

Характерные особенности течения герпесвирусных инфекций во время беременности

М.И. Агаева¹, З.А. Агаева²

¹АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

madlen1690@mail.ru

Аннотация

Инфицированность герпесвирусами распространена глобально. По данным литературы, свыше 90% населения в человеческой популяции инфицированы одним или несколькими вирусами герпеса. Известно, что литические формы инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ИВЭБ), являются угрожающим фактором по прерыванию беременности, преждевременным родам, а также внутриутробному инфицированию (ВУИ) плода. В структуре ВУИ Эпштейн–Барр-вирусная инфекция занимает значительное место, составляя около 50%, может вызывать различные поражения плода и новорожденного (поражения нервной системы, органов зрения, рецидивирующий хронический гепатит и синдром дыхательных расстройств), может быть причиной развития в дальнейшей жизни ребенка синдрома хронической усталости, длительного субфебрилитета, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. Инфицирование или реактивация ВЭБ во время беременности оказывает влияние не только на течение и исход беременности, но и на психологическое состояние беременной. В литературе описаны частые ассоциации активных форм ИВЭБ с депрессивными симптомами матери в период беременности и в раннем послеродовом периоде, наиболее часто реактивация ВЭБ во время беременности приходится на I, II триместры. Лечение активных форм ИВЭБ требует комплексного подхода, который включает этиотропную, патогенетическую, иммуномодулирующую, симптоматическую терапию. В основном во время беременности проводится патогенетическая, иммунокорректирующая, симптоматическая терапия и крайне редко – этиотропная терапия, так как не один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности.

Ключевые слова: беременность, герпесвирус, вирус Эпштейна–Барр, внутриутробное инфицирование, диагностика.

Для цитирования: Агаева М.И., Агаева З.А. Характерные особенности течения герпесвирусных инфекций во время беременности. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 1: 49–55. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00118

Characteristic features of the course of herpesvirus infections during pregnancy

Madina I. Agaeva¹, Zoya A. Agaeva²

¹Medsi Group of Companies JSC, Moscow, Russia;

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

madlen1690@mail.ru

Abstract

Herpesvirus infections are widespread all over the world. According to literature, more than 90% of human population are infected with one or more herpes viruses. Evidence has been published that the lytic forms of Epstein–Barr virus infection (EBV) are the threatening factor for miscarriage, preterm delivery and intrauterine infection. Epstein–Barr virus infection holds a prominent position in the structure of intrauterine infections (about 50%). It is capable of causing various types of damage in the fetus and neonate (damage to the nervous system and organs of vision, recurrent chronic septicemia, hepatopathy and respiratory distress syndrome), and could cause chronic fatigue syndrome, persistent low grade fever, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly later in the child's life. EBV infection or reactivation during pregnancy affects not only the course and outcome of pregnancy, but also the psychological condition of the pregnant woman. The literature describes the common association of the EBV active forms with maternal depressive symptoms in pregnancy and early postnatal period. EBV reactivation most often occurs in the first or second trimester. Treatment of the EBV active forms requires a comprehensive approach, which includes etiotropic, pathogenetic, immunomodulatory, and symptomatic therapy. Generally, pathogenetic therapy, immunotherapy, and symptomatic therapy are provided during pregnancy. Etiotropic therapy is extremely rare since none of the antiviral drugs are licensed for use in pregnancy.

Key words: pregnancy, herpesvirus, Epstein–Barr virus, intrauterine infection, diagnosis.

For citation: Agaeva M.I., Agaeva Z.A. Characteristic features of the course of herpesvirus infections during pregnancy. Clinical review for general practice. 2022; 1: 49–55. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00118

Вирусы семейства *Herpesviridae* широко распространены в природе. В настоящее время известны 8 антигенных серотипов данного семейства: вирус простого герпеса 1 и 2-го типа (ВПГ 1, 2); ветряной оспы – опоясывающего герпеса (ВПГ 3-го типа); цитомегаловирус (ЦМВ); вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ); вирусы гер-

песа человека 6, 7, 8-го типа (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 разделение данного семейства на три подсемейства – α , β , γ .

*α -Герпесвирусы (*alphaherpesvirinae*)* характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур, патогенны для большинства хозяев. Обычно эти возбудители персистируют в центральной нервной системе, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически рецидивирующее заболевание. К данному подсемейству относятся ВПГ 1, ВПГ 2 и ВПГ 3 [1]. *β -Герпесвирусы (*betaherpesvirinae*)* отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации, вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и в других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных и взрослых при иммунодефицитных состояниях. К подсемейству *betaherpesvirinae* принадлежит ЦМВ и ВГЧ 6, 7-го типов (их ассоциируют с внезапной экзантемой у детей и взрослых и синдромом хронической усталости) [1, 2]. *γ -Герпесвирусы (*gammaherpesvirinae*)* характеризуются тропизмом к В и Т-лимфоцитам, данные вирусы обладают онкогенной активностью, к ним относится ВЭБ – возбудитель инфекционного мононуклеоза и ВГЧ 8-го типа, ассоциированный с саркомой Капоши [1, 2].

