

## Герпесвирусные инфекции уrogenитального тракта

Е. А. Чигвинцева

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии. г. Екатеринбург

Генитальный герпес является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций, передаваемых половым путем, что обусловлено высоким удельным весом бессимптомной и недиагностированной форм (*Коломиец А. Г., 1986; Семенов Т. Б., 1995*). Диагностировать субклиническое течение заболевания и этиологически подтвердить атипичные варианты можно только с помощью лабораторных методов (*Кузовкова Т. В., Герасимова Н. М., 2000; Wald A., 1997*). Доказано, среди инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ) доля лиц с диагностированным симптоматическим генитальным герпесом составляет 20,0–40,0%, а у остальных носителей вируса имеется нераспознанный симптоматически и субклинический герпес (*Mertz G. J. et al., 1985; Koutsky L. A. et al., 1992; Wald A. et al., 1998*).

Герпетическая болезнь характеризуется клиническим полиморфизмом: ее проявления варьируют от ограниченных поражений кожи и слизистых до генерализованных форм (*Халдин А. А., Самгин М. А., 2002*). В литературе помимо классической (типичной) картины генитального герпеса описаны и abortивно протекающие формы — эритематозная и папулезная, при которых отсутствуют везикулезные элементы (*Баринский И. Ф. и др., 1986*). Также выделяют атипичную форму генитального герпеса, при которой очаг поражения может быть представлен глубокими рецидивирующими трещинами на слизистой оболочке вульвы и тканях малых и больших половых губ, на слизистой и коже полового члена. К атипичным проявлениям генитального герпеса относится и эрозивно-язвенная форма (*Потекаев Н. С., Самгин М. А., 1964; Халдин А. А., 2002*). Клинические проявления генитального герпеса могут изменяться при иммунодефицитных состояниях, при сочетанном вирус-вирусном инфицировании (*Наби-Заде К. Т. и др., 2002; Черноусов А. Д. и др., 2003; McKenna G. et al., 1994*), при бактериально-вирусном поражении (*Гладько О. В., 2003*). В этих случаях искажается клиническая картина, что может пролонгировать постановку диагноза и препятствовать своевременному назначению противовирусных препаратов. В литературе имеются отдельные

сообщения, указывающие на возможности инфицирования слизистой уrogenитального тракта g-лимфотропным герпесвирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) с появлением на половых органах эрозивно-язвенных элементов, клиническое течение которых схоже с клиническим течением генитального герпеса (*Taylor S., 1998; Sisson B. A., 1998; Torok L., 2000*).

К сожалению, до сих пор не выработано единое мнение о причинной взаимосвязи разных типов герпесвирусов и формой клинического течения генитального герпеса. Нет определенности и в отношении диагностической ценности различных методов лабораторной диагностики заболевания.

В связи с вышеуказанным представляется актуальным изучение особенностей клинического течения генитального герпеса в зависимости от этиологического агента инфекции.

### Материалы и методы исследования

Результаты работы основаны на клинико-анамнестическом, молекулярно-биологическом (ПЦР), иммуноферментном (ИФА) и иммунофлюоресцентном обследовании 122 больных генитальной герпесвирусной инфекцией, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ» за период с 2001 по 2004 гг.

Клиническая группа больных с установленным диагнозом рецидивирующего генитального герпеса (наличие пузырьковых и/или эрозивных высыпаний в области гениталий, лабораторное подтверждение этиологии заболевания путем идентификации ДНК или антигена вирусов герпеса в содержимом пузырьков, эрозий) включала 72 человека (54 женщины и 18 мужчин) с давностью заболевания от 1 года до 10 лет. Типичные проявления генитального герпеса наблюдались у 53 больных, атипичная клиника отмечалась у 19.

Группа сравнения состояла из 50 человек (36 женщин и 14 мужчин) с субклинической формой

генитального герпеса, которая характеризовалась отсутствием в анамнезе пузырьковых и/или эрозивных высыпаний на гениталиях, наличием субъективных жалоб и ощущений в виде жжения, зуда в области половых органов, резей при мочеиспускании, объективными признаками воспаления в мочеполовых органах, лабораторно подтвержденным присутствием ДНК и антигена вируса простого герпеса в эпителиальных клетках мочеполовых органов.

Контрольную группу составили 30 человек (27 женщин и 3 мужчин) — практически здоровые лица из контингента обязательных периодических медицинских осмотров.

