

Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр

Т.Н. Савченко¹, В.А. Алешкин², М.И. Агаева¹, Г.В. Шмарина³

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва

³ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, г. Москва, Российская Федерация

Журнал «Российский вестник акушера-гинеколога» том 14, №5, стр. 22 - 27, 2014, Москва

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) широко распространен в мире, свыше 90% населения инфицировано данным вирусом. Для инфекционного процесса, вызванного ВЭБ, характерно многообразие клинических форм и большое количество путей передачи. Механизмы иммунопатогенеза инфекции, вызванной ВЭБ (ИВЭБ), остаются изученными не полностью. Особого внимания заслуживает ведение беременных, страдающих ИВЭБ. Эта инфекция может быть причиной развития различных патологических состояний, имеет высокий удельный вес в структуре внутриутробных инфекций. Алгоритмы диагностики и терапии данной инфекции разработаны не до конца, остаются неясными вопросы ведения беременности, ассоциированной с ВЭБ.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, беременность, иммунитет.

Этиология и эпидемиология инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является 4-м антигенным серотипом семейства *Herpesviridae*, относится к подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus* и является возбудителем инфекционного мононуклеоза (ИМ), а также ряда заболеваний, ассоциированных с ним [1]. Имеются сведения о существовании двух основных штаммов ВЭБ: 1 (А) и 2 (В) и множества других штаммов, отличающихся друг от друга последовательностью экспрессии вирусных геномов во время латентного периода; способностью трансформировать В-лимфоциты по типу латентности, устойчивости к лекарственным препаратам, по способности к онкогенезу, географическим распространением и др. [2, 8]. Известно, что ВЭБ-1 (А) является более патогенным, обладает большей иммортализирующей (от англ. *immortalize* — обесмертвить, увековечить) способностью (т.е. способностью пожизненно персистировать в организме хозяина), чем штамм 2 (В) и распространен преимущественно в странах Западной Европы [9].

Инфицированность ВЭБ распространена глобально, почти у 90% населения в возрасте старше 30 лет выявляют специфические антитела, около 50% населения переносят ИМ в детском или подростковом возрасте в манифестной форме, другая часть населения в атипичной: стертой или латентной форме [9]. В России обязательный учет заболеваемости ИМ введен с 1990 г., ежегодно регистрируется 40–80 случаев ИМ на 100 тыс. населения [8]. ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, в литературе [9, 18] описаны многочисленные ассоциации ВЭБ с рядом злокачественных заболеваний: с лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, посттрансплантатным лимфопролиферативным синдромом, карциномой желудка, назофарингеальной карциномой, волосатой лейкоплакией, также с различными аутоиммунными заболеваниями, среди которых классические ревматические болезни, васкулиты и др. Неук-

лонный рост инфицированности, преобладание атипичных форм течения, высокий риск канцерогенеза обосновывают необходимость тщательной диагностики и изучения особенностей современного течения инфекции, вызванной ВЭБ (ИВЭБ).

Источниками инфекции являются больные манифестными (стертыми и типичными) и бессимптомными формами болезни, а также вирусоносители. Ряд авторов [8, 18] считают, что выделение ВЭБ со слюной у здоровых серопозитивных людей происходит периодически на протяжении всей жизни, источниками заражения могут явиться как В-лимфоциты слизистой оболочки, так и клетки плоского эпителия. Основной путь передачи – воздушно-капельный, возможны также контактно-бытовой и парентеральный. В литературе [2, 8] имеются данные о выделении ВЭБ из цервикального секрета, спермы и о возможностях полового пути передачи вируса. Описаны случаи вертикальной передачи вируса плоду, приведшие к поражению сердца, глаз, печени плода; предполагают наличие интранатальной передачи ВЭБ при прохождении плода через родовые пути [2, 18]. ВЭБ может содержаться и в грудном молоке, однако такой путь передачи остается малоизученным.

Единой классификации клинических форм ИВЭБ нет. В зависимости от клинических форм, длительности течения и результатов лабораторных исследований выделяют следующие формы течения ИВЭБ: острая форма (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов ИМ), иннаппаратная или бессимптомная форма, выделяют также медленную (прогредиентную) и особую форму ИВЭБ, связанную с первичным иммунодефицитом – X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дукана) [3]. Тяжесть клинических проявлений ИВЭБ 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.

