

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛИМФОТРОПНЫМИ ВИРУСАМИ. ЧАСТЬ V

В.А. Неверов, Т.П. Демиденко, В.В. Васильев

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

© В.А. Неверов, Т.П. Демиденко, В.В. Васильев, 2018

Лекция посвящена вопросам ведения и лечения пациентов с герпесвирусными заболеваниями, вызванными лимфотропными вирусами (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 7-го типа, вирус герпеса человека 8-го типа).

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; диагностика; лечение.

HERPES VIRUS INFECTIONS CAUSED BY LYMPHOTROPIC VIRUSES. PART V

V.A. Neverov, T.P. Demidenko, V.V. Vasiliev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

The lecture addresses the issues of provision of medical care and treatment to patients affected with herpes diseases caused by lymphotropic viruses (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus-6, human herpesvirus-7, human herpesvirus-8).

Keywords: Herpes virus infections; diagnostic; treatment.

Введение

Семейство герпесвирусов включает в себя три подсемейства: α , β , γ .

Альфа-герпесвирусы характеризуются коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях.

Бета-герпесвирусы имеют длительный цикл репликации, вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других тканях.

Гамма-герпесвирусы инфицируют Т- и В-лимфоциты, хотя репродуцируются в основном в В-клетках.

Выделяют восемь типов вирусов герпеса, вызывающих разные по тяжести процесса заболевания у людей. Характерной особенностью заболеваний является нахождение вирусов в организме человека в латентном состоянии.

Герпесвирусные инфекции, обусловленные лимфотропными вирусами (вирус Эпштейна – Барр — ВЭБ, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа — ВГЧ-6, вирус герпеса человека 7-го типа — ВГЧ-7, вирус герпеса человека 8-го типа — ВГЧ-8), относятся к подсемействам β - и γ -герпесвирусов.

Инфекция ВГЧ-6

Большинство людей инфицируются вирусом герпеса 6-го типа (ВГЧ-6, HHV-6) в раннем детстве, и он сохраняется в организме, как и другие герпесвирусы, на протяжении всей жизни. Клинические проявления первичной ВГЧ-6-инфекции характеризуются значительным полиморфизмом. Реактивация ВГЧ-6, возникающая у иммунокомпрометированных лиц, может привести к развитию энцефалита, интерстициальной пневмонии, синдрома хронической усталости, рассеянного склероза и др.

Этиология. Вирус ВГЧ-6 был выделен в 1986 г. и первоначально получил название человеческого В-лимфотропного герпесвируса (HBLV). Впоследствии было установлено, что существует два типа ВГЧ-6 — ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, различающихся по биологическим, молекулярным и генетическим характеристикам.

Эпидемиология. Инфицированность людей ВГЧ-6 достигает 70–95%. Первичная приобретенная (постнатальная) ВГЧ-6-инфекция у детей обусловлена исключительно ВГЧ-6В. Инфекция ВГЧ-6А обнаруживается преимущественно у иммунокомпрометированных лиц.

У новорожденных в сыворотке крови содержатся материнские анти-ВГЧ-6-антитела, титр

которых с возрастом уменьшается, и к шестимесячному возрасту большинство детей становятся серонегативными и восприимчивыми к инфекции. Первичное инфицирование ВГЧ-6, как правило, происходит в возрасте ребенка от 6 до 21 мес. Максимальный риск первичного инфицирования характерен для детей 6–9 месяцев жизни. В индустриально развитых странах около 50–60 % детей инфицируются на 1-м году и почти все — к 2–3-му году жизни.

Источником инфекции являются преимущественно дети, больные ВГЧ-6-инфекцией. Пути передачи — воздушно-капельный и контактный. Определенное значение в распространении ВГЧ-6 имеет трансплацентарный путь передачи. Инфицирование ВГЧ-6 может быть связано также с переливанием крови и трансплантацией органов и тканей.

Патогенез. Патологический процесс начинается с прикрепления комплекса гликопротеинов ВГЧ-6 к клеточному гликопротеиновому рецептору CD46, экспрессируемому на мембране практически всех клеток человека.