**Методы клинических исследований включали:** сбор анамнеза, осмотр больного, установление диагноза генитального герпеса на основании клинических проявлений, жалоб и положительных результатов вирусологического, бактериологического и серологического исследований с целью дифференцирования с другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

При клиническом анализе полученного материала учитывались следующие анамнестические данные:

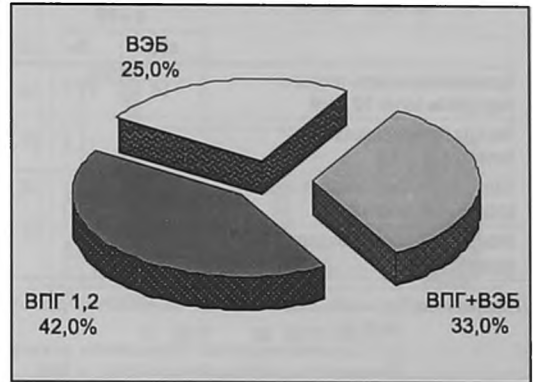
- продолжительность рецидива в днях;
- частота рецидивов за 12-ти месячный период;
- эффективность/неэффективность ранее проводимой терапии.

Принимались во внимание и другие признаки, свидетельствующие об активности вирусной инфекции: температурная реакция, наличие хронических воспалительных очагов в рото- и в носоглотке, симптомы астении. Мы рассматривали их как проявления герпесвирусной инфекции. В дальнейшем перечисленные показатели использовались в качестве критериев оценки течения рецидивирующего генитального герпеса, обусловленного различными этиологическими агентами.

**Лабораторные исследования** включали обнаружение ДНК или антигена вирусов герпеса: ВПГ 1-го (ВПГ-1) и ВПГ 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) — методом полимеразной цепной реакции и иммунофлюоресценции. Для уточнения частоты обнаружения вируса Эпштейна-Барр у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом определяли ДНК ВЭБ в отделяемом пузырьковых и/или эрозивных поражений и в лимфоцитах крови.

**Материалом для исследования служили:** при клинически выраженной форме — содержимое пузырьков и эпителиальные клетки с поверхности эрозий; при субклинической форме и у здоровых лиц — соскобы эпителиальных клеток уретры (у мужчин), цервикального канала и влагалища (у женщин).

Рисунок 1. Этиологическая структура возбудителей генитального герпеса у пациентов с рецидивирующим течением заболевания



Для определения стадии инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, исследовали сыворотку крови пациентов с манифестными проявлениями рецидивирующего генитального герпеса ( $n = 42$ ). Определение антител осуществляли с помощью иммуноферментного анализа. Выявляли антитела к раннему антигену вируса Эпштейна-Барр (*IgG EA*); антитела к капсидному антигену (*IgM VCA*); антитела к нуклеоидному антигену (*IgG NA-1*).

Полученные данные обрабатывали с применением методов вариационной статистики. Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ . Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью двустороннего критерия Фишера.

Математическую обработку проводили на персональном компьютере, используя программы *Biostat*, *Excel*.

## Результаты исследования

Анализ этиологической структуры возбудителей при рецидивирующем генитальном герпесе (клиническая группа наблюдения) показал, что только у 30 больных (42,0%) генитальный герпес был обусловлен вирусами простого герпеса. У 18 больных (25,0%) установлено инфицирование вирусом ВЭБ, у 24 (33,0%) — сочетание вирусов простого герпеса и вируса Эпштейна-Барр (рис. 1).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что сходные клинические проявления болезни вызывают не только ВПГ-1 и ВПГ-2, но и вирус Эпштейна-Барр. Указанное обстоятельство послужило поводом к рассмотрению особенностей клинического течения рецидивирующего генитального герпеса в зависимости от его этиологического фактора на основании выделенных критериев оценки (табл. 1).

Таблица 1. Клиническое течение рецидивирующего генитального герпеса у пациентов с моноинфекцией (ВЭБ, ВПГ) и сочетанной (ВПГ и ВЭБ)

Критерий оценки	Пациенты, инфицированные						p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	ВЭБ, n = 18		ВПГ-1, ВПГ-2, n = 30		ВПГ + ВЭБ, n = 24			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Продолжительность текущих рецидивов более 10 дней	14	77,7	15	50,0	20	83,3	p = 0,05	p = 0,01
Частота рецидивирования более 6 раз в год	2	11,1	13	43,3	18	75,0	p = 0,3	p = 0,03
Наличие клинико-анамнестических проявлений заболевания	13	72,2	10	33,3	14	58,3	p = 0,02	p = 0,05
Неэффективность стандартной терапии	12	66,6	8	26,6	15	62,5	p = 0,03	p = 0,04

Примечание: p<sub>1</sub> — статистическая значимость различий между данными при моноинфицировании ВЭБ и ВПГ-1, ВПГ-2;

p<sub>2</sub> — статистическая значимость различий между данными при моноинфицировании ВПГ-1, ВПГ-2 и сочетанном инфицировании ВПГ и ВЭБ

При сравнении клинического течения герпесвирусной генитальной инфекции, вызванной ВПГ-1 или ВПГ-2, с таковым при инфекции, обусловленной ВЭБ, выявлены статистически значимые различия по критерию продолжительности текущих рецидивов. Рецидивы, длящиеся более 10 дней, при инфицировании ВЭБ встречались чаще, чем при инфицировании ВПГ (p = 0,05).

