеокапсида — в ядре инфицированной клетки, формирование суперкапсидной оболочки на ядерной мембране. Диаметр нуклеокапсида 100–150 нм, вирионов — 150–220 нм.

В зависимости от степени ассоциации с инфицированными клетками выделяют 2 группы герпесвирусов.

К группе А относятся вирусы, которые выходят из инфицированной клетки во внеклеточное пространство: ВПГ-1, ВПГ-2 и некоторые герпесвирусы животных и птиц.

Группа В включает герпесвирусы, которые не выходят из инфицированной клетки во внеклеточное пространство или выходят с трудом. К ним относятся: вирус ветряной оспы — Варицелла-Зостер вирус (ВЗВ), цитомегаловирус человека (ЦМВ), вирус инфекционного мононуклеоза (вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ) и некоторые герпесвирусы животных.

По классификации ВОЗ герпесвирусы получили порядковые номера:

- ВПГ-1 — герпесвирус человека № 1;
- ВПГ-2 — герпесвирус человека № 2;
- ВЗВ — герпесвирус человека № 3;
- ВЭБ — герпесвирус человека № 4;
- ЦМВ — герпесвирус человека № 5;
- недавно выделенные герпесвирусы человека получили порядковые номера 6, 7, 8.

Семейство герпесвирусов включает 3 подсемейства:

- *α*-herpesvirinae: ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ;
- *β*-herpesvirinae: ЦМВ, ГВ-6,7;
- *γ*-herpesvirinae: ВЭБ, ГВ-8.

Альфагерпесвирусы вызывают инфекцию средней тяжести. Тяжелые генерализованные процессы с поражением внутренних органов и центральной нервной системы, заканчивающиеся иногда летальным исходом, регистрируют на фоне выраженных иммунодефицитных состояний и у новорожденных детей.

Бетагерпесвирусы индуцируют развитие лимфопролиферативных процессов, могут вызывать трансформацию клеток. Регистрируют развитие диссеминированных процессов у новорожденных и взрослых при сопутствующих иммунодефицитах, внутриутробные инфекции с проявлением тератогенного действия вируса.

Гаммагерпесвирусы — лимфотропны (В-тропные, Т-тропные), ассоциируют с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе злокачественными.

Строение ВПГ

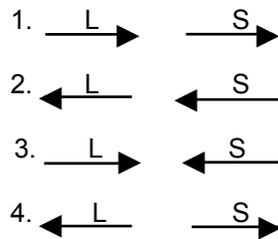
Химический состав. Вирус простого герпеса состоит из 70% белка, 22% фосфолипидов, 1,5% углеводов.

Геном. Содержания ДНК в вирионе — 6,5%. ДНК включает уникальные последовательности нуклеотидов — длинные (L) и короткие (S) сегменты, составляющие 70% и 9,4% длины генома, соответственно. По краям уникальных сегментов локализованы палиндромы — прямые и инвертированные повторы азотистых оснований — ав (v'a') и a'c' (ca).

ав	L	v'a'	a'c'	S	ca
6%	70%	6%	4,3%	9,4%	4,3%

Взаимная ориентация фрагментов уникальных последовательностей L и S в геноме вируса представлена следующими 4 вариантами:

Каждый изомер геномной ДНК представлен в вирусной популяции в эквимолярных концентрациях (25%). Образование изомеров ДНК вируса связано внутримолекулярной рекомбинацией и инверсией L и S сегментов ДНК или независимой репликацией и случайным стохастическим соединением 2 указанных сегментов генома.



В геноме ВПГ выявлен онкоген — ген, вызывающий морфологическую и злокачественную трансформацию клеток человека и животных *in vitro*. Координаты онкогена ВПГ-1 — 0,311–0,415; онкогена ВПГ-2 — 0,582–0,628.

Альфа-, бета- и гамма-промоторы и гены

Проведено клонирование, секвенирование (определение последовательности нуклеотидов) и картирование (локализация генов) геномов ВПГ-1 и ВПГ-2. Выявлены три группы промоторов (сигнальных последовательностей нуклеотидов) — альфа, бета и гамма, детерминирующие порядок и поэтапность реализации генетической информации 3 групп генов: альфа, бета и гамма. Гены альфа- и бета- кодируют неструктурные регуляторные белки, гены гамма- — структурные белки вируса.

Выявлены различия в размерах (мол. массах), содержании Г-Ц-пар, плавучей плотности геномных ДНК двух серотипов, а также генетические вариации между близкородственными штаммами в пределах одного серотипа вируса (генотипические варианты вируса).

Белки вируса. В очищенных вирионах ВПГ-1 идентифицированы более 30 структурных белков, в том числе 4–6, формирующие нуклеокапсид вируса и 27–29-надкапсидную оболочку вируса. Функция белков нуклеокапсида связана с упаковкой генома в вирионе. Белки надкапсидной оболочки играют важную роль в физиологии вируса: в реализации ранних этапов репликации вируса (адсорбции, проникновения), в антигенной конверсии инфицированных клеток, в иммунологии и патогенезе герпетической инфекции.

В инфицированных клетках ВПГ-1 индуцируют синтез около 47 белков, ВПГ-2 — 51 вирусспецифических структурных и неструктурных белков. Функция последних связана с регуляцией экспрессии генетической информации ВПГ. Вирусспецифические белки, синтезируемые в инфицированных клетках, пред-

ставлены 3 классами: альфа, бета и гамма. Белки альфа и бета — неструктурные, синтезируются в инфицированной клетке до репликации вирусной ДНК, гамма белки — структурные полипептиды, синтезируются после репликации вирусного генома.

Биологические свойства вирусов герпеса определяются их способностью поражать клетки, имеющие происхождение из наружного листка эктодермы — эпителий и клетки центральной нервной системы. Именно по этой причине в работах Левадити, Лепина, Николау и др., опубликованные в первые десятилетия XX века, широко использовали термин «вирус герпето-энцефалита», указывающий на нейротропность вируса. В таблице суммированы некоторые свойства ВПГ-1 и ВПГ-2.

Антигенные свойства. ВПГ характеризуется сложной мозаичной антигенной структурой. Антигенные свойства определяются группоспецифическими и типоспецифическими антигенными детерминантами структурных белков нуклеокапсида и надкапсидной оболочки вириона. Капсидные белки являются носителями, главным образом, консервативных группоспецифических антигенных детерминант, белки оболочки вириона (гликопротеиды) — как группоспецифических, так и типоспецифических эпитопов.

Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют от 47% до 68% гомологичных нуклеотидных последовательностей. Степень их гомологии составляет 85%. Сходные участки распределены по всей длине молекулы геномной ДНК вирусов. Частичная гомология первичной структуры геномов ВПГ-1 и ВПГ-2 детерминирует сходство биологических свойств, наличие общих антигенных детерминант у двух типов вируса.

Наличие тесных антигенных связей ВПГ-1 и ВПГ-2 следует учитывать при типировании изолятов вируса. Серологическая идентификация выделенных штаммов вируса проводится с помощью моноклональных антител, выявляющих типоспецифические эпитопы гликопротеидов оболочки вируса либо кинетической реакции нейтрализации вируса. Выявление типоспецифических антител с помощью тест-систем ИФА и других методов при проведении серодиагностики герпетической инфекции позволяет дифференцировать рецидив инфекции от суперинфекции.

Выявлены антигенные связи ВПГ с другими герпесвирусами: цитомегаловирусом, вирусом ветрянки, инфекционного мононуклеоза.

ПАРАМЕТР	ВПГ-1	ВПГ-2
Вирионы		
Инактивация УФ-лучами	Более резистентные	Менее резистентные
Инактивация теплом	Менее лабильные	Более лабильные
Ферменты		
Инактивация вирусной тимидинкиназы теплом	Менее чувствительные	Более чувствительные
ДНК-полимеразы	То же	То же
Репродукция в клеточных культурах		
Подавление клеточного метаболизма	Слабое, медленное	Выраженное, быстрое
Характер цитопатического эффекта	Формирование синцития	Округление клеток
Размножение вируса	Быстрое	Медленное
Титр вируса	Высокий	Низкий
Путь передачи	В основном не половой	Венерическим путем
Диссеминация в организме	Чаще неврогенная	Чаще гематогенная
Клинические проявления	Оральные	Генитальные
Нейровирулентность	Низкая	Высокая
Эпидемиология	Инфицирование в 1–4-летнем возрасте	Инфицирование в юношеском возрасте

Репродукция вируса. Продуктивная инфекция завершается образованием вирусного потомства и включает следующие стадии: адсорбция, проникновение, транскрипция, трансляция, репликация ДНК, формирование и выход вирионов из клетки. Abortивная инфекция характеризуется блоком репликации вируса на любой стадии, и при этом дочерние вирусные частицы не образуются. Abortивная герпетическая инфекция регистрируется в межрецидивном периоде герпеса. Латенция вируса в нервных ганглиях сопровождается реализацией генетической информации только альфа-генов, кодирующих регуляторные неструктурные белки (ферменты).

Адсорбция вируса определяется наличием на поверхности чувствительных клеток рецепторов белковой природы (разрушаются трипсином). Процесс адсорбции носит избирательный типоспецифический характер. На поверхности клеток локализова-

ны отдельные рецепторы для ВПГ-1 и ВПГ-2. Проникновение осуществляется путем слияния надкапсидной оболочки вириона и цитоплазматической мембраны клетки либо за счет реализации механизма рецепторного эндоцитоза, в результате чего нуклеокапсид вируса попадает в цитоплазму клетки. Депротенинизация завершается проникновением дезоксинуклеопротеида вируса в ядро клетки.

Транскрипция (считывание генетической информации с геномной ДНК) осуществляется в ядре клетки. Промоторы альфа и бета обеспечивает транскрипцию альфа- и бета- генов до репликации вирионной ДНК, гамма — промоторы участвуют в транскрипции гамма генов, после образования дочерних геномных ДНК. Процесс считывания идет преимущественно с одной нити геномной ДНК и осуществляется клеточный ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Синтезированные альфа-, бета- и гамма-РНК-транскрипты соответствуют 33%, 39% и 50% длины геномной ДНК. Следующий этап — посттранскрипционный процессинг — превращение транскриптов в зрелые и-РНК, который включает нарезание крупных молекул транскриптов на моноцистронные фрагменты (кодирующие один белок), сплайсинг (нарезание и удаление некодирующих участков — интронов) и полиаденирование (присоединение к 3'-концу более 100 остатков аденина). Зрелые альфа-, бета- и гамма-и-РНК соответствуют 12%, 26% и 41% длине геномной ДНК.

Трансляция — синтез вирусспецифических белков на матрице и-РНК — осуществляется после их предварительного транспорта из ядра в цитоплазму клеток. Трансляция происходит при участии клеточных ферментов на клеточных рибосомах, свободных и мембраноассоциированных. Регуляторные белки альфа и бета синтезируются до репликации вирусной ДНК, гамма-белки — поздние структурные белки — после образования дочерних геномных ДНК. Гамма-белки подвергаются в цитоплазме посттранскрипционному процессингу (созреванию), который включает гликозилирование, фосфорилирование, сульфатацию. Белки нуклеокапсида транспортируются из цитоплазмы в ядро клетки, характеризуются аффинитетом к ДНК, участвуют в образовании дезоксинуклеопротеида (ДНП), нуклеоида, нуклеокапсида. Белки, формирующие надкапсидную оболочку вириона, включаются во внутренний лист ядерной мембраны и мембраны эндоплазматического ретикулума. Регуляция синтеза вирусспе-

Прямое и косвенное онкогенное влияние герпетической инфекции

цифических белков осуществляется на 2 уровнях: транскрипции — за счет наличия в ДНК ВПГ сигнальных альфа-, бета- и гамма-промоторных нуклеотидных последовательностей и на уровне трансляции, обеспечивающей механизм включения и выключения синтеза белков по принципу обратной связи.