Инфицированность ГВ распространена глобально, по данным литературы, свыше 90% населения в человеческой популяции инфицированы одним или несколькими вирусами герпеса [1]. Источниками инфекции являются больные манифестными (стертыми и типичными) и бессимптомными формами болезни, а также вирусоносители. Основные механизмы передачи ГВ: аэрозольный механизм, реализуемый посредством воздушно-капельного и воздушно-пылевого путей, наиболее заразителен данный механизм для ВПГ 3 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. 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 формы, с непродолжительным присутствием возбудителя в организме, латентную (длительная бессимптомная персистенция ГВ в организме, при которой нарушается полный цикл

вирусной репродукции, и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур, известно, что может происходить репродукция зрелого вируса с выделением его во внешнюю среду) и хроническую (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени) формы [1, 2]. Также выделяют медленную (прогредиентную) форму, характеризующуюся длительным инкубационным периодом с последующим медленным прогредиентным течением, развитием тяжелых клинических симптомов и смертью больного [3]. Тяжесть клинических проявлений зависит от количества инфекционного агента и состояния иммунной системы на момент инфицирования. Исход первичной инфицированности ВЭБ является интегративным показателем взаимодействия различных факторов и представляется несколькими вариантами: выздоровление, латентная – бессимптомная персистенция возбудителя или вирусоносительство, при котором происходит периодическое выделение ВЭБ в окружающую среду, представляющее риск для заражения и хроническая рецидивирующая форма, когда персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени.

Вирус Эпштейна–Барр

ВЭБ как и все герпесвирусы является ДНК-содержащим вирусом. Вирус продуцирует короткие цепи не транслируемых мРНК, называемых в литературе EBERs (Epstein–Barr-virus encoded RNAs) EBER1 и EBER2, роль которых до конца не изучена, однако данные нуклеотидные последовательности используются для диагностики латентной инфекции [1, 4]. При инфицировании клеток вирусная ДНК проникает в ядро и замыкается в кольцо, образуя плазмиду со структурами по типу хроматина, способную к самостоятельной репликации, которая происходит в ядре В-клеток человека, однако интеграция ДНК ВЭБ в геном В-лимфоцитов не характерна [1–3]. Вирион ВЭБ имеет округлую форму, окружен оболочкой, содержащей липопротеины клеток хозяина, поэтому не являющихся вирусспецифичными, и вирусные гликопротеины, выполняющие роль рецепторов. При развитии иммунного ответа к вирусным гликопротеинам вырабатываются нейтрализующие антитела, на выявлении которых основана современная серодиагностика ИВЭБ.

В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков, однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции (EA – ранний антиген, включает белки p54 и p138; EBNA – ядерный антиген – белок p72; VCA – капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23, к настоящему времени доказано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются: p18 и p23; LMP – латентный мембранный белок, gp125). Также изучен белок наружной мембраны ВЭБ – gp350(340)/220,

который комплементарен рецептору CD 21 или CR2 В-лимфоцитов, что определяет тропность вируса к данным клеткам. С помощью gp350 происходит адгезия ВЭБ к поверхности В-клеток и начало эндоцитоза [1, 5, 6]. Имеются сведения, подтверждающие важность В-лимфоцитов в жизненном цикле ВЭБ. Так, при исследовании детей с врожденным генетическим заболеванием агаммаглобулинемией Брутона, характеризующимся отсутствием В-лимфоцитов, установлено, что развитие ИВЭБ невозможно [1, 7, 8]. Однако тропизм ВЭБ не ограничивается клетками с наличием рецептора CD 21, доказана тропность ВЭБ к клеткам эпителиального ряда, за счет вирусных белков gp85 и gp110 [8]. Имеется ряд публикаций, описывающих поражения ВЭБ клеток плоского и железистого эпителия, макрофагов, НК-клеток; данные о персистенции ВЭБ в клетках костного мозга, уретры, цервикального канала [1, 9–11]. Репликация вируса может происходить не только в В-клетках, но и в эпителиальных клетках, также известно, что в латентной фазе ВЭБ инфицирует В-клетки, а в продуктивной – эпителиальные клетки [1, 9]. Механизмы взаимодействия ВЭБ с эпителиальными и другими клетками остаются мало изученными. Первичной мишенью ВЭБ являются В-клетки, причем в испытаниях *in vitro* показано, что после инфицирования состояние латентности наступает по умолчанию [1, 11]. Предполагается, что В-лимфоциты транспортируют ВЭБ к другим клеткам. S. Tugisov и соавт. (2007 г.) описывает передачу ВЭБ от В-лимфоцитов сначала CD14 моноцитам подслизистой оболочки или периферической крови, которые затем дифференцируются в макрофаги – клетки Лангерганса, мигрируют в эпителий слизистой оболочки ротовой полости и способствуют распространению и репликации вируса в пределах эпителиального слоя [12].