ВЭБ, как и все герпесвирусы, является ДНК-содержащим вирусом. Вирус продуцирует короткие цепи нетранслируемых 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 [8, 18]. 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 чело-

века, однако интеграция ДНК ВЭБ в геном В-лимфоцитов нехарактерна [2, 8, 9].

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 экспрессируются свыше 70 различных вирусспецифических белков, однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции (ЕА – ранний антиген, включает белки р54 и р138; EBNA – ядерный антиген – белок р72; VCA – капсидный антиген, включает комплекс белков р150, р18, р23, к настоящему времени доказано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются: р18 и р23; LMP – латентный мембранный белок, рр125). 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 эндцитоза [8, 29]. Имеются сведения, подтверждающие значимость В-лимфоцитов в жизненном цикле ВЭБ. Так, при исследовании детей с врожденным генетическим заболеванием – агаммаглобулинемией Брутона, характеризующимся отсутствием В-лимфоцитов, установлено, что развитие ИВЭБ у них невозможно [8, 10, 14]. 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 [10]. Имеется ряд публикаций, описывающих поражения ВЭБ клеток плоского и железистого эпителия, макрофагов, НК-клеток (естественных киллеров); данные о персистенции ВЭБ в клетках костного мозга, мочеиспускательного канала, канала шейки матки [8, 15, 17, 23]. Репликация вируса может происходить не только в В-клетках, но и в эпителиальных клетках, известно также, что в латентной фазе ВЭБ инфицирует В-клетки, а в продуктивной – эпителиальные клетки [8, 15]. Механизмы взаимодействия ВЭБ с эпителиальными и другими клетками остаются малоизученными. Первичной мишенью ВЭБ являются В-клетки, причем в испытаниях *in vitro* показано, что после инфицирования состояние латентности наступает по умолчанию [8, 23]. Предполагается, что В-лимфоциты транспортируют ВЭБ к другим клеткам. S. Tugisov и соавторы [35] описывают передачу ВЭБ от В-лимфоцитов сначала CD14-моноцитам 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.

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. [2, 8, 18]. EBNA-1 – толерантный белок функционирует во время наследственной передачи генома при клеточном делении и играет главную роль в иммортализации 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 Т-лимфоцитам CD4 и CD8 [8, 10, 26]. В отличие от всех представителей семейства герпесвирусов ВЭБ не бло-

кирует 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 [8, 26]. Белок EBNA-2 является основным регулятором транскрипционных вирусных и клеточных генов, участвующих в иммортализации В-лимфоцитов и способен ослаблять действие интерферонов I типа (IFN I типа) на инфицированные ВЭБ-клетки посредством блокады индуцированной интерфероном сигнальной трансдукции [8, 10, 28]. В литературе имеются данные об инициации EBNA-2 совместно с EBNA-LP перехода инфицированной клетки из фазы G0 в фазу 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, играет большую роль 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) [30, 32]. LMP-1 повышает выживаемость инфицированных клеток за счет стимуляции антиапоптотических генов bcl-2 и a20, продукты которых блокируют сигнальные пути апоптоза [13, 25, 31], а также индуцирует экспрессию гена ВЭБ – bcrf-1, который кодирует интерлейкин-10-подобный белок (ИЛ-10-подобный белок) или вирусный ИЛ-10 [2, 9, 13]. Экспрессируемый ВЭБ белок – BCRF-1 по аминокислотной последовательности совпадает на 70% с цитокином ИЛ-10 и подавляет синтез IFNγ периферическими мононуклеарами [25, 27]. 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: латентного и литического. Это два взаимоисключающих состояния в жизненном цикле ВЭБ, для каждого из которых характерно наличие клинико-лабораторных маркеров. Эффективность противовирусной терапии связана также с типом репродукции вируса. Литический тип репродукции неизбежно связан 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 [31]. 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 три 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 [8, 16, 27, 32]. 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-го и 3-го типов (Th2, Th3), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10 и др. [5]. ИЛ-10 играет ключевую роль в развитии беременности, так как ингибирует продукцию и реализацию трофо-бластдеструктивной активности TNF- α . Кроме того, TGF- β (трансформирующий фактор роста β), секретируемый клетками децидуальной оболочки матки, блокирует развитие Th1-опосредованных реакций и одновременно стимулирует дифференцировку ворсин ранней плаценты и цитотрофобластическую инвазию [5, 6].

