

Особенности иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций во время беременности (обзор литературы)

Т.Н.Савченко, М.И.Агаева, И.А.Дергачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Представленный обзор литературы посвящен актуальной в настоящее время проблеме влияния герпесвирусной инфекции на течение беременности. Распространение герпесвирусной инфекции носит глобальный характер, вирусом герпеса инфицированы свыше 90% человек. Герпетическая инфекция характеризуется многообразием клинических форм с преобладанием атипичных вариантов течения инфекционного процесса. Наибольшую опасность инфицированность герпесвирусами представляет во время беременности, поскольку может быть причиной невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода, врожденных пороков развития, а также различной патологии беременности. *Ключевые слова:* герпетическая инфекция, беременность, иммунитет

Features of Immunopathogenesis of Herpesvirus Infections in Pregnancy: a Literature Review

T.N.Savchenko, M.I.Agaeva, I.A.Dergacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

The presented review of literature is devoted to the actual problem of the influence of herpes infection on pregnancy. The spread of herpesvirus infection is global in nature. Over 90% of people are infected with the herpes virus. Herpes infection is characterized by a variety of clinical forms with a predominance of atypical variants of the infectious process. The greatest risk of being infected with herpes viruses is during pregnancy because it can be a cause of miscarriage, intrauterine fetal infection, congenital malformations, as well as various pathologies of pregnancy. *Key words:* herpes infection, pregnancy, immunity

Вирусы семейства *Herpesviridae* широко распространены в природе. В настоящее время известно 80 антигенных серотипов данного семейства, 8 из них выявлены у человека: вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1, 2); вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО); цитомегаловирус (ЦМВ); вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ); вирусы герпеса человека 6, 7, 8 типов (ВГЧ 6, 7, 8). Все герпесвирусы (ГВ) являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, способу репродукции в инфицированных клетках, размерам вириона, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую формы инфекции у человека.

По решению комитета экспертов по таксономии в настоящее время разработана и принята современная классификация ГВ, предусматривающая деление данного семейства на три подсемейства — α , β , γ [1]. Для α -герпесвирусов (*Alphaherpesvirinae*) характерны короткий цикл репродукции с цитопатическим эф-

фектом в клетках инфицированных культур и патогенность для большинства хозяев. Обычно эти возбудители персистируют в центральной нервной системе, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически рецидивирующее заболевание. К данному подсемейству относят ВПГ 1 и 2 типа и ВВО [1]. β -герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации, вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и в других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных и взрослых при иммунодефицитных состояниях. К подсемейству *Betaherpesvirinae* принадлежат ЦМВ и ВГЧ 6, 7 типов (их ассоциируют с внезапной экзантемой у детей и взрослых и синдромом хронической усталости) [1, 2]. Для γ -герпесвирусов (*Gammapherpesvirinae*) характерен тропизм к В- и Т-лимфоцитам, данные вирусы обладают онкогенной активностью. К ним относят ВЭБ — возбудитель инфекционного мононуклеоза и ВГЧ 8 типа, ассоциированный с саркомой Капоши [1, 2].

Инфицированность ГВ крайне высока, по данным литературы, свыше 90% населения в человеческой популяции инфицированы одним или несколькими вирусами герпеса [1]. Источниками инфекции служат больные манифестными (стертыми и типичными) и бессимптомными формами болез-

Для корреспонденции:

Агаева Мадина Ильясовна, клинический аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129128, Москва, Малахитовая ул., 16

Телефон: (499) 181-1612

E-mail: Madlen1690@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

ни, а также вирусоносители. Основные механизмы передачи ГВ — аэрозольный и контактный. Аэрозольный механизм реализуется посредством воздушно-капельного и воздушно-пылевого путей, наиболее заразителен для ВВО и ВЭБ. При контактном механизме передачи герпесвирусная инфекция (ГВИ) передается энтеральным, парентеральным, вертикальным, интранатальным и постнатальным путями. Контактный механизм является основным в распространении герпетической инфекции (ГИ). Восприимчивость человека к ГИ очень высока, ГВ пантропны и способны поражать практически все органы и системы человека, вызывая острую, латентную и хроническую формы инфекции [3].