Обнаружено, что пораженные В-лимфоциты могут экспрессировать различные вирусные белки: EBNA-1, EBNA-2, EBNA – LP (leader protein), LMP-1, LMP-2, BARF-1 и др. [1, 2, 4]. EBNA-1 – толерантный белок функционирует во время наследственной передачи генома при клеточном делении и играет главную роль в immortalization В-клеток, он не вызывает эффективный цитотоксический иммунный ответ и защищает инфицированную клетку от воздействия цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). В литературе имеются сведения о наличии в составе белка EBNA-1 домена с последовательностью аминокислот Gly-Gly-Ala различной длины, которая мешает процессингу и презентации данного белка через главный комплекс гистосовместимости – HLA I и II класса, соответственно CD4 и CD8 Т-лимфоцитам [1, 8, 13]. В отличие от всех представителей семейства герпесвирусов ВЭБ не блокирует экспрессию HLA I класса на поверхности инфицированных клеток, что обеспечивает их защиту от лизиса НК-клетками. Высокая концентрация HLA I класса на трансформированных В-клетках приводит к связыванию ингибирующих KIR-рецепторов (иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток – от Killer

Cell Immunoglobulin-like Receptor) на НК-клетках и ингибирует НК-лизис [1, 13]. Белок EBNA-2 является основным регулятором транскрипционных вирусных и клеточных генов, участвующих в immortalization В-лимфоцитов и способен ослаблять действие интерферонов I типа (IFN I типа) на инфицированные ВЭБ клетки посредством блокады индуцированной интерфероном сигнальной трансдукции [1, 8, 14, 15]. Также в литературе имеются данные о инициации EBNA-2 совместно с EBNA-LP перехода инфицированной клетки из фазы G₀ в G₁. LMP-1 – интегральный мембранный белок, ответственный за индукцию множества клеточных сигнальных каскадов, приводящих к активации NF-κB (ядерный фактор транскрипции, активированных В-лимфоцитов) и N-терминальной киназы. Данный белок обеспечивает интеграцию вируса в клеточную мембрану, имеет большое значение в ВЭБ-индуцированной трансформации В-клеток и действует как активатор клеточных трансмембранных рецепторов семейства TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptors – рецепторы для цитокинов семейства фактора некроза опухоли) [16, 17]. LMP-1 повышает выживаемость инфицированных клеток за счет стимуляции анти-апоптотических генов bcl-2 и a20, продукты которых блокируют сигнальные пути апоптоза [19–21], а также индуцирует экспрессию гена ВЭБ – bcrf-1, который кодирует интерлейкин (ИЛ)-10-подобный белок или вирусный ИЛ-10 [2, 3, 21]. Экспрессируемый ВЭБ белок – BCRF-1 по аминокислотной последовательности совпадает на 70% с цитокином ИЛ-10 и подавляет синтез IFNγ периферическими мононуклеарами [14, 19]. Другой экспрессируемый белок ВЭБ – BARF-1 функционирует как растворимый рецептор к ИЛ-1, который является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазного иммунного ответа организма, связывание ИЛ-1 белками BARF-1 обеспечивает ускользание ВЭБ от иммунного надзора при острой инфекции или ее реактивации.

На основании данных современной молекулярной биологии, возможно выделение двух типов репродукции ВЭБ: латентной и литической. Это два взаимоисключающих состояния в жизненном цикле ВЭБ, для каждого из которых характерно наличие клинико-лабораторных маркеров. Эффективность противовирусной терапии также связана с типом репродукции вируса. Литическая репродукция неизбежно связана с гибелью клеток, за счет действия факторов противовирусного иммунитета, в первую очередь ЦТЛ. Литическая репродукция ВЭБ начинается с экспрессии вирусных генов: BZLF-1 и BRLF-1, активирующих ранние вирусные гены [20]. В состоянии латентной репродукции лишь небольшое число генов, отвечающих за репликацию вирусного генома, остается в активном состоянии. Некоторые из активных генов влияют на различные молекулярно-клеточные каскады, в частности на активность сигналов через фактор транскрипции NF-κB, имеющий особое значение для поддержания латентности. Латентность ВЭБ в зависимости от

экспрессии «ключевых» вирусных белков в иммортализованных В-лимфоцитах разделяется на 3 типа: 1-й тип – наличие EBNA-1 (обнаружен при лимфоме Беркитта); 2-й тип – EBNA-1, LMP-1 и/или LMP2 (обнаружен при назофарингеальной карциноме и ВЭБ-позитивных лимфомах Ходжкина); 3-й тип – наличие EBNA-1, LMP-1, LMP2 и других вирусных белков [1, 14, 17, 22]. Состояние латентности является обратимым, механизмы, приводящие к реактивации транскрипции вирусного генома изучены недостаточно полно.