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 – образ-распознающих частиц (PRRs). Взаимодействие PAMPs и PRRs запускает каскад различных молекулярных реакций, формирующих иммунный ответ. PAMPs, характерные для ВЭБ, представлены: EBvERs – нетранслируемыми участками мРНК, дезоксиуридинтрифосфатазой, 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: интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, факторов некроза опухоли – ? и ? (ФНО-?, ?), IFN I типа (IFN ?, ?) и IFN II типа (IFN-?), продуцируемых НК-клетками [7, 16]. 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 1-м этапе иммунного ответа увеличивается активность НК-клеток, синтез IFN I типа, основного противовирусного медиатора врожденного иммунитета, обладающего прямым внутриклеточным противовирусным действием и необходимым для дифференцировки Т-лимфоцитов. Ряд авторов [7] отмечают блокирование продукции IFN γ в присутствии IFN γ НК-клетками при ИВЭБ, хотя цитотоксичность данных клеток усиливается. 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 [22]. 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. На 1-м этапе иммунного ответа ВЭБ взаимодействует с секреторным иммуноглобулином А (IgA), который нарушает начальный этап вирусной адсорбции и способствует элиминации вируса из межклеточного пространства. Уже на 1-м 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, рестриктивные по HLA; они распознают антигены на клеточной поверхности В-лимфоцитов в комплексе с молекулами HLA I, разрушают пораженные клетки и продуцируют цитокины [4].

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 активации латентной инфекции [20]. Механизмы, приводящие к переходу от литической фазы инфицирования к латентной, остаются изученными не до конца, однако известно, что различные ядерные белки могут вызывать разнообразные варианты иммунного ответа по типу Th1 или Th2. Так, EBNA-6, EBNA-3С 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 [4]. 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 эмбриотоксическим действием Th2 что формирует угрожающее состояние по прерыванию беременности. В литературе [2, 9, 17] имеются данные, что литические формы ИВЭБ являются угрожающим фактором развития прерывания беременности, преждевременных родов, а также внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода. 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 [33, 34, 36], повторные самопроизвольные выкидыши должны рассматриваться как возможное указание на уже имеющееся (недиагностированное) или формирующееся аутоиммунное заболевание. Важно отметить, что эмбриотоксические эффектами могут обладать любые естественные антитела, синтезируемые организмом беременной, кроме IgA и IgM.

В структуре ВУИ вирусная инфекция Эпштейна–Барр 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. Эта инфекция может быть причиной развития в дальнейшей жизни ребенка синдрома хронической усталости, длительного субфебрилитета, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. Известны способы прогнозирования ВУИ плода при ИВЭБ: проведение трансабдоминального амниоцентеза (по показаниям) в сроки

16–40 нед беременности и определение в амниотической жидкости IgG к ВЭБ методом иммуноферментного анализа (ИФА), ДНК вируса Эпштейна–Барр [1] методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также метод исследования оптической плотности околоплодных вод.

Инфицирование или реактивация ВЭБ во время беременности оказывают влияние не только на течение и исход беременности, но и нервно-психическое состояние беременной. В литературе [34] описаны частые ассоциации активных форм ИВЭБ с депрессивными симптомами у женщины в период беременности и в ранний послеродовой период, наиболее часто реактивация ИВЭБ во время беременности приходится на I, II триместры беременности.

Диагностика и ведение различных форм ИВЭБ

Для обнаружения вируса используют серологические и молекулярно-генетические методы исследования. Серологические методы (ИФА) основаны на обнаружении антител IgM и IgG 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 IgM 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. IgG к VCA сохраняются пожизненно, при реактивации инфекции их количество увеличивается [8, 9, 18]. IgG к раннему антигену EA определяются в период с 1–2-й недели по 4–6-й месяц инфицирования и так же 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. Для диагностики ИВЭБ используют также реакцию П. 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% формализованных эритроцитов лошади, результат возможно оценить уже через 2 мин, реакция высокоспецифична [9, 18].

