

В. А. Исаков, Е. И. Архипова,
Д. В. Исаков

Герпесвирусные инфекции человека



Санкт-Петербург
СпецЛит

В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Руководство для врачей

2-е издание, переработанное и дополненное

Санкт-Петербург
СпецЛит
2013

Рецензенты:

Ю. В. Лобзин — заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, директор ФГУ НИИ детских инфекций федерального медико-биологического агентства;

Г. С. Архипов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ИМО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, заслуженный работник высшей школы

Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В.

И85 Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 2-е изд., перераб. и доп. — 670 с. : ил. — ISBN 978-5-299-00454-0

Isakov V. A., Arhipova E. I., Isakov D. V.

Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. — Saint-Petersburg : SpecLit, 2013. — 670 pp.

В книге освещены вопросы эпидемиологии, иммунопатогенеза и патоморфологии, клинической картины и лабораторной диагностики, основные принципы комплексной терапии и профилактики больных герпесвирусными инфекциями (в том числе генитальным герпесом, офтальмогерпесом) с поражением различных органов и систем. Подробно изложены вопросы влияния герпетической инфекции на беременность, плод и новорожденного, тактика ведения беременных с герпесом. Изложены особенности клиники и лечения, классификация простого герпеса у лиц с иммунодефицитными состояниями. Дана информация о новых противовирусных, иммунотропных средствах и вакцинах, применяемых для лечения больных герпесвирусными инфекциями. Показана эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении вирусно-бактериальных инфекций урогенитального тракта.

Руководство предназначено для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, инфекционистов, офтальмологов, педиатров, терапевтов, клинических иммунологов и вирусологов, научных сотрудников, врачей общей практики, аспирантов, клинических ординаторов, интернов и студентов медицинских вузов.

Current guidelines highlights aspects of epidemiology, immunopathogenesis and pathomorphology, clinical picture, laboratory diagnostics, basics of combined therapy and prophylaxis in patients with herpesviral diseases (including genital herpes, ophthalmic herpes) developed in different organs and systems of the body. Issues connected to effects of herpesviral infection on gestation course, fetus and newborn children as well as maintenance of pregnant women are described in detail. Specifics of clinical picture, treatment, classification of HSV infection in patients with immunocompromised conditions were paid special attention in the text of the guidelines. In addition, novel antivirals, immunotropic medicines and vaccines applied for treatment of patients with herpesviral infections are addressed. Finally, efficacy of systemic enzyme therapy applied for combined treatment of mixed viral-bacterial infections of urogenital tract was discussed.

For Ob/Gyn, dermatovenerologists, infectiologists, oculists, general practitioners, clinical immunologists and virologists, scientific researchers, PhD students, residents, interns and medical students.

УДК 616-018.1-095:578.245-078

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Предисловие (Ершов Ф. И.)	12
Введение	15
Глава 1. Этиология. Характеристика герпесвирусов (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В.)	17
1.1. Классификация вирусов герпеса	17
1.2. Структура вирусов герпеса	21
1.3. Характеристика представителей семейства герпесвирусов	23
<i>Литература</i>	34
Глава 2. Эпидемиология герпесвирусных инфекций (Архипова Е. И., Исаков В. А., Калугина М. Ю., Исаков Д. В.)	35
2.1. Источник герпетической инфекции и механизмы ее передачи	35
2.2. Восприимчивость человека к герпетической инфекции и показатели заболеваемости	37
<i>Литература</i>	49
Глава 3. Патогенез и иммунология герпесвирусных инфекций (Исаков Д. В., Исаков В. А., Архипова Е. И.)	50
3.1. Механизмы репродукции вирусов герпеса	50
3.2. Цитомегаловирусная инфекция	55
3.3. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса	57
3.4. Новые сведения об иммунопатогенезе герпесвирусных инфекций	59
3.5. Молекулярные механизмы уклонения вирусов от иммунной атаки	71
3.6. Молекулярные механизмы модуляции активности естественных киллеров вирусами	81
<i>Литература</i>	86
Глава 4. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций (Исаков В. А., Смирнова Т. С., Исаков Д. В., Волгек И. В.)	87
4.1. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций	87
4.2. Новые технологии лабораторной диагностики вирусных и бактериальных инфекций	105
4.2.1. Диагностика TORCH-инфекций (Дробзгенко С. Н., Савигова А. М., Шипицына Е. В., Шалепо К. В., Ткаченко С. Б.)	105
4.2.2. Тест-системы ЗАО «ЭКОлаб» для диагностики простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции (Марданлы С. Г., Николаева Е. Г.)	108
4.3. Персонализированная терапия урогенитальных инфекций (Волгек И. В., Петров А. С., Исаков В. А.)	118
4.4. Применение проточной цитофлуорометрии для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов (Акинфиева О. В., Бубнова Л. Н.)	126
4.5. Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции у реципиентов почечного трансплантата (Гаранжа Т. А., Суворова П. А., Мосеевизи Э. Г., Тихомиров Д. С., Тулолева Т. А., Пулло Н. В., Бирюкова Л. С., Филатов Ф. П.)	127
4.6. Клинико-этиологические особенности моно- и смешанных микоплазменных инфекций урогенитального тракта (Егоров А. А., Стуколкина Н. Е., Федюра И. Ф., Волков А. В., Чеботкевич В. Н.)	129
4.7. Рекомендации по забору и транспортировке образцов клинического материала	135
4.8. Основные коммерческие тест-системы для диагностики герпесвирусных инфекций	137
<i>Литература</i>	139

Глава 5. Клинические проявления герпесвирусных инфекций (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В., Корягин В. Н., Калугина М. Ю., Сизова Н. В., Яковлев А. А., Анищик В. А.)	140
5.1. Инфекции, обусловленные вирусами простого герпеса	142
5.2. Клиника герпесвирусных инфекций	165
5.3. Опоясывающий герпес	174
5.4. ВЭБ-инфекция	179
5.5. Инфекция ВГЧ-6 и ВГЧ-7	189
5.6. Инфекция, ассоциированная с ВГЧ-8	202
5.7. Мезенхимальная дисплазия, остеохондроз позвоночника и герпетическая инфекция. Новый взгляд на этиопатогенез клапанных пороков сердца (Митрофанова Л. Б., Митрофанов Н. А.)	205
5.8. Урогенитальный герпес	209
5.8.1. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего генитального герпеса	209
5.8.2. Инаппарантные (бессимптомные) формы генитального герпеса	214
5.8.3. Клинико-иммунологические особенности атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности	220
<i>Литература</i>	226
Глава 6. Герпетическая инфекция глаз (офтальмогерпес) (Мошетова Л. К., Чернакова Г. М.)	229
6.1. Патогенез офтальмогерпеса	229
6.2. Клинические формы офтальмогерпеса	231
6.3. Лечение офтальмогерпеса	233
<i>Литература</i>	239
Глава 7. Герпесвирусы и репродуктивное здоровье человека (Исаков В. А., Куц А. А., Науменко В. А., Ярославский В. К.)	239
7.1. Значение герпесвирусов в этиологии бесплодия (Куц А. А., Науменко В. А.)	239
7.1.1. Герпесвирусы и мужское бесплодие	240
7.1.2. Роль мужского фактора в вертикальной передаче герпесвирусов	252
7.1.3. Герпесвирусы и женское бесплодие	259
7.2. Герпесвирусы и беременность	268
<i>Литература</i>	288
Глава 8. Герпес у лиц со сниженным иммунным статусом (Исаков В. А., Исаков Д. В., Аспель Ю. В.)	292
8.1. Герпес у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом	292
8.2. Герпес у онкогематологических больных	314
8.3. Особенности герпетической инфекции у больных гриппом и ОРЗ	327
<i>Литература</i>	333
Глава 9. Лечение герпесвирусных инфекций (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В.)	335
9.1. Общие принципы терапии вирусных инфекций	335
9.2. Этапное лечение и диспансеризация больных рецидивирующим герпесом	339

