

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

В.А. Анохин

Кафедра детских инфекций (зав. — проф. В.А. Анохин) Казанского государственного медицинского университета

Герпетические инфекции — самая распространенная причина хронических вирусных заболеваний человека. Однако до последнего времени эти инфекционные болезни не расценивались врачами как достаточно серьезная патология, и внимание отечественных клиницистов и вирусологов привлекли лишь в последние 15—20 лет. Поэтому, к сожалению, в нашей стране до сих пор отсутствует статистический учет нозологических форм этих инфекционных заболеваний, слабо развита их лабораторная диагностика. Отечественная фармакологическая промышленность не сумела предложить достаточно эффективного противовирусного лекарственного средства, составляющего серьезную конкуренцию известному препарату ацикловиру.

Герпесвирусы являются классическими возбудителями оппортунистических инфекционных заболеваний (вызывающих тяжелые, клинически манифестные формы болезни только в иммунодефицитном организме). Их значимость стала очевидной в эпоху пандемии СПИДа и развитых технологий трансплантации органов, что в определенной мере и заставило обратить на них должное внимание. Этому способствовало признание ведущей роли данных вирусов в развитии урогенитальной и внутриутробной патологии человека.

Усовершенствование ранее имевшихся и появление новых иммунологических и геномных методов идентификации вируса и его антигенов вызвало бум в отношении к этим заболеваниям: их стали находить у многих пациентов, связывая ряд ранее неизвестных проявлений (а подчас и известных) с патологическим воздействием герпесвирусов. Увлечение доступностью получения большого числа лабораторных данных привело к появлению и негативных явлений в практике работы с пациентами, когда безответственная постановка диагноза стала основой для рекомендаций прервать беременность, назначить дорогостоящее лечение и т.п.

Действительно, процесс постановки диагноза герпетического инфекционного заболевания несовершенно, и тому есть ряд причин. Во-первых, это связано с высокой инфицированностью как детского, так и взрослого населения, когда число латентных форм герпетических инфекций достигает 85—90% у лиц старше 3 лет [1]. Если учесть, что практически все из известных на сегодня 8 вирусов этого семейства способны персистировать в организме человека (вероятно, пожизненно), то понятно, что результаты традиционных методов диагностики (выявление антигенов или целых вирусных частиц, прирост титров антител), применяемых в классической инфек-

тологии не позволяют делать однозначных заключений, тем более связывать патологический процесс с результатами лабораторных исследований.

Во-вторых, герпесвирусы практически пантропны [5, 16]. Хотя персистировать они строго в перmissive клетках (каждый тип вируса соответственно в своих), клиническая манифестация болезни может проходить со стороны разных органов и систем. Примеров тому масса — от внешне сходных висцеральных проявлений различных герпетических инфекций у пациентов со СПИДом, когда для верификации конкретного диагноза необходима прицельная биопсия пораженных участков ткани, до почти идентичной картины токсико-септического состояния у больного новорожденного с цитомегаловирусной инфекцией или инфекцией вируса простого герпеса. Крайне трудно только на основании данных клиники дифференцировать первичную манифестацию цитомегалии и инфекционной мононуклеоз (инфекция вируса Эпштейна—Барра, IV тип герпесвирусов). Более того, в иммунодефицитном организме герпесвирусы формируют принципиально новый патологический процесс, не имеющий ничего общего с ранее известной и традиционно связанной с этими возбудителями (в качестве примера — цитомегаловирусный хориоретинит, являющийся основной причиной развития слепоты у больных СПИДом) [11].

В-третьих, это убиквитарность возбудителей. Они могут находиться во всех средах человеческого организма. Для них доступны многие механизмы передачи возбудителя, реализующиеся самыми разнообразными путями инфицирования (от контактного и воздушно-капельного до гемотрансфузионного, полового и трансплацентарного). Все это часто сводит на нет усилия по эпидемиологическому расследованию случая и резко снижает эффективность профилактических противоэпидемических мероприятий.

Очевидно, что лишь комплексный учет всех данных позволяет определиться как с диагнозом, так и с тактикой ведения пациента с герпетической инфекцией. В качестве примера мы попытались проанализировать современное состояние вопроса в сфере диагностики одной из форм этих заболеваний у новорожденных (перинатальная инфекция), вызванных вирусом обычного (простого) герпеса I и II типов (ВОГ-1 и ВОГ-2).

Перинатальная инфекция чаще обусловлена ВОГ-2 (до 70% всех случаев перинатальной герпетической инфекции) [17, 18]. Частота выявления пациентов с таким вариантом заболевания различна в каждом регионе и зависит от множества влияющих факторов. Средние показатели,

по данным США, составляют 1 : 2500 живых новорожденных [9]. В 60—70-е годы общепринятым было мнение, что герпетические поражения гениталий, как правило, обусловлены ВОГ-2, тогда как ВОГ-1 считался ответственным за поражения слизистой полости рта и губ. В настоящее время установлено, что до 30—40% случаев первичного генитального герпеса обусловлено ВОГ-1, правда, он играет в развитии рецидивов, равно как и в перинатальной передаче возбудителя, значительно меньшую роль [5]. ВОГ-2 может вызывать изменения слизистой полости рта, аналогичные таковым при инфекции, обусловленной ВОГ-1. Но поскольку основной путь передачи ВОГ-2 — половой, поражения полости рта обычно сочетаются с генитальной инфекцией.

