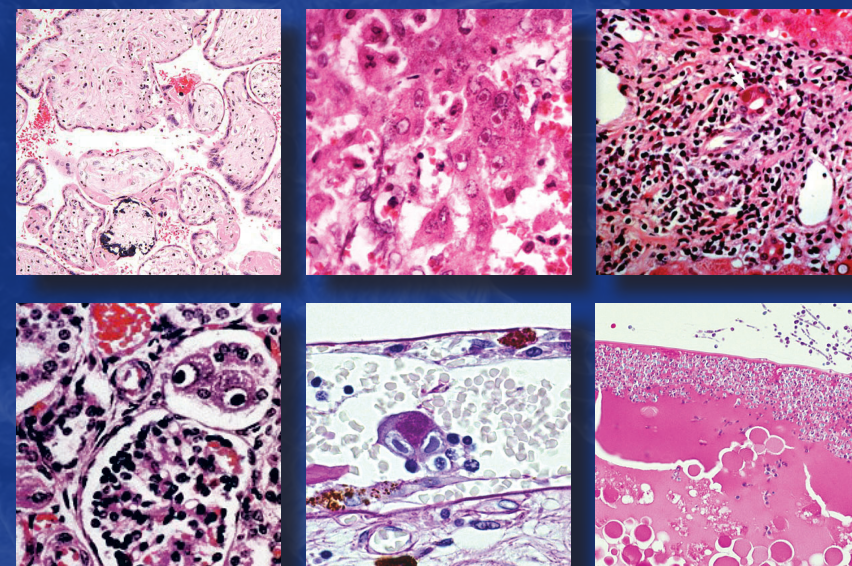


Научная литература ТГМУ

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ЭТИОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОГЕНЕЗ

Под редакцией Е.В. Маркеловой



ISBN 978-5-98301-067-3



Издательство «Медицина ДВ»
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел.: (423) 245-56-49. E-mail: medicinaDV@mail.ru

Владивосток
Медицина ДВ
2016

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Тихоокеанский государственный медицинский университет

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ЭТИОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОГЕНЕЗ

Под редакцией Е.В. Маркеловой



Владивосток
Медицина ДВ
2016

УДК 616.98:578.825.11-097

ББК 52.639.133

П 278

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета
Тихоокеанского государственного медицинского университета*

Рецензенты:

Н.Н. Беседнова – д.м.н., профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.С. Паньков – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

*Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр, Е.В. Просекова,
Н.С. Чепурнова, А.В. Нагорная*

П 278 Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммунопатогенез : монография / Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр, Е.В. Просекова и др. – [Под ред. Е.В. Маркеловой]. – Владивосток : Медицина ДВ, 2016. – 160 с. ISBN 978-5-98301-067-3

В монографии представлены современные данные об иммунопатогенезе герпетической инфекции. Изложены основные сведения отечественных и зарубежных исследователей, касающиеся роли иммунной системы в развитии противовирусного ответа, клинического течения и лечения герпесвирусных заболеваний. Приводятся результаты авторских исследований об особенностях иммунной регуляции при ВИЧ-инфекции и вторичных (оппортунистических) заболеваниях, в которых заложены важнейшие этапы цитокиновой стабилизации противовирусного ответа. Издание дополнено новыми данными по клиническому спектру герпетических поражений при ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитах. Последовательно и подробно изложены вопросы иммунных дисфункций и фиброгенеза печени, а также описаны особенности цитокинового статуса и обсуждаются маркеры оксидативного стресса при хроническом вирусном гепатите С.

Монография предназначена для аллергологов-иммунологов, инфекционистов, дерматовенерологов, эпидемиологов и других узких специалистов, а также организаторов здравоохранения и студентов медицинских вузов.