Первичное инфицирование ВЭБ во время беременности происходит редко, наиболее часто возникает реактивация латентной инфекции, которая может характеризоваться следующими клиническими симптомами: длительная субфебрильная температура, боль в мышцах и лимфоузлах, быстрая утомляемость, за счет «смазанности» клинической картины не всегда удается распознать активацию вируса [8, 10, 14]. 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 ни один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности [19]. Патогенетическая терапия включает прием антиоксидантных, витаминных, гормональных, гепато- и ангиопротекторных препаратов. Отдельным звеном патогенетической терапии является прием иммунокорректирующих препаратов. В литературе нет единого мнения о целесообразности проведения данной терапии во время беременности. Синтез провоспалительных цитокинов, возрастающий при развитии иммунного ответа, приводит к активации протромбиназы, что повышает свертываемость крови, приво-

дит к нарушению микроциркуляции, 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, так как способствует уменьшению выработки медиаторов воспаления и повышает компенсаторно-приспособительные способности организма. Л.С. Логутовой и соавторами [12] 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 можно применять и с профилактической целью у беременных группы риска развития ПН, ВУИ плода при сопутствующей бактериально-вирусной инфекции и при наличии сосудистых осложнений. Исследования показали безопасность этого препарата у беременных во II–III триместрах (по 1 таблетке в течение от 1 до 6 мес). Кроме того, эффективность флебодиа 600 подтверждена исследованиями, проведенными в России при преэклампсии, антифосфолипидном синдроме, варикозной болезни [12]. При нарушениях клеточного звена гемостаза может быть применена гепаринотерапия, наиболее предпочтителен ингаляционный способ введения. Обоснована также гормональная терапия препаратами прогестерона в связи с его способностью снижать уровень провоспалительных цитокинов [11]. Применение иммуномодулирующей терапии имеет ряд нюансов, в литературе имеются спорные данные о необходимости применения различных препаратов данной группы и их эффективности. Некоторые авторы [11] считают обоснованным введение препаратов IgG при первичном инфицировании или активации ВЭБ во время беременности, объясняя это их способностью к повышению адаптивно-приспособительных возможностей организма и частичной нейтрализацией цитопатогенности вируса. 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 однозначного мнения о применении препаратов интерферона при активных формах инфекции. Ряд авторов считают обоснованным прием данных препаратов лишь при латентных формах инфекции для повышения резистентности организма. Другие же рекомендуют прием препаратов интерферона (кипферон, виферон, реаферон и др.) при острых формах инфекции, характеризующихся повышением общего уровня сывороточного IFN на фоне снижающейся способности лейкоцитов к выработке разных типов IFN, а в период реконвалесценции показано использование индукторов IFN (амиксин, циклоферон и др.) [8, 11]. Особое положение среди интерферонсодержащих препаратов занимает кипферон. Это единственный препарат, который имеет в своем составе, помимо интерфе-

рона человеческого рекомбинантного альфа-2b, КИП (ком-плексный иммуноглобулиновый препарат). КИП содержит иммуноглобулины классов G, M, A, которые представляют собой уже готовые антитела для борьбы с инфекцией [21]. Исследователи [8, 11, 19, 21] рекомендуют данный препарат в терапии вирусных инфекций, в том числе у беременных. При ведении беременной с вирусной инфекцией и при проведении прегравидарной подготовки у женщин, имеющих вирусную инфекцию, необходимо уделять большое внимание состоянию микробиоценоза генитального тракта. Нарушения данного микробиоценоза могут приводить к снижению резистентности организма, создавая тем самым благоприятные условия для активации условно-патогенной микрофлоры влагалища и вирусных инфекций. В настоящее время препаратом выбора для профилактики развития нарушений микробиоценоза влагалища и лечения вагинитов с сопутствующей вирусной инфекцией является полижинакс. Данный препарат обладает широким спектром антимикробной активности и выраженным противовоспалительным действием, противогрибковым и трофиче-

ским действием, которое обеспечивается уникальной комбинацией действующих веществ. Полижинакс не содержит в своем составе гормоны и поэтому не оказывает угнетающего воздействия на иммунную систему, что важно при наличии сопутствующей вирусной инфекции, не влияет на лактофлору влагалища и широко используется на этапе прегравидарной подготовки [11, 24].