Несмотря на поликлеточный тропизм ВГЧ-6, основная репликация ВГЧ-6В наблюдается в CD4⁺ Т-лимфоцитах. ВГЧ-6А также активно инфицирует цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки.

Вирусный геном после первичной ВГЧ-6-инфекции сохраняется в мононуклеарах периферической крови и, возможно, в клетках центральной нервной системы и слюнных желез. Основная роль в контроле за первичной и хронической инфекцией ВГЧ-6 принадлежит клеточному иммунитету.

После первичной инфекции ВГЧ-6 пожизненно сохраняется в организме в латентном состоянии или в виде хронической персистирующей инфекции с продукцией вируса. Реактивация латентного вируса обычно происходит у иммунокомпрометированных больных. ДНК вируса часто обнаруживается после первичной инфекции в моноцитах периферической крови и секретах здоровых людей, но основное местопребывание латентной инфекции ВГЧ-6 неизвестно.

ВГЧ-6 является кофактором прогрессирования ВИЧ- и ВЭБ-инфекции, так как некоторые белки ВГЧ-6 способны трансактивировать промотор гена *LTR* ВИЧ и ВЭБ.

Геном ВГЧ-6 может интегрироваться с геномом человека. Показана интеграция генома ВГЧ-6 с регионом 17p13 хромосомы 17 мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с болезнью Ходжкина, лимфомой и рассеянным склерозом.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет 1–2 недели (в среднем —

10 дней). Различают *приобретенную* (*постнатальную*) и *врожденную* формы инфекции. По характеру течения ВГЧ-6-инфекция может быть первичной, латентной, персистирующей и реактивированной (вторичной).

Первичная инфекция развивается при первом контакте восприимчивого организма с возбудителем и может приобретать бессимптомное или клинически манифестированное течение. Наиболее известные формы манифестированного течения первичной ВГЧ-6-инфекции: внезапная экзантема младенцев (псевдокраснуха); острое лихорадочное заболевание, имитирующее острую респираторную вирусную инфекцию; мононуклеозоподобное заболевание; синдром хронической усталости (СХУ); гистиоцитарный некротический лимфаденит; миалгический энцефаломиелит; фебрильные судороги; безлихорадочные судороги.

Латентную вирусную инфекцию определяют как форму наличия вирусного генома в ткани организма-хозяина при отсутствии продукции вирионов. Латентная инфекция при ВГЧ-6-инфицировании формируется реже, чем при инфекциях, вызванных альфа-герпесвирусами; обычно это отмечается при интеграции генома вируса в геном клеток хозяина.

Персистирующая форма вирусной инфекции характеризуется стабильным взаимодействием между вирусным агентом и клеткой, при котором в зараженной клетке происходят нормальные энергетические и синтетические процессы, и одновременно поддерживается репродукция возбудителя. Клинические проявления отсутствуют, но вирусный геном обнаруживается в различных биологических средах (слюне, носовом секрете, смыве из ротоглотки, спинномозговой жидкости, моче, тканевой жидкости), биоптатах тканей и органов. В крови либо отсутствует, либо определяется в минимальных количествах.

Реактивированная (вторичная) форма ВГЧ-6-инфекции является результатом возобновления полноценной репликации вирусной ДНК и интенсивной репродукции популяций дочерних вирионов после различного по продолжительности периода латенции или персистенции. В результате реактивации ВГЧ-6 возникает хронический субфебрилитет, лимфаденопатия, симптоматика, подобная СХУ, развиваются разной степени тяжести органные поражения (энцефалит, пневмонит, миокардит и др.) и потенциально летальные системные поражения (вирусный сепсис).

Врожденная ВГЧ-6-инфекция встречается у 1,0–1,6 % новорожденных, причем одна треть из них инфицирована ВГЧ-6А. Как правило, врожденная ВГЧ-6-инфекция протекает субклинически. В некоторых случаях ВГЧ-6-

инфекция у новорожденных может проявляться как высокой лихорадкой с последующим развитием экзантемы в виде пятнисто-папулезной сыпи, так и безлихорадочными клоническими судорогами.

