

© А.А. Хрянин, В.Г. Стуров 2024
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2024.5.6-15>

Герпесвирусная инфекция и нарушения репродуктивного здоровья у женщин.

Аналитический обзор

А.А. Хрянин^{1, 2}, В.Г. Стуров³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Институт медицины и психологии
В. Зельмана, Новосибирск, Россия

Herpes virus infection and reproductive health disorders in women.

Analytical review

A.A. Khryanin^{1, 2}, V.G. Sturov³

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk National Research State University, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk, Russia

В настоящее время медицине известно 11 800 видов различных вирусов (для сравнения до 2011 г. было открыто всего 2 800 видов вирусов), что, по приблизительным оценкам ученых, составляет не более 5–10% среди всех существующих вирусов на нашей планете. Вирусом герпеса инфицированы от 95 до 100% популяции, а в разные периоды жизни заражаются хотя бы одним, а чаще несколькими типами вирусов, относящихся к семейству герпесвирусов. Во второй половине жизни практически все люди имеют антитела к большинству человеческих герпесвирусов. Из известных герпесвирусов человека в медицинской литературе наиболее часто упоминаются вирусы простого герпеса типов 1 (ВПГ-1) и 2 (ВПГ-2), поскольку оба этих вируса связаны с поражениями кожи и слизистых оболочек, широко известными как простой герпес или простой пузырьковый лишай. Однако лишь совсем недавно была признана роль вирусов герпеса человека (ВГЧ) как копатогенов, вызывающих другие серьезные заболевания. Розеоновирусы представлены тремя разными видами: ВГЧ-6А, -6В, -7, генетически родственными цитомегаловирусу (ЦМВ). ВГЧ обладают широким клеточным тропизмом *in vivo* и, как и другие герпесвирусы, вызывают у человека пожизненную латентную инфекцию. В репродуктивных органах обнаружены все известные ВГЧ, ЦМВ и ВГЧ-6, которые могут способствовать возникновению у пациентов хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта и нарушения фертильности. Недавние исследования установили, что ВГЧ-6А является причиной первичного бесплодия в 43% случаев, а ВГЧ-6А и -6В в некоторых клинических случаях способствуют развитию преэклампсии. Активно изучается роль вируса Эпштейна–Барр (ВГЧ-4), а также ВГЧ-6, -7 и -8 в прогрессировании ВИЧ-инфекции. Лабораторная диагностика ВГЧ-6 и -7 в настоящее время имеет ограничения. Наиболее информативным методом выявления ВГЧ является количественное определение вирусной ДНК в крови, других жидкостях организма и в органах с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Многочисленные вопросы о ВГЧ-6А, -6В и -7 все еще остаются открытыми, в частности, относительно клинического воздействия и терапевтических возможностей у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Ключевые слова: вирус герпеса человека, ВГЧ-6А/В, ВГЧ-7, клинические синдромы, нарушение фертильности, бесплодие, преэклампсия, врожденная инфекция

Для цитирования: Хрянин А.А., Стуров В.Г. Герпесвирусная инфекция и нарушения репродуктивного здоровья у женщин. Аналитический обзор. Фарматека. 2024;31(5):6-15. doi: 10.18565/pharmateca.2024.5.6-15

Currently, medicine knows 11,800 types of different viruses (for comparison, until 2011, only 2,800 types of viruses were discovered), which, according to rough estimates by scientists, is no more than 5–10% of all existing viruses on our planet. From 95 to 100% of the population are infected with the herpes virus, and at different periods of life they become infected with at least one, and more often several types of viruses belonging to the herpesvirus family. In the second half of life, almost all people have antibodies to most human herpesviruses. Of the known human herpesviruses, herpes simplex viruses types 1 (HSV-1) and 2 (HSV-2) are the most frequently mentioned in the medical literature, since both of these viruses are associated with lesions of the skin and mucous membranes, commonly known as herpes simplex. However, only recently the role of human herpes viruses (HHVs) as copathogens causing other serious diseases has been recognized. Roseoloviruses are represented by three different types: HHV-6A, -6B, -7, genetically related to cytomegalovirus (CMV). HHVs have broad cellular tropism *in vivo* and, like other herpesviruses, cause lifelong latent infection in humans. It is known that all known HHVs are found in the reproductive tract. CMV and HHV-6 can contribute to the occurrence of chronic inflammatory diseases of the urogenital tract and impaired fertility in patients. Recent studies have found that HHV-6A is the cause of primary infertility in 43% of cases, and HHV-6A and -6B in some clinical cases contribute to the development of preeclampsia. The role of Epstein–Barr virus (EBV-4), as well as HHV-6, -7 and -8 in the progression of HIV infection is being actively studied. Laboratory diagnosis of HHV-6 and -7 currently has limitations. The most informative method for detecting HHV is the quantitative determination of viral DNA in the blood, other body fluids and organs using real-time polymerase chain reaction.

