

УДК ???

ББК ???

М 20

Книга издана при поддержке  
Украинского литературного агентства [www.bookagency.com.ua](http://www.bookagency.com.ua)  
т. 10 380 572 174-906

Рецензенты:

*К. В. Николаевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ХНМУ;

*Е. И. Бодня* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской паразитологии и тропических болезней ХМАПО

*Л. В. Ходак* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекций ХМАПО

Научное издание

Герпесвирусные инфекции/В. П. Малый, А. К. Полукчи, А. А. Швайченко, П. В. Нартов, О. В. Волобуева, Т. И. Лядова/Под ред. В. П. Малого — М.: Эксмо, 2009 — 304 с.

ISBN?????

Перед вами современное издание о герпесвирусных инфекциях, все чаще встречающихся в практике инфекциониста, терапевта, гинеколога, семейного врача. Ценность этой книги в том, что в ней в кратком изложении дан широкий спектр необходимой информации по каждому заболеванию. Упор сделан на течении, диагностике и лечении герпесвирусных инфекций с использованием самых современных методов иммуно- и вакцинотерапии.

Издание будет важным и, несомненно, полезным для врачей многих специальностей, а также для профессионального роста интернов, аспирантов, магистров, клинических ординаторов, студентов старших курсов медицинских вузов.

© Малый В. П. ред. 2009

© Коллектив авторов 2009

© ООО «Издательство «ЭКСМО», 2009

Редактор С. В. Бабанин

Корректор Е. В. Шаповал

Макет и верстка С. В. Бебс

*Герпесвирусные инфекции* — группа инфекционных заболеваний, вызываемых представителями семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*), широко распространенных в природе и способных вызывать различные болезни как у животных, так и у людей.

Герпес (от греч. herpes — ползучий) — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Герпесвирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания со смертельным исходом. По данным ВОЗ, смертность от герпетической инфекции среди вирусных заболеваний находится на втором месте (15,8%) после гепатита (35,8%).

Неуклонный рост герпетических заболеваний у взрослых и детей, высокие перинатальные потери и рождение детей с тяжелыми поражениями мозга, паренхиматозных органов и легких обуславливают необходимость всестороннего изучения герпетической инфекции и разработку эффективных методов профилактики и лечения разнообразных герпетических форм патологии.

На сегодняшний день открыто более 100 представителей семейства вирусов герпеса, из которых 8 типов патогенны для людей. К ним относятся: вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, герпесвирусы человека 6-го, 7-го и 8-го типов (табл. 1).

Таблица 1

**Типы вирусов герпеса**

Название (русское/ английское)	Аббре- виатура (русская/ англий- ская)	Синоним	Наиболее частое клиническое проявление
1	2	3	4
Вирус простого герпеса 1-го типа (Herpes simplex Type 1)	ВПГ-1, ВГЧ-1/ HSV-1, HHV-1 (α-герпес-вирус)	Простой герпес, пузырьковый лишай	Орально-фациальные поражения, афтозно-язвенный стоматит, лабиальный герпес, герпетический дерматит, герпетиформная экзема, кератит, конъюнктивит, энцефалит
Вирус простого герпеса 2-го типа (Herpes simplex Type 2)	ВПГ-2, ВГЧ-2/ HSV-2, HHV-2 (α-герпес-вирус)	Herpes genitalis	Генитальное поражение слизистых, менингит
Вирус ветряной оспы, вирус герпеса человека 3-го типа (Varicella Zoster virus, Human herpes virus Type 3)	ВПГ-3, ВГЧ-3/ VZV, HZV, HHV-3 (α-герпес-вирус)	Опоясывающий лишай, Herpes Zoster	Ветряная оспа, опоясывающее поражение по ходу чувствительных нервных окончаний, пре- и перинатальная инфекция
Вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 4-го типа (Epstein-Barr virus, Human herpes virus Type 4)	ВЭБ, ВГЧ-4/ EBV, HHV-4 (γ-герпес-вирус)	Вирус инфекционного мононуклеоза	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиома слюнной железы (тимомы), гепатит

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Цитомегаловирус, вирус герпеса человека 5-го типа (Cytomegalovirus, Human herpes virus Type 5)	ЦМВ, ВГЧ-5/СМВ, ННВ-5 (β-герпес-вирус)	Цитомегалия	Пре- и перинатальная инфекция, тератогенный эффект, иммунодефицит, поражения печени, почек, легких, глаз, лимфоузлов, ЦНС. Склонность к генерализации инфекции
Вирус герпеса человека 6-го типа (Human herpes virus Type 6)	ВГЧ-6/ННВ-6 (β-герпес-вирус)	Human B lymphotropic virus	Внезапная экзантема детей, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, энцефаломиелит, кофактор развития ВИЧ-инфекции, оральной и цервикальной карцином
Вирус герпеса человека 7-го типа (Human herpes virus Type 7)	ВГЧ-7/ННВ-7 (β-герпес-вирус)		Внезапная экзантема детей, синдром хронической усталости
Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши, вирус герпеса человека 8-го типа (Kaposi's sarcoma associated herpesvirus, Human herpes virus Type 8)	ГВСК8 ВГЧ-8/КSHV, ННВ-8 (γ-герпес-вирус)	Human B lymphotropic virus	Саркома Капоши, первичная распространенная лимфома

Все восемь типов представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии (рис. 1).