9.3. Эффективность комплексной терапии тяжелых форм ГГ с монотонным типом рецидивирования	352
9.4. Терапия генитального герпеса у беременных	358
9.5. Лечение герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом	367
9.6. Терапия опоясывающего герпеса и синдрома постгерпетической невралгии	375
9.7. Лечение бактериальных инфекций, сопутствующих генитальному герпесу	385
9.7.1. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-бактериальными инфекциями УГТ	389
9.7.2. Общие рекомендации при лечении больных урогенитальным хламидиозом	395
9.7.3. Общие рекомендации при лечении гарднереллеза, микоплазмоза (уреаплазмоза) и трихомониаза	407
9.8. Этиотропная терапия хронического урогенитального хламидиоза	410
<i>Литература</i>	418
Глава 10. Системная энзимотерапия в комплексном лечении урогенитальных инфекций (<i>Стернин Ю. И., Исаков В. А.</i>)	421
10.1. Препараты системной энзимотерапии	421
10.2. Фармакологические свойства препаратов системной энзимотерапии	424
10.3. Показания и противопоказания к применению системной энзимотерапии	430
10.4. Системная энзимотерапия в комплексном лечении урогенитальных инфекций	437
10.5. Эффективность системной энзимотерапии в лечении опоясывающего герпеса	446
10.6. Использование системной энзимотерапии у детей и подростков для лечения заболеваний урогенитального тракта	457
<i>Литература</i>	463
Глава 11. Лекарственные препараты для терапии герпесвирусных инфекций у взрослых и детей (<i>Исаков В. А., Исаков Д. В., Лобзин С. В., Шишкин М. К.</i>)	466
11.1. Перспективы терапии герпесвирусных инфекций	466
11.2. Противогерпетические химиопрепараты	472
11.3. Средства патогенетической терапии	509
11.4. Иммуностропные средства	516
11.5. Про- и пребиотики	554
<i>Литература</i>	586
Глава 12. Индукторы интерферонов – эффективные препараты для терапии вирусных инфекций (<i>Исаков В. А., Коваленко А. Л., Исаков Д. В., Аспель Ю. В., Ермоленко Д. К.</i>)	588
<i>Литература</i>	638
Глава 13. Вакцинопрофилактика герпеса (<i>Исаков В. А., Баринский И. Ф., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Мордвинцева Э. Ю.</i>)	640
<i>Литература</i>	660
Заключение	662

Глава 1

ЭТИОЛОГИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВИРУСОВ

1.1. Классификация вирусов герпеса

Заболевания, обусловленные вирусами семейства *Herpesviridae*, называются герпесвирусными инфекциями, которые характеризуются поражением кожи и слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы. После внедрения вирусы герпеса сохраняются (персистируют) в организме человека пожизненно в виде латентной инфекции и могут под влиянием ослабляющих организм факторов (гриппа и других болезней, лечения иммунодепрессантами, СПИДа и др.) реактивироваться с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы, с формированием вторичной иммунологической недостаточности (ВИН).

Для семейства герпесвирусов (*Herpesviridae* – греч. *herpes* – ползучая) характерны пантропность к органам и тканям, пожизненная персистенция в организме человека и способность вызывать многообразные манифестные формы заболевания в условиях возникновения иммунодефицита.

Вирусы семейства *Herpesviridae* широко распространены в природе. В настоящее время выделено и классифицировано свыше 100 представителей этого семейства, вызывающих заболевания у человека, диких и домашних животных, земноводных и пресмыкающихся (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Бочаров А. Ф. [и др.], 1982). Из них 8 антигенных серотипов вирусов герпеса выделены от человека: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса, или вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), ВГЧ-4 – вирус Эпштейна – Барр, который относится к подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus* и вызывает инфекционный мононуклеоз, ВГЧ-5 – цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го, 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7) и вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), ассоциированного с саркомой Капоши.

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, способу репродукции в инфицированных клетках, разме-

рам вириона, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекции у человека.

По решению Комитета экспертов по таксономии в настоящее время разработана и принята современная классификация герпесвирусов, где семейство герпесвирусов подразделяют на три подсемейства — α , β , γ (табл. 1).

Таблица 1

Классификация герпесвирусов

Подсемейство	Род	Вирус
α -Герпесвирусы (<i>Alphaherpesvirinae</i>)	Вирусы простого герпеса (<i>Simplexvirus</i>)	Вирус простого герпеса 1-го типа <i>H. simplex virus type 1</i> (HSV-1) Вирусы простого герпеса 2 типа <i>H. simplex virus type 2</i> (HSV-2)
	Вирусы ветряной оспы — опоясывающего герпеса (<i>Varicellovirus</i>)	Вирусы ветряной оспы <i>Varicella-zoster virus type 3</i> (VZV)
β -Герпесвирусы (<i>Betaherpesvirinae</i>)	Цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)	Цитомегаловирус <i>Cytomegalovirus type 5</i> (CMV)
	Вирусы, образующие розеллы (<i>Roseolovirus</i>)	Вирус герпеса человека 6А типа <i>Human herpesvirus type 6A</i> (HHV-6A) Вирус герпеса человека 6В типа <i>Human herpesvirus type 6B</i> (HHV-6B) Вирус герпеса человека 7-го типа <i>Human herpesvirus type 7</i> (HHV-7)
γ -Герпесвирусы (<i>Gammaherpesvirinae</i>)	Лимфотропные вирусы (<i>Lymphocryptovirus</i>)	Вирус Эпштейна — Барр <i>Epsteina — Barr virus type 4</i> (EBV)
	Вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (<i>Rhadinovirus</i>)	Вирус герпеса человека 8-го типа <i>Human herpesvirus type 8</i> (HHV-8)

Примечание: H. — *Herpes*.

α -Герпесвирусы (*Alphaherpesvirinae*) характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур, патогенны для большинства хозяев. Эти возбудители обычно персистируют в центральной нервной системе — в сенсорных ганглиях, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически обостряющееся заболевание. К подсемейству *Alphaherpesvirinae* принадлежит род *Simplexvirus* (HSV), в который включены патогенные для человека HSV-1 (вирус простого герпеса 1-го типа) и HSV-2 (вирус простого герпеса 2-го типа), а также род *Varicellovirus* и относящийся к нему патогенный

для человека вирус герпеса 3-го типа — вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*varizella-herpes zoster*). Таким образом, типичными представителями подсемейства альфа-герпесвирусов являются ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ (см. табл. 1, 2).

Таблица 2

Характеристика семейства герпесвирусов человека

(по: Paludan S. R. [et al.], 2011; West J. A. [et al.], 2011*)

Название	Подсемейство	Особенности состава ДНК		Тип инфицируемых клеток		Патопатология
		Содержание GC-мотивов, %	Кодируемые транскрипты, %	Литическая инфекция	Латентная инфекция	
ВПГ-1 (HHV-1)	α	68	79	Эпителиальные клетки	Нейроны	Орофациальные инфекции, энцефалит
ВПГ-2 (HHV-2)	α	70	79	Эпителиальные клетки	Нейроны	Генитальные и неонатальные инфекции
ВВО-ОГ (HHV-3)	α	46	89	Эпителиальные клетки	Нейроны	Ветряная оспа, опоясывающий лишай
ВЭБ (HHV-4)	γ	59	68	В-клетки, эпителиальные клетки	В-клетки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома, карцинома
ЦМВ (HHV-5)	β	57	79	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Врожденные инфекции, ретинит, гепатит
HHV-6	β	42	79: подтип А 82: подтип В	CD4 ⁺ Т-клетки	Моноциты, макрофаги	Внезапная экзантема
HHV-7	β	36	79	Т-клетки	Т-клетки	Внезапная экзантема
HHV-8	γ	53	83	Лимфоциты; пДК	Лимфоциты; пДК	Саркома Капоши

* Paludan S. R., Bowie A. G., Horan K. A., Fitzgerald K. A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system // Nat. Rev. Immunol. — 2011, Feb; 11(2). — P. 143–154.

West J. A., Gregory S. M., Sivaraman V., Su L., Damania B. Activation of plasmacytoid dendritic cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // J. Virol. — 2011, Jan; 85(2). P. 895–904.

Обозначение: пДК — плазмацитоидные дендритные клетки.

β -Герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации; вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях. К подсемейству *Betaherpesvirinae* принадлежит патогенный для человека род *Cytomegalovirus*, а также род *Roseolovirus*, в который включены ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7 (см. табл. 1, 2). Их ассоциируют с внезапной экзантемой у детей и взрослых и синдромом хронической усталости (СХУ).