Репликация ДНК вируса идет по полуконсервативному типу при участии вирусспецифической ДНК — зависимой ДНК-полимеразы. Процесс репликации начинается, по-видимому, в 2 локусах, что обеспечивает независимую репликацию L и S фрагментов генома по типу «катящегося» кольца, в результате чего образуются конкатемеры. Последние представляют собой длинные молекулы, состоящие только из L и только из S фрагментов, соответственно, соединенные между собой по принципу «голова — хвост». Скорость элонгации (включения нуклеотидов в синтезирующуюся ДНК) составляет 1800 нуклеотидов в 1 мин. Нарезание конкатемеров на отдельные L и S фрагменты и их случайное соединение в различных ориентациях приводит к образованию 4 изомеров геномной ДНК.

Сборка вирионов идет не случайно, а при участии структур околоядерной мембраны. ДНК связывается с геномным белком, богатым аргинином, в результате чего формируется нуклеоид. Интродукцией последнего в капсид завершается образование нуклеокапсида. Формирование зрелых частиц происходит путем почкования нуклеокапсида через участки внутреннего листка ядерной мембраны, содержащие встроенные вирусные гликопротеиды, в результате чего образуются частицы с надкапсидной оболочкой.

Выход вирионов из клетки происходит по каналам эндоплазматического ретикула, соединяющие перинуклеарное пространство с внеклеточным пространством. Кроме того, из наружного листка ядерной мембраны образуются вирусосодержащие везикулы, которые транспортируют вирионы через цитоплазму к периферии клетки и освобождению вирионов путем экзоцитоза — слиянию оболочек везикулы и цитоплазматической мембраны.

Влияние герпетической инфекции на клетку. Герпетическая инфекция сопровождается запуском генетической программы гибели клеток (клеточного апоптоза), которая проявляется в угнетении синтеза клеточных макромолекул: ДНК, РНК и белков.

Механизмы проявления онкогенных потенций ВПГ могут быть связаны с прямым онкогенным действием вируса, обусловленным реализацией генетической информации вирусного онкогена, либо с косвенным канцерогенным эффектом герпетической инфекции, проявляющимся в нарушении функции клеточных протоонкогенов, регулирующих рост и дифференциацию клеток. Возможно также сочетание двух указанных механизмов.

В экспериментальных исследованиях с клеточными культурами нами была показана злокачественная трансформация клеток при инокуляции ВПГ-2, инактивированным УФ-лучами (лишенным инфекционных свойств, но сохранившим интактность онкогена). Были получены линии трансформированных клеток (ХТК-1, ХТК-2 и ХТКО), которые задепонированы в музей клеточных культур НИИ вирусологии РАМН. Показано наличие в указанных клеточных линиях вирусных маркеров (вирусспецифических нуклеотидных последовательностей и антигенов) и их туморогенность — способность вызывать солидные опухоли при подкожной имплантации животным. Различные типы трансформации клеток, биохимической и морфологической, обусловлены различными уровнями функционального кооперирования вирусных онкогенов и клеточных протоонкогенов. Злокачественная и доброкачественная трансформация клеток характеризуется существенными количественными и качественными различиями в экспрессии генетической информации онкогенов: функционированием большего количества модифицированных генов или генов с функциональными дефектами при злокачественной трансформации клеток.

Герпетическая инфекция может протекать с интеграцией генома ВПГ в клеточную ДНК как при продуктивной, так и при abortивной инфекциях. Количество эквивалентов вирусного генома может составлять до нескольких сотен на клетку. Герпетическая инфекция может сопровождаться амплификацией генов папилломавирусов, аденовирусов и других.

Молекулярные механизмы косвенного онкогенного влияния герпетической инфекции могут быть связаны с ее триггерной ролью в реализации генетической информации онкогенов клетки при: а) их подстановке под вирусный промотор в условиях интеграционного взаимодействия вирусного и клеточного геномов;

б) дерепрессии клеточного онкогена белковыми продуктами, кодируемыми вирусными генами, обладающими функциями трансаактивации транскрипции (tat); в) абберациях некоторых клеточных хромосом (X и Y) вследствие мутагенного действия герпетической инфекции. Установлена штаммоспецифическая способность индукции абберации хромосом инфицированных клеток.

Канцерогенное действие герпетической инфекции может быть обусловлено реализацией генетической информации онковирусов, латентно персистирующих в тканях человека, при слиянии клеток под влиянием ВПГ и образования поликариоцитов (гетерокарионов). Этот процесс обеспечивает переход онковирусов из резистентных клеток в пермиссивные клетки, поддерживающие репликацию онковирусов. Кроме того, повреждение клеточной ДНК под влиянием ВПГ с последующей репарацией клеточного генома способствует образованию новых локусов для интеграции генома латентных персистирующих онковирусов и их подстановке под клеточный промотор, способствующей реализации генетической информации онковирусов и трансформации клеток. При этом наличие генома ВПГ в трансформированных клетках обязательно (теория «ударь и беги»).

В клинических сероэпидемиологических исследованиях получены данные, косвенно указывающие на этиологическую роль ВПГ-2 в развитии дисплазии, карциномы *in situ*, рака шейки матки у женщин. Значительно более высокая степень риска развития указанных поражений регистрируется при смешанных формах инфекции, вызванных вирусами папилломы и ВПГ-2, что, по-видимому, связано с синергидным эффектом последнего за счет индукции хромосомных аббераций клеток. Важный механизм коканцерогенного влияния герпетической инфекции — повышение чувствительности хронически инфицированных ВПГ-2 клеток и уязвимости их геномов к действию химических канцерогенов. В проведенных нами экспериментальных исследованиях на мышах по сочетанному действию химических канцерогенов и ВПГ-2 показан потенцирующий эффект хронической герпетической инфекции, а именно: развитие опухолей в более ранние сроки и у большего количества животных, чем в контрольной группе мышей, не инфицированных ВПГ-2. Полученные данные позволяют сделать заключение о возможной роли хронической рецидивирующей герпетической инфекции в повышении рис-

ка развития неопластических процессов у людей при воздействии субпороговых доз химических канцерогенов и мутагенов. В частности, курение может рассматриваться как фактор более высокого риска развития рака шейки матки у женщин с хронической герпетической инфекцией эндцервикса.

Непрямой онкогенный эффект может быть также обусловлен нарушением функции ферментной системы репарации ДНК клеток, хронически инфицированных ВПГ-2. Кроме того, иммуносупрессивный эффект рецидивирующей герпетической инфекции, проявляющийся в подавлении ряда звеньев клеточного (противоопухолевого) иммунитета и развитии ВПГ-индуцированного иммунодефицита, может быть благоприятным фоном для развития неопластического процесса из единичных мутировавших (стареющих) потенциально раковых клеток.

Таким образом, полученные экспериментальные и клинические данные на молекулярно-генетическом, клеточном и организменном уровнях безусловно свидетельствуют об этиологической и патогенетической роли хронической герпетической инфекции в инициации и поддержании механизмов канцерогенеза у человека.

Патогенез герпетической инфекции

Пути и механизмы заражения ВПГ многочисленны и разнообразны, определяются особенностями патогенеза герпетической инфекции. В зависимости от локализации герпетических поражений (ротовая полость, носоглотка, глаза, гениталии, центральная нервная система) вирус может присутствовать в различных биологических жидкостях организма: в слюне, моче, сперме, секретах из шейки матки, уретры, влагалища, отделяемом из носоглотки, слезной жидкости, в крови, ликворе, в везикулярной жидкости высыпаний.

Входными воротами для вируса являются слизистые губ, ротовой полости, носоглотки, гениталий, конъюнктивы глаз, а так же кожи при нарушении ее интактности (наличии микротравм). Вирус передается горизонтальными и вертикальными путями. Инфицирование происходит при попадании вирусосодержащих биологических жидкостей на слизистые при интимных контактах: половым путем (генито-генитальные, генито-анальные, орогенитальные контакты), при поцелуях. Орогенитальные контакты могут привести к аутозаражению гениталий при наличии

герпетического стоматита или присутствия вируса в слюне без явной клиники стоматита, и наоборот, инфицирование слизистой ротовой полости возможно при наличии генитального герпеса. Уровень риска заражения герпесом повышается при травматизации слизистых: после бурного секса, при сопутствующих болезнях гениталий, в том числе передающихся половым путем, которые сопровождаются нарушением интактности слизистых и развитием язв, эрозий и трещин. При интимных контактах возможно заражение как через один участок слизистых (или кожи), так и одновременная множественная инокуляция вируса через слизистые гениталий, анальной области, сосков молочных желез, губы, а так же через микроповреждения кожи промежности, периаанальной области ягодиц, бедер, молочных желез и т.д.

Дети заражаются при контакте с инфицированной мочой, слюной других детей, в частности, через игрушки, либо через слюну взрослых как страдающих рецидивами герпетического стоматита, так и без явных клинических проявлений. У детей, как впрочем и у взрослых, возможна аутоинокуляция — механический перенос вируса из герпетического очага в другие места. Например, возможен занос вируса из полости рта при герпетическом стоматите загрязненными пальцами рук на конъюнктиву глаза, в области гениталий, на любые участки тела через микроповреждения кожи.

Присутствие вируса в слюне обеспечивает возможность его передачи воздушно-капельным путем, хотя этот путь заражения к ведущим не относится. К горизонтальным путям передачи следует отнести ятрогенные: гемотрансфузионный, трансплантационный (при пересадке органов и тканей латентно инфицированных вирусов). Вертикальный механизм заражения включает внутриутробное инфицирование плода через материнскую кровь, а также восходящим путем (из инфицированной шейки матки в полость матки беременной). Высокий риск заражения регистрируется при преждевременном разрыве оболочек плодного яйца. Наиболее часто заражение плода ВПГ происходит во время родов при прохождении плода через инфицированный родовый канал. Риск инфицирования плода может достигнуть 50% при развитии первичного генитального герпеса у беременной до 6 недель перед родами, при рецидиве генитального герпеса риск инфицирования плода оценивается в 3–5%.

Первый этап патогенеза приобретенной герпетической инфекции — это размножение вируса в тканях у входных ворот. Затем ВПГ проникает лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы, неврогенным путем — в сенсорные (симпатически) регионарные нервные ганглии. Скорость распространения ВПГ по ходу нервных волокон достаточно высокая: через 3 часа после заражения вирус проникает в ближайшие нервные ганглии. Распространение ВПГ-1 возможно также по зрительно-му нерву при офтальмогерпесе и обонятельному нерву при поражении носоглотки с последующим проникновением в центральную нервную систему, реже гематогенным путем. Диссеминация ВПГ-2 идет преимущественно гематогенным путем и в меньшей степени по ходу нервных волокон. Следует подчеркнуть, что гематогенное распространение вируса и его занос в отдаленные нервные ганглии, в частности, крестцовых и поясничных нервов, обуславливают возможность развития герпетических поражений гениталий при неполовом заражении через слизистую ротовой полости. Именно этой особенностью патогенеза герпетической инфекции обусловлена возможность развития генитального герпеса у детей и у взрослых, не живущих половой жизнью. Кроме того, помимо аутоинокуляции, возможно заражение гениталий при уходе за ребенком матерью, страдающей герпесом кистей рук.

Размножение вируса в региональных лимфатических узлах приводит к развитию лимфоаденита, развивается внутриклеточная и внеклеточная вирусемия и последующая гематогенная диссеминация вируса во внутренние органы, мозг, отдаленные лимфоузлы и нервные ганглии. Регистрируют адсорбцию вируса как на лейкоцитах, так и на эритроцитах.

Особенность биологической аффинности (цитотропизма) вируса проявляется в инфицировании клеток мононуклеарно-макрофагальной системы, полиморфноядерных нейтрофилов, иммунных лимфоцитов. Репликация ВПГ в нейтрофилах и лимфоцитах сопровождается деструкцией последних. Что же касается макрофагов, то эти клетки рассматриваются как микромоделю резистентности или чувствительности макроорганизма к герпетической инфекции. Пермиссивность макрофагов для ВПГ и активная репродукция вируса в этих клетках, являются одним из патогенетических механизмов, детерминирующих чувствительность макроорганизма к герпетической инфекции и развитию кли-

нических проявлений. Непермисивность макрофагов и развитие abortивной герпетической инфекции не способствует клинической реализации герпеса. У таких индивидуумов возможно развитие субклинических форм инфекции.