Патогенез герпетической инфекции взаимосвязан с клиникой и эпидемиологией. Попадая в организм человека, вирус простого герпеса (ВПГ) пожизненно персистирует в нем, периодически вызывая рецидивы различной тяжести. Паравертебральные сенсорные ганглии становятся тем местом, в котором вирусы герпеса (ВПГ и цитомегаловирус — ЦМВ) находятся в латентном состоянии. Вирус герпеса убиквитарен, т. е. повсеместно распространен, и является к тому же политропным агентом, поражая различные ткани и вызывая разнообразные клинические формы заболевания:

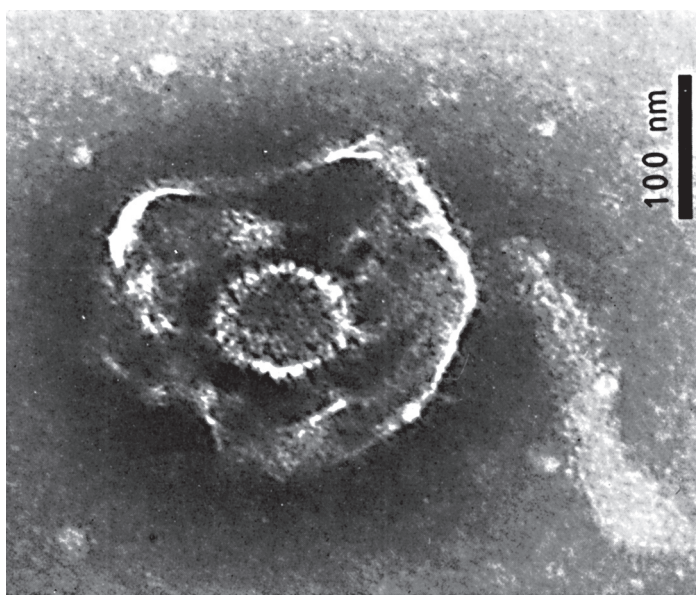


Рис. 1. Вирус герпеса под электронным микроскопом

- поражение кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и др.);
- поражения слизистых оболочек (стоматит, гингивит, фарингит и др.);
- офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит, увеит и др.);
- генитальный герпес (воспалительные, везикулярные и язвенные поражения полового члена, яичек, вульвы, влагалища, цервикального канала матки и придатков);
- висцеральные поражения (пневмония, гепатит, эзофагит и др.);
- герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, неврит, менигоэнцефалит и др.).

Первые 4 формы наиболее широко распространены и имеют тенденцию к прогрессированию и рецидивирующему течению. Доказано, что персистенция герпесвирусов в организме человека связана со способностью вирусов ускользать от иммунологического пресса и изначального состояния системы иммунитета, т. е. иммунокомпетентности организма в целом.

Все большую актуальность приобретает проблема герпеса гениталий, которым предположительно поражено более 15% населения России, рецидивы отмечаются в 50–75% случаев, а само заболевание часто носит характер пожизненной персистирующей инфекции. Частые рецидивы заболевания являются причиной развития у больных состояния психического дискомфорта, а в ряде случаев — психических расстройств.

Термин «герпетическая инфекция» употребляется только применительно к заболеваниям, вызываемым вирусом простого герпеса (*Herpes simplex virus*). Болезни, вызываемые другими герпесвирусами, имеют нозологическую самостоятельность и своеобразную клиническую картину. Вирусы этой группы относятся к самым

распространенным патогенам человека. По данным серологических исследований, антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70–100% населения, к вирусу Эпштейна–Барр — у 95%, цитомегаловирусу — у 60%. Герпесвирусная инфекция как причина смерти от вирусных инфекций занимает второе место (около 16%), уступая только ОРВИ (36%). Инфекционный процесс, обусловленный вирусами этой группы, — одна из основных причин летального исхода у больных СПИДом (например, герпетический энцефалит).

Наиболее характерным свойством герпесвирусов является их способность к латентному существованию, пожизненному персистированию в организме человека и, как отмечалось, вызову заболеваний с многообразными клиническими проявлениями. Такие характеристики возбудителей из группы *Herpesviridae* обусловлены их стратегией в противоборстве с иммунной системой хозяина. Это позволяет вирусам противодействовать механизмам его иммунитета, создавать благоприятное для себя микроокружение и выживать в организме хозяина в течение всей его жизни. Оптимальным результатом «динамичного противостояния живых систем» (Р. И. Атауллаханов, А. Л. Гинцбург, 2005) является создание симбиотических взаимоотношений в системе «паразит—хозяин», обеспечивающих жизнеспособность обоих видов (К. Barnes, 2005).