Таблица 3

**Характеристика герпесвирусов человека
и основных клинических форм инфекции**

Герпесвирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпесвирусов
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1	Лабиальный герпес. Герпес кожи и слизистых. Офтальмогерпес. Генитальный герпес. Герпетические энцефалиты. Пневмониты
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2	Генитальный герпес. Неонатальный герпес
Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса	ВВО-ОГ	Ветряная оспа. Опоясывающий герпес
Вирус Эпштейна — Барр	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз. Назофарингеальная карцинома. Лимфома Беркитта. Волосатая лейкоплакия
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС. Ретинопатии. Пневмониты. Гепатиты. Сиаладениты
Вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов	ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь ВГЧ-6В с внезапной экзантемой, а ВГЧ-7 — с синдромом хронической усталости)
Вирус герпеса человека 8-го типа	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Лимфопролиферативные заболевания: лимфома первичного экссудата; многоочаговое заболевание Кастремана

γ -Герпесвирусы (*Gammaherpesvirinae*) характеризуются тропизмом к В- или Т-лимфоцитам, но репродуцируются в основном в В-клетках, в которых они способны длительно персистировать. Эти вирусы нередко являются причинами тяжелых, смертельных лимфом и лейкозиев, развитию которых способствуют дополнительные факторы — экзогенные, генетические и другие. Патогенные для

человека вирусы отнесены к роду *Lymphocryptovirus*. Это вирусы Эпштейна — Барр (EBV, type 4) — возбудитель инфекционного мононуклеоза, а также ВГЧ-8, который ассоциирован с саркомой Капоши и относится к роду радиовирусов (Neipel F. [et al.], 1997) (см. табл. 2, 3).

1.2. Структура вирусов герпеса

По данным А. А. Авакяна, А. Ф. Быковского (1970), диаметр зрелого вириона составляет 120—200 нм (вириона цитомегаловируса — 150—300 нм). Вирус имеет сферическую форму, в его состав входит 4 структурных компонента:

1) сердцевина — геном, представленный вирусной ДНК — линейной двунитевой молекулой с коротким и длинным компонентами, различными по величине и нуклеотидному составу, молекулярной массой от $80-100 \cdot 10^6$ Да (ВПГ) до $145 \cdot 10^6$ Да (ЦМВ), в составе имеет до 80 генов, подгруппы a, b, g;

2) суперкапсид с внешней оболочкой (*envelop*), пронизанный гликопротеиновыми шипами, типоспецифическими антигенами, по которым определяют отдельные серотипы герпесвирусов;

3) внутренняя оболочка (*tegumentum*) — тегумен (покрытие), расположен между суперкапсидом и капсидом, толщина его различна у разных вирусов и непроницаема для лучей электронного микроскопа;

4) капсид, построенный из 162 капсомеров, диаметром 100—110 нм, организован по типу кубической симметрии, представлен группоспецифическими для каждого подсемейства антигенами, образованными белками нуклеокапсида.

В структуре вириона более 30 структурных белков (гликопротеины gp), семь из которых (gpV, gpC, gpD, gpE, gpF, gpG, gpX) находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител, к которым относятся:

— капсид, содержащий 6 белков (гликопротеинов);

— неструктурные белки, их десятки, в том числе вирусспецифический фермент тимидинкиназа (ТК);

— ДНК-полимераза и белок, связанный с ДНК.

Вирусная ДНК (вДНК) состоит из 80 генов (подгруппы — a, b, g):

— а-гены — транскрибируются РНК-полимеразой и не требуют для транскрипции присутствия синтезированных *de novo* белков;

— а-белок ICP — участвует в установлении латентного состояния ВПГ-1 и его реактивации;

— а-белок ICP-4 — необходим для экспрессии второй группы b-генов.

Продукты b-генов — это вирусспецифическая ДНК-полимераза и ТКаза, необходимые для биосинтеза ДНК вириона. Другие b-белки включают экспрессию генов клетки-хозяина и a-генов вируса герпеса и иницируют работу третьей группы генов — g. Это структурные белки вириона, представленные мембранными grA, grB, grC, grD, grE, grF, grG, которые играют важную роль в иммунопатогенезе герпеса (проникновение ВПГ в клетку и феномен образования симпластов):

- grD — несет группо- и типоспецифические антигенные детерминанты, наиболее антигенозначимый белок (вируснейтрализующие антитела);

- grC — является рецептором для С3-фракции комплемента, блокирует два пути активации комплемента и препятствует лизису инфицированной вирусом клетки;

- grC ВПГ-1 — играет главную роль в адсорбции вируса герпеса на клетку и в инфекционности ВПГ-1;

- grE — связывает Fc-фрагмент IgG, препятствуя антителозависимому лизису клетки-мишени;

- ВЭБ — в иммуноблоте можно определить антитела к p18, p23, p54, p72 (указывает на возможность размножения ВЭБ), p138, p150.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными генетически паразитами и репродуцируются в ядре инфицированных клеток. Все неопухолевые вирусы вызывают цитодальную реакцию, т. е. быструю дегенерацию и гибель пораженных клеток. Для опухолевых вирусов характерна длительная связь с клеткой-хозяином. В результате резко изменяются биологические свойства клетки и возрастает ее способность к пролиферации. Адсорбция вирионов на клетке основана на взаимодействии его рецепторов с так называемыми «комплементарными рецепторами» клетки. При этом вирусы герпеса адсорбируются на липопротеиновых рецепторах. Последовательность процессов, ведущих к образованию вирусов, выглядит следующим образом: синтез вирусного белка — «созревание» белка — связывание белка с вновь образовавшейся вирусной РНК (ДНК) — образование полных частиц. Освобождение из клетки созревших вирионов происходит разными путями: герпесвирусный нуклеокапсид постепенно «выталкивается» сначала из ядра клетки, а затем из ее цитоплазмы. При этом происходит формирование наружной оболочки за счет мембранных компонентов ядра и цитоплазмы клетки-хозяина. Размножение вирионов ведет к изменению внешнего вида клеток. В отдельных участках клетки (цитоплазме или ядре) образуются скопления включений вирусов, видимые в световой микроскоп. Изменение клеток или наличие в них включений имеет

большое диагностическое значение (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Бочаров А. Ф. [и др.], 1982).

В ходе коэволюции с организмом хозяина у вирусов сформировались различные механизмы для уклонения их от элиминации иммунной системой. Один из таких механизмов, описанный у ДНК-содержащих вирусов, заключается в кодировании гомологов ряда цитокинов, хемокинов и их рецепторов, играющих ключевую роль в иммунном ответе. Исследование таких вирусных цитокинов и раскрытие их роли в патогенезе заболевания может способствовать разработке новых подходов к иммуномодулирующей терапии (Alcami A., 2003).

Помимо использования гомологов цитокинов у вирусов реализуются и другие способы уклонения от иммунного ответа. Так, например, антигенная вариация, более характерная для ДНК-содержащих вирусов, может радикально влиять на формирование иммунных реакций, а также ускорить появление новых защитных механизмов.

Для контроля цитокинов вирусы используют механизмы, отличающиеся от молекулярной мимикрии. Например, экспрессия цитокинов, зависящая от активности факторов транскрипции NF-κB и NF-AT в макрофагах, блокируется гомологом ингибитора NF-κB, IκB, кодируемого в вирусе африканской лихорадки свиней. Другие вирусы подавляют продукцию цитокинов: регулятор цитокинового ответа вируса коровьей оспы (ВКО) CrmA подавляет продукцию каспазы-1, предупреждая, таким образом, протеолитическое расщепление про-IL-1β до зрелого IL-1β; а присоединение вируса кори к рецептору CD46 (регуляторному белку системы комплемента) защищает клетки от лизиса системой комплемента, приводит к подавлению продукции IL-12. Многие вирусные белки блокируют эффекторные функции цитокинов, например противовирусный эффект ИФН или же ФНО-зависимый апоптоз, причем были описаны внутриклеточные антагонисты проведения сигналов через рецепторы ФНО и IL-1/Toll-like receptor. Интересным примером того, каким образом вирусы воздействуют на сигнальные каскады цитокинов, может служить белок LMP1 вируса Эпштейна — Барр, привлекающего компоненты проведения сигналов, ассоциированных с TNF и CD40, что способствует вирусной репликации.

1.3. Характеристика представителей семейства герпесвирусов

Ниже приводится краткая характеристика представителей семейства герпесвирусов.