Сочетанное инфицирование ВПГ и ВЭБ также влияет на продолжительность рецидивирования: у пациентов со смешанной инфекцией длительные рецидивы встречаются в 83,3% случаев, тогда как при моноинфицировании ВПГ на их долю приходится 50,0% (p = 0,01).

По критерию частоты рецидивов (более 6 раз в год) выявлены достоверные различия между течением заболевания у пациентов с моноинфекцией ВПГ и у пациентов с сочетанной инфекцией: частые рецидивы последним более свойственны (p = 0,03). При моноинфицировании ВПГ и моноинфицировании ВЭБ статистически значимых различий по данному критерию не получено (p = 0,3). Объяснить это можно тем, что мы наблюдали всего два случая частых рецидивов у ВЭБ-инфицированных пациентов.

Третий критерий сравнения — наличие у пациентов клинико-анамнестических проявлений признаков заболевания. Пациенты с ВЭБ-инфекцией достоверно чаще (p = 0,02) отмечали у себя температурную реакцию, хронические очаги воспаления в рото- и носоглотке, симптомы астении, чем пациенты с ВПГ-инфекцией. При сочетанном инфицировании указанные проявления встречались чаще, чем при моноинфицировании ВПГ (p = 0,05).

Сравнение по четвертому критерию показало, что у пациентов, инфицированных ВЭБ, отмечалась неэффективность лечения в большем числе случаев, чем у пациентов, инфицированных ВПГ (p = 0,03). При сочетанной инфекции наблюдалась схожая картина: стандартная терапия была неэффективна более чем у половины пациентов, тогда как при моноинфекции ВПГ лечение не оказывало эффекта менее чем у трети больных (p = 0,04).

Далее мы проанализировали данные о количестве эпизодов генитального герпеса у пациентов, инфицированных ВПГ и ВПГ в сочетании с ВЭБ (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что у 27,7% пациентов, инфицированных ви-

Таблица 2. Распределение пациентов с типичным и атипичным течением генитального герпеса по типу этиологического агента

Этиологический агент	Пациенты с типичной клиникой, n = 53		Пациенты с атипичной клиникой, n = 19	
	абс.	%	абс.	%
ВПГ-1	10	18,7	1	5,3
ВПГ-2	17	32,1	2	10,5
ВЭБ	8	15,1*	10	52,6*
ВПГ + ВЭБ	18	34,0	6	31,6

Примечание. \* Различия статистически значимы (p ≤ 0,05)

русом простого герпеса в сочетании с вирусом Эпштейна-Барр, рецидивы генитального герпеса наблюдались более 6 раз в течение года, тогда как моноинфицирование ВПГ обуславливало менее частые рецидивы ( $p = 0,05$ ).

Анализ клинического течения заболевания показал, что у 53 (73,6%) пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом наблюдались типичные пузырьковые и/или эрозивные высыпания на коже и слизистых гениталий. У 19 (26,4%) больных проявления генитального герпеса были атипичными (эрозивно-язвенные элементы, герпетиформные, с фестончатыми краями, единичные или множественные трещины, элементы мягкие болезненные или умеренно болезненные при пальпации, часто с налетом беловатого, беловато-желтоватого цвета).

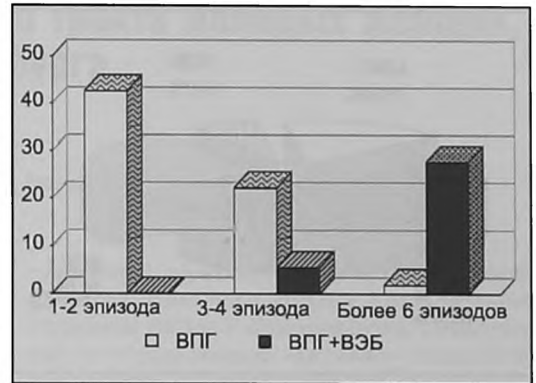
При инфицировании ВЭБ атипичные клинические проявления генитального герпеса наблюдались достоверно чаще (табл. 2).