Выделяют три основных вида стратегии возбудителя в организме хозяина, с успехом используемые герпесвирусами: «тайное присутствие» (stealth), позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой хозяина; «эксплуатацию», то есть использование механизмов иммунитета в своих интересах, и «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты). Стратегия «саботажа» включает разнообразные приемы,

ограничивающие реакции врожденного и адаптивного иммунитета с охватом обеих основных форм иммунной защиты — клеточной и гуморальной. Именно эта стратегия лежит в основе индуцированной патогеном иммуносупрессии, препятствующей полному удалению микроорганизма в начальную фазу инфекции и поддерживающей ее хроническое течение. Механизмы иммуносупрессии представляют наибольший интерес для исследования, так как могут служить реальной мишенью для иммунокорректирующих воздействий.

Вирусы группы герпес, иногда после первичной острой инфекции, пожизненно присутствуют в организме человека, проявляя высокую степень адаптации к его иммунной системе. Однако это благополучное сосуществование зависит от естественной (врожденной) и специфической иммунной защиты, активно противостоящей вирусной экспансии. Бессимптомное инфицирование, обусловленное равновесием в системе «патоген — хозяин», немедленно сменяется манифестацией инфекции в условиях ослабления иммунитета.

Герпесвирусы способны длительно избегать иммунного распознавания, укрываясь в латентном состоянии в таких местах, как нейроны, слабо экспрессирующие молекулы HLA I класса (вирус простого герпеса, HSV и вирус опоясывающего лишая, VZV) или лимфоидные (вирус Эпштейна–Барр, EBV) и гемопоэтические (цитомегаловирус человека, CMV) клетки. Вирус опоясывающего лишая инфицирует не только нейроны, но и Т-лимфоциты, что обеспечивает его распространение по всему организму. Вирус папилломы человека (HPV) персистирует в кератиноцитах, отличительной особенностью которых является индукция периферической Т-клеточной толерантности к экспрессированным на их поверхности антигенам. Вирус Эпштейна–Барр заражает В-лимфоциты,



проникая в них через CD21 — клеточный рецептор для С3d компонента комплемента. Внутри В-клетки EBV находит перmissive среду для своего обитания, чему способствует повреждение механизма физиологической гибели клетки — апоптоза. Многие герпесвирусы (HSV, EBV, CMV) кодируют белки, нарушающие распознавание антигена в стадиях протеолиза, транспорта и включения антигенного пептида в связывающий сайт молекулы HLA I класса. Продукты генов CMV блокируют сборку и перенос молекулы HLA I класса на поверхность АПК, нарушают опосредованную интерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) экспрессию молекул HLA II класса, а HSV подавляет экспрессию антигенов HLA II класса на нейронах.

Некоторые вирусы синтезируют суперантигены, особенностью которых является связывание с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) вне пептидной выемки и взаимодействие с большим количеством Т-лимфоцитов через низко варибельный V $\beta$  фрагмент Т-клеточного рецептора (ТКР) для антигена. Активация множества Т-клеток приводит к их апоптозу, что способствует установлению периферической толерантности к возбудителю инфекции.

Суперантиген (суперАГ), обнаруживаемый в ходе продуктивной EBV-инфекции, не является, однако, продуктом генов самого вируса, а синтезируется эндогенным ретровирусом человека, активирующимся под влиянием EBV. Установлено, что синтез суперАГ эндогенного ретровируса может запускать IFN- $\alpha$ , индуцированный экзогенной вирусной инфекцией.

Стратегия «саботажа» не ограничивается нарушением презентации антигена Т-лимфоцитам. Значительная часть генома CMV контролирует синтез молекул, модулирующих иммунный ответ хозяина. Продукты этих генов препятствуют активации ЕК и Т-клеток, изменяют функции

цитокинов и их рецепторов, взаимодействуют с факторами комплемента, модулируют передачу сигнала в клетку и активность факторов транскрипции. Известны гены CMV, кодирующие молекулы, гомологичные клеточным иммунным рецепторам или регуляторным протеинам, — рецепторы, подобные хемокиновым, связывающим белок G, гомологи CC или CXС хемокинов, молекул MHC I класса. Полагают, что эти гены были приобретены вирусом в ходе длительной коэволюции патогена и хозяина.