Вирус простого герпеса был впервые выделен W. Gruter в 1912 г. В 1921 г. В. Lipschutz обнаружил ацидофильные включения

в ядрах клеток пораженных тканей. Ацидофильные включения считаются патогномоничными признаками при вирусных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса. Вирусы простого герпеса — ВПГ-1 и ВПГ-2 — культивируются на культуре ткани и курином эмбрионе и являются патогенными для лабораторных животных. Считают, что ВПГ-1 чаще поражает респираторный тракт, а ВПГ-2 — урогенитальную систему и, соответственно, вызывает генерализованные формы заболеваний у новорожденных.

Вирусы простого герпеса термолабильны, инактивируются при температуре 50–52 °С через 30 мин, неустойчивы к действию физических и химических факторов, сравнительно легко разрушаются под воздействием ультрафиолетовых и рентгеновских лучей, разрушаются органическими растворителями, детергентами, протеолитическими ферментами. Этиловый спирт, фосфатаза, желчь, эфир и другие детергенты быстро инактивируют ВПГ. При низких температурах (от – 20 до – 70 °С) вирус сохраняется годами и десятилетиями. После лиофильного высушивания ВПГ не теряет своей активности на протяжении более 10 лет (Борисов Л. Б., 2002). Простой герпес относится к интеграционным инфекциям. При размножении вируса популяция новых вирионов появляется очень быстро — уже через 10–15 ч, что приводит к гибели клеток.

В ассоциации с другими возбудителями (папилломавирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) ВПГ-2, возможно, оказывает роль в развитии неопластических процессов у человека, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы (Борисенко К. К., 1997; Башмакова М. А., Савичева А. М., 2002; Чеботкевич В. Н., Абдулкадыров К. М., 2002). Вирусы простого герпеса индуцируют процессы атеросклероза, где ВПГ, возможно, выступает в ассоциации с цитомегаловирусом. Показано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние ГВ на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных (Ярославский В. К. [и др.], 1996). При беременности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможна диссеминация вируса с поражением последа и инфицированием плода, что может происходить как восходящим, так и гематогенным путем (Ярославский В. К. [и др.], 1994; Fleming D. T. [et al.], 1997).

В связи с продолжительным применением противовирусных препаратов появилась возможность формирования резистентных штаммов ВПГ при использовании, например, ацикловира (АЦ). Причем устойчивые к АЦ штаммы вируса герпеса чаще выделяют у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефи-

цита (Брызжикова Т. С. [и др.], 1995; Сорокина М. Н., Безух С. М., 1996).

Возможно инфицирование разными штаммами ВПГ одного больного. Так, при обследовании на герпес 8-месячной девочки с герпетической экземой Капоши были взяты мазки со слизистой полости рта и влагалища. При этом одновременно выделены из очагов разной локализации два штамма ВПГ-1, резко отличающиеся друг от друга по инфекционной активности на различных клеточных культурах, а также по чувствительности к АЦ. Штамм ВПГ-1 (Санкт-Петербург) 34/93 был резистентен к АЦ, а штамм ВПГ-1 (Санкт-Петербург) 35/93 — умеренно чувствителен к АЦ. Изучен антигенный профиль выделенных штаммов вирусов по отношению к эталонному и современному штамму ВПГ-1 (Ленинград) 248/88. Следует отметить, что этот ребенок никогда не лечился АЦ. По всем изученным признакам изоляты ВПГ, выделенные одновременно от одного больного, имели отличия (Брызжикова Т. С. [и др.], 1995). Эти данные подтверждают положение о разнообразии циркулирующей популяции ВПГ и, скорее всего, отражают существование нескольких механизмов формирования этого разнообразия — суперинфекция индивида неидентичным штаммом, мутации и рекомбинации отдельных клонов, составляющих локальную вирусную субпопуляцию в инфицированном организме. Тестирование клинических изолятов ВПГ на чувствительность к химиопрепаратам является необходимым звеном индивидуальной тактики ведения больных ГИ, особенно в тех случаях, когда имеет место тяжелое течение заболевания, а терапия носит неэффективный характер.

Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО-ОГ) открыт в 1911 г. бразильским врачом Э. Арагао, культивирован на культуре тканей Т. Н. Weller в 1953 г., по свойствам и структуре он близок к вирусам ВПГ. Согласно современной таксономии, ветряная оспа — это проявление первичного инфицирования с последующим персистированием в чувствительных ганглиях (Баринский И. Ф. [и др.], 1980, 1986; Жданов В. М., 1990). Опоясывающий герпес возникает вследствие реактивации вируса в иммунном организме (Поздеев О. К., Покровский В. И., 2001; Учайкин В. Ф., 1998). У 10 % населения, перенесших ветряную оспу, с возрастом развивается опоясывающий герпес с явлениями невралгии и везикулезной сыпью по ходу нервных стволов.

Вирус ветряной оспы имеет сферическую форму, как и все герпесвирусы, является ДНК-содержащим, он малоустойчив во внешней среде, но длительно сохраняется при замораживании, не патогенен для лабораторных животных. Вирус культивируется в перевиваемых культурах клеток обезьян, кроликов, коровьего эмбриона

и различных культурах клеток человека; инкубируется при температуре 34–35 °С. В инфицированных клетках ВВО-ОГ поражает ядра с образованием эозинофильных внутриядерных включений. Материалом для исследований служит содержимое везикул и отделяемое носоглотки. При световой микроскопии ВВО обнаруживается в виде мелких полиморфных образований, располагающихся поодиночке, иногда парами или короткими цепочками. Кроме вирусных частиц, можно увидеть гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями, содержащие специфический антиген (Жданов В. М., 1990).

Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) выделен в 1964 г. из биоптатов пациентов с лимфомами Беркитта (ЛБ) английским вирусологом М. Epstein и канадским вирусологом I. Barr. ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, его капсид диаметром 120–150 нм окружен оболочкой, содержащей липиды. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков, однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции, а именно:

- EA (*Early antigen*) – ранний антиген, включает белки p54, p138;

- EBNA – 1 (*Epstein – Barr nuclear antigen*) – ядерный антиген, белок p72;

- VCA (*Viral capsid antigen*) – капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; к настоящему времени показано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются p18 и p23;

- LMP (*Latent membrane protein*) – латентный мембранный белок, gp125.

Вирус Эпштейна – Барр обладает выраженным тропизмом к В-лимфоцитам, где происходит его размножение, Т-клеткам и клеткам лимфоидных образований. В отличие от других ГВ, он способствует пролиферации пораженных клеток (генерализованная лимфоаденопатия). ВЭБ выступает (совместно с возбудителем тропической малярии) этиологическим агентом ЛБ, рака носоглотки и некоторых вариантов лимфогранулематоза, установлена этиология ВЭБ при других новообразованиях человека, список которых пополняется с каждым годом. Мутации гена LMP-1 ВЭБ выявлены не только при раке носоглотки, но и при ВЭБ-ассоциированных заболеваниях, включая рак желудка (Павлиш О. А. [и др.], 2002; Гуревич В. Э. [и др.], 2002). Также иммуногистохимически была установлена делеция 30 пар нуклеотидов гена LMP-1 и мутации гена p53 ДНК из образцов лимфоэпителиальных карцином слюнных же-

лез, ассоциированных с ВЭБ (Takaschi Saku, 2002). Предполагается, что данные мутации способствуют клеточной пролиферации и могут вести к апоптозу.

Цитомегаловирус человека (ЦМВЧ, HCMV, вирус 5-го типа) впервые обнаружил немецкий патолог Н. Ribbert (1882) в тканях почек умерших детей с врожденным сифилисом, а в 1904 г. выделил цитомегалические клетки из ткани слюнных желез ребенка и назвал их протозооподобными клетками (Ribbert Н., 1904). В 1921 г. исследователями Е. Goodpasture и F. Talbot предложено называть эти клетки цитомегалами, а заболевание, при котором они обнаруживаются, — цитомегалией. В 1926 г. R. Cole и А. Kuttner впервые высказали предположение о принадлежности цитомегалических клеток к семейству вирусов. Вирусные частицы цитомегаловирусной инфекции человека при электронном микроскопировании впервые увидел W. Minder в 1953 г., а возбудитель впервые выделил из клеточных культур М. Smith в 1956 г. (цит. по: Самохин П. А., 1987; Козлова В. П., Пухнер А. Ф., 2003). Этот вирус хорошо культивируется на линии фибробластов эмбриона человека, для образования новых вирусных частиц требуется до 48 ч. В настоящее время типировано три штамма ЦМВ: Девис, Керр, AD-269, различающиеся по вирулентности. При размножении в инфицированной клетке ЦМВ оказывает выраженное цитопатическое действие на нее, в результате чего обычные клетки превращаются в гигантские цитомегалические, достигая 25—40 мкм в диаметре за счет увеличения ядра и цитоплазмы. Вирус обладает тропизмом к клеткам слюнных желез, почек; хорошо проникает через плаценту, вызывая уродства плода или его гибель. Возбудитель вызывает заболевание только у человека, что подчеркивает его видоспецифичность. Вирус обнаруживается в моче, слюне, желудочном соке, в различных пораженных органах, ликворе, в грудном молоке, сперме, выделениях цервикального канала, лейкоцитах периферической крови (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Исаков В. А. [и др.], 1999; Самохин П. А., 1987). Он термостабилен, инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, оптимальная температура для сохранения 4 °С, при замораживании до -20 °С теряет инфекционность, устойчив к действию дезинфектантов, эфира.