Клинические формы инфекционных процессов, вызываемых ГВ, многообразны и зависят от множества факторов, в том числе от длительности присутствия вируса в организме и реактивности иммунной системы человека. В связи с этим выделяют острую (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов); инapparантную или бессимптомную форму, с непродолжительным присутствием возбудителя в организме; латентную (длительная бессимптомная персистенция вируса в организме, при которой нарушается полный цикл вирусной репродукции, и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур) и хроническую (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени) формы с длительной персистенцией вируса в организме [1, 2].

Выделяют также медленную (прогредиентную) форму, характеризующуюся длительным инкубационным периодом с последующим медленным прогредиентным течением, развитием тяжелых клинических симптомов и смертью больного [1, 3].

В жизненном цикле ГВ выделяют две фазы — литическую и латентную. В литической фазе гликопротеины, представленные на поверхности вириона, взаимодействуют с молекулами рецепторов клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембраны происходит высвобождение тегумента в цитоплазму. При этом вирусные белки подавляют трансляцию клеточных белков и иницируют транскрипцию вирусных генов, а вирусная ДНК (вДНК), проникая в ядро, образует плазмиду, способную к самостоятельной репликации. Литические формы вирусной репродукции характерны для острых (первичных) форм инфекции и реактивации хронической ГВИ [4, 5].

Литическая и латентная фазы вирусного цикла связаны между собой, одна форма вирусной репродукции может переходить в другую. Механизмы данного перехода остаются неясными. Однако известно, что в развитии латентного состояния большая роль принадлежит α -белку ICP, кодируемому α -генами вДНК, и состоянию иммунной системы макроорганизма [5, 6]. Механизмы активации латентной инфекции также не ясны. Для объяснения данного явления существуют две гипотезы — статическая и динамическая. Согласно статической теории ГВ находятся в организме в непродуктивном состоянии, и репликация вируса активируется под влиянием «пускового фактора». Предположительно, этому способствует восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля. Динамическая теория подразумевает постоянную репликацию вируса с образованием микрофокусов инфекции, сдерживаемых механизмами защиты [6].

Диагностические маркеры литических форм ГВИ: обнаружение вДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР),

выделение вируса герпеса в чувствительных клеточных культурах, обнаружение иммуноглобулинов М (IgM) на фоне низкого титра низкоавидных IgG при первичном инфицировании и обнаружение IgM на фоне высоких титров высокоавидных IgG при реактивации латентной инфекции [1, 3].

Активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Реализация основных механизмов противовирусной защиты происходит за счет факторов врожденного иммунитета. Система врожденного иммунитета — первая линия защиты организма при первичном инфицировании ГВ, реактивации хронических и латентных форм ГВИ. Механизм врожденного противовирусного иммунитета состоит из двух фаз: раннего неспецифического и специфического иммунного воздействия.

Ранний неспецифический эффект включает миграцию фагоцитов, моноцитов и других иммунокомпетентных клеток, выполняющих поглощение вирусов и препятствующих их диссеминации. На этом этапе вирус атакуют компоненты комплемента и противомикробные пептиды. Далее, в ранней фазе врожденного иммунного ответа эпителиальные и дендритные клетки начинают продукцию интерферонов 1 типа (IFN α/β) [7, 8]. Активация системы интерферона приводит к 1000-кратному снижению концентрации возбудителя в организме, увеличивает продукцию молекул МНС (главного комплекса гистосовместимости) I и II класса, тем самым потенцируя активацию клеточного и гуморального иммунитета [7, 9]. Затем наступает фаза специфического воздействия, осуществляемая клетками-эффекторами: нейтрофилами, макрофагами, NK-клетками и цитотоксическими лимфоцитами. Нейтрофилы секретируют фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и противомикробные пептиды, поглощающие поврежденные клетки и препятствующие вирусной репликации. Макрофаги экспрессируют на своей поверхности Toll-подобные рецепторы (TLR); в организме обнаружено 11 типов TLR, к вирусным агентам специфичны TLR3, TLR7, TLR9 [10].