Синтез вирусных белков, имитирующих клеточные иммунные рецепторы и цитокины, характерен и для группы вирусов оспы, например, вируса миксомы и вируса коровьей оспы. Выделен ряд вирусных протеинов, гомологичных рецепторам факторов некроза опухолей (TNF), IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha/\beta$ , интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), а также молекулы, мимикрирующие факторы роста, ингибиторы протеиназ, компоненты комплемента. Все эти вирусные белки блокируют экстраклеточные сигналы к клиренсу вируса, обеспечивая его выживание. Некоторые белки нарушают внутриклеточные биохимические процессы, повреждая важные иммунные функции, в частности, апоптоз — программированную гибель клеток.

Вирусные гомологи цитокинов и их рецепторов оказывают глубокое воздействие на физиологию иммунной системы хозяина и могут рассматриваться как подходящая мишень для новой противовирусной стратегии. Значительную роль в индуцированной CMV иммуносупрессии, очевидно, играет способность CMV нарушать действие IFN- $\gamma$  на клетки-мишени, ингибируя передачу сигнала и активацию транскрипции через Jak/STAT. Герпесвирусы «владеют» и другими способами подавления иммунного ответа через влияние на систему регуляторных цитокинов. Так, все вирусы этой группы модулируют ответ TNF, важнейших медиаторов защитных воспалительных

реакций и регуляторов адаптивного иммунитета. В частности, CMV-инфекция изолирует клетку от поступления сигналов со стороны иммунной системы хозяина, нарушая функцию рецепторов TNF- $\alpha$  I типа (TNF-RI 55-kDa). В норме через этот рецептор TNF- $\alpha$  активирует в клетке широкий спектр ответов, включая антивирусный. Инфицирование CMV моноцитарных клеточных культур ведет к перемещению TNF-RI с поверхности клеток, которое зависит от продуктов ранних генов вируса.

Несомненно, что важную роль в вирус-индуцированной иммуносупрессии играет синтез вирусных гомологов главного иммуносупрессивного цитокина IL-10, которые известны для герпесвирусов (EBV, CMV, HVP) и вирусов оспы. IL-10, источником которого в организме человека могут быть активированные моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, кератиноциты, оказывает разнообразные ингибирующие и стимулирующие эффекты на клетки разных типов. Функция иммуносупрессии определяется способностью IL-10 отменять продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как основная стимулирующая активность направлена на В-лимфоциты, для которых IL-10 служит фактором выживания и дифференцировки, а также усиления продукции иммуноглобулинов (Ig) А, М, G.

Степень гомологии вирусных членов семейства IL-10 молекуле IL-10 человека неодинакова. Например, EBV IL-10 гомологичен IL-10 на 83%, а CMV IL-10 — всего на 27%. Однако оба гомолога используют клеточный рецептор IL-10 и имитируют его главные функции. Следует уточнить, что EBV IL-10 воспроизводит лишь ингибиторные, но не стимулирующие эффекты клеточного IL-10. Недавно был открыт еще один гомолог CMV IL-10, который экспрессируется не в продуктивную, а в латентную фазу CMV-инфекции и считается с другого регио-

на вирусного генома. Таким образом, CMV осуществляет стратегию «саботажа» и в латентном состоянии, стремясь избежать иммунного распознавания и клиренса в латентную фазу инфекции, когда уровень экспрессии вирусных антигенов и без того чрезвычайно ограничен.

С помощью современных ДНК-технологий установлено, что CMV регулирует экспрессию генов хозяина в ходе продуктивной инфекции, усиливая, поддерживая или подавляя уровни стабильного состояния их транскрипции. Доказано, что литическая CMV-инфекция культуры фибробластов человека оказывает двоякое влияние на синтез ими IL-6, многофункционального цитокина, играющего одну из центральных ролей в иммунном ответе на инфекцию. Начало экспрессии вирусных генов сопровождается активацией транскрипции мРНК для IL-6, которая сменяется посттранскрипционной супрессией в результате дестабилизации мРНК. В итоге фибробласты, инфицированные живым CMV, продуцируют значительно меньше IL-6, чем клетки, стимулированные инактивированным вирусом. Супрессия синтеза IL-6 не зависит от вирусного гомолога IL-10 — CMV IL-10, демонстрируя новый механизм регуляции CMV клеточных генов на посттранскрипционном уровне. Ранее было известно, что CMV стимулирует синтез IL-8 и его рецептора в фибробластах человека, усиленно размножаясь именно в оснащенных IL-8R клетках в присутствии IL-8. Вероятно, подавляя продукцию протективных цитокинов, вирус может стимулировать синтез тех молекул, которые способствуют его репликации.