УДК 616.98:578.825.11-097
ББК 52.639.133

ISBN 978-5-98301-067-3

© Коллектив авторов, 2016
© «Медицина ДВ», 2016

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

Введение

В мире проживает более 1 блн человек, инфицированных *Herpes simplex virus* (ВПГ) – 1 и 2, ежегодно прирост инфицированных составляет не менее 25 млн человек [173]. Распространенность и частота возникновения инфекции определяется наличием вирус-специфических антител у восприимчивых организмов. В 85-90% случаев первичная инфекция протекает бессимптомно и только в 10-15% – в виде клинической инфекции [99; 184]. По данным ВОЗ, заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) среди причин смерти от вирусных инфекций [80; 42; 85]. Около 1 млрд человек – одна шестая часть населения мира, инфицированы ВПГ-2 типа [170]. Генитальный герпес занимает 3-е место среди инфекций, передаваемых половым путем, уступая по частоте лишь гонорее и негонококковым уретритам [76]. Генитальным герпесом болеют приблизительно 22% населения США, в Европе частота заболеваемости составляет около 35% [1]. Известно, что в ряде африканских когорт насчитывают приблизительно 20 случаев инфекции на 100 человек [248]. В Российской Федерации в 2011 г. показатели составили 18,4 на 100 тыс. населения. В большинстве наблюдений инфекционным агентом при генитальном герпесе является ВПГ-2, однако, до 30% случаев генитального герпеса вызывается ВПГ-1 [1].

Актуальность проблемы сегодня настолько значима, что журналисты называют вирус герпеса отцом рака, братом СПИДа и чумой XXI века. Это подтверждают фактические данные. На Западе в 60-80-е годы

произошла сексуальная революция, которая привела к появлению ВИЧ-инфекции и к пятнадцатикратному увеличению заболеваемости герпесом половых органов [14; 226]. Рост числа этих заболеваний среди работоспособных людей репродуктивного возраста представляет социально-экономическую проблему для многих стран мира, у мужчин и женщин распространенность ВПГ-2 возрастает с увеличением возраста пациентов. Так, генитальный герпес встречается во всех популяционных группах, самая высокая заболеваемость регистрируется в возрастном периоде 20-29 лет, а второй пик приходится на возраст 35-40 [129; 109; 249]. Считают, что назрела необходимость введения в клиническую практику понятия герпетическая болезнь (ГБ) с выделением органных синдромов, в том числе и дерматологического синдрома ГБ [121]. Вирусы герпеса обладают уникальными свойствами, оказывая непосредственное цитопатическое, тератогенное или мутагенное действие [128]. Герпесвирусная инфекция (ГВИ) вызывает нарушение течения беременности, патологию плода и новорожденного [129]. Е. И. Барановская с соавторами (2004) зафиксировали, что маркеры ВПГ-2 типа инфекции выявлены достоверно чаще у женщин с врожденными пороками развития плода ($46,5 \pm 7,6\%$). В.А. Исаков с соавт. (1999) [41] отмечают, что в 70% случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции. При инфицировании плода на ранних сроках беременности высока вероятность самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности или задержки внутриутробного развития плода, что составляет около 15-34% [107; 108]. Наиболее неблагоприятным считается первичное инфицирование беременной в поздние сроки гестации, когда защитный уровень антител для плода не успевает сформироваться к родам. Эти женщины имеют 40% риск инфицирования их детей [65; 66; 67]. Установлена коррелятивная связь между инфицированием герпесом в 1 триместре беременности и развитием у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, скелета; инфицированием во 2 и 3 триместрах и гепатоспленомегалией, анемией, желтухой, гипотрофией, пневмонией, менингоэнцефалитом, сепсисом [59]. По данным литературы, неонатальная герпетическая инфекция отмечается с частотой 1 случай на 4 000-30 000 родов и проявляется в виде 3-х клинических форм: локальной – с поражением кожи и слизистых, энцефалита и диссеминированной формы [29]. Возбудителем интранатальной герпетической инфекции является чаще ВПГ-2, реже ВПГ-1. У 80% новорожденных герпесвирусная инфекция вызывается ВПГ-2,

у 20% – ВПГ-1 [81]. Самая высокая частота неблагоприятных исходов беременности (спонтанные выкидыши, патологические состояния новорожденных) установлена в группе беременных женщин с маркерами смешанных инфекций. У новорожденных контакт с вирусом возникает во время родов, что часто приводит к высоким показателям детской смертности (> 80%) и развитию неврологической симптоматики [248]. Дети, родившиеся у матерей с выявленными инфекциями, нуждаются в проведении лабораторной диагностики, грамотном ведении. Выявление маркеров продуктивной цитомегаловирусной, герпетической, хламидийной инфекций у беременной женщины позволяет формировать группы риска реализации внутриутробной инфекции [29]. Высокая частота инфицирования ВПГ урогенитального тракта, потенцирование онкологических процессов половой системы, вероятность вертикальной передачи от матери к плоду позволяют рассматривать ГВИ как серьезную медико-социальную проблему [2].