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6: ВГЧ-6А, ВГЧ-6В) — человеческий Т-лимфотропный герпесвирус, сообщения о котором впервые появились в 1985 г. (Salahuddin S. Z. [et al.], 1985). Он был выделен у иммунодефицитных пациентов со СПИДом, в 1986 г. ВГЧ-6 был выделен у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. В 1991 г. установлена этиологическая роль ВГЧ-6 в возникновении внезапной экзантемы (ВЭ) у детей раннего возраста,

а в 1995 г. было выдвинуто предположение о его этиологической роли в возникновении синдрома хронической усталости (СХУ) и установлена корреляция ВГЧ-6 с ВЭ (Koichi J., 1995). Вирус инфицирует широкий спектр клеток: В-лимфоциты, Т-лимфоциты (CD2⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺, CD15⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD38⁺), а также глиальные клетки, что подтверждает роль ВГЧ-6 в усилении гибели CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных за счет литического действия на них. Он поражает те же клетки, что и ВИЧ, и у большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активная инфекция ВГЧ-6 (Harhett G., Barr T., 1990).

В 1992 г. была расшифрована структура ВГЧ-6 с применением молекулярно-биологических и иммуногистохимических методов, выделены 2 изолята (подтип А и В) и обнаружена его гомологичность с ЦМВЧ более 50 % (Stasey S. H. [et al.], 1992). Вирус ВГЧ-6 имеет суперкапсидную липидсодержащую оболочку и электронно-плотный икосаэдрический нуклеокапсид размером 95 и 105 нм, состоящий из 162 капсомеров, содержащий геном вируса, представленный двунигетевой ДНК. Размер вируса 160–200 нм, он состоит из 25–29 полипептидов с молекулярной массой от 19 до 200 кДа, часть из которых представлена клеточными белками (Harhett G., Barr T., 1994).

В 1994 г. сиквенировали специфические участки генома групп А и В данного вируса, используемые в настоящее время для ПЦР-диагностики (диагностики с использованием полимеразной цепной реакции). Из ликвора больных ВЭ, протекающей с поражением ЦНС, выделены ВГЧ-6, относящиеся к группе В (Ablashi D. V. [et al.], 1991). В настоящее время получены сообщения о способности ВГЧ-6 активировать другие герпесвирусы, находящиеся в организме в латентном состоянии, до активной репликации и развития манифестных форм инфекции (Carrigan D. R. [et al.], 1990), активировать латентный провирус ВИЧ-1 (Gallo R. C., 1990), а также о причастности ВГЧ-6 к развитию саркоидоза, лимфогранулематоза, злокачественной В-клеточной лимфомы и других онкологических не ВЭБ-ассоциированных заболеваний, хронических заболеваний ЦНС, рассеянного склероза (Палецкая Т. Ф. [и др.], 1998; Komaroff A. L., Biscwald D. S., 1998; Paulus W. [et al.], 1993). После перенесенной первичной инфекции вирус персистирует в организме длительное время в латентной форме, реактивация его может наступить при иммуносупрессии (Исаков В. А. [и др.], 1991; 1999). Как и другие ГВ, ВГЧ-6 может вызывать латентную, острую и хроническую формы инфекции. Однако существуют сложности в дифференциации причины и следствия, необходимых для окончательного установления роли ВГЧ-6 в патогенезе этих заболеваний.

Репликация in vitro. Вирус ВГЧ-6 реплицируется во многих клетках и перевиваемых клеточных линиях различного происхождения: Т-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, мегакариоцитах, глиальных клетках, клетках тимуса, в свежeweыделенных лимфоцитах человека. Цикл репродукции вируса длится 4–5 дней. Вирусная ДНК и нуклеокапсид обнаруживаются на 3-й день, тогда как методом электронной микроскопии оболочечный вирион определяется в цитоплазме клеток и экстрацеллюлярно на 5-й день после инфицирования. Инфицированные ВГЧ-6 клетки на 5-й день образуют синцитии, содержат ядерные и цитоплазматические включения с формированием «баллонообразных» крупных клеток. Репродукция вируса сопровождается деструкцией и лизисом клеток. На 5–10-й день почти 90 % всех чувствительных клеток поражаются вирусом (Бехало В. А. [и др.], 1998).

Синдром хронической усталости. Считается, что вирус ВГЧ-6 является этиологическим фактором, приводящим к развитию СХУ. Среди других инфекционных агентов, ассоциированных с развитием СХУ, ранее рассматривались также ВЭБ, ВГЧ-7, вирус HTLV-II (*human T-lymphotropic virus type II* – человеческий Т-лимфотропный вирус II типа), STLV-I (*simian T-lymphotropic virus type I* – обезьяний Т-лимфотропный вирус I типа), ВИЧ-1, вирусы бычьей и кошачьей лейкемии, парвовирус В19, энтеровирусы, а также *Coxiella burnetti* и *Mycoplasma*. Однако не было подтверждено, что хоть один из этих возбудителей ассоциирован с развитием СХУ.

В этой связи особое внимание привлекла недавно опубликованная работа, содержащая данные о том, что у пациентов с СХУ из мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) была выделена ДНК нового вируса семейства γ -ретровирусов человека под названием **ксенотропный вирус, родственный вирусу мышиной лейкемии** (XMRV, *xenotropic murine leukemia virus – related virus*) (Lombardi [et al.], 2009). Исследования проводились на образцах крови, полученных от пациентов после вспышки СХУ в районе Incline village (1984–1988 гг., озеро Тахо, США). Эти образцы хранятся в коллекции американского Института нейроиммунных заболеваний Виттмор и Петерсона (Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease). Несмотря на то что данная вспышка СХУ, как полагают, была вызвана ВЭБ или ВГЧ-6 (van der Meer [et al.], 2010), вопрос о ее инфекционной природе остается открытым. В своей работе (Lombardi [et al.], 2009) методом ПЦР авторы определяли в образцах наличие РНК вирусного белка *gag*. Среди 101 обследованного пациента вирус был обнаружен у 68 человек (67 %), тогда как в группе здоровых волонтеров – только у 8 из 218 обследованных (3,7 %). Также установлено что XMRV обнаруживался в Т- и В-клет-

ках пациентов с СХУ и обладал способностью вторично инфицировать чувствительные линии клеток при кокультивировании с инфицированными МКПК пациентов. Кроме того, вирус был обнаружен и в сыворотке крови пациентов, у которых также были выявлены специфические блокирующие антитела — анти-XMRV.

Высокая частота обнаружения вируса XMRV у пациентов с СХУ позволила предположить, что между вирусом и заболеванием может быть прямая причинная связь. Для проверки этих данных в Европе были проведены независимые исследования. Однако полученные данные были шокирующими. При изучении неактивированных МКПК от 32 пациентов из Нидерландов (van Kuppeveld [et al.], 2010), а также в двух группах из Великобритании — у 170 пациентов (Groom [et al.], 2010) и 186 пациентов (Erlwein [et al.], 2010) — ни в одном случае вирус XMRV обнаружен не был. Важно отметить, что во всех трех исследованиях авторы использовали только один метод детекции XMRV.