Нами установлено, что результативность идентификации вирусов герпеса выше в первые три дня от момента появления высыпаний. ВЭБ, однако, продолжал определяться и в более поздние сроки — спустя 10 дней и более (рис. 3).

Представленные на рис. 3 данные свидетельствуют о том, что выделение вируса Эпштейна-Барр из отделяемого пузырьковых и/или эрозивных поражений продолжается при любом сроке обследования как при моноинфекции, так и при сочетании ВЭБ с вирусами простого герпеса. Следовательно, при длительном течении рецидива обосновано расширенное диагностическое обследование больного на всю группу вирусов герпеса.

С целью определения стадии вирусного процесса с помощью ИФА исследовали сыворотку крови пациентов для выявления антител к вирусу Эпштейна-Барр. Антитела к раннему антигену ( $IgG EA$ ), наличие которых свидетельствует об острой фазе ВЭБ-инфекции, являются маркерами активной репликации вируса.  $IgG EA$  обнаруживаются в течение 1–4 недель от начала заболевания. Анализ полученных данных показал, что антитела к раннему антигену были выявлены в 23,8% случаев. У одного пациента с тяжелым течением рецидивирующего генитального герпеса при отсутствии ДНК вируса ВЭБ были обнаружены антитела к раннему антигену ( $IgG EA$ ), а при моноинфицировании ВЭБ они определены у 2 пациентов. При сочетанном инфицировании ВЭБ и ВПГ антитела выявлены у 8 пациен-

Рисунок 2. Распределение пациентов, инфицированных ВПГ и ВПГ в сочетании с ВЭБ, по количеству эпизодов генитального герпеса, %



тов. Антитела к нуклеоидному антигену ( $IgG NA-1$ ) были обнаружены в 71,4% случаев. Известно, что эти антитела выявляются спустя 2–4 месяца после острой фазы, а их выработка сохраняется в течение всей жизни. Антитела к капсидному антигену ( $IgM VCA$ ) обнаружены у двух пациентов (4,8%), причем у одного больного — в сочетании с антителами к раннему антигену. Специфические антитела к капсидному антигену ( $VCA$ ) появляются в острой фазе заболевания и в течение 4–6 недель, как правило, исчезают.

Таким образом, у 28,6% пациентов инфицирование ВЭБ произошло не более чем за 1–2 месяца до исследования, а у остальных 71% больных определить давность инфицирования было сложно, так как в их крови циркулировали

Рисунок 3. Результативность выявления вирусной ДНК у пациентов с клинически выраженной формой генитального герпеса при различных сроках обследования от момента появления высыпаний

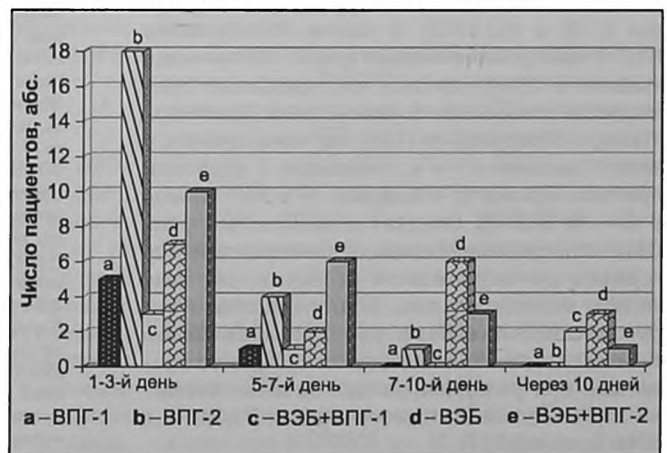
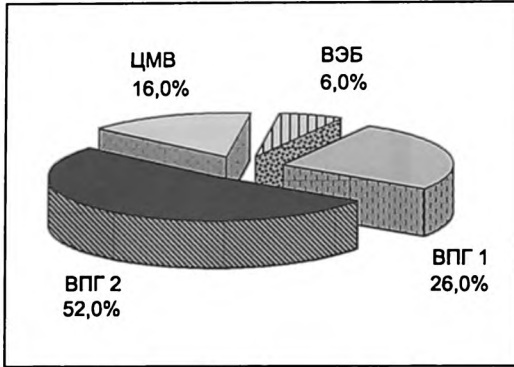


Рисунок 4. Этиологическая структура возбудителей генитального герпеса у пациентов с субклиническим течением заболевания



поздние антитела к ВЭБ, которые продолжают вырабатываться в организме пожизненно.