Особенности иммунопатогенеза ИВЭБ во время беременности

Во время беременности происходит супрессорная перестройка иммунной системы, направленная на развитие и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Важным условием является переключение иммунного ответа с Т-хелперов 1-го типа (Th1), на Т-хелперы 2 и 3-го типа (Th2, Th3), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10 и др. [23]. ИЛ-10 играет ключевую роль в развитии беременности, так как ингибирует продукцию и реализацию трофобласт-деструктивной активности TNF- α . Кроме того TGF- β (трансформирующий фактор роста В), секретируемый клетками децидуальной оболочки матки, блокирует развитие Th-1-опосредованных реакций и одновременно стимулирует дифференцировку ворсин ранней плаценты и цитотрофобластическую инвазию [23, 24].

Для всех инфекционных возбудителей разного вида характерно наличие эволюционно консервативных структур – патоген-ассоциированных молекулярных образцов (PAMPs), благодаря которым инфекционные агенты распознаются как носители чужеродной информации, рецепторы к которым представлены в клетках иммунной системы хозяина и объединены в семейство – образраспознающих частиц (PRRs). Взаимодействие PAMPs и PRRs запускает каскад различных молекулярных реакций, формирующих иммунный ответ. PAMPs, характерные для ВЭБ, представлены: EBERS-нетранслируемыми участками мРНК, дезоксиуридин-трифосфотазой, а также белками наружной мембраны. К PRRs, участвующим в формировании иммунного ответа при ИВЭБ, относятся в основном толл-подобные рецепторы (TLR), представленные на поверхности иммунокомпетентных клеток, наиболее специфичные к ВЭБ TLR3, TLR7, TLR9. 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 ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- α и TNF- β , IFN I типа (IFN α ; β) и IFN II типа (IFN- γ), продуцируемых НК-клетками [22, 25]. ВЭБ активирует клеточный и гуморальный иммунитет, но основная роль в элиминации вируса принадлежит клеточному иммунитету, в особенности CD4 Th, НК-клеткам, ЦТЛ. Иммунный ответ при инфицировании ВЭБ может быть сформирован

из нескольких этапов. На первом этапе иммунного ответа увеличивается активность НК-клеток, синтез IFN I типа – основного противовирусного медиатора врожденного иммунитета, обладающего прямым внутриклеточным противовирусным действием, а также необходимого для дифференцировки Т-лимфоцитов. Ряд авторов отмечают блокирование продукции IFN γ в присутствии IFN α НК-клетками при ИВЭБ, хотя цитотоксичность данных клеток усиливается [25]. Механизмы этого явления изучены не полностью, существует мнение авторов, объясняющих данное негативное взаимоотношение IFN I и II типа изменением в цитоплазме уровня молекул, участвующих в передаче сигналов [26]. При низком уровне продукции IFN γ НК-клетками не происходит выраженной индукции Th1-ответа, но индуцируется ответ ЦТЛ и продолжается стимуляция НК-клеточной цитотоксичности, что является эффективным при противовирусной защите. Также на первом этапе иммунного ответа ВЭБ взаимодействует с секреторным иммуноглобулином А (Ig A), который нарушает начальный этап вирусной адсорбции и способствует элиминации вируса из межклеточного пространства. Уже на первом этапе инфицирования ВЭБ индуцируется выраженный местный противовирусный иммунный ответ, но при значительном количестве инфекционного агента и недостаточности факторов местной защиты возможно дальнейшее развитие инфекционно-воспалительного процесса. Следующий этап иммунного ответа при инфицировании ВЭБ предусматривает: контроль пролиферации ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов, осуществляемый Т-регуляторными лимфоцитами, НК-клетками, неспецифическими ЦТЛ и IFN γ , затем появляются ЦТЛ, рестрицированные по HLA, они распознают антигены на клеточной поверхности В-лимфоцитов в комплексе с молекулами HLA I, разрушают пораженные клетки и продуцируют цитокины [27].

Недостаточно изученными остаются изменения иммунной системы при латентной ИВЭБ и механизмы активации ВЭБ. Известно, что в испытаниях *in vitro* мононуклеары периферической крови серопозитивных (ВЭБ+) пациентов в ответ на стимуляцию вирусом вырабатывают меньше провоспалительных цитокинов и больше противовоспалительных цитокинов, нежели мононуклеары серонегативных пациентов, такая реакция клеток памяти может способствовать модуляции иммунного ответа при реактивации латентной инфекции [28]. Механизмы, приводящие к переходу от литической фазы инфицирования к латентной, остаются не до конца изученными, однако известно, что различные ядерные белки могут вызывать разнообразные варианты иммунного ответа по типу Th1 или Th2. Так EBNA-6, EBNA-3C индуцируют в CD4 Т-лимфоцитах продукцию цитокинов по Th1-типу, тогда как EBNA-1 по Th2-типу. А LMP и EBNA-LP способны подавлять Th1-зависимый иммунный ответ [27], перечисленные особенности течения ИВЭБ создают благоприятные условия для пожизненной персистенции вируса в организме хозяина.