Приобретенная первичная ВГЧ-6В-инфекция. Заболевание может протекать как субклинически, так и манифестно. В большинстве случаев ВГЧ-6В-инфекция характеризуется катаральным синдромом и умеренной интоксикацией, которые сопровождаются лимфопролиферативной реакцией (моноклональной пролиферацией В-клеток). Наличие у детей первых двух лет жизни, больных респираторной вирусной инфекцией, таких симптомов, как заложенность носа без ринореи, лимфаденопатии, гепатомегалии, позволяет заподозрить ВГЧ-6В-инфекцию. В 41 % случаев острая ВГЧ-6В-инфекция сопровождается признаками поражения респираторного тракта и в 30 % — признаками поражения пищеварительного тракта. Наиболее часто у больных с острой инфекцией наблюдаются: лихорадка (58 %), ринит (66 %), кашель (34 %), рвота (8 %), диарея (26 %). Гемограмма в первые 3–4 суток характеризуется умеренной лимфопенией. Средняя продолжительность заболевания составляет 6 суток (от 1 до 21 суток). Ниже представлены варианты манифестного течения инфекции.

Внезапная экзантема (*exanthema subitum/roseola infantum, шестая болезнь*).

ВГЧ-6В-инфекция у детей в 17–20 % случаев проявляется в виде внезапной экзантемы. Заболевание было описано в 1910 г., но этиологическая связь с ВГЧ-6 была установлена только в 1988 г.

Ведущие клинические признаки болезни — лихорадка и экзантема. К характерным проявлениям внезапной экзантемы относятся острое начало; высокая лихорадка (у 98 %); дискретная, редко сливающаяся, незудящая розовая пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь с элементами от 2 до 5 мм в диаметре, которая возникает после нормализации температуры тела (в среднем на 4-й день болезни); кашель (у 34 %); конъюнктивальная эритема; периорбитальный отек в презекзантематозной стадии (у 30 %); пятна Nagayama — пятнисто-папулезная экзантема на мягком небе и языке (у 65 %); судороги (у 6–15 %); увеличение шейных, заднешейных, затылочных лимфатических узлов (у 31 %); спленомегалия; энцефалопатия (у 26 %).

Фебрильные судороги. В 22–35 % случаев фебрильных судорог (ФС) у детей раннего возраста диагностируется ВГЧ-6-инфекция. Высокая лихорадка при ВГЧ-6В-инфекции в 31 % случаев сопровождается ФС, которые могут нести риск последующего развития эпилепсии. Для ФС при ВГЧ-6В-инфекции характерны атипич-

ные пароксизмы — парциальные, пролонгированные и повторные судороги. У одной трети детей, у которых острая ВГЧ-6-инфекция протекала с ФС, при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в спинномозговой жидкости обнаруживают ДНК ВГЧ-6В.

Тяжелые формы ВГЧ-6В-инфекции. В некоторых случаях ВГЧ-6В-инфекция сопровождается развитием артритов, тромбоцитопении, гемофагоцитарного синдрома, фатального миокардита, гистиоцитарного некротического лимфаденита.

ВГЧ-6 обладает выраженной тропностью к клеткам центральной нервной системы и может вызывать развитие энцефалитов, невритов, энцефалопатии, фатальной некротической энцефалопатии.

Другие проявления ВГЧ-6В-инфекции. Установлено, что ВГЧ-6В-инфекция может сопровождаться развитием постоянной лимфаденопатии, клиникой инфекционного мононуклеоза. Иногда ВГЧ-6 может быть, как и ВГЧ-7, причиной розового лишая.

Приобретенная первичная ВГЧ-6А-инфекция. ВГЧ-6А обладает способностью вызывать поражение нервной ткани у детей первых месяцев жизни. Установлено, что ВГЧ-6А активно реплицируется в астроцитах, оказывая цитопатическое действие, в отличие от ВГЧ-6В, который в астроцитах находится в неактивном состоянии. Однако возникновение иммуносупрессии, в частности, после аллогенной пересадки костного мозга может способствовать началу репликации ВГЧ-6В в астроцитах и развитию ВГЧ-6В-ассоциированного энцефалита.

Приобретенная первичная коинфекция ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. Коинфекция ВГЧ-6А и ВГЧ-6В может проявляться атрофией вилочковой железы с прогрессирующей фатальной иммунной недостаточностью. Эта форма инфекции нередко является трансактивирующим фактором репликации латентных ВИЧ-1, EBV.