Несмотря на резкую критику в адрес американских авторов, в частности, по поводу того, что СХУ возникает спорадически в разных географических регионах, а не в виде отдельных вспышек, представители европейского научного сообщества не предоставили убедительных доказательств полученных ими негативных результатов. Прежде всего, как неоднократно отмечали американские исследователи (Mikovits, Ruscetti, 2010; Mikovits [et al.], 2010), при исследовании МКПК европейские ученые использовали иной метод ПЦР-диагностики, который мог существенно повлиять на чувствительность обнаружения продуктов XMRV. Кроме того, они не применяли дополнительных методов обнаружения вируса (заражение чувствительной клеточной линии, иных иммунологических методов). Наконец, что немаловажно, ни одна из групп не затребовала от американских ученых образцы крови, которые содержали XMRV. В этой связи заслуживают особого внимания опубликованные американскими авторами технические рекомендации по изучению образцов от пациентов с СХУ на предмет обнаружения в них вируса XMRV (Mikovits [et al.], 2010). Прежде всего, авторы указывают, что в предыдущей работе (Lombardi [et al.], 2009) были описаны исследования не только 25 образцов крови от больных с озера Тахо (Mikovits and Ruscetti, 2010), но и 76 образцов, полученных от пациентов за период 2006–2008 гг., которые проживали в разных географических зонах (из 12 штатов США и Канады). Все пациенты, включенные в исследование 2009 г., были отобраны согласно двум регламентирующим документам для постановки диагноза «миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости»: диагностические критерии «1994 CDC Fukuda Criteria» (предложены в 1994 г. Международной

группой изучения синдрома хронической усталости при Центре по контролю за заболеваниями и профилактике, США), а также клинические критерии «2003 Canadian Consensus Criteria (CCC)» (Lombardi [et al.], 2009; Mikovits [et al.], 2010).

Наконец, американские ученые приводят детальное сравнение эффективности применения различных лабораторных тест-систем для обнаружения вируса XMRV в клинических материалах пациентов. Согласно их выводам, метод, который использовали европейские ученые, обладал самой низкой чувствительностью (Mikovits [et al.], 2010). В частности, на основании применения пяти различных методов для обнаружения XMRV в МКПК от 57 пациентов с СХУ авторы установили, что наиболее чувствительными были (в порядке убывания чувствительности метода):

1) гнездовая (*nested*) ПЦР на *gag* ген в линии LNCaP клеток аденокарциномы простаты человека (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA) после кокультивирования с плазмой крови или МКПК пациента (ранее XMRV был выделен у пациентов с раком простаты, проживающих в США, что объясняет выбор чувствительной к вирусу линии клеток);

2) обнаружение анти-EpV антител в плазме крови пациента;

3) гнездовая ПЦР на *gag* ген в стимулированных МКПК или выявление с помощью антисыворотки экспрессии вирусных белков в активированных МКПК;

4) гнездовая ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) на нуклеиновые кислоты сыворотки крови или ПЦР на кДНК из неактивированных МКПК;

5) ПЦР ДНК из неактивированных МКПК.

Проведенные оригинальные исследования на пациентах с СХУ, отобранных по жестким требованиям (одновременно по CDC 1994 г. и CCC 2003 г.), позволили обнаружить более чем в 50 % клинических образцов вирус XMRV. Достоверность полученных данных была подтверждена не только высокоточными автоматизированными методами, но и в ходе биотестов на культуре чувствительных к вирусу клеток. Все это позволяет полагать, что между СХУ и вирусом XMRV может быть связь. Однако для подтверждения этиологической роли вируса в развитии заболевания потребуются проведение дополнительных исследований.

Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) был выделен из CD4 Т-лимфоцитов здоровых людей (Chou S., Scott K., 1990; Frenkel N. [et al.], 1990). Он более гомологичен, чем ВГЧ-6 (57,5 %) и ЦМВ (36 %), и поэтому отнесен по таксономии к группе β -герпесвирусов, обладает повышенным тропизмом к Т-лимфоцитам – CD4, CD8, незрелым Т-клеткам и клеткам Т-клеточной лимфомы линии SUP-T-1.

Значительно чаще ВГЧ-7 выявляется у больных с ВЭ и СХУ, а также у здоровых людей (до 85 %). Инфицирование данным вирусом происходит позже, чем вирусом ВГЧ-6 (Ablashi D. V. [et al.], 1994).

Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) впервые выделен в виде чужеродных ДНК в 1994 г. из кожных поражений больного саркомой Капоши (СК), возникшей на фоне СПИДа (Chang X. [et al.], 1994). В настоящее время ВГЧ-8 рассматривается в качестве этиологического агента всех клинических форм СК, до 80,6 % идиопатической СК и до 100 % СПИД-ассоциированной СК (Кадырова Е., 1999) и двух лимфопролиферативных заболеваний: первичной выпотной лимфомы (лимфомы первичного экссудата) и некоторых случаев болезни Кастлемана (многоочагового заболевания Кастлемана).

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали преобладающую генетическую вариабельность гена K1, локализованного на левом конце генома ВГЧ-8, где определены пять главных молекулярных субтипов генотипа K1 гена и его белка (А, В, С, D и Е), что связано, возможно, с проживанием больных в эндемичных зонах. На правом конце генома ВГЧ-8 определены K14.1/K15 области, где выявляют преобладающий (Р) и минорный (М) аллели, возможно, обуславливающие генетическую вариабельность ВГЧ-8 (Кадырова Е. Л. [и др.], 2002; Лакост В., Жессан А., 2002).

Выявлено, что ВГЧ-8 содержит последовательности, гомологичные двум известным онкогенным герпесвирусам — саймири и ВЭБ. Установлено также наличие у него последовательностей, гомологичных генам человека и осуществляющих контроль над ростом и пролиферацией клеток bcl-2, IRF и др. (Neipel F. [et al.], 1997). В составе генома вируса ВГЧ-8 содержится несколько генов, гомологичных генам человека, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, подавления апоптоза, ангиогенеза. Однако в случаях СК и лимфомы первичного экссудата большинство опухолевых клеток проявляет лишь признаки латентной инфекции с картиной ограниченной экспрессии генов, включающих ассоциируемый с латентностью внутриядерный антиген 1, способный взаимодействовать с р53 и геном ретинобластомы. Незначительное число опухолевых клеток, экспрессирующих литические гены, может играть важную роль в росте опухолей посредством паракринных механизмов, что и было продемонстрировано для вирусного рецептора, связанного с G-белком. Понимание данных механизмов обеспечит логическое обоснование новых методов лечения и профилактики ВПГ-8-ассоциированных заболеваний (Cathomas G., 2003).

По данным В. Гурцевич и соавт. (2002), все диагностируемые в России формы СК характеризуются выраженной ассоциацией

с ВГЧ-8. При классической форме СК вирусспецифические антитела в крови выявлены у 72,1 % больных, а обнаружение разных генетических продуктов вируса в опухолевой ткани (по результатам ПЦР-анализа) определено у 76,0 % больных, при СПИД-ассоциированной форме СК — у 75 и 100 % соответственно. Более низкий уровень ассоциации ВГЧ-8 с СК в России, по сравнению со 100 %-ным уровнем эндемичных по СК стран, связан, возможно, с географическими особенностями этиопатогенеза болезни и/или другими факторами. Присутствие ВГЧ-8 обнаружено в эякулятах и эпителиальных клетках и/или простатической жидкости предстательной железы у больных хроническим простатитом.

Таким образом, герпесвирусы имеют общие признаки: наличие ДНК, сходство по морфологии, способу репродукции, размерам, способность поражать лимфоидные клетки и ткани; пантропность и персистенция в клетках различных органов и систем; клинический полиморфизм инфекционного процесса и индукции репродукции других вирусов, а также способность вызывать мутационные процессы в соматических клетках человека. В то же время вирусы достаточно отличаются друг от друга по антигенным и биологическим свойствам, способности к репродукции в определенных тканях и клетках организма, вызывая при этом различные клинико-патогенетические формы заболевания.

Вирус В герпеса обезьян (вирус В герпеса обезьян Старого Света) выделен из мозга человека, умершего от энцефалита после укуса его внешне здоровой обезьяной в лаборатории (Wright H., 1934). В 1963 г. L. Gay и H. Holden также выделили вирус из ткани мозга человека, погибшего от энцефаломиелимита. Изучение свойств выделенных вирусов позволило установить антигенную связь с ВПГ и псевдобешенства. Инфицирование человека происходит только при укусе обезьяной, вирус содержится в слюне животного.

Сероэпидемиологические исследования позволили выявить антитела к вирусу В герпеса обезьян у 20 % здоровых животных, причем если здоровые и больные обезьяны содержатся вместе, то антитела к вирусу могут обнаруживаться в 80–100 % случаев (Krech U., Lewis I., 1954). Это указывает на то, что у обезьян инфекция чаще протекает латентно, как простой герпес у людей (Баринский И. Ф. [и др.], 1986).