Иммунитет

Герпетическая инфекция сопровождается развитием специфического гуморального и клеточного иммунитета. Особенности противогерпетического иммунитета: нестерильный (вирус не элиминируется из организма), типоспецифический (преимущественно против соответствующего типа вируса), частично перекрестный. Приведем некоторые клинические примеры, которые подтверждают последнее положение. Лица, страдающие герпесом ротовой полости, губ, вызванного ВПГ-1, реже заражаются половым путем ВПГ-2, чем лица, не инфицированные ВПГ-1. Так, риск заражения лиц, инфицированных ВПГ-1, в течение одного года при сексуальных контактах с партнером, инфицированным ВПГ-2, составляет около 9%, в то время как риск сексуального заражения лиц, не инфицированных ВПГ-1, от полового партнера с генитальным герпесом, вызванного ВПГ-2, на протяжении такого же периода времени в 3 раза выше.

Лица, инфицированные ВПГ-1, переносят генитальный герпес, вызванный ВПГ-2, в более легкой форме: реже обострения, меньше продолжительность высыпаний, чаще развиваются малосимптомные атипичные формы генитального герпеса.

Герпес «верхнего пояса», вызванный ВПГ-1, после инфицирования таких больных ВПГ-2 протекает в более легкой форме, вплоть до полного исчезновения рецидивов герпеса губ.

Неэффективность противогерпетического иммунитета обусловлена тем, что вирус в ганглиях сохраняется не в виде интактных частиц, а в форме субвирусных структур — ДНК-белкового комплекса. О неэффективности гуморального иммунитета свидетельствуют рецидивы герпеса на фоне высоких титров противогерпетических антител. Экспериментальные данные и клинические наблюдения указывают на то, что противовирусные антитела не защищают от заражения тем же вирусом в другое место (аутоинокуляция), либо серологически родственным штаммом вируса в то же место (суперинфекция). После рецидива герпеса регистрируют недостоверное повышение титров антител к ВПГ, у меньшей части больных титры антител не меняются.

Отметим, что высокий уровень гуморальных антител может обеспечить защиту плода от внутриутробного инфицирования.

Клеточный иммунитет, опосредованный Т-киллерами, естественными киллерами, макрофагами играет важную роль в предупреждении рецидива герпеса. Защитный эффект вакцинотерапии как компонента противорецидивного лечения больных хроническим рецидивирующим герпесом связан со стимуляцией именно клеточного противогерпетического иммунитета. Таким образом, гуморальный противогерпетический иммунитет снижает риск заражения вирусом, развития суперинфекции, диссеминации инфекционного процесса, вертикальной передачи вируса от инфицированной матери плоду и не предупреждает развития рецидивов герпеса. Клеточный противогерпетический иммунитет играет решающую роль в предупреждении рецидивов герпеса и обеспечивает выздоровление больных рецидивирующим герпесом.

Важную роль играет местный иммунитет (мукозальный) при рецидивирующем герпесе. Обострение герпеса регистрируют на фоне снижения местного иммунитета при травмах (удалении зуба, гинекологических, урологических, неврологических и других операциях, бурном сексе с травматизацией слизистых), местным применением кортикостероидов, обработкой лица жидким азотом для омоложения кожи.

Иммунодепрессивное действие герпетической инфекции

Репродукция вируса в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах-макрофагах лежит в основе иммунодефицита по Т-клеточному типу, который выявляется при герпетической инфекции. Механизмы иммунодепрессивного действия обусловлены подавлением хемотаксиса и снижением активности процесса фагоцитоза, угнетением функции Т_м (памяти), Т-киллеров, естественных киллеров (НК), реакции бласттрансформации лимфоцитов, возможной прямой стимуляции Т-супрессоров. Кроме того, регистрируют 50% снижение уровней иммуноглобулинов класса IgG2, авидности иммуноглобулинов класса М. Регистрируют образование ЦИК, их иммунопатологическое действие. Указанные патогенетические и иммунологические особенности развития и течения герпетической инфекции необходимо учитывать при лечении больных. В связи с этим следует рекомендовать следующий примерный алгоритм действия лечащего врача: иммунологичес-

кое обследование больного герпесом, назначение иммуномодуляторов (как одного из компонентов комплексного лечения) адекватно выявленным нарушениям конкретных звеньев иммунитета, главным образом, в виде заместительной (восстанавливающей), а не стимулирующей иммунотерапии, затем лабораторный контроль иммунологической излеченности.

Интерферонодефицит при герпетической инфекции

Существенную роль в патогенезе герпеса играет интерферонодефицит. Регистрируют подавление интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ), их способности синтезировать *in vitro* альфа-интерферон при обработке (стимуляции) индукторами интерферона — интерфероногенами. Снижена способность лимфоцитов синтезировать гамма-интерферон, фибробластов — бета-интерферон. Уровни альфа-, бета- и гамма-интерферонов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией снижены в 10–20 раз по сравнению с контрольной группой. Регистрируют также местное подавление образования интерферона в очагах герпетических поражений.

Таким образом, при герпетической инфекции создается порочный круг: с одной стороны реактивация персистирующего вируса происходит на фоне транзиторного клеточного иммунодефицита, интерферонодефицита, с другой стороны, герпетическая инфекция сопровождается дальнейшим снижением иммунитета, нарушением интерферонового статуса и сенсibilизацией организма больных.

Сенсibilизация организма при герпетической инфекции

Важным патогенетическим компонентом герпетической болезни является сенсibilизация макроорганизма антигеном вируса простого герпеса. Развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа с инфильтрацией клеточных элементов на месте образующихся высыпаний, которые клинически регистрируются в виде покраснения, отека, зуда в очаге герпетического поражения. С другой стороны наблюдают более тяжелое клиническое течение герпеса у аллергиков. Эти особенности необходимо учитывать при патогенетической терапии герпетических больных. Благоприятный лечебный эффект вакцинотерапии обусловлен не только усилением противогерпетического кле-

точного иммунитета, но и выраженным десенсibilизирующим эффектом. Сенсibilизация организма к герпетическому антигену используется в диагностических целях путем выявления инфицированности ВПГ с помощью внутрикожной пробы.

Первичная герпетическая инфекция

Первичная герпетическая инфекция в 10–30% случаев протекает с клиническим проявлением. Затем устанавливается состояние латенции ВПГ в нервных ганглиях. В недавнем прошлом рассматривались 2 гипотезы персистенции ВПГ в клетках нервных ганглиев: динамическая, постулирующая репликацию ВПГ, и статическая, исключающая размножение вируса. В последние годы получены экспериментальные доказательства в пользу последней точки зрения. Установлено наличие в ганглиях ДНП, а не интактных вирусных частиц. Об этом свидетельствуют отрицательные результаты многочисленных исследований, направленных на выявление зрелых интактных вирионов в ультратонких срезах клеток нервных ганглиев, с помощью метода электронной микроскопии. В то же время при инокуляции чувствительных клеточных культур суспензией указанных нервных ганглиев, вирус удается выделить. С помощью современных молекулярно-биологических методов исследования показано, что на стадии латенции ВПГ в ганглиях развивается abortивная инфекция, сутью которой является реализация генетической информации вирусных генов только группы альфа, кодирующих неструктурные регуляторные белки. Реализация генетической информации генов бета и генов гамма, кодирующих структурные вирионные белки, не происходит. Естественно, что в этих условиях образования дочерних частиц ВПГ не происходит.

Фиксированный характер герпетических высыпаний на коже или слизистой (высыпания регистрируются, как правило, на одном и том же месте) свидетельствуют об эндогенном характере инфекции. При реактивации инфекции происходит центробежное распространение персистирующего вируса по ходу нервных окончаний и выход его на соответствующие поверхности кожи и слизистых. Регистрация герпетических элементов на разных (соседних) участках кожи и слизистых указывает на распространение ВПГ из инфицированного ганглия по ходу разных нервных волокон. Кроме того, вирус может распространяться из фиксированного очага *per continuitatem*, что приводит к возникнове-

нию рядом новых герпетических поражений («herpes»-ползучий). Фиксированный характер высыпаний указывает так же на первичное место внедрения вируса в организм.

Реактивация латентной инфекции

Реактивация латентно-персистирующего в нервных ганглиях вируса происходит под влиянием провоцирующих экзогенных факторов, вызывающих транзиторное снижение, в первую очередь, клеточного иммунитета, либо длительные иммунодефицитные состояния. Аналогичным образом влияют на персистирующий вирус эндогенные факторы и фоновые заболевания, которые сопровождаются снижением иммунитета. Важную роль в реактивации ВПГ играет также интерферонодефицит и наследственные факторы, предопределяющие низкую активность клеточного иммунитета и ущербность интерферонового статуса.

Провоцирующие факторы

К внешним провоцирующим факторам относятся любые воздействия, вызывающие снижение клеточного иммунитета и интерферонового статуса инфицированных. К ним относятся переохлаждение (простудный герпес), перезагорание, перегревание (herpes solaris), физическое переутомление, психическое перенапряжение, стресс («стрессница» у болгар). Реализация латентного герпеса регистрируется при облучении организма дозой более 200 БЭР, физической травматизации слизистых (рецидив генитального герпеса после бурного секса), кожи (герпес гладиаторов, герпес после бритья), химического воздействия на слизистую губ (соленая пища). Провокация инфекции наблюдается на фоне применения гормонов, цитостатиков, иммунодепрессантов, при колебаниях гормонального фона, связанного с менструальным циклом (herpes menstrualis). Реактивация герпетической инфекции регистрируется при лихорадочных заболеваниях, болезнях обмена веществ, диабете, при нарушениях функции кишечника и усвояемости белков, после операций, при тяжелых травмах, в период беременности. Важно подчеркнуть, что реактивация ВПГ часто происходит без клинических проявлений. При лабораторном обследовании выявляется бессимптомная секреция вируса. Таким образом, схематически основные этапы развития герпетической инфекции можно представить так: инфицирование — первичная инфекция — латенция вируса в нервных ганг-

лиях — воздействие провоцирующих факторов на организм — иммунодефицит — реактивация вируса, его центробежное распространение по ходу нервных волокон и развитие высыпаний в пределах одного и того же дерматома.

Патология и патоморфология герпеса

Содержимое везикул при герпесе — фибринозная вирусосодержащая жидкость. В мазках-отпечатках с герпетических высыпаний выявляют многоядерные клетки (Тцанка). Их образование обусловлено синцитиеобразующей активностью вируса. Выявляют также набухшие округлой формы эпителиальные клетки (клетки Унна), напоминающие надутый шар (баллонизирующая дегенерация). Заживление кожных герпетических высыпаний не сопровождается образованием оспин. В некоторых случаях, на месте бывших высыпаний регистрируют пятна депигментации. Герпетические высыпания на слизистых исчезают быстрее, чем на коже.

Стадии и формы герпетической инфекции

Ниже представлена предлагаемая нами классификация форм и стадий герпетической инфекции.

Стадии инфекции.

Активная стадия инфекции: продуктивная вирусная инфекция, реализация генетической информации завершается образованием вирусного потомства, дочерних вирусных частиц. Активная инфекция может протекать как с клиническими проявлениями (рецидив), так и бессимптомно.

Неактивная стадия инфекции — abortивная вирусная инфекция, реализуется генетическая информация только неструктурных (альфа-) генов без образования новых дочерних частиц вируса.

Формы инфекции.

I. Первичная инфекция. Развивается после заражения вирусом неинфицированного ранее лица. В крови пациентов антитела к ВПГ до развития герпетической инфекции не выявляются. Инфекция сопровождается появлением противовирусных антител (сероконверсией), 4-кратным нарастанием концентрации иммуноглобулинов класса G.

Ia. Первичная клиническая инфекция.