Инфицирование, как правило, происходит во время родов, причем наличие или отсутствие у матери во время родов поражения гениталий имеет весьма ограниченное значение для постановки диагноза в связи с высокой частотой выделения вируса пациентами с бессимптомной инфекцией [8]. Статистика этого процесса такова: 85% новорожденных заражаются при контакте с инфицированными тканями родового канала, 5—6% — внутриутробно и около 9% — в первую неделю жизни от матери или обслуживающего персонала.

К факторам риска инфицирования плода (и новорожденного) следует отнести инфицирование матери в третьем триместре беременности, длительный безводный период (больше 4 ч), недоношенность, нарушение целостности кожных покровов во время родов (оказание различного рода пособий) [7, 15].

Описанные выше факторы не требуют специальных комментариев. Можно лишь добавить, что, действительно, наибольшему риску развития перинатальной инфекции (до 70%) подвергаются те новорожденные, у чьих матерей впервые были выявлены клинически манифестные формы генитального герпеса (ГГ) за месяц до родов. Отсутствие же проявлений ГГ у матери снижает этот риск на несколько порядков (0,01%) [9, 10]. Тем не менее в классической эпидемиологии известен феномен, характерный для ряда инфекций: наиболее рискованный вариант инфицирования на практике реализуется редко, а сравнительно мало опасный — наоборот, часто. Поэтому 2/3 всех случаев герпетической инфекции регистрируются у новорожденных, матери которых имели бессимптомный вариант течения ГГ [3].

К числу факторов риска мы не отнесли сниженную напряженность противогерпетического иммунитета (или его отсутствие) у беременной. Действительно, сероконверсия (впервые зарегистрированное появление в сыворотке антител) в периоде гестации — факт грозный, подтверждающий высокую вероятность заражения плода вирусом. Но, как уже указывалось, такая клиническая ситуация встречается нечасто. Чаще причиной заражения является супер- или реинфекция ВОГ либо реактивация бессимптомной хронической герпетической инфекции матери. При этом в ее кровотоке циркулирует большое число групповых и типоспецифических антител, которые регистрируются в серологических лабораторных ре-

акциях. Однако реальной защитной функцией обладают гаплотипоспецифические антитела, которые обеспечивают сверхвысокую специфичность иммунного ответа на конкретный штамм вируса [4]. Выявить их, точнее, выделить из общего пула с помощью коммерческих тест-систем довольно трудно. Более того, гипотетические попытки создания на этой основе новых тест-систем мало перспективны, поскольку они будут отражать индивидуальную реакцию организма на конкретный штамм возбудителя (“тест для одного пациента”). Иммунные дефекты при герпетической инфекции (и не только при герпетической) лабораторно могут быть выявлены лишь под антигенной нагрузкой (то есть во время болезни) [4]. Поэтому суждения о неполноценности иммунных реакций на основе единичных наблюдений за пациентом или однократном определении общих показателей иммунитета, по крайней мере, наивны. Более того, попытки стимулировать иммунный ответ в подобных случаях могут представлять реальную опасность для больного.

Симптомы перинатального заболевания развиваются обычно в первые три недели жизни. Условно можно выделить три следующие клинически манифестные формы [5, 17].

1. Относительно доброкачественная форма болезни с герпетическим (везикулезным) поражением кожи, слизистых и роговицы. В отличие от первичных проявлений герпетического дерматита взрослых, везикулы не всегда сгруппированы и могут располагаться в виде отдельных пузырьковых элементов по всему телу ребенка.

2. Энцефалит с крайне тяжелым вариантом течения, высокой летальностью (18—20%) и формированием остаточных явлений со стороны ЦНС у большого числа выживших. В указанных клинических случаях диагноз герпетического энцефалита должен быть исключен у любого новорожденного с остро возникшей неврологической симптоматикой, особенно в отсутствие травматических и метаболических причин повреждения мозга.

3. Диссеминированная инфекция (с развитием гепатита, пневмонии, кардита, нефрита, надпочечниковой недостаточности, энцефалита, тромбгеморрагического синдрома), при этом кожные проявления заболевания у пациента бывают далеко не всегда.

Как рекомендуют американские неонатологи, диагноз диссеминированной герпетической инфекции следует предполагать у каждого новорожденного с септическим синдромом, который не поддается антибиотикотерапии или имеет одновременно картину интерстициальной пневмонии и гепатита [17]. Смертность при этой форме составляет 50% даже при лечении ацикловиром, а в случае развития пневмонии достигает 80%. Как уже указывалось выше, примерно 5% детей с врожденной герпетической инфекцией заражаются внутриутробно и могут родиться с признаками микро- или гидроцефалии, хориоретинита, микрофтальмии.