Больные с данной вирусной инфекцией входят в группу риска хронических воспалительных заболеваний половых органов, осложнений после инвазивных манипуляций, онкологических заболеваний половых органов [93; 49; 2].

Есть мнения, что генитальный герпес нередко способствует развитию диспластических изменений эпителия урогенитального тракта с последующим перерождением в неопластический процесс [93]. Помимо этого, герпетическая инфекция является кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Мужчины и женщины, которые приобрели ВПГ-2 имеют в 2-3 раза выше риск заразиться ВИЧ-инфекцией [2; 248].

Хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция ассоциирована со многими соматическими болезнями. Высказано мнение, что ВПГ через HVEM (herpes virus entry mediator) участвует в развитии ожирения у людей [169]. Накопленные данные показали, что ВПГ-2 выявляется у лиц старше 50 лет с риском сердечно-сосудистых заболеваний, механизм развития которых связан с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста в эндотелии сосудов [225]. Было показано, что ВПГ повышает риск развития инфаркта миокарда. Об этом свидетельствуют данные С.-Н. Chiang et al. (2013) [195], которые считают, что ВПГ и хламидии могут способствовать возникновению нарушений проводимости сердечного ритма, в частности – фибрилляции предсердий. Кроме того, американские исследователи указывают на потенциальную связь между ВПГ и васкулопатиями [262].

Герпетическую природу имеют многие этиологически не расшифрованные болезни у мужчин – простатиты, уретриты. В ассоциации с другими инфекциями (хламидиями, микоплазмами, цитомегаловирусами) ВПГ-2, возможно, оказывает роль в развитии неопластических процессов не только рака шейки матки, но и рака предстательной железы [49; 2]. Бессимптомное персистирование инфекции, а в частности *Chlamydia trachomatis*, может приводить к «запуску» иммунного ответа организма с реакцией замедленной гиперчувствительности, что является одним из ведущих факторов в генезе мужского бесплодия. Анализ структуры ИППП показал, что генитальный герпес наиболее часто сочетается с хламидийной инфекцией, это объясняется общими эпидемиологическими закономерностями, свойственными возбудителями ИППП, что обосновывает необходимость тщательного бактериологического и вирусологического обследования больных рецидивирующим генитальным герпесом с целью выявления сочетаний патогенных агентов [73].

Установлено, что такие возбудители, как *C. trachomatis*, *Herpes simplex* 1 и 2 постепенно вытесняют возбудителей классических бактериальных заболеваний [87]. Результаты исследований демонстрируют, что бактериальный вагинит, который был спровоцирован ВПГ-2, плохо поддается лечению и является косвенным доказательством связи между хронической вирусной инфекцией и аномальной вагинальной флорой [242]. Группа нидерландских ученых исследовала ИППП среди мужчин, оценивая связь между хламидийной инфекцией и ВПГ-2 с четырьмя возможными вариантами развития патологии, вызванной вирусом папилломы человека (любой, рак, отсутствие рака, различные инфекции). В итоге пришли к заключению, что существует связь между сочетанной патологией (хламидиоз и генитальный герпес) и вирусом папилломы человека [151]. Целью другого исследования послужило определение частоты выявления ВПГ-1, 2 при уретритах у мужчин с различным половым поведением. В результате, стало известно, что ВПГ-1, 2 в уретре обнаруживают более чем у 1/3 мужчин с уретритом [13]. А.А. Хрянин с соавт. (2010) [124] соотносят высокую частоту выявления ВПГ-2 у мужчин с миграцией из регионов с высокой распространенностью ВПГ-2. Однако исследователи указывают, что главным фактором, определяющим инфицирование ВПГ-2, является половое поведение, но далеко не во всех наблюдениях получены доказательства, что рискованное поведение (ИППП в анамнезе, большое число половых партнеров в течение жизни, раннее начало половой жизни, недостаточное использование презервативов) связано с ВПГ-2.