- Иб. Первичная субклиническая инфекция (характеризуется бессимптомной секрецией вируса).
- Ив. Первичная инфекция с одиночным местом внедрения вируса (например, через слизистую гениталий или ротовой полости).
- Иг. Первичная инфекция с множественными входными воротами инфекции (слизистая гениталий, ротовой полости, сосков молочных желез, кожные покровы промежности, ягодиц, внутренней поверхности бедер, перианальной области и т.д.).
- II. Аутоинокуляция — механический перенос вируса у инфицированного с одного участка на другие участки тела (например, из ротовой полости на гениталии).
- III. Латентная инфекция — неактивная стадия инфекции. Инфекционный вирус не обнаруживается в биологических материалах (слюне, моче, секретах гениталий). Вирус сохраняется в виде ДНК-белкового комплекса в нервных ганглиях.
- IV. Первый эпизод герпеса: впервые выявленные клинические проявления герпеса у ранее инфицированных лиц.
- V. Рецидив герпеса: повторно регистрируемые клинические проявления герпеса.
- VI. Коинфекция (субклиническая и клиническая): инфицирование одновременно двумя вирусами.
- VII. Суперинфекция (субклиническая и клиническая): наложение одной инфекции на другую (например, заражение вирусом простого герпеса 2 типа половым путем лица, страдающим герпетическим стоматитом, вызванным ВПГ-1).

Смешанные герпесвирусные инфекции

Наличие общих путей заражения, иммунопатогенетических механизмов, реактивация персистирующих герпесвирусов обуславливают возможности развития смешанных герпесвирусных инфекций, вызываемых разными штаммами или типами (ВПГ-1 и ВПГ-2) вируса. У больных генитальным герпесом часто выявляется цитомегаловирусная инфекция. У лиц, инфицированных цитомегаловирусом, может регистрироваться герпетическая инфекция. Кроме того, иммунопатологические закономерности течения цитомегаловирусной инфекции способствуют реализации латентной герпетической инфекции. В связи с этим, клинические и, особенно, лабораторные исследования должны быть на-

правлены на выявление как герпетической, так и цитомегаловирусной инфекции.

Клиника

Герпетическая инфекция «нижнего пояса»

Герпетическая инфекция «нижнего пояса» проявляется в виде поражения гениталий (вульвит, вульвовагинит, вагинит, эрозия шейки матки, цервицит, эндоцервицит, баланит, высыпания на коже гениталий), органов репродуктивной системы (эндометрит, сальпингоофорит, простатит, орхит), мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелит). Клиническая картина урогенитального герпеса характеризуется следующими стадиями:

- продромальным периодом (продолжительностью 1–2 суток): зуд, жжение, отек, боли, покалывания, парестезии, гиперестезии, озноб, раздражительность, слабость;
- периодом высыпаний: макулы, папулы, везикулы, эрозии, при поражении кожи корочки, нарушения пигментации.

Герпетические высыпания могут регистрироваться также на промежности, перианальной области, ягодицах, пояснице, нижних конечностях.

Малосимптомные и атипичные формы генитального герпеса

Типичная картина урогенитального герпеса с везикулярными элементами отмечается у 15–20% больных. В большинстве случаев герпес протекает атипично, без характерных элементов (везикул на коже и слизистых). Abortивная форма инфекции характеризуется развитием эритемы, отека, болевого синдрома.

Факторы бессимптомного течения урогенитального герпеса

1) Инфекция, вызванная ВПГ-1, 2) инфекция, вызванная ВПГ-2 у лиц, инфицированных ВПГ-1, 3) нетипичная локализация (шейка матки), 4) половые особенности (у женщин чаще бессимптомные инфекции), 5) расовые отличия (у представителей черной расы герпес протекает легче), 6) наследственные факторы (определенные группы HLA).

Диагностика малосимптомных атипичных форм урогенитального герпеса базируется на данных лабораторного тестирования, которое в таких случаях имеет решающее значение. Точность и достоверность диагностики повышается при одновременном ис-

пользовании прямых методов, базирующихся на различных принципах:

- выделении ВПГ из биологических проб в культуре клеток с последующим его типированием;
- выявление геномной ДНК вируса в мазках методами ПЦР, молекулярной гибридизации;
- определение вирусспецифического антигена с помощью методов ИФА, иммунофлюоресценции.

Данные прямых методов исследования должны совпадать с результатами непрямых серологических методов тестирования — выявлением противовирусных антител: класса М, достоверного (4 раза и более) прироста концентрации иммуноглобулинов класса G при исследовании парных сывороток (при первичной инфекции), низкоavidных иммуноглобулинов класса G (при первичной инфекции, рецидивах).

Следует отметить, что герпетическая инфекция «нижнего пояса» в большинстве случаев этиологически обусловлена ВПГ-2. Однако в связи с широким распространением урогенитальных контактов наблюдается тенденция постепенного увеличения удельного веса случаев урогенитальной герпетической инфекции, вызванной ВПГ-1 (до 50%).

Болевой синдром при урогенитальном герпесе

Для урогенитального герпеса характерны следующие компоненты болевого синдрома:

- повышенная травмируемость слизистой гениталий при сексуальных контактах (чувство натертости после секса), диспареуния;
- дизурические явления: боли, жжение при мочеиспускании, острая задержка мочи, обычно у женщин;
- гиперестезия, повышенная болевая чувствительность на внутренней поверхности бедер, голени, покалывания, чувство ползания «мурашек»;
- тянущие боли по задней поверхности бедер, ишиалгия (при ганглиорадикулитах), боли в области проекции матки, яичников, «острый живот», «внематочная беременность»;
- мозжащие боли в области крестца, сигмовидной, толстой кишок (тенезмы, метеоризм);
- болевые ощущения при дефекации: зуд в анальной области, боли в прямой кишке, незаживающие трещины;

- тянущие боли в области промежности, яичек, корня полового члена, зуд, жжение в уретре, резкие боли после эякуляции, гемиспермия.

Дифференциальная диагностика генитального герпеса

Дифференциальная диагностика урогенитальной герпетической инфекции проводится со следующими заболеваниями: первичным и вторичным сифилисом, мягким шанкром, чесоткой, травмой гениталий, кандидозными поражениями, бактериальным фолликулитом, себорейным дерматитом, аллергическим дерматитом, баланопоститом, контактным моллюском, мультиформной эритемой, пузырчаткой, псориазом, стрептококковым импетиго, болезнями Бехчета, Дарье, Крона, Бовена и другими поражениями.

Лабораторная диагностика генитального герпеса

При проведении лабораторной диагностики важно знать устойчивость вируса к воздействию инактивирующих агентов. Стабильность вируса повышается в дистиллированной воде: при температуре 20°C вирус сохраняет инфекционные свойства в течение 15 дней, на полотенце — 2 часа, на пластике — 4 часа, при 4°C — несколько месяцев. В молоке вирус сохраняется при 20°C в течение 96 дней, в тканях, подвергающихся гнилоственному процессу — 4 дня. Период полураспада при 37°C составляет 1,5 часа, при 30°C — 3–4 часа. Прогревание при 50°C инактивирует вирус в течение 30 минут. Устойчивость вируса повышается в присутствии ионов Са, Mg. Вирус чувствителен к УФ-облучению, гамма-лучам, KMnO₄ (1:1000), воздействию жирорастворителей (эфира, этанола), формалина. ВПГ разрушается 5%-ным фенолом в течение 18 часов. (Оптимальные условия хранения вируссодержащих материалов –70°C. При –20°C вирус быстро инактивируется).

Продолжительность секреции вируса при первичной инфекции может составлять до 1 месяца, при рецидиве — 7–10 дней. М-антитела, низкоavidные G-антитела при первичной инфекции можно обнаруживать до двух месяцев. Концентрация высокоavidных G-антител достигает максимального уровня на 4–6 неделе первичной инфекции. Рецидив герпеса не сопровождается достоверным приростом G-антител. При подозрении на пораже-

ние центральной нервной системы исследуют ликвор на наличие противогерпетических антител.

Материал для исследования: содержимое герпетических везикул, отделяемое из шейки матки, уретры влагалища, моча, слюна, сперма, кровь (сыворотка, лейкоциты), ликвор, слезная жидкость, мазки-отпечатки с высыпаний, мазок с роговицы, жидкость из передней камеры глаза, биопсийные и аутопсийные материалы (кусочки мозга, печени и других органов на границе пораженной ткани), промывные воды бронхов (лаважи).

Принципы диагностики: выделение и типирование вируса (золотой стандарт), генотипирование изолятов вируса, обнаружение вирусных антигенов (в клетках, жидкостях организма), детекция ДНК вируса, выявление противовирусных М-антител, низкоавидных G-антител, четырехкратного прироста G-антител (только при первичной инфекции), цитологические исследования (выявление клеток Тцанка, Унна), кожная проба.

Методы диагностики: выделение вирусов в клеточной культуре включает выявление (индикацию) вируса и последующее его серотипирование. Отрицательный результат однократного исследования не исключает наличие урогенитальной герпетической инфекции. Повторное 2–4-кратное исследование (1 раз в неделю) повышает шанс выделения вируса в 2–3 раза. Наличие общих антигенных детерминант у ВПГ-1 и ВПГ-2 не позволяют проводить серологическую дифференциацию выделенного вируса в обычной реакции нейтрализации. В этих целях используют кинетическую реакцию нейтрализации. Метод основан на более быстром взаимодействии вируса с типоспецифическими антителами, чем с гетеротипическими антителами при инкубации в динамике. Возможно также серотипирование изолятов при использовании типоспецифических моноклональных антител, либо типоспецифических антител к типоспецифическим структурным белкам вируса. Поскольку герпетическая инфекция является оппортунистической, для диагноза заболевания важное значение имеет выделение вируса из пораженных тканей.

Обнаружение вирусного антигена в клетках осадка мочи, слюны, лейкоцитах крови, мазков-отпечатков с герпетических высыпаний, шейки матки, биопсийного и аутопсийного материала с помощью метода иммунофлюоресценции, иммунопероксидазного и лантанидного методов. В прямой монофлюоресценции используют антитела, меченные изотиоцианатом флюорес-

цеина, что позволяет выявить вирусный антиген по свечению клеток в люминесцентном микроскопе. Во втором случае применяют антитела, меченные пероксидазой. Вирусный антиген выявляют в обычном световом микроскопе по окрашиванию антигенсодержащих клеток хромогеном в темно-коричневый цвет. Разрабатываются также лантанидные методы, основанные на амплификации свечения.

Растворимый, не связанный с клетками, вирусный антиген в биологических образцах определяют с помощью ИФА. Применение типоспецифических сывороток позволяет одновременно серотипировать выявляемый герпетический антиген.

Выявление вирусной ДНК в клинических пробах проводят с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР), молекулярной гибридизации, связывания гибридов. Предварительное тиражирование вирусной ДНК обеспечивает высокую чувствительность применяемых методов. Применение молекулярных зондов, комплементарных уникальным последовательностям нуклеотидов, типичных для генома ВПГ-1, ВПГ-2, позволяет одновременно определить тип вируса.

Противовирусные антитела классов М, G (низко- и высокоавидные) выявляют чаще с помощью ИФА. Редко используют классические методы: реакцию нейтрализации, РСК. Из новых методов следует отметить иммуноблот и иммунодот. Применение типоспецифических антигенов позволяет определить антитела к ВПГ-1 либо ВПГ-2 в сыворотке крови, ликворе, слюне, слезной жидкости. Детекция типоспецифических антител позволяет дифференцировать моноинфекцию от микстинфекции, коинфекцию от суперинфекции по наличию М-антител, нарастанию G-антител к одному или двум вирусам. Герпетическую инфекцию (моно- или микстинфекцию) исключают при отсутствии антител к одному или двум типам ВПГ.

Цитологическая диагностика основана на выявлении в мазках-отпечатках многоядерных клеток Тцанка, образование которых обусловлено синцитиеобразующей активностью вируса, и клеток Унна, возникающих в результате баллонизирующей дегенерации.

Внутрикожная проба на герпетический антиген позволяет выявлять реакцию клеточного иммунитета в виде гиперчувствительности замедленного типа. Естественно, что при подавлении клеточного иммунитета (при длительном применении кортикос-

тероидов, иммунодепрессантов, облучении) отрицательная кожная проба не исключает наличие герпетической инфекции у тестируемого пациента.