Развитие острой ИВЭБ во время беременности способствует реализации иммунного ответа по Th1 типу, изменению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, активации НК-клеток и ЦТЛ, в результате чего эмбриотоксический эффект Th1 превалирует над эмбриопротектерным действием Th2, что формирует угрожающее состояние по прерыванию беременности. В литературе имеются данные, что литические формы ИВЭБ являются угрожающим фактором по прерыванию беременности, преждевременным родам, а также внутриутробному инфицированию (ВУИ) плода [2, 3, 10]. Известна связь между ВЭБ и рядом аутоиммунных заболеваний, хотя роль ВЭБ в развитии аутоиммунных заболеваний до конца не изучена. Давно подмечено, что системные аутоиммунные заболевания, в частности системная красная волчанка, характеризуются не только аномалиями продукции множества аутоантител, но и сопровождаются резким повышением частоты нарушений развития беременности и бесплодием. Последнее является настолько типичным признаком, что, по мнению ряда авторов, повторные самопроизвольные выкидыши должны рассматриваться как возможное указание на уже имеющееся (не диагностированное) или формирующееся аутоиммунное заболевание [29]. Важно отметить, что эмбриотоксическими эффектами могут обладать любые естественные антитела, синтезируемые организмом беременной женщины, кроме Ig A и M, поскольку лишь Ig G способны проникать через плацентарный барьер [30, 31].

В структуре ВУИ Эпштейна–Барр вирусная инфекция занимает значительное место, составляя около 50 %, может вызывать различные поражения плода и новорожденного (поражения нервной системы – 28%, органов зрения – 7%, рецидивирующий хронический сепсис – 13%, гепатопатию и синдром дыхательных расстройств), может быть причиной развития в дальнейшей жизни ребенка синдрома хронической усталости, длительного субфебрилитета, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. Известны способы прогнозирования внутриутробного инфицирования плода ВЭБ: проведение трансабдоминального амниоцентеза (по показаниям) в сроки 16–40 нед беременности и определение в амниотической жидкости Ig G к ВЭБ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и при оптической плотности исследуемого образца выше $1,4 \times \text{ОПкрит}$, где ОПкрит = ОпсрК + 0,1, где ОпсрК – средняя величина отрицательных контролей амниотических вод, прогнозируют возможность развития у новорожденного ИВЭБ, а также определение ДНК в амниотической жидкости к ВЭБ, ВПГ 1 и 2 и ЦМВ методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (обладает низкой эффективностью) [32].

Инфицирование или реактивация ВЭБ во время беременности оказывают влияние не только на течение и исход беременности, но и на психологическое состояние беременной. В литературе описаны частые ассоциации активных форм ИВЭБ с депрессивными симптомами матери в период беременности и в раннем послеродовом периоде, наиболее часто реактивация

ВЭБ во время беременности приходится на I, II триместры [30].

Диагностика и ведение различных форм ИВЭБ

Для обнаружения вируса используются серологические и молекулярно-генетические методы исследования. Серологические методы (ИФА) основаны на обнаружении антител Ig M и Ig G к антигенам (частицам) вируса (VCA, EA, EBNA). Молекулярно-генетические методы (ПЦР) являются чрезвычайно чувствительными и базируются на обнаружении ДНК вируса. Для анализов может использоваться любая биологическая жидкость, чаще кровь, слюна, при поражении центральной нервной системы – спинномозговая жидкость. Маркерами острой инфекции являются Ig M к VCA – капсидному антигену, они появляются в ранней фазе заболевания и исчезают в течение 4–6 нед от начала острой первичной инфекции. Этот тип антител выявляется также и при реактивации инфекции. Ig G к VCA сохраняются пожизненно, при реактивации инфекции их количество увеличивается [1, 3, 4]. Ig G к раннему антигену – EA определяются в период с 1–2-й недели по 4–6-й месяц инфицирования и также могут быть признаком реактивации ИВЭБ. ПЦР-диагностика ВЭБ является дополнительным методом, подтверждающим острую стадию инфекции. Применение ПЦР для диагностики перенесенной в прошлом или хронической инфекции нецелесообразно. Также для диагностики ИВЭБ используют реакцию Пауля Буннеля с эритроцитами барана, диагностический титр 1:28 и выше при однократном исследовании, либо четырехкратный прирост антител при обследовании парных сывороток; реакцию Гоффа–Бауэра со взвесью 4% формализированных эритроцитов лошади, результат возможно оценить уже через 2 мин, реакция высокоспецифична [3, 4].