Течение герпесвирусных инфекций часто бессимптомное, что свидетельствует о возможности действенного контроля репликации вируса со стороны иммунной системы хозяина, несмотря на многочисленные способы его уклонения от иммунного ответа. Для всей группы

герпесвирусов характерны или генерализованная форма болезни, или полное отсутствие манифестации клиники. Однако в дальнейшем эти инфекции могут протекать как рецидивирующие или хронические с клиникой, специфичной для каждого вида вируса, и даже сопровождаться развитием угрожающих жизни состояний, таких как воспалительные заболевания ЦНС, в частности, демиелинизирующий энцефаломиелит, причинным фактором которого могут быть вирусы группы герпес — CMV, HSV, EBV. В основе неблагоприятного течения персистирующих герпетических инфекций, по-видимому, лежат отклонения в системе взаимодействия «вирус—хозяин», обусловленные индивидуальными врожденными особенностями защитных реакций хозяина. Так, описан случай редко встречающейся активной EBV-инфекции с летальным исходом через 10 лет после ее начала у пациента с селективным врожденным иммунодефицитом. Причиной иммунодефицита была мутация гена перфорина, нарушающая синтез функционально активного белка, необходимого для осуществления цитотоксического эффекта ЕК, CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и других клеток — эффекторов клеточного иммунитета.

Многие вирусы уклоняются от ответа системы интерферонов, подавляя их продукцию или блокируя эффекты. Известны эффекты парамиксовирусов на разные этапы индукции, синтеза и воздействия IFN на клетку-мишень. Вирус кори, например, подавляет продукцию IFN, что служит одним из разнообразных механизмов индуцированной этим вирусом иммуносупрессии, которая была известна давно из клинических наблюдений за перенесшими корь пациентами. Возбудитель кори инфицирует моноциты, макрофаги, дендритные клетки, являющиеся профессиональными АПК (антиген представляющими клетками), связываясь с рецептором комплемента CD46

на их поверхности. Перекрестное связывание CD46 приводит к подавлению секреции IL-12 инфицированными АПК, нарушая развитие основного клеточного механизма адаптивного противовирусного иммунного ответа, который зависит от генерации Т-хелперов I типа.

Диагностика герпесвирусной инфекции на ранних стадиях развития заболевания, т. е. до появления клиники поражения жизненно важных органов, таких как печень, почки, легкие, весьма сложна, поэтому без комплексного лабораторного подтверждения она практически невозможна.

В последние 25 лет герпетические вирусные инфекции (ГВИ) приобретают все большее значение в инфекционной патологии. Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют к ГВИ, связано с их важной эпидемиологической ролью и социальной значимостью.

В Европе среди инфекций, передающихся половым путем, герпес занимает второе место после трихомониаза. В США ежегодно выявляется 20000 больных генитальным герпесом. В России к 1980 г. частота встречаемости генитального герпеса составляла 0,5%. К 1992 г. этот показатель достиг 7% (Самгин М. А., Халдин А. А., 2002). За период с 1995 по 2000 г. заболеваемость увеличилась с 7,4 до 16,3 случая на 100 тыс. населения (Гладько В. В., Аковбян В. А., Масюкова С. А. и др., 2002). За период с 1994 по 1998 г. число случаев генитального герпеса увеличилось в РФ в 1,8 раза (с 7,4 до 13 на 100 тыс. населения), в Москве в 4,6 раза (с 11 до 50,6 случая на 100 тыс. населения) (Семенова Т. Б., Губанова Е. И. и др., 2000). По официальным данным, заболеваемость аногенитальной герпетической инфекцией в РФ составила: 2002 г. — 26049 человек (18,2 на 100 тыс. населения), 2003 г. — 27989 человек (19,5 на 100 тыс. населения), 2004 г. — 30788 (21,5 на 100 тыс. населения). В Москве показатели

заболеваемости составили: 2002 г. — 38,2 на 100 тыс., 2003 г. — 32,7 на 100 тыс., 2004 г. — 28 на 100 тыс. Широкому распространению данной инфекции способствует легкость заражения: вирус проникает в организм различными способами, в том числе и при половых контактах.

В США и странах Западной Европы герпесвирусные инфекции стали одной из ведущих медико-социальных проблем еще 20 лет назад. Однако в нашей стране эта группа инфекционных заболеваний для большинства врачей и сейчас остается малоизвестной. Это обусловлено, прежде всего, тем, что люди, страдающие герпесвирусными заболеваниями, наблюдаются у разных специалистов: герпетические поражения кожи и слизистой полости рта лечат дерматологи и стоматологи; генитальный герпес — гинекологи, урологи, сексологи и дерматологи; поражениями нервной системы занимаются невропатологи, а гематологи, онкологи, иммунологи — поражениями лимфоидной системы; больные с генерализованными и висцеральными формами болезни чаще всего попадают к терапевтам и педиатрам, а с отдельными нозологическими формами — к инфекционистам. Отсюда различные методики обследования, диагностики, лечения, профилактики.

По данным многочисленных исследований, к 18 годам более 90% городского населения инфицируются одним или несколькими штаммами по меньшей мере 7 клинически значимых герпесвирусов (простого герпеса 1-го и 2-го типов, варицелла зостер, цитомегаловирусом, Эпштейна–Барр, герпеса человека 6-го и 8-го типов). В большинстве случаев первичное и повторное инфицирование происходит воздушно-капельным путем, при прямом контакте или через предметы обихода и гигиены (общие полотенца, носовые платки и т. п.) (В. Г. Нестеренко, 1998).