Герпетическая инфекция влияет на качество жизни [51;133; 63], которое снижено у 68% пациентов с часто рецидивирующими формами ВПГ-1-инфекции. В структуре психосоматических расстройств, при этом, преобладает нозогенная депрессия (69%) в сочетании с тревожной (91%), ипохондрической (1%) и психостенической (62%) симптоматикой [113].

Изучению особенностей клинических проявлений и лечению герпеса гениталий и неблагоприятному влиянию на детородную функцию женщин уделяется пристальное внимание, тогда как сведения о вирусе простого герпеса (ВПГ), как этиологическом факторе заболеваний органов мочеполовой системы у мужчин, весьма ограничены. Следует отметить, что оценить истинную роль ВПГ в развитии патологии органов мочеполового тракта у мужчин, с учетом часто бессимптомного течения инфекции и скудности клинических проявлений, нередко оказывается неразрешимой задачей. К примеру, при исследовании воздействия ВПГ и цитомегаловируса в семенной жидкости у мужчин обнаружено, что ВПГ чаще встречался при идиопатическом бесплодии и коррелировал со снижением количества активно-подвижных сперматозоидов и уменьшением доли морфологически нормальных форм половых клеток [33]. Е.Е. Брагина с соавт. (2011) [10] считают, что внутриклеточное герпетическое инфицирование сперматозоидов может иметь как эпидемиологическое значение (горизонтальная передача вируса простого герпеса при бессимптомном носительстве), так и играть роль в нарушении фертильности (отсутствие зачатия и аномалии развития беременности). Подтверждением тому служит работа Л. Ф. Курило и соавт. (2007) [7], в которой авторы исследовали эякулят 100 мужчин. Показано, что ВПГ в эякуляте пациентов с бесплодием выявляется чаще, чем в сперме мужчин без нарушений репродукции. При этом в эякуляте ВПГ-инфицированных пациентов наблюдают снижение концентрации сперматозоидов, а также увеличение частоты встречаемости аномальных гамет-сперматозоидов с микроголовками и с цитоплазматической каплей на шейке. На основании полученных данных авторы предположили, что ВПГ может приводить к нарушению формирования и дифференциации сперматозоидов. Суммируя результаты работ, можно заключить, что бессимптомно протекающая ВПГ-инфекция способна приводить к снижению фертильности у мужчин как следствию негативного влияния вируса на сперматогенез.

Структура вируса герпеса

ВПГ был открыт У. Грютером в 1912 г., относится к семейству *Herpesviridae*, роду *Simplexvirus* (табл. 1) [265; 232].

Таблица 1

Классификация герпесвирусов человека

Тип герпесвируса человека	Вид вируса	Подсемейство вирусов	Род вирусов	Вызываемая болезнь
Герпесвирус человека тип 1 (<i>Human Herpesvirus-1, HHV-1</i>)	Вирус простого герпеса первого типа, ВПГ-1 (<i>Herpes simplex virus-1, ВПГ-1</i>)	Альфагерпесвирусов	Симплексвирусов (<i>Simplexvirus</i>):	Оральный и генитальный герпес, но чаще оральный (герпетический стоматит, лабиальный герпес).
Герпесвирус человека тип 2 (<i>Human Herpesvirus-2, HHV-2</i>)	Вирус простого герпеса второго типа, ВПГ-2 (<i>Herpes simplex virus-2, ВПГ-2</i>)	Альфагерпесвирусов	Симплексвирусов (<i>Simplexvirus</i>):	Оральный и генитальный герпес, но чаще генитальный герпес.
Герпесвирус человека тип 3 (<i>Human Herpesvirus-3, HHV-3</i>)	Вирус ветряной оспы (<i>Varicella-zoster virus, VZV</i>)	Альфагерпесвирусов	Варицелловирусов (<i>Varicellovirus</i>)	Ветряная оспа (варицелла, <i>varicella</i>), опоясывающий лишай (зостер, <i>zoster</i>).
Герпесвирус человека тип 4 (<i>Human Herpesvirus-4, HHV-4</i>)	Вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ (<i>Epstein-Barr virus, EBV</i>)	Гаммагерпесвирусов	Лимфокрипто-вирусов (<i>Lymphocryptovirus</i>)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома ЦНС у больных с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром (<i>post-transplant lymphoproliferative syndrome, PTLD</i>), назофарингеальная карцинома.
Герпесвирус человека тип 5 (<i>Human Herpesvirus-5, HHV-5</i>)	Цитомегаловирус человека, ЦМВ (<i>Human cytomegalovirus, HCMV</i>)	Бетагерпесвирусов	Цитомегаловирусов (<i>Cytomegalovirus</i>):	Инфекционный мононуклеоз, ретинит, гепатит, увеличение органов брюшной полости, воспаление слюнных желез
Герпесвирус человека тип 6, ВГЧ-6 (<i>Human Herpesvirus-6, HHV-6</i>)	Розеоовирус (<i>HHV-6A и 6B</i>)	Бетагерпесвирусов	Розеоовирус	Детская розеола (<i>roseola infantum</i>) или экзантема (экзантема субитум, <i>exanthem subitum</i>)
Герпесвирус человека тип 7, ВГЧ-7 (<i>Human Herpesvirus-7, HHV-7</i>)	Розеоовирус (<i>HHV-7</i>)	Бетагерпесвирусов	Розеоовирус	Является вероятной причиной СХУ (синдрома хронической усталости). Часто сосуществует с вирусом герпеса 6 типа.
Герпесвирус человека тип 8, ВГЧ-8 (<i>Human Herpesvirus-8, HHV-8</i>)	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (<i>Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV</i>)	Гаммагерпесвирусов	Радиновирус (<i>Rhadinovirus</i>)	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые разновидности болезни Кастельмана