Антисыворотка против ВПГ хорошо нейтрализует вирус В герпеса обезьян, тогда как антисыворотка против обезьяньего вируса не имела такой активности против ВПГ, либо вируснейтрализующие антитела обнаруживались в очень низком титре (цит. по: Баринский И. Ф. [и др.], 1986).

Литература

Адаскевич В. П. Заболевания, передаваемые половым путем. — Витебск, 1997. — 308 с.

Архипов Г. С., Исаков В. А., Архипова Е. И. Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. науч. трудов). — В. Новгород : Медицина, 2003. — Т. 2. — С. 66.

Баринский И. Ф., Шубладзе А. К., Каспаров А. А. [и др.]. Герпес. — М. : Медицина, 1986. — 206 с.

Бохман Я. В., Лютра У. К. Рак шейки матки. — Кишинев : Штиинца, 1991. — 239 с.

Богаров А. Ф., Кицак В. Я., Богаров Е. Ф. [и др.]. Вирус простого герпеса. — Новосибирск : Наука, 1982. — 222 с.

Брызжикова Т. С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 21 с.

Брызжикова Т. С., Исаков В. А., Юрлова Т. И. [и др.]. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру // Вестн. РАМН. — 1995. — № 9. — С. 12–15.

Гурцевич В. Э., Новикова Е. В., Борисова Е. Ю. [и др.]. Обнаружение и клинико-морфологическая характеристика опухолей желудка, ассоциированных с вирусом Эпштейна — Барр // Русский журнал «Вич/СПИД и родственные проблемы». — 1999. — Т. 3. — № 1. — С. 28–33.

Каспаров А. А. Офтальмогерпес. — М. : Медицина, 1994. — 224 с.

Козлова В. П., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий : руководство для врачей. — М. : Триада-Х, 2003. — 439 с.

Коломиец А. Г., Малевич Ю. К., Коломиец Н. Д. Генерализованная герпетическая инфекция. — Минск : Навука і тэхніка, 1992. — 350 с.

Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний. — 2-е изд. — СПб., 2004. — 93 с.

Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб. : Фолиант, 2001. — 122 с.

Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск : Фармаграфикс, 1997. — 162 с.

Новикова Е. В., Яковлева Л. С., Стенина В. Н. [и др.]. Обнаружение и клинико-морфологическая характеристика опухолей желудка, ассоциированных с вирусом Эпштейна — Барр // Русский журнал «Вич/СПИД и родственные проблемы». — 1999. — Т. 3. — № 1. — С. 103.

Перадзе Х. Д. Особенности лабораторной диагностики первичной и хронической ВЭБ-инфекции // Тез. Всерос. науч. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». — СПб., 2001. — С. 153.

Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Инфекционные болезни : руководство для врачей общей практики. — М. ; СПб., 1995. — 302 с.

Родионова А. Н., Королькова Т. Н., Чайка Н. А. Саркома Капоши и СПИД : рекомендации для врачей. — Л., 1989. — 44 с.

Руководство по инфекционным болезням / под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. — 3-е изд., доп. и перераб. — СПб. : Фолиант, 2003. — 1040 с.

Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.

Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции : пособие для врачей. — СПб., 2005. — 34 с.

Сомов Е. Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. — СПб., 1996. — 48 с.

Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е. [и др.] Герпетическая инфекция и беременность : методические рекомендации. — СПб., 1996. — 32 с.

Hansen A., Henderson S., Lagos D. [et al.]. KSHV-encoded miRNAs target MAF to induce endothelial cell reprogramming // Genes. Dev. — 2010, Jan. 15; 24 (2). — P. 195–205.

Hassman L. M., Ellison T. J., Kedes D. H. KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation // J. Clin. Invest. — 2011. No 121 (2). — P. 752–768.

Jiang X., Chentoufi A. A., Hsiang C. [et al.]. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing // J. Virol. — 2010, Dec 22. [Epub ahead of print]; doi: 10.1128/JVI.01791-10.

Speck S. H., Ganem D. Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses // Cell Host Microbe. — 2010, Jul 22. — No 8 (1). — P. 100–115.

Глава 2



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

2.1. Источник герпетической инфекции и механизмы ее передачи

Источник инфекции. Резервуаром и источником инфекции могут быть вирусоносители и больные манифестными, стертыми, латентными формами заболевания. К антропонозам относятся вирусы ВВО-ОГ, ЦМВ. Способность других герпесвирусов культивироваться на тканях лабораторных животных предполагает возможность передачи инфекции человеку от инфицированных ГВ человека лабораторных животных.

Эпидемиологический надзор за ГВИ в полном объеме (учет абсолютного числа заболевших и заболеваемости в интенсивных показателях, выявление факторов и групп риска, проведение противоэпидемических и профилактических мероприятий) осуществляется только в отношении официально регистрируемых ГВИ (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, генитальный герпес). Другие формы ГВИ не регистрируются, поэтому противозидемические мероприятия проводятся весьма ограниченно.

Механизмы передачи. Выделяют несколько механизмов передачи герпесвирусных инфекций: воздушно-капельный (аэрозольный), оральный (орально-оральный), контактный и гемоконтактный.

При аэрозольном механизме передачи инфекции наиболее распространен воздушно-капельный путь инфицирования, наибольшая заразительность наблюдается при ветряной оспе. Воздушно-пылевой путь передачи инфекции также распространен, так как герпесвирусы могут длительное время сохраняться в высушенном состоянии и при низких температурах (Борисов Л. Б., 2002).

При оральном механизме передачи инфекции основным является контактно-бытовой путь инфицирования. При этом факторами передачи инфекции могут быть инфицированные слюной или содержимым везикул детские игрушки, предметы обихода — полотенце, посуда, дверные ручки и т. д. При орально-оральном механизме инфицирование происходит посредством инфицированной слюны.

При контактном механизме передачи ГВИ передаются несколькими путями: энтеральным (при поцелуях и орорегенитальном сексе), парентеральным, половым, интранатальным (родовым), вертикальным (трансплацентарным) и постнатальным. Кроме ветряной оспы, где преобладает аэрозольный механизм, при других ГВИ среди населения всех континентов наиболее распространенным считается контактный механизм передачи. Наибольшее значение в распространении ГИ приобретает половой путь инфицирования.

Важно отметить, что возможно *посттрансфузионное инфицирование* ГВ, которое особенно опасно для больных с иммунологической недостаточностью (гематологические, онкогематологические, онкологические больные, пациенты с хроническими инфекционными и соматическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и СПИДом). Доказано, что при переливании крови и ее компонентов возможно инфицирование реципиента не только вирусами гепатитов В и С, ВИЧ, но и герпесвирусами (Исаков В. А. [и др.], 1999; Лиознов Д. А. [и др.], 2002; Чеботкевич В. Н. [и др.], 1996). Так, при обследовании 257 доноров Санкт-Петербурга антитела к ЦМВ методом ИФА обна-

ружены у 246 человек (96,1 %), причем в 5,1 % случаев серологически была диагностирована первичная инфекция, а у 1 % доноров в лейкоцитах крови методом ПЦР выявили ДНК ЦМВ (Чеботкович В. Н. [и др.], 1996). Л. А. Зазимко [и др.] (2000) среди клинически здоровых людей (доноры, беременные) IgM антитела к ВПГ определяли в 8–10 % случаев. Ученые из Екатеринбурга при обследовании крови доноров лабораторно выявили активную репликацию ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в 30–35 % случаев. В связи с этим считаем обязательным обследование доноров и препаратов крови на ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6.

Факторами передачи инфекции могут служить: слюна, кровь, слезная жидкость, содержимое везикул, сперма, секрет влагалища и цервикального канала, различные органы и ткани, используемые для пересадки, моча, а также медицинский инструментарий, используемый при парентеральных вмешательствах и эндоскопических исследованиях. На персистенцию возбудителей ГВ в тканях почек у детей с обструктивной патологией указывают ряд авторов, причем ГВ в двух-, трехкомпонентной ассоциации (ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ) выявляются до 18 % случаев.

2.2. Восприимчивость человека к герпетической инфекции и показатели заболеваемости

Восприимчивость. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они пантропны и способны поражать практически все органы и системы человека. Они вызывают латентную, острую и хроническую формы инфекции (Баринский И. Ф. [и др.], 1986; Рахманова А. Г. [и др.], 1995; Лобзин Ю. В., Казанцев А. П., 1996; Исаков В. А. [и др.], 1999).