Таким образом, анализ литературных данных показал отсутствие единого мнения по ведению беременности, осложненной наличием вирусной инфекции, остается спорным вопрос о применении иммуномодулирующих препаратов: специфических иммуноглобулинов, препаратов интерферона, индукторов интерферона. Высокая распространенность ВЭБ, частота атипичных форм течения ИВЭБ, многообразие путей передачи, недостаточная диагностика, малоизученные механизмы иммунопатогенеза ИВЭБ, влияние на течение беременности, высокий уровень перinataльных потерь и преждевременных родов, отсутствие четких критериев по ведению беременности, осложненной ИВЭБ, обосновывает актуальность изучения данной патологии.

Вагітність і інфекція, спричинена вірусом Епштейна–Барр

T.H. Savchenko, V.A. Aleshkin, M.I. Agaeva, G.V. Shmarina

Вірус Епштейна–Барр (ВЭБ) широко поширений у світі, понад 90% населення інфіковано даним вірусом. Для інфекційного процесу, спричиненого ВЭБ, характерно різноманіття клінічних форм і велика кількість шляхів передачі. Механізми імунітопатогенеза інфекції, зумовленої ВЭБ (ІВЭБ), залишаються вивченими не повністю. Особливої уваги заслуговує ведення вагітних, які страждають інфекцією, викликану вірусом Епштейна–Барр. Ця інфекція може бути причиною розвитку різних патологічних станів, має питому вагу в структурі внутрішньоутробних інфекцій. Алгоритми діагностики і терапії даної інфекції розроблені не до кінця, залишаються неясними питання ведення вагітності, асоційованої з ВЭБ.

Ключові слова: вірус Епштейна–Барр, вагітність, імунітет.

Pregnancy and Epstein–Barr virus-induced infection

T.N. Savchenko, V.A. Aleshkin, M.I. Agaeva, G.V. Shmarina

Epstein–Barr virus (EBV) is of widespread occurrence throughout the world; over 90% of people are infected with this virus. The infection process induced by EBV is characterized by a variety of clinical forms and by a great quantity of its transmission routes. The mechanisms for the immunopathogenesis of EBV-induced infection remain not fully studied. The management of pregnant women with the infection merits special attention. This infection may be caused by different abnormalities and has a high share in the structure of intrauterine infections. Algorithms for the diagnosis and treatment of this infection have not been fully elaborated; the problems in EBV-associated pregnancy management remain unclear.

Key words: Epstein–Barr virus, pregnancy, immunity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авруцкая В.В., Мелконов Э.Ю., Орлов А.В., Сагамонова К.Ю., Шевко И.Г., Ефанова Е.А. Способ прогнозирования внутриутробного инфицирования вирусом Эпштейна–Барр. Патент РФ № 2276363 2006.
2. Азова М.М., Гигани О.Б. Роль вируса Эпштейна–Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний. Естественное и гуманитарное 2006; 3: 3: 3.
3. Алексеев А.В. Полиморфизм проявлений Эпштейна–Барр вирусной инфекции в практике врача дерматовенеролога. Дніпровський медичний часопис 2009; 1: 4: 15–19.
4. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Цитокины и воспаление 2011; 4: 56–57.
5. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова РИ. Неразвивающаяся беременность. М 2010; 44–48.
6. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. – М: Триада-Х 2004; 137.
7. Желязников Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. Вопр вирусол 2002; 4: 6–8.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. – СПб: СпецЛит 2013; 59–61: 179–198.
9. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб 2006; 21–23: 41–43.
10. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Ч. 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // Мед. новости 2006; 7: 14–22.
11. Краснополский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В., Шугинин И.О., Микаелян А.В., Никольская И.Г., Федотова А.В., Ефанов А.А., Будыкина Т.С., Бочарова И.И., Витушко С.А., Минасян К.Г., Бахрех Е.В., Ломакина Е.Н. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпес. Медицинская технология. – М., 2006; 40.
12. Логутова Л.С., Петрухин В.А., К.Н. Ахведиани, Пырскова Ж.Ю., Витушко С.А., Магилевская Е.В. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Росс. вестн. акуш. гинекол. 2007; 7: 2: 45–50.
13. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // Вопр. онкол., 2000; 46: 2: 121–128.
14. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Щепеткова И.Н., Чистова Л.И., Пичужкина О.В., Гусева Т.С., Першина О.В. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции: Вопросы диагностики и лечения // Леч. врач, 2009; 9: 50–59.
15. Мирошникова М.И., Казмирчук В.Е. Выявление осложнений Эпштейн–Барр вирусной инфекции // Перинатология та педіатрія, 2002; 4: 51–58.
16. Рабсон А., Ройт А., Делвейз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. – М: Мир, 2006; 320.
17. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Инфекционные заболевания: особенности взаимоотношений в системе «инфект–хозяин» // Иммунопатол. аллергол. инфектол., 2005; 2: 73–79.
18. Руководство и атлас по инфекционным и паразитарным болезням человека. Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: Феникс, 2008; 932.
19. Савичева А.М. Проблемы диагностики и терапии репродуктивно значимых инфекций // Журн. акуш. и жен. бол., 2006; 55: 2: 76–86.
20. Самарин Д.В. Современные подходы к диагностике Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія 2008; 2: 15–18.
21. Феклисова Л.В., Афанасьев С.С., Мескина Е.Р. Комбинированный иммунобиологический препарат кифе-