Numerous questions about HHV-6A, -6B and -7 still remain open, particularly regarding the clinical impact and therapeutic options in immunocompromised patients.

Keywords: human herpes virus, HHV-6A/B, HHV-7, clinical syndromes, impaired fertility, infertility, preeclampsia, congenital infection

For citations: Khryanin A.A., Sturov V.G. Herpes virus infection and reproductive health disorders in women. Analytical review. *Farmateca*. 2024;31(5):6-15. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2024.5.6-15

Введение

Герпесвирусы являются спутниками человечества на протяжении многих тысячелетий и вызывают множество заболеваний, половина из которых находится в постоянном рецидивном течении и остается пожизненной. Вирусом герпеса инфицированы от 95 до 100% людей в мире. При этом в разные периоды жизни человек инфицируется хотя бы одним, а чаще несколькими типами вирусов, относящихся к семейству герпесвирусов. Во второй половине жизни практически все люди имеют антитела к большинству человеческих герпесвирусов. В настоящее время открыто около 200 типов герпесвирусов, которые инфицируют животных, среди них выделяют 8 типов, патогенных для человека. Все они относятся к семейству *Herpesviridae* [1, 2].

Вирус простого герпеса (ВПГ) впервые выделил W. Goiter в 1912 г., и он представлен в двух типах: вирус герпеса человека типа 1 (ВГЧ-1) и вирус герпеса человека типа 2 (ВГЧ-2). Вирусносительство ВПГ встречается более чем у 90% населения в мире. Это ДНК-содержащие вирусы, поражающие кожу, слизистые оболочки ротовой полости и половых органов, эндотелий сосудов, клетки крови, центральную и периферическую нервную системы.

Вирус герпеса человека типа 3 (ВГЧ-3), или вирус варицелла зостер (ВВЗ), открыт в 1911 г. Н. Агао и представляет собой ДНК-содержащий вирус. ВВЗ является возбудителем ветряной оспы и опоясывающего лишая, может поражать кожу, слизистые оболочки, эндотелий сосудов, клетки крови, печень, центральную и периферическую нервную систему.

Вирус герпеса человека типа 4 (ВГЧ-4), или вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), выделен в 1964 г. английским ученым М.А. Epstein и его аспиранткой Y.M. Barr. ВЭБ обладает тропизмом в основном к В-лимфоцитам, эпителию

верхних дыхательных путей и эпителию желудочно-кишечного тракта. ВГЧ-4 признан этиологическим агентом при инфекционном мононуклеозе и лимфоме Беркитта.

Вирус герпеса человека типа 5 (ВГЧ-5), или цитомегаловирус (ЦМВ), выделен в 1956 г. вирусологом M.G. Smith. ВГЧ-5 содержит двуспиральную ДНК, окруженную гликопротеиновой оболочкой. ЦМВ может инфицировать практически любые клетки организма человека, поэтому спектр заболеваний достаточно широк.

Вирус герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6), или розеоловирус, идентифицирован в 1986 г., ассоциирован с внезапной экзантемой, острыми фебрильными заболеваниями, эпилептическими припадками у детей.

Вирус герпеса человека типа 7 (ВГЧ-7), или розеоловирус, выделен в 1990 г. из CD4+Т-лимфоцитов периферической крови. Вирус связывают с различными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) и кожи аутоиммунной природы. Доказана роль ВГЧ-7 в развитии синдрома хронической усталости (СХУ).

Вирус герпеса человека типа 8 (ВГЧ-8) выделен в 1994 г., является новым трансформирующим вирусом человека, который способствует развитию злокачественного перерождения клеток (саркома Капоши).

Итак, розеоловирусы человека включают три разных вида: ВГЧ-6А, -6В, -7, генетически родственных ЦМВ. Они обладают широким клеточным тропизмом в исследованиях *in vivo* и, как и другие герпесвирусы, вызывают у человека пожизненную латентную инфекцию [1, 2].