Лабораторная диагностика осуществляется в следующих направлениях [2].

1. Выделение возбудителя (вируса обычного герпеса) из везикул, биоптата тканей, материалов, полученных при амнио- и кордоцентезе, крови ребенка и матери, мочи, ликвора, назоз-

фарингеального, конъюнктивального и вагинального секрета в посевах на культуры тканей. Положительный результат исследования до настоящего времени остается "золотым стандартом" диагностики этой инфекции [12]. Основное преимущество вирусологического метода — высокая специфичность. Основные недостатки — низкая чувствительность (около 50%) и большая продолжительность исследования (минимум 48 часов даже при современных технологиях экспресс-диагностики с помощью моноклональных антител). Особенно низка чувствительность вирусологического метода при герпетической инфекции ЦНС.

2. Методы выявления антигенов возбудителя значительно более чувствительны, чем выделение и идентификация цельных вирионов — это иммунофлуоресценция [10], иммуноферментный анализ (ИФА), ДНК-ДНК-гибридизация [13] и полимеразная цепная реакция (ПЦР) [14]. Чувствительность и специфичность последней даже при упомянутых выше герпетических энцефалитах приближается к 96—98%, причем ДНК вируса определяется в течение длительного времени, даже через неделю после начала терапии ацикловиrom.

3. Серологические методы исследования, направленные на выявление антител различных классов к антигенам вируса (ИФА, иммунофлуоресцентный метод, реакции латекс-агглютинации), имеют очень ограниченное значение в диагностике герпетических заболеваний в связи с повсеместным распространением вирусов и наличием антител у большей части населения. Поэтому серологические тесты, за небольшим исключением, не могут быть рекомендованы для диагностики болезни [2]. Сфера их применения остается в области контроля течения инфекционного процесса и эффективности иммунного ответа пациента. Кроме того, при оценке результатов следует учитывать возможность перекрестных реакций антител со сходными антигенными детерминантами различных герпес-вирусов (в частности, ВОГ-1 и ВОГ-2) [5].

Таким образом, порядок ведения беременных с подозрением на генитальный герпес с целью возможного предупреждения перинатальной инфекции новорожденного должен предусматривать следующее [3, 6]:

- сбор анамнеза для выявления эпизодов ГГ у беременных и их партнеров;
- обследование родовых путей для установления возможных герпетических очагов поражения, о которых женщина может не знать;
- вирусологическое выявление инфекции с использованием культурального метода или обнаружение генома вируса (ПЦР).

Хотя данный комплекс даже при идеальной его организации не гарантирует полного предупреждения инфицирования ребенка, полученные

результаты позволяют принципиально важные вопросы о назначении специфической профилактики (ацикловир) и необходимости родоразрешения путем кесарева сечения.

Мировой опыт, появление новых знаний в области патогенеза герпетических инфекций, расширение возможностей лабораторной диагностики, появление современных противовирусных препаратов изменили наше отношение к проблеме предупреждения и лечения перинатальных инфекций. Тем не менее классический клинико-анамнестический подход остается незбытым в тактике ведения беременности и родов. Этот пример, на наш взгляд, может служить иллюстрацией современного состояния диагностики всей группы инфекций, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глинских Н.П. Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С. 8.
2. Исаков В.А., Борисова В.В. Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997.
3. Никонов А.П. Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С. 84—92.
4. Хахалин Л.Н. Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С. 33.
5. Annunziato P.W., Gershon A.// *Pediatrics* in review. — 1996. — Vol. 17. — P. 415—423.
6. Blanchier H., Hureau J.-M., Hureau-Rendu C. et al.// *Eur. J. Obstet. and Gynaecol. Reproduct. Biology*. — 1994. — Vol. 1. — P. 13—21.
7. Brown Z.A., Vohter L.A., Benedetti J.// *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1246—1251.
8. Brown Z.A., Benedetti J., Ashley R. et al.// *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1247—1252.
9. Brown Z.A., Selke S., Zeh J. et al.// *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 509—514.
10. Gleaves E.A., Meyers J.D.// *J. Clin. Microbiol.* — 1988. — Vol. 26. — P. 1402—1403.
11. Kitchen B.J., Engler H.D., Gill V.J. et al.// *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — P. 358—363.
12. Litwin C.M., Hill H.R.// *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — P. 1166—1175.
13. Nago Z.A., Hagashi K., Ochiai H. et al.// *J. Med. Virol.* — 1988. — Vol. 25. — P. 259—270.
14. Schochetman J., Ou Chi-Yih, Jones W.K.// *J. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 158. — P. 1154—1157.
15. Scott L.L.// *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995. — Vol. 10. — P. 827—832.
16. Whitley R., Lakeman F.// *Clin. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 20. — P. 414—420.
17. Whitley R., Arvin A., Prober C. et al.// *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 450—454.
18. Whitley R.// *J. Med. Virol. Suppl.* — 1993. — Vol. 1. — P. 13—21.

Поступила 16.01.99.