Активация TLR стимулирует клетки макрофагально-моноцитарного ряда, вызывая развитие ранних цитокиновых реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа. К ранним цитокиновым реакциям относят синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, а также ФНО- α , IFN 1 типа и IFN 2 типа (IFN γ), продуцируемого NK-клетками [11, 12].

Система интерферонов осуществляет не только функции первой линии защиты, но и участвует в дальнейшем уничтожении чужеродных объектов [13, 14]. Следует отметить, что ГВ способны уклоняться от факторов иммунной защиты, в том числе для них характерно выраженное подавление интерфероногенеза. По данным проведенных исследований по оценке интерферонового, цитокинового и иммунного статуса, было показано, что у пациентов с ГВИ были снижены показатели IFN 1 и 2 типа на фоне высоких титров специфических иммуноглобулинов, а оценка цитокинового статуса выявила активацию генов ИЛ-2, ИЛ-8 ИЛ-10, IFN α , γ [13]. У больных герпесом также отмечена сниженная активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3 $^+$ и CD4 $^+$ клеток), нейтрофилов и повышено количество иммунных комплексов. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невоз-

можной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса [12, 13].

Наибольшую опасность литические формы ГВИ представляют во время беременности. Доказано, что наличие ГВИ у женщины существенно увеличивает риск прерывания беременности, до 30% спонтанных аборт на ранних и до 50% — на поздних сроках гестации являются следствием воздействия ГВИ [14]. ГВИ имеет большое значение в развитии привычного невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода и врожденных пороков развития [14, 15].

Однако в последнее время все больший интерес у специалистов из различных областей практического здравоохранения и медицинской науки вызывает проблема бессимптомной активации латентных инфекций, наиболее опасно данное состояние в период беременности. Известно, что среди беременных преобладают атипичные формы течения вирусной инфекции, для которых характерно выделение вируса при отсутствии клинически выраженных симптомов [3]. Хронические формы ГВИ редко приводят к порокам развития плода по сравнению с острыми (первичными) формами течения инфекции, но частота патологии беременности (невынашивание, плацентарная недостаточность) коррелирует с таковой при острых формах ГВИ [16].

Период беременности наиболее уязвим для развития активных форм ГВИ из-за изменений иммунной системы матери. Во время беременности происходит супрессорная перестройка иммунной системы, направленная на развитие и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. При этом формируется переключение иммунного ответа с Т-хелперов 1 типа (Th1) на Т-хелперы 2 и 3 типа (Th2, Th3), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) [14, 16]. Доказано, что при беременности усиливается синтез белков семейства ТФР, способных блокировать провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-2 и IFN γ , выделяемые клетками Th1 [17]. Во время беременности также отмечено снижение Th0. Установлено, что образование Th2 происходит из Th0 под действием ИЛ-4, ИЛ-10 и гранулоцитарного фактора, эти цитокины могут синтезироваться клетками трофобласта, что обеспечивает формирование Th2 непосредственно в зоне беременности [15, 17]. Th2-потенцирующим действием обладает также прогестерон. Вместе с тем известно, что ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и другие являются Th2-цитокинами и стимулируют синтез человеческого хорионического гонадотропина, который, в свою очередь, активизирует синтез и секрецию прогестерона и эстрогенов [15, 17].

С прогрессированием беременности в периферической крови уменьшается количество NK-клеток, Т- и В-лимфоцитов, при высоком уровне неактивных моноцитов и нейтрофилов. Накопление нейтрофилов и клеток макрофагально-моноцитарного ряда в периферической крови беременных служит, с одной стороны, фактором защитного потенциала материнского организма на фоне развивающейся иммуносупрессии, а с другой — представляет потенциальную опасность для плода в случае активации.

Гестационная иммуносупрессия является приобретенным функциональным состоянием иммунной системы, при котором значительно снижен ответ на слабые раздражители, но сохранен высокий уровень реактивности на сильные [18].