Этиопатогенез герпесвирусной инфекции

ВГЧ-6А, -6В и -7 являются представителями семейства *Herpesviridae*,

подсемейства *Betaherpesvirinae* и рода *Roseolovirus*. ВГЧ-6 впервые обнаружен S.Z. Salahuddin et al в 1986 г. у ВИЧ-положительного пациента с лимфопролиферативным заболеванием [3]. Вначале изоляты ВГЧ-6 были разделены на две подгруппы (А и В), и долгое время их считали аутентичным видом. Однако через 20 лет после открытия ВГЧ-6 различия между его вариантами достигли такой значимости, что их стали рассматривать как два отдельных вида герпесвируса человека – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [4, 5].

После первичного инфицирования ВГЧ-6А и -6В пожизненно остаются в организме в латентном состоянии и могут реактивироваться, вызывая литическую инфекцию. В макроорганизме ВГЧ-6А и -6В обнаруживают в различных тканях и органах: в клетках головного мозга, в миндалинах, слюнных железах, почках, печени, лимфатических узлах, яичках, предстательной железе, в эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах. Таким образом, ВГЧ-6А и -6В – Т-лимфотропные вирусы, но предпочтительными локализациями латентной инфекции являются клетки ЦНС, костного мозга и мононуклеары периферической крови [6–8].

В 1990 г. впервые выделен ВГЧ-7 от здорового человека [1]. Предполагается, что внутриклеточный цикл репликации розеоловирусов соответствует общему сценарию, наблюдаемому для других герпесвирусов [7].

Следует уточнить, что иммунокомпонентные клетки-мишени, действующие как вирусные рецепторы, различаются у представителей ВГЧ: ВГЧ-6А использует CD46, ВГЧ-6В – CD134, а ВГЧ-7 – CD4. При этом ВГЧ-6А демонстрирует более широкий, чем ВГЧ-6В, клеточный тропизм в исследованиях *in vitro* и это также относится к ВГЧ-6 в целом по сравнению с ВГЧ-7. Так, ВГЧ-7 обнаруживается в

лимфоидной ткани, слюнных желез, миндалинах, печени, почках, легких и в коже человека [7–8].

После попадания ВГЧ в организм через кровь или дыхательные пути дальнейшее течение герпесвирусной инфекции внутри хозяина в настоящее время изучено недостаточно. Предполагается, что резервуарами латентной инфекции ВГЧ-6 и -7 являются моноциты-макрофаги и CD4+ Т-лимфоциты [7]. Остается пока открытым вопрос, соответствуют ли латентные формы герпесвируса отдельным геномам ДНК, организованным в виде кольцевых ядерных эписом, или более сложным структурам, допускающим частичную транскрипцию и репликацию на более низком уровне. Интеграция генома ВГЧ-6А и -6В в хромосому человека (ісіВГЧ-6) представляет собой уникальную способность среди герпесвирусов человека, о которой пока не сообщалось для ВГЧ-7. Это явление установлено у 0,2–1% населения в мировой популяции [8].

Особый интерес представляет тот факт, что некоторые вирусные белки, кодируемые ВГЧ-6 или -7, обладают иммуномодулирующими функциями. Это позволяет избежать вирусоспецифического иммунного ответа и изменять микроокружение клетки-хозяина, чтобы способствовать персистенции вируса [8].

Латентный герпесвирус может реактивироваться у иммунокомпетентных и, что бывает значительно чаще, у иммунокомпрометированных лиц. Реактивация ВГЧ-6 ассоциирована с эпилептическими припадками, энцефалитом и отторжением трансплантата [8].

Иммуномодулирующая способность розеолювирусов может также усиливать патологические эффекты других вирусных инфекций: предполагается, что ВГЧ-6 играет роль кофактора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также в активации ЦМВ и ВЭБ. Установлено, что у человека наблюдается специфический иммунный ответ на ВГЧ-6 и -7. При этом клеточный иммунитет играет главную роль в иммунном ответе, о чем свидетельствуют негативные последствия истощения Т-клеток на

контроль розеолювирусной инфекции у пациентов со СПИДом и реципиентов трансплантатов [1, 9].

Эпидемиология

Неоднократно в истории человечества ВГЧ-6А и -6В интегрировали свои геномы в зародышевую клетку хозяина [10]. Следовательно, около 1% населения в мире рождаются с вирусным геномом внутри каждой клетки – состояние, называемое наследственным хромосомно-интегрированным ВГЧ-6А/В (ісіВГЧ-6А/В) [11]. Этот унаследованный вирусный геном может быть транскрипционно активным, продуцируя вирусные белки и даже полноценные вирионы [12]. Другие герпесвирусы человека при латенции находятся в виде кольцевидной эписомы в ядре клеток хозяина. Однако ВГЧ-6А и /-6В могут интегрироваться в хромосомы и передаваться вертикально через герминативные клетки [10].