Следует подчеркнуть, что ни один из методов лабораторной диагностики не обладает 100%-ной чувствительностью и специфичностью. Повышение достоверности лабораторной диагностики за счет исключения ложноотрицательных и ложноположительных результатов достигается путем одновременного применения нескольких методов тестирования, базирующихся на разных принципах (например, выявление ДНК-вируса, герпетического антигена, противовирусных М-антител или низкоавидных G-антител).

Важно также отметить, что оппортунистический характер герпетической инфекции требует сопоставления данных лабораторного тестирования и клинического обследования больных при определении диагноза клинической герпетической инфекции.

Таким образом, в диагностике герпетической инфекции можно выделить следующие этапы:

- диагностика неактивной стадии герпетической инфекции — инфицированности: выявление противовирусных антител класса G;
- диагностика активной стадии герпетической инфекции без клинических проявлений — бессимптомная инфекция: выявление маркеров репликации вируса, выделение вируса, обнаружение вирусной ДНК, вирусспецифического антигена, противовирусных М-антител и низкоавидных G-антител, достоверного прироста G-антител (при первичной инфекции);
- диагностика активной стадии герпетической инфекции с клиническими проявлениями — герпетической болезни: выявление маркера репликации вируса и клинических симптомов.

Лечение больных урогенитальным герпесом

Лечение женщин до зачатия и инфицированных супругов серонегативных женщин в периоды обострения и ремиссии проводят с помощью следующих групп препаратов:

Средства терапии	Период обострения	Период ремиссии
Противовирусные препараты	+	–
Интерфероны	+	+
Индукторы эндогенного интерферона	+	+
Иммуномодуляторы	+	+
Иммуноглобулины	+	+
Герпетическая вакцина	–	+

Ниже представлены основные принципы лечения больных урогенитальным герпесом.

Противовирусные препараты назначают в период активного размножения ВПГ, начиная с продромального периода и на протяжении всего периода высыпаний.

Супрессивная терапия назначается лицам с частыми рецидивами герпеса на протяжении длительного периода времени. Профилактическое лечение применяется в период предполагаемого обострения герпеса (например, перед месячными или после месячных у женщин). Следует помнить, что противовирусные препараты действуют только на размножающийся ВПГ и не влияют на персистирующий вирус (в период латенции в ганглиях).

Препарат интерферона назначают местно (суппозитории, вагинальные шарики, тампоны, инстилляции, аппликации, примочки, мази, кремы), а также системно (внутривенно, внутримышечно, подкожно) при генерализованном характере течения инфекции.

Лечебный эффект отмечен при обеспечении постоянной высокой концентрации интерферона в очагах вирусного поражения.

Индукторы эндогенного интерферона в период обострения назначают чаще (ежедневно, через день), чем в период ремиссии (1–2 раза в неделю). Интерферогены назначают с учетом индивидуальной чувствительности клеток пациента, проявляющейся в максимальной продукции эндогенного интерферона при стимуляции их определенным индуктором.

Индукторы эндогенного интерферона следует применять не чаще, чем с определенной заданной частотой во избежание попадания в рефрактерную фазу ответной реакции клеток.

Иммунотерапия проводится на основе данных исследования иммунного статуса в момент обострения герпеса. Применяют им-

муномодуляторы, подобранные адекватно выявленным нарушениям иммунитета. Терапия должна быть комбинированной, продолжительной. Применяют в основном иммуномодуляторы, усиливающие клеточный иммунитет.

Иммуноглобулин, содержащий антитела к ВПГ, назначают как в период обострения, так и в период ремиссии. Препараты иммуноглобулинов обладают двойным эффектом: прямым противовирусным (нейтрализация вируса) и иммуномодулирующим эффектом.

Герпетическая вакцина является основным средством усиления противогерпетического клеточного иммунитета. Не следует назначать вакцину в период обострения, у ослабленных больных вакцинация малоэффективна.

Герпес и беременность

Урогенитальная герпетическая инфекция часто протекает бессимптомно и впервые может проявляться в виде патологии:

- беременности (многоводия, угрозы прерывания беременности, невынашивания)
- плода (внутриутробной инфекции без летального исхода или с летальным исходом, спонтанного аборта, мертворождаемости);
- новорожденного (врожденного герпеса, недоношенности, низкой массы тела при рождении).

За последние 30 лет в мире наблюдается существенный рост количества женщин, инфицированных ВПГ-2. В Российской Федерации удельный вес женщин детородного возраста, инфицированных ВПГ-2, составляет около 30%. Среди беременных, инфицированных ВПГ-2, многоводие, невынашивание, угроза прерывания беременности регистрируется в 5–10 раз чаще, чем среди серонегативных женщин.

Пути инфицирования плода при урогенитальном герпесе:

- интранатальный (во время родов);
- трансплацентарный;
- восходящим путем (из инфицированной шейки матки в полость беременной матки).

Инфицирование плода при урогенитальном герпесе происходит, главным образом, во время родов вирусом, присутствующим в родовом канале.

Риск интранатального инфицирования плода

Риск интранатального заражения составляет при первичном генитальном герпесе перед родами до 75%, первом эпизоде генитального герпеса перед родами — 33–50%, рецидиве генитального герпеса перед родами — 2–5%, эпизодах генитального герпеса до зачатия и их отсутствии в период беременности — 0,1%, при отсутствии у инфицированных женщин проявлений генитального герпеса до зачатия и в период беременности — 0,01%.

Важно подчеркнуть, что абсолютное большинство детей (70%) инфицируется ВПГ-2 от матерей без проявления генитального герпеса в анамнезе и во время родов. Риск инфицирования плода возрастает при преждевременных родах, длительных затяжных родах, при преждевременном разрыве плодных оболочек и длительном безводном периоде (более 6 часов), применении щипцов.

Трансплацентарная передача ВПГ

Развитие внутриутробной инфекции за счет вертикальной передачи вируса регистрируется редко, главным образом, при развитии у беременных первичной инфекции, сопровождающейся (из-за отсутствия антител на ранних сроках) высокой вирусемией. Риск вертикальной передачи ВПГ при рецидивах герпеса крайне низок: вирусемия отсутствует или незначительна (из-за присутствия противовирусных антител в крови).

Клинические проявления неонатального герпеса

Герпес у новорожденных проявляется в виде:

- диссеминированного герпеса кожи и слизистых;
- генерализованного герпеса с поражением висцеральных органов (печени, бронхов, легких, почек, поджелудочной железы, надпочечников и т.д.);
- системного герпеса с поражением центральной нервной системы (головного мозга и его оболочек).

Патология при герпетическом энцефалите

Герпетический энцефалит характеризуется поражением лобных, теменных и височных долей головного мозга, очагами некроза в сером и белом веществе головного мозга, периваскулярными кровоизлияниями, инфильтрацией сосудистой оболочки менингеальными воспалительными клетками.

Клинически герпетический энцефалит проявляется в виде судорог, рвоты, сонливости, диспноэ, цианоза, регистрации патологических рефлексов.

Диагностика неонатального герпеса

Клинико-диагностические исследования позволяют выявить М-антитела в ликворе и крови (пуповинной, новорожденного), ВПГ, геномную ДНК, вирусный антиген.

Цитологические исследования ликвора показывают наличие плеоцитоза.

Клинический анализ крови: нейтропения, тромбоцитопения. Биохимический анализ крови выявляет повышение уровня ферментов АЛТ, АСТ и другие нарушения, характерные для гепатитов.

При компьютерной томографии выявляют очаги низкой плотности в височных и лобных долях (энцефалит).

МРТ выявляет геморрагические очаги, ЭЭГ фокальные поражения головного мозга.

Лечение неонатального герпеса

При подозрении на герпетический энцефалит основным средством терапии является противовирусное лечение: ацикловир 10 мг/кг веса внутривенно медленно капельно 3 раза в сутки через каждые 8 часов в течение 10–14 дней, не дожидаясь лабораторных подтверждений диагноза. Запаздывание с назначением противовирусной терапии на 7–10 дней может иметь решающее фатальное значение для жизни новорожденного из-за развития необратимых некротических поражений головного мозга, вызываемых вирусом. Указанная терапия снижает летальность новорожденных с герпетическим энцефалитом с 70 до 22–30%. Рекомендуется также: иммуноглобулин человека нормальный внутривенно медленно капельно по 4 мл/кг веса, виферон-1 (ректальные суппозитории). Симптоматическая терапия (антисудорожная, метаболическая).

Акушерская тактика при генитальном герпесе

Тестирование женщин до зачатия на наличие урогенитальной герпетической инфекции и лечение женщин с активной (клинической или бессимптомной) вирусной инфекций.

Тестирование мужей серонегативных неинфицированных ВПГ-2 женщин и лечение мужей при выявлении у них активной (клинической, бессимптомной) инфекции.

Периодическое обследование (мониторинг) беременных с целью выявления возможной реактивации латентной инфекции у серопозитивных женщин или развития первичной инфекции у серонегативных женщин.

Лечение беременных с герпетической инфекцией

Назначают лечение при манифестной, бессимптомной (первичной или реактивации) герпетической инфекции с целью исключения интранатального инфицирования плода, вертикальной передачи вируса, предупреждения осложнения беременности (многоводия, угрозы выкидыша, невынашивания), осложнения родов (затяжные, преждевременные роды).

Назначают:

- 1) ацикловир (зовиракс): мазь — на любом сроке беременности; пероральное лечение — с 36–38 недели беременности; внутривенное введение — при угрозе для жизни беременной (энцефалит, гепатит, диссеминированный герпес);
- 2) иммуноглобулин человека нормальный внутривенно медленно капельно;
- 3) виферон-1 с 28-й по 34-ю неделю беременности;
- 4) виферон-2 с 35-й недели беременности до родов.

Клинический и лабораторный контроль эффективности лечения: исчезновение клинических симптомов, маркеров репликации вируса.

Аntenатальная диагностика

Аntenатальная диагностика предполагает:

- исследование пуповинной крови, полученной при кордоцентезе (позже 20-й недели беременности) на наличие М-антител, геномной ДНК ВПГ-2;
- исследование околоплодных вод, полученных при амниоцентезе (на наличие ДНК ВПГ-2);
- ультразвуковое исследование плода, плаценты.

Тактика родоразрешения при генитальном герпесе

Рекомендуется рассмотреть вопрос о разрешении родов кесаревым сечением при первичном генитальном герпесе за 1 месяц

до родов, в первом эпизоде генитального герпеса за 2 недели, при рецидиве генитального герпеса за 7–10 дней до родов.

Дезинфекция родовых путей при вагинальных родах.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Введение

Цитомегаловирусная инфекция — междисциплинарная научная проблема. ЦМВИ играет важную роль в трансплантологии, трансфузиологии, онкологии, гематологии, пульмонологии, гепатологии, гастроэнтерологии, педиатрии, неврологии, акушерстве и гинекологии, неонатологии. Существенная роль цитомегаловирусной инфекции в перинатальной патологии определяется:

- высоким уровнем инфицирования женщин детородного возраста, пожизненной персистенцией вируса и высокой вероятностью его реактивации в период беременности;
- высоким риском развития первичной ЦМВИ в период беременности;
- высокой проникающей способностью вируса через плаценту;
- пантропностью вируса — способностью вируса вызывать полиорганные поражения.

Распространение цитомегаловирусной инфекции

Ввиду широкого глобального распространения цитомегаловирусную инфекцию называют инфекцией современной цивилизации. Цитомегаловирусную инфекцию выявляют у различных социально-экономических групп населения в 50–98%, доноров крови (в Москве) в 90–95%, женщин детородного возраста в 70–90%, активную форму ЦМВИ у женщин с отягощенным акушерским анамнезом в 28–66%.

Патогенез ЦМВИ

Источник инфекции: человек с первичной инфекцией (манифестной, субклинической) либо на стадии реактивации (клинической, бессимптомной) латентной ЦМВИ.

Пути заражения. Вирус обнаруживается практически во всех биологических жидкостях: в слюне, моче, отделяемом из шейки матки, уретры, влагалища, сперме, секрете простаты, крови, ликворе (при поражении центральной нервной системы), в грудном молоке, лаважах, слизи из прямой кишки.