Безусловно, особую опасность вирус простого герпеса представляет для новорожденных детей (Н. И. Кудач

шов, 1993). По статистике, до 70% случаев неонатального герпеса связаны с инфицированием ребенка от матери, имеющей латентную форму инфекции. Около 30% детей, заразившихся во время родов или в первые дни жизни, погибают от тяжелых диссеминированных заболеваний с поражением кожи, слизистых, легких, ЦНС, печени, которые сопровождаются тромбгеморрагическим синдромом (Т. Б. Семенова, Д. Г. Красников, 1990; В. Н. Серов, В. С. Музыкантова, 2000).

У людей с нормальной иммунной системой ВПГ долго может бессимптомно находиться в организме, периодически давая рецидивы в виде субклинических и манифестных форм различной степени выраженности. В случае же развития иммуносупрессии ВПГ способен вызывать тяжелые осложнения со смертельным исходом. Поэтому этот вирус считается маркером иммунодефицита любого генеза (Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько, В. И. Кулаков, 1997).

Установлено, что ВПГ может быть причиной онкогенной трансформации, наиболее характерным проявлением которой является карцинома шейки матки (В. Я. Кищак, 1984; Т. А. Посевая, В. Г. Цукерман и др., 1991). Очень часто ВПГ вызывает тяжелое поражение ЦНС (И. И. Протас и др., 2000).

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения практически всеми известными путями передачи позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетическую инфекцию к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Неуклонный рост числа этих заболеваний у взрослых и детей обуславливает необходимость всестороннего изучения герпетических инфекций и разработки эффективных методов профилактики и лечения.



*Простой герпес* — хроническое рецидивирующее антропонозное заболевание, вызываемое вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, которое протекает как в локализованных формах с везикулезными высыпаниями на коже и слизистых оболочках, так и в генерализованных — с полиорганными поражениями.

## ЭТИОЛОГИЯ

Вирус простого герпеса (ВПГ), впервые выделенный Гротером (W. Gruter) в 1912 г., относится к семейству герпесвирусов (Herpesviridae). Вирусы простого герпеса 1-го типа представлены интактными частицами (вирионами), размеры которых — 120–300 нм. Собственно частица ВПГ (капсид) окружена наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения и включающей в свой состав гликопротеины. Икосаэдраэдрический капсид имеет размер 100 нм и представлен 162 капсомерами двух типов: пентамерными, формирующими вершины икосаэдра, и гексамерными, имеющими центрально расположенный канал.

Геном вируса простого герпеса 1-го типа расположен в сердцевине вирусной частицы внутри капсида, представлен линейной двухцепочечной ДНК — 153 килобазы, включает в себя 75 открытых рамок считывания. Он состоит из двух уникальных областей:  $U_L$  (уникальный длинный фрагмент, включающий 82% вирусного генома) и  $U_S$  (уникальный короткий фрагмент — 18% генома).

Эти фрагменты фланкированы инвертированными повторами (области a, b и c). Геном ВПГ 1-го типа представлен эквимольной смесью четырех изомерных форм, существующих благодаря инверсии  $U_L$  и  $U_S$  относительно друг друга. Структура всех герпесвирусов сходна (рис. 2).

Между нуклеокапсидом и наружной оболочкой расположен белковый слой. Липопротеиновый слой наружной оболочки вируса имеет шиповидные выступы. Нуклеокапсид вируса содержит группоспецифические белки, внешняя оболочка — типоспецифические. Наружная оболочка неправильной формы, содержащая белки, углеводы, липиды и другие вещества, в антигенном отношении проявляет сродство с антигенами клетки хозяина. На своей оболочке ВПГ имеет антирецепторы, благодаря чему он присоединяется к тканям экто- и эндодермального происхождения (пантропизм). То есть он может поражать кожу, слизистые, центральную и периферическую

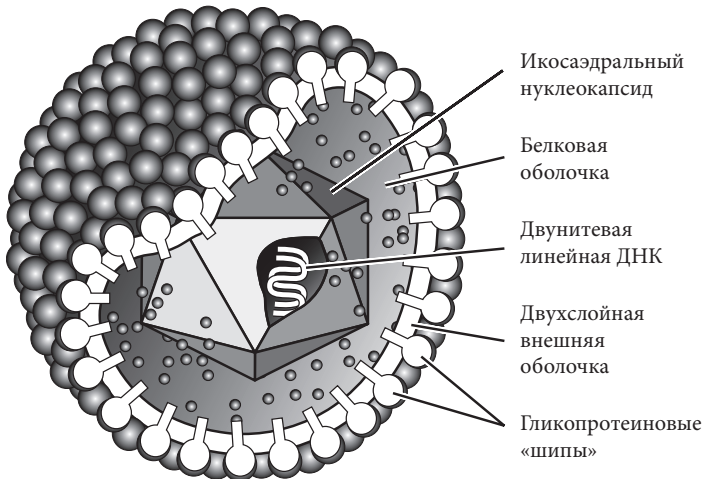


Рис. 2. Схематическое изображение структуры герпесвируса

нервную систему, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты).