ВГЧ-6А, -6В и -7 обнаруживаются во всех популяциях людей в мире [1, 2]. Современные рутинные серологические тест-системы не позволяют различать инфекции ВГЧ-6А и -6В, а исследования серологической распространенности ВГЧ-7 крайне ограничены в популяции. Антитела к ВГЧ-6 обнаруживают более чем у 90% взрослого населения экономически развитых стран. Инфицирование ВГЧ-6В обычно происходит в раннем детском возрасте (с 6 месяцев до 2 лет) после утраты материнских протективных антител (иммуноглобулин G – IgG) [13]. Предполагается, что в большинстве стран первичная инфекция ВГЧ-6В во многих случаях сопровождается клиническими симптомами, тогда как инфицирование ВГЧ-6А происходит в более позднем возрасте и протекает бессимптомно. Считается, что первичная инфекция ВГЧ-7 также возникает в детском возрасте, но несколько позднее, чем ВГЧ-6. Установлено, что слюна является основным средством передачи герпесвируса, что соответствует тому факту, что эти три вида ВГЧ часто обнаруживаются в слюне и слюнных железах человека. Передача герпесвируса при трансплантации органов указывается в научной литературе нечасто и только в случае ВГЧ-6.

В настоящее время не установлено, являются ли переливание крови и грудное вскармливание убедительно ответственными за первичные инфекции ВГЧ-6 или -7. Врожденная инфекция ВГЧ-6, т.е. первичное заражение эмбриона или плода во время беременности, обнаружена примерно у 1% детей, что близко к частоте, наблюдаемой при ЦМВ, тогда как врожденная инфекция ВГЧ-7 до настоящего времени не выявлена.

В научной литературе описаны клинические случаи перинатальной передачи ВГЧ-6, приводящие к раннему первичному заражению. В отличие от ЦМВ врожденная инфекция ВГЧ-6 имеет особую связь с ісіВГЧ-6 у беременных женщин, которая еще полностью не изучена [14, 15]. Хотя частота ісіВГЧ-6 у взрослых низка, сообщается, что это состояние является преобладающей ситуацией, связанной с врожденной инфекцией ВГЧ-6, возникающей в результате трансплацентарного прохождения вируса. До передачи герпесвируса активная инфекция матери может быть результатом либо эндогенной реактивации латентного ВГЧ-6 (эпизомальный геном или ісіВГЧ-6), либо предполагаемой экзогенной реинфекции [14, 15].

В постнатальном периоде реализуется передача органов или клеток, несущих ісіВГЧ-6, при переливании крови, трансплантации органов и тканей, что поднимает актуальные вопросы о клиническом влиянии герпесвирусов на реципиентов [12].

Клинические аспекты

Спектр клинических проявлений широк как по интенсивности симптомов, так и по их конкретной локализации. Однако в целом клиническое воздействие инфекций ВГЧ-7 предполагается умеренным у субъектов с ослабленным иммунитетом по сравнению с влиянием ВГЧ-6. Поскольку серораспространенность инфекций ВГЧ-6 и -7 среди взрослого населения достаточно высока, считается, что реактивация герпесвируса составляет подавляющее большинство активных инфекций среди взрослых пациентов. Напротив, первичные инфекции чаще встречаются у детей, чем у взрослых, и это может вли-

ять на клиническое проявление активных инфекций у детей с ослабленным иммунитетом. Наконец, клиническое влияние icіВГЧ-6 на пациентов, перенесших трансплантацию, еще предстоит оценить научному сообществу. Реактивация герпесвируса из интегрированной вирусной ДНК может усиливаться в условиях иммуносупрессии и таким образом иметь негативное воздействие прямо или косвенно на исход процесса трансплантации. Установлено, что реактивация ВПГ-6 возникает у 80% пациентов спустя 1,5–2,0 месяцев после трансплантации почки [16].

У ВИЧ-положительных пациентов клиническое влияние реактивации ВГЧ-6 считалось важным до разработки антиретровирусной терапии, аналогично тому, как в этом контексте отмечается патогенная роль ЦМВ. Повышенная частота активных герпесвирусных инфекций наблюдалась на поздних стадиях течения СПИДа на фоне выраженного иммунодефицита, но специфическая негативная роль реактивации ВГЧ-6 на более ранних стадиях подвергалась учеными сомнению [16].

Таким образом, способность ВГЧ-6 ускорять прогрессирование до СПИДа остается дискуссионной, в то время как его оппортунистическая роль среди СПИД-ассоциированных заболеваний была убедительно продемонстрирована сообщениями о клинических случаях энцефалита, пневмонита и ретинита.