ЦМВИ передается при сексуальных и бытовых контактах, воздушно-капельным и гемотрансфузионным путями, при корм-

лении грудью (через женское молоко), внутривенном введении наркотиков, пересадке органов и тканей, через инфицированную сперму.

Входные ворота инфекции: слизистые ротоглотки, дыхательных путей, гениталий, прямой кишки, поврежденная кожа.

Патологические процессы при ЦМВИ

Характер патологических нарушений при ЦМВИ определяется способностью вируса вызывать поражения различных видов тканей и клеток:

- интерстициальной (межуточной) ткани внутренних органов: легких, печени, миокарда, селезенки, почек, надпочечников, кишечника, простаты;
- эпителиальных клеток слюнных желез, протоков слюнных желез, альвеол, бронхов, бронхиол, канальцев почек, слизистой кишечника, мочевыводящих путей;
- эндотелия кровеносных сосудов;
- иммунокомпетентных клеток (лимфоциты и моноциты).

Важной особенностью патологического процесса при ЦМВИ является развитие интерстициального воспалительного процесса. В его основе лежат два основных механизма:

- цитомегалическая трансформация клеток. Цитомегалические клетки характеризуются пропорциональным увеличением (в 5–10 раз) ядра и цитоплазмы клеток, эксцентричным расположением ядер, включениями в цитоплазме и ядре клеток;
- лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани внутренних органов. Развивается воспалительный процесс, сходный с реакцией гиперчувствительности замедленного типа: в очаг поражения мигрируют лимфоциты, гистиоциты и другие клетки воспаления.

Для патологического процесса при ЦМВИ характерны и другие механизмы:

- вирусный цитолиз инфицированных клеток;
- иммунный цитолиз (под влиянием Т-киллеров, естественных киллеров, макрофагов, цитотоксических и комплимент-связывающих антител) инфицированных клеток, на поверхности которых экспонированы вирусные антигены;
- иммунопатологическое действие ЦИК (антиген ЦМВ + противовирусные антитела);
- цитопротлиферативная реакция организма.

Патогенетические формы цитомегаловирусной инфекции

Ниже представлена патогенетическая классификация форм цитомегаловирусной инфекции.

- первичная, первично-хроническая;
- латентная (неактивная стадия инфекции);
- реактивация латентной инфекции (персистирующая, реактивированная форма);
- суперинфекция (заражение инфицированного пациента другим штаммом ЦМВ).

Первичная ЦМВИ

Инкубационный период при ЦМВИ составляет 3–6 недель (2–12 недель). Процесс размножения ЦМВ медленно нарастает, продолжительность активной стадии первичной инфекции составляет от 2 месяцев до 6–8 месяцев.

Маркеры репликации ЦМВИ

Лабораторные маркеры, указывающие на размножение вируса, следующие:

- выделение инфекционного ЦМВ из клинических проб (крови, слизистой шейки матки, уретры, влагалища, мочи, слюны, спермы и т.д.) при инокуляции чувствительных клеточных культур («золотой стандарт»);
- выявление вирусспецифического антигена в клетках пациента, в клеточных культурах, инокулированных материалом от пациентов, вирусного внеклеточного антигена в биологических жидкостях;
- детекция геномной ДНК и вирусспецифической и-РНК ЦМВ.
- обнаружение противовирусных М-антител (при первичной инфекции и реактивации), низкоавидных G-антител (при первичной инфекции), G-антител к предранним белкам ЦМВ;
- выявление цитомегалических клеток;
- достоверный прирост (четырёхкратный и более) G-антител при исследовании парных сывороток (при первичной инфекции).

По мере развития иммунного ответа размножение вируса прекращается. Инфекция переходит из активной стадии в неактивную.

Латентная ЦМВИ

ЦМВ не размножается на латентной стадии инфекции. Вирус персистирует в эпителиальных клетках протоков и паренхиме слюнных желез, лейкоцитах периферической крови и других тканях. Маркеры репликации вируса на латентной стадии не определяются. Выявляются лишь противовирусные антитела класса G.

Реактивация латентной инфекции

Снижение клеточного иммунитета под влиянием экзогенных и эндогенных факторов (ВИЧ, интеркуррентные инфекции, применение иммунодепрессантов, облучение, онкогематологические заболевания, диабет и т.п.) сопровождается реактивацией персистирующей инфекции. Инфекция переходит из неактивной стадии в активную. Маркеры репликации вируса вновь появляются. Следует подчеркнуть, что достоверного прироста G-антител при этом может не наблюдаться. Персистирующая форма инфекции характеризуется тем, что выявляются все маркеры репликации за исключением M-антител. При реактивированной форме выявляются также и противовирусные M-антитела.

Иммунитет при ЦМВИ

Цитомегаловирусная инфекция занимает второе место после ВИЧ-инфекции по степени выраженности сопутствующего иммунодефицита. ЦМВ-индуцированный иммунодефицит характеризуется атипическим лимфоцитозом, нейтропенией, тромбоцитопенией, панцитопенией, подавлением пролиферации и дифференциации миелоидных предшественников в костном мозге, снижением количества T-лимфоцитов, уменьшением показателей T4/T8, функциональной активностью ЕК, макрофагов, подавлением реакции бластотрансформации лимфоцитов, на ФГА и Кон А, повышением концентрации иммуноглобулинов класса G, A, M, количества ЦИК.

Регистрируют интерферонодефицит (снижение уровня сывороточного интерферона, подавление способности лейкоцитов вырабатывать альфа-интерферон), метаболические нарушения (снижение количества антиоксидантов в крови, антиокислительной активности сыворотки).

Клиника приобретенной ЦМВИ

ЦМВИ — оппортунистическая инфекция. Приобретенная ЦМВИ (первичная, реактивация латентной инфекции) в абсолютном большинстве случаев протекает бессимптомно.

Клиническая манифестация выявляется у иммунокомпрометированных лиц:

- у детей первых 3–5 лет жизни;
- у детей с врожденными иммунодефицитами;
- у беременных на фоне физиологического иммунодефицита (чаще во 2 и 3 триместрах);
- у лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция, применение иммунодепрессантов и т.д.).

Клиническое проявление ЦМВИ у детей

Регистрируют гриппоподобный синдром, синдром инфекционного мононуклеоза, интерстициальную пневмонию, лимфатический сиалоаденит.

Клинические проявления ЦМВИ у взрослых

Выявляют тонзиллофарингит, лимфоаденопатию, лихорадку, реже идиопатический полионеврит (синдром Гийена-Барре), парез лицевого нерва, гранулематозный гепатит, миокардит, интерстициальную пневмонию, спленомегалию, тромбоцитопению, гемолитическую анемию, атипический лимфоцитоз.

Генитальная форма ЦМВИ: цервицит, эрозия шейки матки, уретрит, вульвовагинит, эндометрит, сальпингофорит.

Клинические проявления ЦМВИ у больных СПИД и при трансплантации органов

У больных СПИД регистрируют ретинит, конъюнктивит, энцефалит, миелит, стоматит, эзофагит, гастрит, гепатит, колит, интерстициальную пневмонию и другие поражения.

При иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов выявляют лейкопению, лихорадку, интерстициальный гепатит, пневмонию, энтероколит, энцефалит.

Роль ЦМВИ в перинатальной патологии

Возможные пути инфицирования плода:

- трансплацентарный: через материнскую кровь (на стадии вирусемии у беременных);
- восходящий: ЦМВ проникает из инфицированной шейки матки в полость беременной матки при длительном безводном периоде (более 6 часов);
- во время родов (вирусом, присутствующим в родовом канале).

Решающее значение в развитии перинатальной патологии плода имеет трансплацентарная передача вируса.

Риск внутриутробного инфицирования плода при первичной инфекции и реактивации латентной инфекции у беременных и особенности течения врожденной ЦМВИ представлены в таблице.

Первичная инфекция	Реактивация латентной инфекции
- 10–20% женщин детородного возраста не инфицированы ЦМВ	- 80–90% женщин инфицированы ЦМВ
- риск развития первичной инфекции в период беременности: 1–4%	- риск реактивации латентной ЦМВИ: 10–30%
- частота вертикальной передачи ЦМВ: 40–50%	- частота вертикальной передачи ЦМВ: 1–2%
Течение врожденной ЦМВИ	
а) бессимптомное	
85–90%	99%
б) манифестная	
10–15%	1%
в) полностью выздоравливает	
10%	90–95%

Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции оставляет 1–2%; цитомегаловирусная болезнь регистрируется у 10–20% из общего количества детей с внутриутробной инфекцией.

Клинические проявления врожденной ЦМВИ

Регистрируют ранние проявления (с первых дней жизни новорожденного) и поздние проявления врожденной ЦМВИ (у детей в возрасте 2–5 лет).

Ранний синдром

Ранние проявления врожденной ЦМВИ:

- гидроцефалия, микроцефалия, расширение (асимметрия) желудочков головного мозга, церебральный кальциноз, менингоэнцефалит, лептоменингит, микрофтальмия, хориоретинит, атрофия зрительного нерва, глухота, лабиринтит, грыжа спинного мозга;
- интерстициальная пневмония, гепатит, нефрит, эпинефрит, миокардит, панкреатит, цирроз печени, гепатоспленомегалия, желтуха, аутолиз, склеротические изменения внутренних органов, кистозный фиброз, стенозы, атрезия желчных путей, мочеточников, бронхоэктазы, грыжи диафрагмы, паховая грыжа, трехкамерное сердце, тромбоцитопения, сыпь, недоношенность, кахексия, недоразвитость, дефекты развития верхних конечностей, дистония мимической мускулатуры, диабет, синдромы ДЦП, ДВС и синдром внезапной смерти.

Летальный исход при ранних проявлениях врожденной ЦМВИ обычно наступает в течение первого года жизни ребенка.

Поздний синдром

Поздние проявления врожденной ЦМВИ связаны с нейро-сенсорными нарушениями слуха (в 25%), зрения (8–15%), задержкой психического развития, замедлением развития двигательных реакций.

Полиорганные поражения плода/новорожденного чаще регистрируют при первичной ЦМВИ у беременных, чем при реактивации инфекции.

Ниже представлен пример врожденной ЦМВИ с летальным исходом.

Выписка из протокола вскрытия № 1048 от 29.10.2000 г. новорожденной П-вой, умершей в возрасте 12 суток. Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: врожденная ЦМВИ (цитомегалическая трансформация обнаружена в клетках нефротелия), очаговый серозный лептоменингит. Двухсторонняя интерстициальная пневмония, интерстициальный гепатит, нефрит, панкреатит. Лимфоидные инфильтраты в мозговом слое надпочечников. Дистрофия паренхиматозных органов. Анасарка.

Сопутствующие: недоношенность.

Эпикриз: Основным заболеванием и ведущей причиной смерти недоношенного ребенка П-вой явилась врожденная генерализованная ЦМВИ.

Лабораторная диагностика приобретенной ЦМВИ

Материал для исследования: кровь, ликвор (при поражении центральной нервной системы), моча, отделяемое шейки матки, уретры, влагалища, слюна, сперма, сок простаты, лаважи, грудное молоко, биопсийный материал, кусочки тканей при летальных исходах.

Методы диагностики: выделение вируса в культуре клеток при использовании цельной крови (или лейкоцитов) для инокулирования клеточных культур методом центрифугирования с последующим выявлением сверхраннего антигена ЦМВ методом иммуофлюоресценции с помощью моноклональных антител.

Определение геномной ДНК в ПЦР.

Детекция вирусспецифической и-РНК (при цитомегаловирусной болезни).

Выявление вирусспецифического антигена в клетках крови (антигенемия).

Выявление М-антител при первичной ЦМВИ и реактивации латентной инфекции.

Обнаружение низкоавидных G-антител при первичной инфекции.

Достоверный прирост (4-кратный и более) противовирусных G-антител при первичной инфекции.

Выявление цитомегалических клеток.