- рон, суппозитории в лечении вирусно-бактериальных инфекций респираторного и кишечного трактов у детей // *Вопр. соврем. педиатр.*, 2003; 2: 2: 40–45.
22. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. – М: Медкнига, 2003; 224.
23. Abdulkarim B., Sabri S., Zelenika D., Deutsch E., Frascogna V., Klijanienko J., Vainchenker W., Joab I., Bourhis J. Antiviral agent Cidofovir decreases Epstein–Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV-related malignancies. *Oncogene* 2003; 22: 2260–2271.
24. 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: 1489–1498.
25. Adler B., Schaadt E., Kempkes B., Zimmer–Strobl U., Baier B., Bornkamm G.W. Control of Epstein–Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1. *PNAS* 2002; 99: 1: 437–442.
26. 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: 4415–4424.
27. Biegging K.T., Amick A.C., Longnecker R. Epstein–Barr virus LMP2A bypasses p53 inactivation in a MYC model of lymphomagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 7: 17945–17950.
28. Biron C.A., Segal P.B., Levy D.E., Hirano T., Salomon R., Durbin J.E. Stats in immune responses to viral infections. In: *Signal transducers and activators of transcription (STATs)*. Kluwer Academic Publishers 2003; 381–397.
29. Carville A., Mansfield K.G. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses. *Comp Med* 2008; 58: 1: 57–67.
30. Ehlin-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: 379–385.
31. Kalla M., Schmeinck A., Bergbauer M., Pich D., Hamerschmidt W. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein–Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome. *PNAS* 2010; 107: 850–855.
32. Lucchesi W., Brady G., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Russ R., Farrell P. J. Differential gene regulation by Epstein–Barr virus type 1 and type 2 EBNA2. *J Virol* 2008; 82: 15: 7456–7466.
33. Lucy Pembrey, Pauline Raynor, Paul Griffiths, Shelley Chaytor, John Wright Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and Varicella Zoster virus among pregnant women in Bradford: A Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8: 11: e81881. Published online Nov 27, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0081881 PMID: PMC3842274.
34. Rudzik A.E., Breakey A., Bribiescas R.G. Oxytocin and Epstein–Barr virus: Stress biomarkers in the postpartum period among first-time mothers from Sao Paulo, Brazil. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 1: 43–50. doi: 10.1002/ajhb.22489. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24265252.
35. Tugizov S., Herrera R., Veluppillai P., Greenspan J., Greenspan D., Palefsky J.M. Epstein–Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. *J Virol* 2007; 81: 11: 5484–5496.
36. Zhu P., Chen Y.J., Hao J.H., Ge J.F., Huang K., Tao R.X., Jiang X.M., Tao F.B. Biological markers of stress in pregnancy: associations with chronic placental inflammation at delivery. *Am J Perinatol* 2013; 30: 7: 557–564. doi: 10.1055/s-0032-1329187. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23271381.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.