С розеолювирусной инфекцией связаны различные синдромы, которые имеют много общих клинических и биологических особенностей с симптомами явной иммуносупрессии. Синдром лекарственной гиперчувствительности, также известный как лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), представляет собой тяжелые побочные реакции на лекарственные средства, включая кожную сыпь различной степени тяжести, лихорадку, увеличение лимфатических узлов, дисфункцию печени и аномалии лейкоцитов крови. Этот синдром, по-видимому, часто связан с активной инфекцией ВГЧ-6, поэтому в Японии активная инфекция ВГЧ-6 является частью критери-

ев, используемых для его диагностики [17, 18]. Как и в случае с ВЭБ, другим ВГЧ, который, как предполагается, играет роль в этом синдроме, стартовым событием будет запуск репликации ВГЧ-6 ответственным триггером, что приведет к активации иммунной системы и усилению противовирусного Т-клеточного ответа, вызывающего заболевание. Экспериментально установлено, что лекарственные препараты, вызывающие синдром лекарственной гиперчувствительности, такие как амоксициллин, стимулируют репликацию ВГЧ-6 [19, 20].

Розовый лишай Жибера представляет собой острое экзантематозное заболевание кожи, которое связано с реактивацией ВГЧ-6 и/или ВГЧ-7 и может приводить к затяжным формам, также связанным с персистирующей активной герпесвирусной инфекцией [21, 22]. Хотя данные в этой области остаются противоречивыми, это кожное заболевание может быть клиническим выражением измененного иммунного ответа на реактивацию розеолювируса.

ВГЧ-6 может выступать в качестве потенциального инфекционного триггера рассеянного склероза, аутоиммунного демиелинизирующего заболевания ЦНС [23–25]. Поскольку ВГЧ-6 имеет родство к нейронам и дендритным клеткам ЦНС, из двух видов наиболее нейровирулентным является ВГЧ-6А, что подтверждается его повышенной концентрацией в олигодендроглии головного мозга при рассеянном склерозе [23–25].

Тиреоидит Хашимото – еще одно аутоиммунное заболевание, при котором инфекция ВГЧ-6А, как предполагается, действует в качестве триггера окружающей среды [25, 27].

СХУ представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся серьезными функциональными нарушениями и лежащими в их основе биологическими отклонениями, которые включают маркеры хронической иммунной активации, а также нейроэндокринную дисфункцию [28]. В ранних научных сообщениях предполагается возможная причинная роль ВГЧ-6 в этом синдроме, что подтверждается увеличением частоты случаев реактивации герпесвируса [29–31].

Недостаточно полно охарактеризована клиническая картина урогенитальных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, а лечебные стратегии требуют совершенствования.

Репродуктивные нарушения

ВГЧ являются распространенными вирусами, передаваемыми половым путем, с возможным влиянием как на женский, так и на мужской фактор бесплодия. Предполагается непосредственно вирусное токсическое воздействие на клетки половых путей, либо косвенное местное или системное воздействие инфекционными, или иммунологическими реакциями. ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 обычно обнаруживаются в сперме, но влияние этих вирусных агентов на мужскую фертильность широко не изучалось [32].

Результаты научных исследований свидетельствуют, что ВГЧ-6А может быть одной из причин первичного бесплодия. Кроме того, ВГЧ-6А и -6В могут в некоторых случаях способствовать патогенезу преэклампсии (ПЭ) [33–37].

По всей видимости, ВГЧ обладают способностью инфицировать эпителиальные клетки эндометрия, плацентарные клетки, натуральные клетки-киллеры (НК) и эндотелиальные клетки спиральных артерий миометрия, в т.ч. и из-за цитокин-опосредованного иммунного ответа на вирусную инвазию. Оба вида ВГЧ-6А/В также могут вызывать трансплацентарную инфекцию новорожденного [33–37].

ВГЧ-6А и -6В выявлены во влагалище, цервикальном канале и шейке матки [13]. ДНК ВГЧ-6А/В обнаружена в половых органах и выделениях из половых путей примерно у 4% небеременных и около 2–18% беременных женщин с более высокой вирусной нагрузкой у беременных [14, 15]. ВГЧ-6А/В также обнаруживается у 10% женщин, которые получают лечение по поводу вагинальных инфекций в гинекологических клиниках [12].

Герпесвирус попадает в репродуктивные органы гематогенным и лимфогенным путями, прежде всего через инфицированные лимфоциты.

Инфицирование ВГЧ-6А/В клеток иммунной системы может приводить