Следует дифференцировать следующие формы инфекции:

	Противовирусные G-антитела	Маркеры репликации ЦМВ	Клинические симптомы
Активная манифестная инфекция (цитомегаловирусная болезнь)	+	+	+
Активная субклиническая инфекция	+	+	-
Неактивная (латентная) ЦМВИ	+	-	-

Диагностика цитомегаловирусной болезни

В диагностике болезни большое значение отводится выявлению лабораторных маркеров, указывающих на репликацию ЦМВ:

- детекция в лейкоцитах периферической крови геномной ДНК ЦМВ в высоких титрах;
- выявление вирусспецифической и-РНК (указывающая на реализацию генетической информации вируса);
- определение вируса, геномной ДНК и вирусного антигена одновременно в различных биологических жидкостях (крови, моче, отделяемом гениталий, слюне, лаважах).

Данные лабораторных исследований должны коррелировать с клиническими проявлениями инфекции. Для достоверного диагноза болезни необходимо также исключение заболеваний со сходными клиническими симптомами.

Лабораторные критерии неблагоприятного течения ЦМВИ

Высокая и продолжительная вирусемия, антигенемия, наличие ДНК вируса в крови.

Одновременное выявление вируса, геномной ДНК, вирусного антигена в различных биологических жидкостях (в крови, моче, слюне, отделяемом гениталий и т.д.).

Большое количество цитомегалических клеток.

Высокие титры и персистенция противовирусных М-антител.

Высокие титры противовирусных G-антител.

Тяжелое клиническое течение инфекции.

Лабораторная диагностика врожденной ЦМВИ

Выявление вируса, геномной ДНК, вирусного антигена, вирусспецифической и-РНК, противовирусных М-антител:

- в пуповинной крови, полученной в момент родов;
- в крови новорожденного в первые три недели жизни;
- в биологических жидкостях новорожденного (крови, моче, слюне) в первые три недели жизни.

Обнаружение маркеров вирусной инфекции у детей старше 3 недель может быть связано с развитием у них приобретенной ЦМВИ. Определенное диагностическое значение имеет также изу-

чение динамики противовирусных антител у ребенка в первые месяцы жизни, сравнение титров противовирусных антител в крови ребенка и матери.

Аntenатальная внутриутробная диагностика ЦМВИ

Лабораторная диагностика внутриутробной инфекции базируется на:

- обнаружении ЦМВ, геномной ДНК, вирусного антигена в амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе на сроках беременности позднее 21 недели и через 6 недель после сероконверсии у беременных;
- выявлении противовирусных М-антител, ЦМВ, геномной ДНК, вирусного антигена в пуповинной крови, полученной при кордоцентезе на сроках беременности после 16 недель.

Лечение

Терапия назначается: а) пациентам с манифестной инфекцией (цитомегаловирусной болезнью) для купирования клинических симптомов; б) женщинам перед зачатием с активной субклинической инфекцией (выявляемой по результатам лабораторных исследований) с целью перевода инфекции в неактивную форму.

Критерием эффективности проведенного лечения является исчезновение маркеров репликации вируса.

Медикаментозная терапия включает применение:

- этиотропных противовирусных препаратов (ганцикловира, фоскарнета и других);
- специфических иммуноглобулинов, содержащих антитела к цитомегаловирусу (цитотекта, октагамма и др.);
- интерферонов (рекомбинантных и природных);
- индукторов эндогенного интерферона (индуцирующих синтез интерферона во многих тканях);
- иммуномодуляторов (усиливающих клеточный иммунитет).

На острой стадии инфекции при ее тяжелом клиническом течении с угрозой для жизни больного предпочтение следует давать назначению противовирусных соединений, блокирующих репликацию ЦМВ, и заместительной иммунотерапии (иммуноглобулина, интерферона).

На стадии ранней реконвалесценции назначают стимулирующую иммунотерапию (иммуномодуляторы, индукторы эндо-

генного интерферона). Лечение должно быть комбинированным, длительным, этапным, с учетом индивидуальных нарушений иммунного статуса.

Противовирусный препарат ганцикловир характеризуется высокой токсичностью, в том числе способностью подавлять фертильность женщин. Поэтому препарат не используется для лечения женщин, готовящихся к зачатию, при выявлении у них активной ЦМВИ.

Специфический иммуноглобулин (цитотект) используют для лечения взрослых с цитомегаловирусной болезнью, женщин до зачатия и в период беременности с активной ЦМВИ, детей с врожденной и приобретенной ЦМВИ.

Препарат интерферона применяют для лечения детей и взрослых с ЦМВ-болезнью.

Беременным назначают интерферон с определенного срока беременности в необходимых дозах (виферон-1, виферон-2). Терапия с помощью иммуномодуляторов должна быть комбинированной и продолжительной для достижения стойкого терапевтического эффекта, полной иммунореабилитации пациентов.

Профилактика врожденной инфекции

- тестирование женщин до зачатия и в период беременности с целью выявления ЦМВИ и определения ее формы (первичной, персистирующей, реактивированной). В связи с широким распространением ЦМВИ в первую очередь исследуют женщин с отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание, спонтанный аборт, мертворождаемость, врожденная ЦМВИ);
- лечение женщин с активной ЦМВИ до зачатия и в период беременности;
- прерывание беременности только при комплексном учете данных тяжелого клинического течения ЦМВИ, УЗИ плода и плаценты;
- лабораторное тестирование — выявление маркеров размножения вируса.

КРАСНУХА

Вирус краснухи характеризуется двумя уникальными особенностями:

- высокой проникающей способностью через плаценту,
- выраженным тератогенным эффектом.

Формы краснушной инфекции

Развитие внутриутробной инфекции с проявлением тератогенного действия вируса возможно при следующих формах краснушной инфекции:

- А) естественной инфекции, вызванной (диким) вирусом;
- первичной краснушной инфекции (у серонегативных женщин);
 - реинфекции — повторным заражением после перенесенной естественной инфекции;
 - при развитии краснушной инфекции у привитых;
- Б) вакцинальном процессе, вызванном аттенуированным штаммом вируса при случайной вакцинации беременной живой краснушной вакциной.

Первичная краснушная инфекция

Инфицирование беременных женщин вирусом краснухи происходит воздушно-капельным путем. Риск заражения беременных такой же, как и у небеременных женщин. Беременные болеют не чаще, чем небеременные женщины. Уровень серонегативных восприимчивых женщин детородного возраста варьирует в разных регионах страны достаточно широко (от нескольких процентов до 30%).

Актуальность краснушной инфекции для перинатальной патологии в современной России обусловлена следующими факторами:

- сокращением мест в детских дошкольных учреждениях;
- снижением удельного веса девочек, переболевших краснухой;
- увеличением количества серонегативных восприимчивых женщин детородного возраста;
- недостаточным охватом девочек вакцинацией против краснухи;

- увеличением количества беременных женщин, которые переносят краснушную инфекцию (бессимптомную либо манифестную);
- увеличением риска развития синдрома врожденной краснухи (СВК).

Краснуха — антропонозная инфекция: заражение происходит только от инфицированного человека.

Источники инфекции:

- А) дети:
- 1) с приобретенной (манифестной, стертой, бессимптомной) инфекцией в течение 4 недель (одну неделю до появления сыпи и до 3 недель после исчезновения сыпи);
 - 2) с врожденной краснушной манифестной инфекцией в течение до 12–18 месяцев;
 - 3) с врожденной субклинической инфекцией в течение до 12 месяцев.
- Б) взрослые с приобретенной манифестной или субклинической инфекцией в течение до 4 недель.

Механизмы заражения:

Беременной — воздушно-капельным путем (вирус определяется у больных краснухой и у лиц, переносящих бессимптомную краснушную инфекцию в носоглоточной слизи в течение 7 дней до развития высыпаний и до 3 недель после исчезновения сыпи);

Плода — трансплацентарным путем в период вирусемии у беременной (в течение 7 дней до появления сыпи и в период высыпаний).

Инкубационный период приобретенной постнатальной инфекции: 14–21 день.

Клиника инфекции у детей

Осложнения

Регистрируют розеолезную сыпь на разгибательных поверхностях конечностей, спине, ягодицах (отсутствует на ладонях, подошвах), Продолжительность периода высыпаний до 3 дней. Регистрируют лихорадку (39°C), лимфаденопатию (чаще заднешейных лимфатических узлов), энантему (высыпания на слизистой мягкого неба), слабовыраженные катаральные явления, артропатии, изменения со стороны крови (лейкопения, лимфоци-

тоз, плазмоцитоз, тромбоцитопения). Продолжительность болезни 3–5 дней.

Бессимптомное течение болезни регистрируют в 50–66% случаев.

Осложнения при тяжелом течении инфекции: тромбоцитопеническая пурпура, менингоэнцефалит, невриты, катаральный гнойный бронхит, очаговая пневмония, гепатит. В редких случаях регистрируют летальный исход.

Клиника инфекции у взрослых

Доля взрослых, болеющих краснухой, составляет около 10% от общего количества больных. Риск инфицирования серонегативных беременных составляет 15–18%. У взрослых (в том числе у беременных) инфекция может сопровождаться артропатией голеностопных и коленных суставов. Другие симптомы: недомогание, озноб, разбитость, миалгии, конъюнктивит, насморк, болезненность лимфатических узлов, лихорадка, сыпь, парестезии, боли в яичках у мужчин. В большинстве случаев (60–70%) краснушная инфекция протекает бессимптомно.

Лабораторная диагностика краснухи

Материал для исследования: кровь, носоглоточная слизь, смывы, моча, ликвор, отделяемое с конъюнктивы.

Методы лабораторной диагностики.

Вирусологический метод:

- выделение вируса в чувствительных клеточных структурах;
- молекулярно-биологический метод: определение РНК вируса в ПЦР;
- серологические методы: выявление М-антител при первичной инфекции в течение 1–2 месяцев (отсутствуют при реинфекции);
- выявление низкоавидных G-антител до 25 дня при первичной инфекции (отсутствуют при реинфекции);
- выявление сероконверсии (серопозитивации) или достоверного прироста G-антител (4-кратного и более) при исследовании парных сывороток, полученных с интервалом 3–4 недели (при отрицательной 2-ой сыворотке получают 3 сыворотку через 2 недели после 2-ой сыворотки).

Клиника врожденной краснухи

Ежегодно в России регистрируют до 1000 детей с синдромом врожденной краснухи. Частота синдрома врожденной краснухи возросла более чем в 2 раза за последние 20 лет. Удельный вес СВК составляет около 10% от общего количества детей с врожденными аномалиями. В первом триместре беременности частота внутриутробной инфекции достигает 90%, СВК — 60%.

Клиническая картина СВК характеризуется триадой Грегга:

- поражением зрительного анализатора (катаракта, помутнение роговицы, врожденная глаукома, хориоретинит, микрофтальмия, миопия, ретинопатия, недоразвитость век, стеноз слезного канала);
- патологией слухового анализатора (глухота, дефект кортиева органа, стеноз евстахиева прохода);
- нарушениями формирования сердечно-сосудистой системы (незаращение баталова протока, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз легочной артерии, эндокардит, стеноз, коарктация аорты).

Внутриутробная краснушная инфекция сопровождается вирусемией, протекает как генерализованный системный процесс с полиорганными поражениями. Регистрируют также поражения центральной нервной системы (гидроцефалию, микроцефалию, повышению внутричерепного давления, нарушение функций конечностей — гипо- и гиперкинезы, отставание в умственном развитии), органов брюшной полости (гепатит, гепатоспленомегалия), поражения органов мочеполовой, пищеварительной, костной и других систем. Сочетанные аномалии регистрируют в 66% случаев. При тяжелом течении внутриутробной инфекции, несовместимой с жизнью плода, регистрируют спонтанные аборт (10–40%), мертворождаемость (20%). Летальный исход новорожденных достигает 10–25%.

Лабораторная диагностика врожденной краснухи

Материал для исследования: пуповинная кровь, кровь новорожденного ребенка, глоточная слизь, отделяемое конъюнктивы, моча, ликвор.

Методы лабораторной диагностики: определение М-антител, низкоавидных G-антител в пуповинной крови, крови новорожденного, РНК вируса в ПЦР, выделение вируса из клинических проб новорожденного в течение 6–12 месяцев.