После окончания первичной коинфекции персистенция ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в большинстве случаев протекает бессимптомно, но в некоторых случаях наблюдается ее реактивация. Показано также, что коинфекция в постнатальном периоде может становиться причиной задержки психомоторного развития детей.

Приобретенная вторичная инфекция ВГЧ-6. Вирус способен к реактивации в организме иммунокомпрометированных пациентов после длительной латенции, по прошествии многих лет после первичного инфицирования. При этом развиваются самые разнообразные органические поражения и системные проявления.

ВГЧ-6 может реактивироваться на фоне других острых вирусных инфекций. Рецидивы заболевания, связанные с реактивацией репликации вируса, наблюдаются в 6–16 % слу-

чаев острых вирусных инфекций. Реактивация ВГЧ-6 может привести к развитию височной эпилепсии, лейкоэнцефалита, сахарного диабета I типа, миокардита, прогрессирующей сердечной недостаточности.

У иммунокомпрометированных лиц (после трансплантации органов, у больных СПИДом, с врожденными иммунодефицитными состояниями, больных, получающих длительную иммуносупрессивную терапию) персистенция ВГЧ-6 может быть одним из факторов, обуславливающих развитие лимфопении, супрессии костного мозга, интерстициальной пневмонии, синдрома хронической усталости, рассеянного склероза, синдрома Guillain – Barre, энцефалита, острого диссеминированного энцефаломиелимита.

С персистенцией ВГЧ-6 ассоциированы лимфопролиферативные заболевания (лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация), злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, болезнь Ходжкина, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома). Установлено наличие высоких титров анти-ВГЧ-6А-антител у больных с лимфогранулематозом, синдромом Шегрена, африканской лимфомой Беркитта, опухолями мозга. Инфицированность ВГЧ-6 обнаруживают у всех детей, больных острыми лейкозами.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Молекулярно-генетическая диагностика, состоящая из ДНК-гибридизации или ПЦР, дает возможность верифицировать диагноз в большинстве случаев ВГЧ-6-инфекции.

С помощью количественной ПЦР, или ПЦР в реальном времени (real-time), получают наиболее точные результаты и оценивают отличия в величине вирусной нагрузки, которые имеют место при персистирующей и реактивированной инфекции.

Иммунобиологические методы, направленные на идентификацию антигенов вируса и определение антител к ним (иммуноферментный анализ — ИФА, реакция иммунофлюоресценции — РИФ), помогают преодолеть ложноотрицательные или ложноположительные результаты ПЦР.

Вирусологический метод предусматривает применение культуры клеток и обладает рядом бесспорных преимуществ: позволяет отличить штаммы ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, латентную и реактивированную инфекцию, а также оценить чувствительность выделенного вируса к противовирусным препаратам. Однако требуется длительное время для выявления репродукции вируса (5–15 суток), что ограничивает применение данного метода.

Также возможно проведение иммуногистохимического анализа, при помощи которого можно выявить антигены вируса в исследуемых тканях с использованием диагностикумов, состоящих из специфических меченых антител.

Лечение. При неосложненном течении первичной ВГЧ-6-инфекции противовирусная терапия не показана. Она назначается в случаях тяжелого органного поражения, при реактивации инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Препаратами выбора являются ациклические гуанозиновые аналоги — ганцикловир, валганцикловир, ациклический нуклеозид цидофовир и их сочетания. У детей цидофовир не применяют в связи с выраженной нефротоксичностью. При поражении центральной нервной системы, в частности у пациентов с первичным энцефалитом, показано назначение ганцикловира, валганцикловира и/или фоскарнета.

В настоящее время ведется поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств, подавляющих репликацию ВГЧ-6. Показано, что специфические ингибиторы протеинкиназы могут оказывать анти-ВГЧ-6-действие. Так, CMV423 (2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide), являющийся ингибитором клеточных тирозинных протеинкиназ, оказывает выраженное и селективное действие против ВГЧ-6.

Специфическая профилактика ВГЧ-6-инфекции не разработана.