Восприимчивость человека к ГВ высока. Около 90 % всего населения планеты инфицировано одним или несколькими серотипами семейства ГВ. Причем от 12 до 25 % из них страдают рецидивирующими формами заболеваний, у 30 %, по данным разных авторов, инфекция обнаруживается в субклинической и латентной формах.

Анализ ежегодной заболеваемости ГВИ в России и наши расчеты показывают, что в Санкт-Петербурге у 15 % взрослого населения (до 370 тыс. человек) имеется герпетическое поражение кожи и слизистых, генитальный герпес (ГГ) встречается у 6–10 % взрослого населения (до 230 тыс. человек), заболевания нервной системы, обусловленные ГВ, — у 23 тыс. человек. При этом в 14–30 % случаев

длительно сохраняются остаточные явления (вплоть до инвалидизации) с летальностью 5–70 % (в зависимости от клинической формы поражения ЦНС). Офтальмогерпес возможен у 8000 человек (герпетические и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения), латентная форма ГИ возможна у 540 беременных женщин. Все вышеизложенное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения (Исаков В. А. [и др.], 2003; Сорокина М. Н., Бездух С. М., 1996).

Герпетические инфекции в 60–65 % случаев являются причиной патологии роговицы глаза, причем обусловленные в основном ВПГ (89,6 %) и ЦМВЧ (10,4 %), при этом офтальмогерпес и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения (Козько В. Н., 2004).

Многочисленными исследованиями показано, что вирусами простого герпеса (ВПГ) инфицировано 65–90 % взрослого и детского населения планеты (Учайкин В. Ф., 1998; Поздеев О. К., 2001), а инфицирование ВОГ достигает 95–100 %, так как ветряную оспу практически все население переносит в детском возрасте. Распространенность в США среди взрослых и детей ГВИ и их характерные признаки представлены в табл. 4.

Первичное инфицирование ВПГ-1 воздушно-капельным путем диагностировано у 50 % популяции к 6–7-летнему возрасту (экстрагенитальный герпес) (Марченко Л. А., Лушкова И. П., 2004). По данным Пашаниной Т. П. и соавт. (2002), антиген ВПГ обнаружен у 36 % обследованных детей с частыми респираторными заболеваниями, антиген ЦМВ – у 14 %, антитела к ВПГ-1 выявлены у 72 %, причем у одной трети детей, имеющих маркеры ВПГ и ЦМВ, выявлена микоплазменная, а у 15 % – хламидийная инфекция.

В настоящее время увеличивается частота регистрации ГИ на территории России, что говорит о росте различных форм ГИ среди возрастных групп населения и, возможно, об улучшении клинико-лабораторной диагностики. Отмечается рост инфекционного мононуклеоза (ИМ) на территории Приморского края России как среди детей, так и среди лиц молодого возраста (Сокотун О. А. [и др.], 2002), показатель заболеваемости ИМ у детей Ставропольского края в 2000–2004 гг. составил на 100 тыс. населения 20,58–23,09 % (Безроднова С. М. [и др.], 2004).

Увеличилась частота выявления ГВ среди причин урологической патологии (УП) у детей. Так, причиной УП в 40 % случаев является ВЭБ, реже – ВПГ-2 и ЦМВ (Набока Ю. Л., 2004). Описана рецидивирующая форма ГИ – сочетание ВЭБ с ВГЧ-6, ВГЧ-7 и туберкулеза у одного больного в Латвии (Залите М. Г. [и др.], 2004).

Частота и характерные признаки герпесвирусных инфекций человека в США (Coen D. M., Schaffer P. A., 2003)

Вирусы	Серопозитивность здоровых людей, %		Проявления первичной ГВИ	Течение ГВИ у лиц со сниженным иммунным статусом	Взаимосвязь с онкопатологией
	Дети	Взрослые			
ВПГ-1	20–40	50–70	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит, кожный и генитальный герпес, энцефалит	Гингивостоматит, эзофагит, кератоконъюнктивит, кожный герпес, пневмония, гепатит	Нет
ВПГ-2	0–5	20–50	Гингивостоматит, кожный и генитальный герпес, менингоэнцефалит, неонатальный герпес	Кожный и генитальный герпес, диссеминированная инфекция	—
ВВО-ОГ	50–75	85–95	Ветряная оспа	Диссеминированная инфекция	Нет
ЦМВ	10–30	40–70	Мононуклеоз, гепатит, врожденная ЦМВ-инфекция	Гепатит, ретинит, пневмония, энцефалит, колит, полирадикуллопатии	Нет
ВЭБ	10–30	80–95	Мононуклеоз, гепатит, энцефалит	Поликлональные и моноклональные лимфопролиферативные синдромы, волосатая лейкоплакия языка	Африканский вариант лимфомы Беркитта, назофарингеальная карцинома, лейкокарцинома
ВГЧ-6	80–100	60–100	Внезапная экзантема у детей, лихорадка и средний отит, энцефалит	Пневмонит, энцефалит	Нет
ВГЧ-7	40–80	60–100	Внезапная экзантема у детей	Нет	Саркома Капоши
ВГЧ-8	<3	<3	—	Саркома Капоши	—

По данным Н. В. Сизовой [и др.] (2003), в структуре ГВИ у госпитализированных взрослых больных больницы им. С. П. Боткина в 2002 г. в Санкт-Петербурге преобладающими являлись заболевания, вызванные ВВО-ОГ (349 больных, из них 338 ОГ), больных с ВПГ пролечено 40, а с ВЭБ было всего 6 больных (табл. 5).

В связи с отсутствием в нашей стране обязательной регистрации заболеваемости ГИ истинное число больных неизвестно. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГИ ежегодно инфицируется около 20 млн человек.

**Структура герпесвирусных инфекций у взрослых,
госпитализированных в больницу им. С. П. Боткина в 2002 г.**

Этиология герпеса	Количество больных		Всего больных, чел.
	абс. число	%	
ВВО-ОГ:			349
ветряная оспа	11	2,8	
опоясывающий герпес	338	85,6	
ВПГ	40	10,1	40
ВЭБ	6	1,5	6
Итого:	395	100	395

Учитывая рост ГИ, проводился анализ структуры ГВИ (простой герпес, ветряная оспа и опоясывающий герпес, инфекционный мононуклеоз) у больных, прошедших стационарное лечение в Новгородской инфекционной больнице и стационарах области за период с 2000 по 2004 г., с учетом возрастного фактора. Установлено, что чаще с различными формами ГВИ госпитализируются дети. Так, в 2000 г. на стационарном лечении было 33 ребенка, причем один из них в возрасте до 1 года с ветряной оспой, а взрослых – 25 человек; в 2001 г. – соответственно 19 (1 ребенок до 1 года) и 15 взрослых; в 2002 г. – 20 детей (2 – до 1 года) и 16 взрослых; в 2003 г. – 23 ребенка (2 до 1 года) и 9 взрослых и в 2004 г. – 7 детей и 7 взрослых. Всего за эти годы в стационарах области пролечились 102 ребенка (6 из них в возрасте до 1 года) и 72 взрослых человека.

Значительно чаще у детей клинически регистрировали ветряную оспу (ВО), у взрослых – опоясывающий герпес (ОГ). По данным стационаров области, за 5 лет (2000–2004 гг.) с заболеваниями, вызванными ВВО-ОГ, пролечилось 24 взрослых с ОГ и ни одного ребенка, а с ветряной оспой было 37 взрослых и 62 ребенка, причем 5 из них в возрасте до 1 года. Инфекционный мононуклеоз диагностирован у 30 детей (1 из них в возрасте до 1 года), среди взрослого населения – у 11 больных. Больные с ГВИ, вызванной ВПГ-1, лечатся, как правило, амбулаторно. В стационар госпитализируются пациенты с тяжелыми формами заболевания, поэтому с простым герпесом пролечено всего 7 детей до 14 лет. В то же время наблюдается увеличение частоты госпитализаций взрослых пациентов с клинически выраженными формами ГИ в динамике.

Изменилась частота различных нозологических форм ГВИ с учетом возрастного фактора. Так, в 2000 г. в структуре ГВИ среди госпитализированных больных преобладали дети с ИМ, что составило более половины из числа госпитализированных с ГИ, 25 % – больные ветряной оспой и 17 % – дети с простым герпесом. Следова-