Развитие острой ГВИ во время беременности способствует реализации иммунного ответа по Th1-типу, изменению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, активации NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов, в результате чего эмбриотоксический эффект Th1 превалирует над эмбриопротекторным действием Th2, цитокины Th1-пути вызывают апоптоз клеток трофобласта путем ингибирующего действия цитокинов ФНО- α и IFN γ на продукцию ростовых факторов [19]. Кроме того, они усиливают выработку прокоагулянтов, что способствует ускоренному превращению протромбина в тромбин. Это вызывает активацию коагуляционных механизмов и образование тромбов в сосудах трофобласта [20]. Повышенное количество Th1 цитокинов, в частности ФНО- α , способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, что вызывает сокращения матки и способствует самопроизвольному аборту [20].

В литературе представлено множество данных об опасности литических форм инфекции в период беременности. Однако важно отметить, что эмбриотоксическими эффектами могут обладать любые естественные антитела, синтезируемые организмом беременной женщины, кроме IgA и IgM. Поскольку лишь IgG способны проникать через плацентарный барьер, то потенциальную угрозу во время беременности представляют и латентные формы вирусной инфекции [20]. Таким образом, при развитии острой или наличии хронической вирусной инфекции в организме беременной женщины происходит активация как местного, так и общего цитотоксического иммунитета. Повышенный синтез повреждающих цитокинов и снижение синтеза ростовых факторов способствуют неправильной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности.

Для ГВ характерно непосредственное эмбриотоксическое воздействие на эмбрион, вызываемое повреждением трофобласта и эндотелия сосудов путем усиления выработки ИЛ-8 и протромбиназы [21]. Так, в работе N.Kapranos и D.Kontronias показано, что экспрессия большого количества сверххраненного белка ВПГ VP16 нарушает переход двухклеточного эмбриона в четырехклеточный [22]. В опытах *in vitro* и *ex vivo* также установлено, что плацента чувствительна к заражению ГВ. ГВИ цитотрофобластов может препятствовать прикреплению плаценты к стенкам матки и вызывать потерю беременности в ранние сроки [23].

На основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы можно определить следующий алгоритм ведения беременности, отягощенной наличием ГВИ. В качестве скрининговых методов диагностики рекомендуется использовать ПЦР, иммуноферментный анализ и реакцию иммунной флюоресценции. Культуральный метод во время беременности при указании на наличие ГВИ в анамнезе применять не нужно [24]. Рекомендовано динамическое проведение ПЦР-диагностики и иммуноферментного анализа в период беременности обоим половым партнерам с целью выявления бессимптомной активации ГВИ и определения дискордантных пар. При выявлении дискордантной пары либо при наличии у партнера часто рецидивирующей активной инфекции рекомендовано соблюдение безопасности полового акта (использование презервативов) или непрерывная супрессивная терапия партнеру в течение всего периода беременности [24]. В сроки гестации 38–39 нед необходимо проведение ПЦР-диагностики соскобного материала из цервикаль-

ного канала, особенно для пациентов с генитальным герпесом в анамнезе, для определения необходимости противовирусной терапии и выбора метода родоразрешения.

Лечение ГВИ во время беременности требует комплексного подхода, который включает этиотропную, патогенетическую, иммуномодулирующую, симптоматическую терапию и др. Во время беременности крайне редко проводят этиотропную терапию, так как ни один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности. Патогенетическая терапия включает прием антиоксидантных, витаминных, гормональных, иммуномодулирующих, гепато- и ангиопротекторных препаратов. Отдельным звеном патогенетической терапии является прием иммунокорректирующих препаратов. Применение препаратов нормального Ig человека (25 мл внутривенно через день, 3 раза) и специфического противогерпетического Ig (3 мл внутримышечно 2 раза в неделю, 6 раз) курсами во время беременности дает положительный эффект на течение ГИ.

Ряд авторов считают обоснованным введение препаратов IgG при первичном инфицировании или активации ГВИ во время беременности, объясняя это его способностью к повышению адаптивно-приспособительных возможностей организма и частичной нейтрализацией цитопатогенности вируса [25]. При острых формах вирусной инфекции отмечают повышение содержания сывороточного IFN на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных форм IFN, в этом случае показана терапия препаратами IFN (виферон, реферон, кипферон и т.д.). В период реконвалесценции проводят терапию индукторами IFN (изопринозин, циклоферон), однако прием индукторов IFN во время беременности ограничен и может применяться лишь на этапе прегравидарной подготовки [26].