Инфекция ВГЧ-7

Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) широко распространен в популяции человека, относится к семейству β -герпесвирусов, роду розеоловирусов. Был выделен в 1990 г. из Т-лимфоцитов здорового донора.

Этиология. Как и все герпесвирусы, ВГЧ-7 содержит двойную спираль ДНК, окруженную нуклеокапсидом и липидной оболочкой, сформированной из цитоплазматической мембраны поврежденных клеток. ВГЧ-7 культивируется *in vitro* в Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, фибробластах и эпителиальных клетках. Полный цикл репликации вируса *in vitro* составляет 2–3 дня.

Эпидемиология. ВГЧ-7 широко распространен: более 95 % взрослых людей серопозитивны и у большинства его можно обнаружить в периферических мононуклеарах. ВГЧ-7 обнаруживается в слюне у 95 % взрослых, что указывает на высокий уровень инфицированности населения и склонность ВГЧ-7 к персистенции.

Первичная ВГЧ-7-инфекция протекает у детей в более старшем возрасте, чем ВГЧ-6. Источником вируса являются дети и взрослые, больные ВГЧ-7-инфекцией.

Инфицирование ВГЧ-7 здорового ребенка происходит воздушно-капельным и контактным путями. Основным фактором передачи ВГЧ-7 — слюна. Характерна внутрисемейная передача вируса. Возможна передача ВГЧ-7 и при грудном вскармливании, так как вирус обнаруживают в грудном молоке. ВГЧ-7, в отличие от ВГЧ-6, не вызывает внутриутробной инфекции.

Инфицирование ВГЧ-7 может быть также связано с переливанием крови и трансплантацией органов и тканей.

Патогенез. ВГЧ-7 представляет собой лимфотропный вирус, который реплицируется в Т-лимфоцитах и моноцитах. В эпителиальных клетках слюнных желез он пролиферирует с продукцией зрелых вирусов. Другие ткани, такие как кожа, молочная железа, легкие, также могут содержать антиген ВГЧ-7.

ВГЧ-7 оказывает выраженное повреждающее действие на клетки организма: выключение синтеза ДНК клетки, усиление продукции белка и цитопатическое действие, выражающееся в образовании синцития и баллонизации Т-лимфоцитов. ВГЧ-7 может индуцировать апоптоз клеток.

ВГЧ-7 может вызывать реактивацию ВГЧ-6, что в ряде случаев затрудняет подтверждение этиологии заболевания. Как и все герпесвирусы человека, ВГЧ-7 сохраняется в организме после перенесенной первичной инфекции в течение всей жизни, никак себя не проявляя, однако может реактивироваться при выраженном снижении иммунитета. Реактивация ВГЧ-7 на фоне иммунодефицита характеризуется как лихорадкой, так и развитием пневмонии, энцефалита. ВГЧ-7 может выступать кофактором в развитии манифестной ЦМВ-инфекции у пациентов после пересадки почек.

Клинические проявления. Основные клинические проявления первичной ВГЧ-7-инфекции у детей представлены внезапной экзантемой (ВЭ) и лихорадкой без сыпи.

Внезапная экзантема и лихорадка без сыпи. Инкубационный период точно не известен, но по аналогии с ВГЧ-6 предполагают, что он составляет от 7 до 15 дней.

ВЭ проявляется высокой лихорадкой в течение трех дней с последующим развитием пятнисто-папулезной сыпи на коже головы и туловища пациента, самостоятельно исчезающей в течение двух дней. При объективном обследовании обнаруживают также гиперемию зева и увеличение затылочных лимфоузлов. Установлено, что только 10 % ВЭ обусловлено ВГЧ-7, в основном причиной этого заболевания служит ВГЧ-6.

Лихорадка без сыпи характеризуется лишь гиперемией зева и увеличением затылочных лимфоузлов.

Текущая острая ВГЧ-7-инфекция часто сопровождается повышением титра антител к ВГЧ-6. Предполагали, что симптомы ВЭ при ВГЧ-7-инфекции связаны с реактивацией ВГЧ-6, однако в дальнейшем была доказана самостоятельная роль ВГЧ-7. В этом случае происходит стимуляция иммунокомпетентных клеток больного эпитопами ВГЧ-7, близкими по структуре к ВГЧ-6.