Аntenатальная диагностика краснушной инфекции

Проводят исследования околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, на наличие РНК вируса, пуповинной крови (полученной при кордоцентезе) на М-антитела к вирусу, РНК вируса.

Критерий CDC по диагностике синдрома врожденной краснухи

Основные симптомы: катаракта, глаукома, ретинопатия, поражение сердца, глухота.

Дополнительные симптомы: пурпура, спленомегалия, желтуха, менингоцефалит, микроцефалия, отставание в умственном развитии, поражение конечностей.

Наличие СВК: выявляются основные, дополнительные симптомы, М-антитела, либо два основных симптома (или один основной и один дополнительный) при отсутствии лабораторных данных.

Внутриутробная инфекция без СВК: основные и дополнительные симптомы отсутствуют. Положительный результат выделения вируса (определение РНК вируса) в клинических пробах, М-антител в крови ребенка.

Внутриутробная инфекция отсутствует: снижение титров G-антител на 50% каждый месяц и их исчезновение в возрасте ребенка старше 12 месяцев.

Лечение

Средств лечения беременных с краснушной инфекцией, предупреждающих внутриутробное инфицирование плода, не существует.

Введение иммуноглобулина, содержащего антитела к вирусу, купирует клинические симптомы у беременных, но не предупреждает внутриутробное инфицирование плода. Тем не менее, при отказе женщины с краснушной инфекцией в первом триместре от прерывания беременности введение иммуноглобулина может быть рекомендовано.

Профилактика

Единственной мерой предупреждения развития краснухи у женщин детородного возраста (и, следовательно, профилактики

СВК) является их вакцинация до зачатия. Вакцинальный процесс после введения живой краснушной вакцины длится несколько недель, после чего происходит элиминация вакцинного штамма из организма привитых женщин. В связи с указанной особенностью патогенеза вакцинального процесса и возможной тератогенностью вакцинного вируса обязательно исключение зачатия в течение 3 месяцев после вакцинации.

В России лицензировано несколько вакцин: 2 моновакцины и тривакцина (против краснухи, кори, паротита).

Показания к вакцинации: серонегативность женщины, серопозитивные женщины с титром противовирусных антител менее 15 МЕ/мл.

Противопоказания: беременность, ОРЗ, злокачественные опухоли, вторичные иммунодефициты, применение иммунодепрессантов.

Реинфекция

Иммунитет после перенесенной естественной инфекции в ряде случаев не является пожизненным (при иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях). Возможны повторные случаи краснушной инфекции у перенесших ранее инфекцию (реинфекция). Частота реинфекции колеблется от 3 до 10%. Особенностью повторных случаев краснушной инфекции является более легкое течение, частое развитие бессимптомных форм. Это обусловлено наличием в крови противовирусных антител, а также бустер-эффектом при повторной стимуляции иммунной системы вирусным антигеном.

Диагностическое значение имеют данные эпиданамнеза (контакт с больным краснухой) и лабораторное тестирование (повышенные титры G-антител при отсутствии маркеров первичной инфекции: М-антител, низкоавидных G-антител).

Краснуха у привитых

Постпрививочный иммунитет не обеспечивает пожизненную защиту всех вакцинированных. У части привитых при снижении титра противовирусных антител ниже 15 МЕ/мл возможна повторная инфекция. Частота развития краснушной инфекции у женщин, ранее привитых против краснухи, составляет 14–18%.

Вирус	Механизм заражения женщин	Инфицирование женщин		Инфицирование плода		Патология плода/новорожденного
		До зачатия	В период беременности	Анте-натально	Интра-натально	
Папиллома-вирусы	Сексуальные контакты	+	+	редко	+	ювенильный папилломатоз гортани
Ареनावирус ЛХМ	Воздушно-пылевой, алиментарный	-	+	+	-	гидроцефалия
Парвовирус В-19	Алиментарный, воздушно-капельный, контактный	-	+	+	-	анемия, сердечная недостаточность, асцит
Энтеровирусы Коксаки В	Алиментарный, воздушно-капельный	+	+	+	-	миокардит

Вакцинальный процесс у беременных

Анализ более 1200 случаев случайного введения вакцины беременным показал, что частота внутриутробного инфицирования плода составляет около 9%. Синдром врожденной краснухи не был зарегистрирован ни в одном случае. Тем не менее, в связи с возможным тератогенным эффектом живого вакцинного штамма вируса краснухи беременность является противопоказанием для вакцинации. В то же время случайная вакцинация беременных не является показанием к прерыванию беременности.

Меры профилактики синдрома врожденной краснухи

Прерывание беременности при лабораторном подтверждении диагноза как манифестной, так и бессимптомной краснушной инфекции у беременных в первом триместре.

Тестирование женщин, готовящихся к материнству, на наличие антител в крови к вирусу краснухи и определение их концентрации.

Вакцинация серонегативных, а также серопозитивных женщин с концентрацией противокраснушных антител ниже защитного уровня (менее 15 МЕ/мл) и обязательно исключение зачатия в течение 3 месяцев после введения вакцины.

При случайном введении вакцины беременным женщинам прерывание беременности не рекомендуется.

«Парэнт»-вирусные инфекции

Дополнительно к указанным вирусным инфекциям нами предлагается по клиническим и эпидпоказаниям исследование беременных на группу инфекций, этиологически связанных с вирусами, объединенными в группу, условно обозначаемую «парэнт»-вирусы.

Расшифровка аббревиатуры «парэнт»:

П — папилломавирусы;

Ар — аренавирусы;

Пар — парвовирус;

Энт — энтеровирусы.

Основные данные по этой группе вирусов суммированы в таблице.

Исследование на инфекции, вызванные «парэнт»-вирусами, является не альтернативным группе TORCH-инфекций, а дополнительным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринский И.Ф., Шубуладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.И. Герпес (этиология, диагностика, лечение). — М., 1986, 206 с.
2. Баринский И.Ф., Шубуладзе А.К., Каспаров А.К., Гребенюк В.И. Герпес: этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. 272 с.
3. Баткаев Э.А., Кицак В.Я. Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых. Учебное пособие. — М., РМАПО, 2001.
4. Бочаров А.Ф., Кицак В.Я., Бочаров Е.Ф., Трухачев А.А. Вирус простого герпеса. — Новосибирск. 1982. 322 с.
5. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекций / Российские медицинские вести. — 1997. — № 2. — С. 35–38.
6. Кицак В.Я. Герпетическая и цитомегаловирусная инфекция: роль в патологии плода и новорожденных, развитие, микст-инфекции и вопросы лабораторной диагностики / Успехи теоретической и клинической медицины. 1995, с. 58–61.
7. Кицак В.Я. Роль вирусных инфекций в патологии беременных, плода и новорожденных и механизмы реализации / Вестник последилового медицинского образования. 1997, № 1, с. 44–47.
8. Кицак В.Я. Пути повышения эффективности противорецидивной терапии больных герпетической инфекцией / Успехи теоретической и клинической медицины. 1999, вып. 3, с. 240–243.
9. Кицак В.Я. «Парэнт»-вирусы: роль в перинатальной патологии / Успехи теоретической и клинической медицины. 2001, вып. 4, с. 354–356.
10. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): Руководство для врачей. — М.: Посад, 1999. — С. 56.
11. Краснуха. Синдром врожденной краснухи. (Информационный сборник). — Москва, Санкт-Петербург, 1997. 64 с.
12. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты). — М.: Медицина, 1987. — 160 с.
13. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия / Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7–13.
14. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П. и др. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей / Рос-

- сийский вестник перинатологии и педиатрии. — 1994. — Т. 39. № 3, — С. 16–18.
15. Хахалин Л.Н. ВВЗ- и ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных / Неизвестная инфекция: герпес. — Смоленск: Фармаграфикс, 1997. — С. 93–99.
 16. Чаплыгина Н.М., Кицак В.Я. Рос. / Вестн. Перинатологии и педиатрии. — 1996, — С. 31–34.
 17. Щербо С.Н. Роль метода полимеразной цепной реакции в диагностике внутриутробных инфекций / Перинатология сегодня. — 1997. — № 3. — С. 9–12.
 18. Britt W.J. Human cytomegalovirus infection during pregnancy. Herpes; 1996; 3(2): 37–43.
 19. Britt W.J. Cytomegalovirus. New-York: Raven Press, 1996: 2493–2523.
 20. Jones C.A., Isaacs D. Predicting the outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr Child Health; 1995; 31: 70–71.

ИНФОРМАЦИЯ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1
тел.: (095) 252-09-01, 254-46-42
Кафедра медицинской вирусологии
125445, Москва, ул. Беломорская, 19
тел.: (095) 455-90-96, тел./факс: (095) 455-90-95

Кафедра медицинской вирусологии проводит хозрасчетные выездные циклы по заявкам органов здравоохранения для врачей лабораторного (врачей-вирусологов, врачей-лаборантов) и клинического (акушеров-гинекологов, дермато-венерологов, неонатологов, педиатров, инфекционистов и эпидемиологов) профилей.

Для зачисления на цикл необходимо ходатайство-заявление с места работы. Заявление врача следует направлять на кафедру по адресу:

125445, Москва, ул. Беломорская, 19
Кафедра медицинской вирусологии РМАПО
на имя заведующего кафедрой Кицака Василия Яковлевича.
Справки по телефону: (095) 455-90-96.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений:	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Современная классификация вирусов	5
Вирусные болезни человека	6
Содержание вирусов в клинических пробах	8
Вирусы, передаваемые при сексуальных контактах	8
Особенности вирусных инфекций	9
Вирусные инфекции и перинатальная патология	15
ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ	22
Вирусы герпеса, патогенные для человека	22
Онкогенные потенции герпесвирусов	22
Особенности герпетической инфекции	22
Эпидемиология герпетической инфекции	27
Этиология герпетической инфекции	28
Альфа-, бетта- и гамма-промоторы и гены	30
Прямое и не прямое онкогенное влияние герпетической инфекции	35
Патогенез герпетической инфекции	37
Иммунитет	40
Иммунодепрессивное действие герпетической инфекции	41
Интерферонодефицит при герпетической инфекции	42
Сенсибилизация организма при герпетической инфекции	42
Первичная герпетическая инфекция	43
Реактивация латентной инфекции	44
Провоцирующие факторы	44
Патология и патоморфология герпеса	45
Стадии и формы герпетической инфекции	45
Смешанные герпесвирусные инфекции	46
Клиника	47
Дифференциальная диагностика генитального герпеса	49
Лабораторная диагностика генитального герпеса	49
Лечение больных урогенитальным герпесом	52
Герпес и беременность	54
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	59
Введение	59
Распространение цитомегаловирусной инфекции	59
Патогенез ЦМВИ	59
Патологические процессы при ЦМВИ	60

Патогенетические формы цитомегаловирусной инфекции61
Иммунитет при ЦМВИ62
Клиника приобретенной ЦМВИ63
Клиническое проявление ЦМВИ у детей63
Клинические проявления ЦМВИ у взрослых63
Клинические проявления ЦМВИ у больных СПИД и при трансплантации органов63
Роль ЦМВИ в перинатальной патологии63
Клинические проявления врожденной ЦМВИ64
Лабораторная диагностика приобретенной ЦМВИ66
Диагностика цитомегаловирусной болезни67
Лабораторные критерии неблагоприятного течения ЦМВИ67
Лабораторная диагностика врожденной ЦМВИ67
Аntenатальная внутриутробная диагностика ЦМВИ68
Лечение68
Профилактика врожденной инфекции69
КРАСНУХА70
Формы краснушной инфекции70
Первичная краснушная инфекция70
Клиника инфекции у детей71
Клиника инфекции у взрослых72
Лабораторная диагностика краснухи72
Клиника врожденной краснухи73
Лабораторная диагностика врожденной краснухи73
Аntenатальная диагностика краснушной инфекции74
Критерий CDC по диагностике синдрома врожденной краснухи74
Лечение74
Профилактика74
Реинфекция75
Краснуха у привитых75
Вакцинальный процесс у беременных76
Меры профилактики синдрома врожденной краснухи76
«Парэнт»-вирусные инфекции76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ79
ИНФОРМАЦИЯ81