Существуют лабораторные и дикие типы вирусов ВПГ-1 и ВПГ-2. Вирион имеет размер 120-300 нм, собственно вирус простого герпеса (капсид, который содержит 162 капсомера) окружен наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения и гликопротеидов [18; 42; 95; 162]. ВПГ капсиды имеют типичную икосаэдральную симметрию и формируются из 8 протеинов. Каждый вирус содержит около 80 генов для структурных (капсид, тигумент и оболочка) и неструктурных (ферментные, регуляторные) протеинов. Геном ВПГ состоит из двух систематизированных областей, сосредоточенных в 4 участках вирусного генома, обозначенного как уникально-длинный, уникально-короткий, повторяющийся длинный и повторяющийся короткий участки [236]. В геноме герпесвирусов выделяют три функциональные группы генов: немедленные ранние, ранние и поздние, экспрессирующиеся в различные фазы жизненного цикла вируса. Немедленные ранние гены экспрессируются в инфицированных клетках перед началом синтеза вирусных белков. Продукты экспрессии ранних генов представляют собой белки, участвующие в репликации вирусной ДНК. Гены поздней группы кодируют структурные белки и гликопротеины, формирующие оболочку вирионов [41]. Между оболочкой и капсидом вируса находится структурный слой – тегумент, содержащий более 20 белков. При высоком индексе размножения некоторые из них могут приводить к иммунным нарушениям и ускользанию вируса от иммунной системы, или трансактивировать вирусные белки (VP 16) и способствовать литической инфекции [256]. В ВПГ-геноме кодируются 11 белков оболочки с характеристиками трансмембранных протеинов. Многие расположены во внутренних ядерных мембранах, через которые идет проникновение вируса, способствуя вхождению в вирусную оболочку и некоторые другие структуры, включая эндосомы, эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи и плазматические мембраны. Основными иммуногенами являются gB, gC и gD. У ВПГ-1, 2 типов общими антигенами – gB и gG, а типоспецифическими – gC и gD [179; 183; 192; 224; 263].

Жизненный цикл ВПГ-2 практически идентичен ВПГ-1. ВПГ-2-геном, размером 155 kbp, имеет общие с ВПГ-1 83% аминокислот, структура ВПГ-2 генома состоит из двух уникальных областей U1 и Us, вмещающих 74 протеин-кодированных гена, три из которых – RL1, RL2, RS1 – продублированы в этих перевернутых повторах [178]. Наиболее очевидная разница между геномами ВПГ-1и ВПГ-2 находится в гене Us4 (кодирует вирусный гликопротеин G), который у ВПГ-1 гораздо короче. Основываясь на представлении соэволюции