ВПГ как ДНК-содержащий вирус может интегрировать генетический аппарат клетки хозяина и вызывать злокачественную трансформацию клеток (ВПГ-2 и рак шейки матки). При этом не обязательно постоянное присутствие вируса в клетке. Геном ВПГ может интегрироваться с генами некоторых других вирусов, вызывая их активацию. С другой стороны, развитие ряда вирусных и бактериальных инфекций сопровождается активацией латентного герпеса. Этот вирус относится к крупным вирусам, его размеры 100–160 нм (К. Лоуренс, 1994; Л. Б. Борисова, А. М. Смирнова, И. С. Фрейдлин и др., 1994).

Репликация ВПГ происходит внутри клетки, куда он проникает путем эндоцитоза после предварительного слияния вируса с клеткой-мишенью или даже при «растворении» вирусом мембраны клетки в зоне фиксации. Выделено несколько рецепторов, способствующих слиянию вируса и клетки, один из них относится к семейству опухолевых некротических факторов. В цитоплазме пораженной клетки освобождается нуклеокапсид вируса, который проникает в клеточное ядро, где и происходит накопление вирусной ДНК. Синтез вирусных белков (структурных и неструктурных) происходит в цитоплазме пораженной клетки в строго определенной последовательности: ранние полипептиды (а), полипептиды второго класса (р) и поздние (у) (Н. С. Потекаев, М. А. Самгин, 1986).

Структурные полипептиды, принимающие участие в формировании капсида вириона, мигрируют в ядро, где затем происходит сборка нуклеокапсида. Дальнейшее «одевание» вируса продолжается внутри ядра пораженной клетки, в нем же происходит накопление созревших вирусов. Быстрое накопление вирусов приводит к разви-

тию цитопатического эффекта: появляются гигантские клетки с внутриядерными включениями. Инфицированные клетки изменяют свою антигенную структуру, в результате чего могут стать объектом для действия Т-лимфоцитов, а в процессе репликации вируса в пораженной клетке может наступить неопластическая трансформация. Репликация вирусов в некоторых нервных клетках не сопровождается развитием цитопатического эффекта, а их выход из клетки приводит к ее гибели (разрушению).

Хорошо известно, что уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов — это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиев чувствительных нервов. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции и чувствительностью к противовирусным препаратам в связи с особенностями их ферментных систем. У каждого герпесвируса свой темп персистенции и латенции. Среди изучаемых наиболее активны в этом отношении вирусы простого герпеса, наименее — вирус Эпштейна–Барр (В. И. Вотяков, А. Г. Коломеец, 1992).

ВПГ патогенен для многих видов животных (крысы, мыши, хомячки, кролики и др.), что позволяет использовать их и для проведения экспериментов, и для выделения культуры вируса. С этой целью применяют

также хорионаллантоисную оболочку куриных эмбрионов и первичную культуру клеток почек кролика. Уже на 2-е—3-и сутки после заражения в них образуются характерные беловатые бляшки, видимые невооруженным глазом.

ВПГ термолабилен, он погибает при температуре 50 °С через 30 мин, при 100 °С — через 5 мин. Относительно нестабилен при комнатной температуре. Холод вирус переносит хорошо и при температуре от –20 до –70 °С остается жизнеспособным годами или десятилетиями. Устойчив он также к повторному замораживанию и оттаиванию, действию ультразвука и в течение многих лет может сохраняться в высушенном состоянии.

Для сохранения жизнеспособности ВПГ имеют значение не только температура, но и рН среды (наиболее стабилен при рН 6,5–6,9), содержание солей, кислот и оснований в растворах. Инактивируют ВПГ ультрафиолетовые лучи, органические жирорастворители, желчь.

ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют некоторые отличия в антигенной структуре, но гомологичность между ними составляет около 50%. Различаются они и по степени тропизма к отдельным органам и тканям, что проявляется как клинически, так и локализацией их в стадии латенции. Каждый из ВПГ имеет несколько штаммов.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Источником герпетической инфекции является только человек с той или иной формой болезни (манифестной или субклинической). У больного с манифестной формой вирусы обнаруживаются в содержимом высыпаний, а также в слюне, моче, выделениях из влагалища, семенной жидкости. При субклинической форме отсутствие

кожных проявлений не исключает наличия ВПГ в биологических жидкостях.