Для определения роли вируса Эпштейна-Барр при различных формах клинического течения генитального герпеса мы изучили этиологическую структуру возбудителей при субклиническом течении заболевания (рис. 4). Данные, приведенные на рис. 1 и рис. 4, показывают, что при рецидивирующем течении генитального герпеса ВЭБ выделяется более чем в 4 раза чаще (в 25,0% и 6,0% случаев соответственно).

При сравнительном изучении рецидивирующей и субклинической форм генитального герпеса установлено следующее: наиболее часто причиной заболевания и в том, и в другом случае являлся ВПГ-2 типа, что согласуется с данными литературы. Наряду с этим, ВПГ-1 начинает определяться не только при клинически выраженной форме генитального герпеса, но при субклиническом его течении. По данным исследований 1998–2001 гг., ВПГ-1 обнаруживался при субклиническом течении генитального герпеса в 8–16% случаев (Кунгуров Н. В. и др. 2001). В нашем исследовании ВПГ-1 при субклинической форме заболевания выявлен в 26,0% случаев, что превышает предыдущие показатели почти в 2 раза. Цитомегаловирус обнаружен в 16,0% случаев, причем у всех 8 пациентов — в сочетании с вирусами простого герпеса (у 4 больных — с ВПГ-1, еще у 4 — с ВПГ-2). Следует отметить, что роль ЦМВ при субклинической форме генитального герпеса до настоящего времени, на наш взгляд, недооценивалась. Доля пациентов с вирусом Эпштейна-Барр при субклиническом течении заболевания составила 6,0%, в то время как, при рецидивирующем течении достигла 25,0% случая в моноинфекции и 33,0% — в сочетании с ВПГ.

В контрольной группе герпесвирусы в уретре, цервикальном канале обнаружены не были, однако, в 6,6% случаев вирус Эпштейна-Барр определялся в лимфоцитах крови. Очевидно, у этих лиц вирус находился в латентном состоянии и на момент исследования из материала половых путей не выделялся, что, однако, не может исключить вероятность активации (реактивации) инфекции в дальнейшем.

Результаты нашего исследования подтверждают актуальность дифференциальной диагностики герпесвирусов, которая дает возможность определить тактику ведения пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ассоциаций герпесвирусов, повысить эффективность применяемой противовирусной терапии. Молекулярно-биологические методы являются базовыми методами для диагностики представителей семейства *Herpesviridae*. С помощью метода полимеразной цепной реакции мы не только идентифицировали возбудителей, но и провели типирование вирусов. Детекция ДНК вируса Эпштейна-Барр позволила уточнить этиологическую значимость этого возбудителя, выявить достоверные клинико-анамнестические особенности течения герпетической инфекции при выявлении генома вируса ВЭБ при манифестных рецидивах генитального герпеса и определить его значение в развитии эрозивно-язвенных поражений при моноинфицировании.

## Литература

1. Naher H, Gissman L, Freese UK, Petzoldt D, Helfrich S. Subclinical Epstein-Barr virus infection of both the male and female genital tract indication for sexual transmission. *Invest Dermatol* 1992 May; 98(5):791-3
2. McKenna G, Edwards S, Cleland H. Genital ulceration secondary to Epstein Barr virus infection// *Gentourin Med*. 1994. Vol. 7. P. 356–357.
3. Taylor S, Drake S. M., Dedicoat M., Wood M. J. Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection// *Sex Transm Inf* . 1998. Vol. 74. 296–297.
4. Герасимова Н. М. Генитальный герпес, обусловленный сочетанием вирусов простого герпеса типов 1 или 2 и вируса Эпштейна-Барр: особенности клинического течения, лабораторной диагностики и лечения / Герасимова Н. М. Н. В Кунгуров, Е. А. Чигвинцева // *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. — 2006. — №1 — С. 24–28.
5. Жулимова Н. Л. Острая язва вульвы / Н. Л. Жулимова, Ю. М. Бочкарев, Е. А. Чигвинцева, В. И. Сурганова. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2006. — №1. — С.25–27.
6. Кунгуров Н. В. Клинические особенности различных форм течения и проблемы лабораторной диагностики, терапии генитальной ВПГ-инфекции / Н. В. Кунгуров, Н. М. Герасимова, Т. В. Кузовкова, Е. А. Чигвинцева // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2004. — № 3. — С.35–38.
7. Чигвинцева Е. А. Лабораторная идентификация различных типов семейства *Herpesviridae* и алгоритмы диагностического обследования при генитальном герпесе: Пособие для врачей / Е. А. Чигвинцева, Н. М. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, Т. В. Кузовкова. — Екатеринбург, 2005. — С. 28.