Первичное инфицирование ВЭБ во время беременности происходит редко, наиболее часто возникает реактивация латентной инфекции, которая может характеризоваться следующими клиническими симптомами: длительная субфебрильная температура, боли в мышцах и лимфоузлах, быстрая утомляемость, за счет смазанной клинической картины не всегда удается распознать активацию вируса [1, 7, 8].

Лечение активных форм ИВЭБ требует комплексного подхода, который включает этиотропную, патогенетическую, иммуномодулирующую, симптоматическую терапию. В основном во время беременности проводится патогенетическая, иммунокорригирующая, симптоматическая терапия и крайне редко – этиотропная терапия, так как не один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности [33]. Патогенетическая терапия включает прием антиоксидантных, витаминных, гормональных, гепато- и ангиопротекторных препаратов. Отдельным звеном патогенетической терапии является прием иммунокорригирующих препаратов. В литературе нет единого мнения о целесообразности проведения данной тера-

пии во время беременности. Синтез провоспалительных цитокинов, увеличивающихся при развитии иммунного ответа, приводит к активации протромбиназы, что повышает свертываемость крови, в связи с чем оправдан прием ангиопротекторных препаратов. Наиболее предпочтительным из данной группы является препарат Флебодиа 600, содержащий в своем составе высокоочищенный диосмин, который не имеет риска мутагенности и генотоксичности. Флебодиа 600 улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, обладает выраженным противовоспалительным действием и повышает компенсаторно-приспособительные способности организма. Л.С. Логуновой, В.А. Петрухиным и соавт. (2007 г.) были изучены особенности внутриплацентарного кровотока фетоплацентарного комплекса у беременных с плацентарной недостаточностью (ПН), которым в комплексную терапию был включен Флебодиа 600. Проведенное авторами исследование показало, что Флебодиа 600 оказывает положительное действие на маточно-плацентарный кровоток, улучшает гемодинамику матери и плода и может с успехом применяться в комплексной терапии беременных с ПН. Флебодиа 600 может также применяться и с профилактической целью у беременных группы риска по развитию ПН, ВУИ плода при сопутствующей бактериально-вирусной инфекции и с наличием сосудистых осложнений. Исследования показали безопасность этого препарата у беременных во II и III триместрах (по 1–2 таблетки в день, от двух недель до 6 мес). Кроме того, эффективность Флебодиа 600 подтверждена исследованиями, проведенными в России при гестозах, антифосфолипидном синдроме, варикозной болезни [34]. При нарушениях гемостаза клеточного звена может быть применена гепаринотерапия, наиболее предпочтителен ингаляционный способ введения. Обоснована также гормональная терапия препаратами прогестерона, за счет его способности снижать уровень провоспалительных цитокинов [35].

Применение иммуномодулирующей терапии имеет ряд нюансов, в литературе имеются спорные данные о необходимости применения различных препаратов данной группы и их эффективности. Ряд авторов считают обоснованным введение препаратов Ig G при первичном инфицировании или активации ВЭБ во время

беременности, объясняя это его способностью к повышению адаптивно-приспособительных возможностей организма и частичной нейтрализацией цитопатогенности вируса [35]. Однако не все авторы разделяют данное мнение, считая, что введение иммуноглобулинов нарушает механизмы реактивности организма.

Вне беременности для терапии ИВЭБ используют специфический иммуноглобулин человека против ВЭБ, однако его применение во время беременности малоизучено. В последнее время широкое распространение получил препарат габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный), известно, что литические формы ИВЭБ вызывают гипогаммаглобулинемию, что оправдывает необходимость применения данного препарата, оказывающего иммуностимулирующее действие. Нет и однозначного мнения о применении препаратов интерферона при активных формах инфекции. Ряд авторов считает обоснованным прием данных препаратов лишь при латентных формах инфекции, для повышения резистентности организма. Другие же рекомендуют прием препаратов интерферона при острых формах инфекции, характеризующихся повышением общего уровня сывороточного IFN на фоне снижающейся продукции лейкоцитов к выработке разных типов IFN, а в период реконвалесценции показано использование индукторов IFN.

Анализ литературных данных показал отсутствие единого мнения по ведению беременности, отягощенной наличием вирусной инфекции, остается спорным применение иммуномодулирующих препаратов: специфических иммуноглобулинов, препаратов интерферона, индукторов интерферона.