Синтез провоспалительных цитокинов, возрастающий при развитии иммунного ответа, приводит к активации протромбиназы, что повышает свертываемость крови, в связи с чем оправдан прием ангиопротекторных препаратов. Необходима также гормональная терапия препаратами прогестерона, за счет его способности снижать уровень провоспалительных цитокинов [25, 26].

Широкая распространенность герпесвирусов, большое количество атипичных и бессимптомных форм течения инфекционного процесса, тяжесть последствий инфицирования в период беременности обосновывают необходимость тщательной диагностики женщин репродуктивного возраста, проведения прегравидарной подготовки при наличии герпетической инфекции, а также комплексного подхода в лечении герпесвирусной инфекции в период гестации.

Литература

- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит, 2013. С.51–198.
- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекоменд. для врачей. СПб., 2006. С.21–43.
- Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Леч. врач. 2004. №5. С.5–9.
- Исаков В.А., Кноринг Г.Ю., Стерин И.Ю. и др. Иммунопатогенез и терапия простого герпеса: Рекоменд. для врачей. СПб., 2008. 88 с.
- Лавров В.Ф., Кузин С.Н. Механизмы формирования иммунологической памяти и вакцинация // Эпидемиол. и вакцинопрофил. 2004. №4. С.39–41.

- Ершов Ф.И. Система интерферонов в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 239 с.
- Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C. et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines // Annu Rev Immunol. 1999. V.17. P.189–220.
- Carville A., Mansfield K.G. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses // Comp Med. 2008. V.58 (1). P.57–67.
- Рабсон А., Ройт А., Делвейз П. Основы медицинской иммунологии / Пер. с англ. М.: Мир, 2006. 320 с.
- Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М. и др. Сравнительная оценка показателей интерферонового, иммунного и цитокинового статуса при комплексном исследовании больных с герпесвирусными инфекциями // Вопр. вирусол. 2011. №6. С.33–36.
- Желязникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина // Вопр. вирусол. 2002. №4. С.6–8.
- Goodbourn S., Didcock L., Randall R.E. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures // J Gen Virol. 2000. V.81. Pt.10. P.2341–2364.
- Бахарева И.В. Роль механизмов врожденного иммунитета в реализации внутриутробной инфекции при беременности высокого инфекционного риска: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 50 с.
- Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М., 2010. С.44–48.
- Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-Х, 2004. 137 с.
- Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003. 224 с.
- Mamedaliev N., Aimbetova A. Immune status parameters significance in pregnancy interruption on type of missed abortion in the first trimester // Med Health Sci J. 2012. V.12. P.25–30.
- Jahromi A.S., Makiani M.J., Farjam M.R. et al. Cytomegalovirus immunity in pregnancy in South of Iran // Am J Infect Dis. 2010. V.6 (1). P.350–361.
- Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 420 с.
- Савченко Т.Н., Новикова Л.И., Дондуп О.Н., Протопопова Л.О. Маркеры острой фазы воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки гестации // Рос. вестн. акуш.-гин. 2008. Т.7. №2. С.13–15.
- Wald A., Zeh J., Selke S. et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons // N Engl J Med. 2000. V.342 (12). P.844–850.
- Kapranos N.C., Kontronias D.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques // In Vivo. 2009. V.23 (5). P.839–842.
- Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection- related to male and/or female infertility factors? // Fertil Steril. 2009. V.91 (1). P.67–82.
- Legoff J., Péré H., Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory // Virol J. 2014. V.11. P.83.
- Батакаев Э.А., Липова Е.В. Лечение генитального герпеса и урогенитального хламидиоза: Учеб. пособие. М., 2000. 23 с.
- Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И. и др. Генитальные вирусные инфекции: Руководство для венерологов. М.: Бинорм, 2009. 207 с.

Информация об авторах:

Савченко Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129128, Москва, Малахитовая ул., 16
Телефон: (499) 181-1612
E-mail: 12111944t@mail.ru

Дергачева Ирина Анатольевна, клинический аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129128, Москва, Малахитовая ул., 16
Телефон: (499) 181-1612
E-mail: Ira_ignatenko@mail.ru