Передача вируса может осуществляться различными путями. Чаще всего это происходит при прямом контакте с инфицированным материалом (например, при поцелуях, если имеются высыпания на губах или на слизистой оболочке полости рта). Не исключается и возможность воздушно-капельного механизма заражения. При генитальных формах герпеса распространению инфекции способствуют половые контакты (генитальный и орорегенитальный путь). Вирус может передаваться непрямым путем при использовании предметов обихода, инфицированных больным (посуда, полотенце и т. д.). Высока вероятность заражения ребенка от матери при прохождении через родовые пути, особенно если мать первично инфицирована. Существует мнение, что ВПГ не способен проникать через неповрежденную плаценту и, следовательно, оказывать действие на плод. Однако заражение плода может произойти при наличии повреждений (дефектов) плаценты. В связи с тем, что при генерализации процесса имеет место вирусемия, возможны трансфузионный и парентеральный пути передачи (А. Г. Рахманова, В. К. Пригожин, В. А. Неверов и др., 1995).

В значительной степени частота инфицирования ВПГ (как и другими герпесвирусами) определяется социальными условиями, культурным уровнем общества. Среди малообеспеченных слоев населения, проживающих в тесноте, антисанитарных условиях, инфекция распространяется быстрее, и в связи с этим выявляется их высокий уровень зараженности (до 95–100%).

Первичное инфицирование ВПГ, независимо от типа вируса, может проявляться и как кожный, и как генитальный герпес, последующие рецидивы обычно имеют свою четко очерченную локализацию поражений:

при ВПГ-1 это преимущественно кожа и слизистые оболочки (чаще *herpes labialis*), при ВПГ-2 — область гениталий. Это определяет основной путь передачи инфекции на фоне рецидивов: при ВПГ-2 — преимущественно половой путь. Имеются данные о том, что каждый десятый случай инфекционного заболевания, передающегося половым путем, вызывается ВПГ-2. Отмечается высокий процент инфицирования ВПГ-2 среди проституток и лиц, ведущих активную половую жизнь с частой сменой сексуальных партнеров (до 100%).

Так как перекрестный иммунитет между двумя типами ВПГ отсутствует, возможно заражение обоими типами вирусов с последующей пожизненной персистенцией их в организме инфицированного. При наличии у пациентов герпетической инфекции существует риск заражения врачей таких специальностей, как стоматолог, отоларинголог, акушер-гинеколог, уролог и др. Вероятность заражения при общении с больным велика еще и потому, что наличие у него объективных признаков активного процесса (пузырьки и поверхностные эрозии на коже и слизистых оболочках) не всегда сочетается с субъективными проявлениями (жар, дискомфорт, слабость и т. д.). Чувствуя себя совершенно здоровым, такой человек не считает необходимым предпринять какие-либо меры, защищающие окружающих от инфицирования.

Восприимчивость людей к инфекции всеобщая, независимо от пола и возраста, антитела к ВПГ выявляются у 80–90% взрослых. Считается, что дети, родившиеся от серопозитивных матерей, в течение 3 месяцев защищены от заражения. Наибольшее количество заболеваний регистрируется в холодные месяцы, но эпидемий не бывает, хотя могут наблюдаться небольшие вспышки в дошкольных учреждениях, школах, больницах.

## ПАТОГЕНЕЗ

Первичное заражение, как правило, у 80% больных случается в раннем детстве, и сначала инфекционный процесс протекает бессимптомно. После попадания вирусов в организм в месте их внедрения в эпителиальных клетках происходит репликация, но часть вирусов уже на этом этапе продвигается по нервным окончаниям к нервным ганглиям (ВПГ-1 — тройничного нерва, ВПГ-2 — сакрального), где продолжается их репликация. Часть вирусов попадает в кровь, следствием чего является не только активация защитных клеток в зоне внедрения и первичной их репликации, но и стимуляция гуморального иммунитета уже на ранней стадии болезни.

Инфекционный процесс, вызываемый вирусом простого герпеса, как отмечалось, у большинства инфицированных может протекать без клинических проявлений. В частности, инфекция, локализующаяся в дорсальных и сакральных ганглиях, носит латентный характер и не завершается образованием дискретных вирусных частиц. В таких случаях возможно осуществление (только ограниченно) транскрипции вирусного генома с образованием ограниченного набора вирусных мРНК. Однако латентная герпесвирусная инфекция может активироваться и принять литический характер с образованием инфекционных вирусных частиц и клиническими проявлениями. Следует отметить, что в крови ВПГ-1 взаимодействует как с лейкоцитами крови, так и с эндотелием кровеносных сосудов, в которых также возможно развитие латентной инфекции (Т. С. Брызжикова, 1995).

Существует строгая программа последовательной активации герпесвирусной инфекции, в основе которой лежат следующие процессы. Проникшая первично в ядро вирусная «родительская» ДНК служит матрицей