Высокая распространенность ВЭБ, частота атипичных форм течения ИВЭБ, многообразие путей передачи, недостаточная диагностика, мало изученные механизмы иммунопатогенеза ИВЭБ, влияние на течение беременности, высокий уровень в структуре перинатальных потерь и преждевременных родов, отсутствие четких критериев по ведению беременности, отягощенной ИВЭБ, обосновывает актуальность изучения данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2013. [Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpsevirusnye infektsii cheloveka. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013 (in Russian).]
- Азова М.М., Гигани О.Б. Роль вируса Эпштейна–Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний. Естественное и гуманизм. 2006; 3 (3). [Azova M.M., Gigani O.B. Rol' virusa Epshteina–Barr v vzniknovenii i razvitií opukholevykh zabolevanií. Estestvoznaniye i gumanizm. 2006; 3 (3) (in Russian).]
- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. Санкт-Петербург, 2006. [Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Gerpsevirusnaia infektsiia: Rekomendatsii dlia vrachei. Saint Petersburg, 2006 (in Russian).]
- Лобзин Ю.В. Руководство и атлас по инфекционным и паразитарным болезням человека. Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. Санкт-Петербург: Феникс, 2008. [Lobzin Yu.V. Rukovodstvo i atlas po infektsionnym i parazitarnym bolezniam cheloveka. Pod red. Yu.V. Lobzina, S.S. Kozlova. Saint Petersburg: Feniks, 2008.]
- Алексеев А.В. Полиморфизм проявлений Эпштейна–Барр вирусной инфекции в практике врача дерматовенеролога. Днепропетровский медицинский часопис. 2009; 1 (4): 15–9. [Alekshev A.V. Polimorfizm proiavlenui Epshteina–Barr virusnoi infektsii v praktike vracha dermatovenerologa. Dniprovsk'ii medichnii chasopis. 2009; 1 (4): 15–9 (in Russian).]
- Carville A, Mansfield KG. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses. Comp Med 2008; 58 (1): 57–67.
- Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач. 2009; 9: 50–9. [Malashenkova I.K., Didkovskii N.A., Sarsaniia Zh.Sh. et al. Klinicheskie formy khronicheskoi Epshtein–Barr-virusnoi infektsii: voprosy diagnostiki i lecheniia. Lechashchii vrach. 2009; 9: 50–9 (in Russian).]

8. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус. Мед. новости. 2006; 7: 14–22. [Kudin A.P. Eta "bezobidnaja" virus Epshteina–Barr infektsiia. Chast' 1. Kharakteristika vozбудitelia. Reaktsiia immunnnoi sistemy na virus. Med. novosti. 2006; 7: 14–22 (in Russian).]
9. Мирошникова М.И., Казмирчук В.Е. Выявление осложненной Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Перинатология та педиатрія. 2002; 4: 51–8. [Miroshnikova M.I., Kazmirchuk V.E. Vyivlenie oslozhnenii Epshteina–Barr virusnoi infektsii. Perinatalogiia ta pediatriia. 2002; 4: 51–8 (in Russian).]
10. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Инфекционные заболевания: особенности взаимоотношений в системе «инфект-хозяин». Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005; 2: 73–9. [Red'kin Ju.V., Odokienko A.Yu. Infektsionnye zabolevaniia: osobennosti vzaimootnoshenii v sisteme "infekt-khoziain". Immunopatologiia, allergologiia, infektologiia. 2005; 2: 73–9 (in Russian).]
11. Abdulkarim B, Sabri S, Zelenika D et al. Antiviral agent Cidofovir decreases Epstein–Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV-related malignancies. *Oncogene*. 2003; 22: 2260–71.
12. Tugizov S, Herrera R, Veluppillai P et al. Epstein–Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. *J Virol* 2007; 81 (11): 5484–96.
13. Ahsan N, Kanda T, Nagashima K, Takada K. Epstein–Barr virus transforming protein LMP1 plays a critical role in virus production. *J Virol* 2005; 79 (7): 4415–24.
14. Biegling KT, Amick AC, Longnecker R. Epstein–Barr virus LMP2A bypasses p53 inactivation in a MYC model of lymphomagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 7: 17945–50.
15. Biron CA, Segal PB, Levy DE et al. Stats in immune responses to viral infections / Signal transducers and activators of transcription (STATs). Kluwer Academic Publishers, 2003. P. 381–97.16. E h l i n -Henriksson B, Mowafi F, Klein G, Nilsson A. Epstein–Barr virus infection negatively impacts the CXCR4-dependent migration of tonsillar B cells. *Immunology* 2006; 117 (3): 379–85.
17. Lucchesi W, Brady G, Dittrich-Breiholz O et al. Differential gene regulation by Epstein–Barr virus type 1 and type 2 EBNA2. *J Virol* 2008; 82 (15): 7456–66.
18. Leigh R, Nyirjesy P. Genitourinary manifestations of Epstein–Barr virus infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11 (6): 449–56.
19. Adler B, Schaadt E, Kempkes B et al. Control of Epstein–Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1. *PNAS* 2002; 99 (1): 437–42.
20. Kalla M, Schmeinck A, Bergbauer M et al. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein–Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome. *PNAS* 2010; 107: 850–5.
21. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопросы онкологии. 2000; 46 (2): 121–8. [Luk'ianova N.Yu., Kulik G.I., Chekhun V.F. Rol' genov r53 i bcl2 v apoptoze i lekarstvennoi rezistentnosti opukholei. Voprosy onkologii. 2000; 46 (2): 121–8 (in Russian).]
22. Рабсон А., Ройт А., Делвэйз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. Москва: Мир, 2006. [Rabson A., Roit A., Delveiz P. Osnovy meditsinskoj immunologii. Per. s angl. Moscow: Mir, 2006 (in Russian).]
23. Доброхотова Ю.Э., Дзюбава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. Москва, 2010. [Dobrokhotova Yu.E., Dzhubava E.M., Ozerova R.I. Nerazvivaiushchaisia beremennost'. Moscow, 2010 (in Russian).]
24. Долгушина Н.В., Макарария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Москва: Триада-Х, 2004. [Dolgushina N.V., Makatsariia A.D. Virusnye infektsii u beremennykh. Moscow: Triada-Kh, 2004 (in Russian).]
25. Желязникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. Вопросы вирусологии. 2002; 4: 6–8. [Zheliaznikova G.F. Vozdeistvie virusov na sistemu tsitokinov khoziaina. Voprosy virusologii. 2002; 4: 6–8 (in Russian).]
26. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. Москва: Медицинская книга, 2003. [Shmagel' K.V., Chereshev V.A. Immunitet beremennoi zhenshchiny. Moscow: Meditsinskaia kniga, 2003 (in Russian).]
27. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Цитокины и воспаление. 2011; 4: 56–7. [Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. Rol' tsitokinov v patogeneze khronicheskoi infektsii, vyzvannoi virusom Epshteina–Barr. Tsitokiny i vospalenie. 2011; 4: 56–7 (in Russian).]
28. Самарин Д.В. Современные подходы к диагностике Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2008; 2: 15–8. [Samarin D.V. Sovremennye podkhody k diagnostike Epshteina–Barr virusnoi infektsii. Klinichna imunologiia. Alergologiia. Infektologiia. 2008; 2: 15–8 (in Russian).]
29. Pembrey L, Raynor P, Griffiths P et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus and Varicella Zoster Virus among Pregnant Women in Bradford: A Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8 (11): e81881. DOI: 10.1371/journal.pone.0081881 PMID: PMC3842274.
30. Rudzik AE, Breakey A, Bribiescas RG. Oxytocin and Epstein–Barr virus: Stress biomarkers in the postpartum period among first-time mothers from São Paulo, Brazil. *Am J Hum Biol* 2014; 26 (1): 43–50. DOI: 10.1002/ajhb.22489. PMID: 24265252.
31. Zhu P, Chen YJ, Hao JH et al. Biological markers of stress in pregnancy: associations with chronic placental inflammation at delivery. *Am J Perinatol* 2013; 30 (7): 557–64. DOI: 10.1055/s-0032-1329187. PMID: 23271381.
32. Авруцкая В.В., Мелконов Э.Ю., Орлов А. В. и др. Способ прогнозирования внутриутробного инфицирования вирусом Эпштейна–Барр. Патент РФ № 2276363. 2006. [Avrutskaiia V.V., Melkonov E.Yu., Orlov A. V. et al. Sposob prognozirovaniia unutriutrobnogo infitsirovaniia virusom Epshtena–Barr. Patent RF № 2276363. 2006 (in Russian).]
33. Савичева А.М. Проблемы диагностики и терапии репродуктивно значимых инфекций. Акушерство и женские болезни. 2006; LV (20): 76–86. [Savicheva A.M. Problemy diagnostiki i terapii reproduktivno znachimykh infektsii. Akusherstvo i zhenskie bolezni. 2006; LV (20): 76–86 (in Russian).]
34. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Ахведиани К.Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью. Российский вестник акушера – гинеколога. 2007; 2: 45–50. [Logutova L.S., Petruhin V.A., Axvediani K.N. et al. The effectiveness of angioprotectors in the treatment of pregnant women with placental insufficiency. Rossijskij vestnik akushera – ginekologa. 2007; 2: 45–50 (in Russian).]
35. Краснополянский В.И., Тареева Т.Г., Малиновский В.В. и др. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпес. Москва, 2006. [Krasnopol'skii V.I., Tareeva T.G., Malinovskii V.V. et al. Monitoring beremennykh s virusnymi infektsiiami semeistva herpes. Moscow, 2006 (in Russian).]
36. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (6): 1489–98.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Агаева Мадина Ильясовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения женского здоровья, АО «Группа компаний «Медси»». E-mail: madlen1690@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5138-8357
Madina I. Agaeva – Women's Health Department of Medsi Group of Companies JSC. E-mail: madlen1690@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5138-8357

Агаева Зоя Абуевна – д-р мед. наук, доцент, старший преподаватель отдела ультразвуковых и функциональных методов исследований, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: zoaya466@mail.ru
Zoya A. Agaeva – D. Sci. (Med.), Department of Ultrasound and Functional Diagnostics N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: zoaya466@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.02.2022