Фебрильные судороги. Нередким неврологическим осложнением первичной ВГЧ-7-инфекции становятся фебрильные судороги, которые встречаются чаще, чем при ВГЧ-6-инфекции.

Среди других проявлений ВГЧ-7 выделяют **мононуклеозоподобный синдром**. Описаны также случаи гепатита, менингоэнцефалита, обсуждается роль ВГЧ-7 в развитии **синдрома хронической усталости**, болезни Кикучи – Фуимота. Показана взаимосвязь ВГЧ-7 с **розовым и плоским лишаем**.

Синдром хронической усталости. СХУ как самостоятельное заболевание был выделен сравнительно недавно, в 1988 г. Существуют критерии, на основе которых ставится диагноз. Это: постоянная усталость и снижение работоспособности на 50 % и более; отсутствие других заболеваний, которые могут вызывать усталость; субфебрильная температура; увеличение лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных); нарушения сна; снижение памяти, внимания; быстрое изменение массы тела; снижение аппетита. Если в течение полугода и более присутствуют несколько указанных признаков, то можно заподозрить СХУ, вызванный ВГЧ-7.

Нередко у лиц с СХУ выявляют реактивацию не только ВГЧ-7, но и ВГЧ-6. Предполагают, что в этом случае наблюдается костимуляция ВГЧ-7 и ВГЧ-6. Следует также отметить, что СХУ устанавливают как диагноз исключения: после полного обследования пациента и исключения у него таких патологий, как ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, различные заболевания крови, психические и нервные болезни. Заболеванию подвержены люди любого возраста, однако замечено, что чаще болеют женщины в возрасте 25–49 лет.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Для постановки диагноза ВГЧ-7-инфекции используют вирусологические культуральные и иммунохимические методы (ИФА), качественную и количественную ПЦР. Материалом для исследований служат кровь, ликвор и образцы тканей, полученные при биопсии.

Лечение. Показания и схемы противовирусного лечения не разработаны.

Специфическая профилактика ВГЧ-7-инфекции не разработана.

Инфекция ВГЧ-8

В 1872 г. Moritz Kaposi впервые описал агрессивную пигментированную идиопатическую саркому кожи. Эта опухоль сегодня известна как саркома Капоши.

Этиология. Герпесвирус, с которым связано развитие саркомы Капоши (KSHV), был открыт в 1994 г. Сейчас KSHV классифицирован как ВГЧ-8 в пределах подгруппы герпесвирусов гамма-2, группы *Rhadinovirus*. По различиям в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома выделяют три варианта ВГЧ-8: А, В и С. Развитие классической саркомы Капоши и СПИД-ассоциированных поражений кожи и внутренних органов связывают с вариантом А. Лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, генерализованные лимфаденопатии, болезнь Кастанеллана) — с вариантами В, С.

Эпидемиология. Вирус широко распространен. 25 % взрослого населения и 90 % ВИЧ-инфицированных имеют антитела к белкам ВГЧ-8. Передача ВГЧ-8 происходит различными путями. Преобладает половой путь передачи. Это подтверждается выявлением ВГЧ-8 в сперме. Дополнительные пути заражения обусловлены присутствием ДНК ВГЧ-8 в слюне и лимфоцитах периферической крови. В Африке, где существует эндемическая форма саркомы Капоши, инфицирование ВГЧ-8 происходит обычно в детстве и перинатально.

Клинические проявления. Первичная инфекция у иммунокомпетентных детей редко встречается в регионах с низкой распространенностью ВГЧ-8. Во многих же африканских странах, где высока зараженность населения этим вирусом, дети инфицируются часто. *Первичная инфекция у детей* протекает в виде острого заболевания с лихорадкой, макулопапулезной сыпью, фарингитом. *Первичная инфекция ВГЧ-8 у взрослых* обычно протекает бессимптомно.

ВГЧ-8 выступает вероятным этиологическим фактором всех форм саркомы Капоши, связан с развитием некоторых В-клеточных лимфом, ангиоиммунобластной лимфаденопатии, болезни Кастанеллана и других лимфопролиферативных заболеваний.

Саркома Капоши (СК) — системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. СК характеризуется хаотическим незавершенным ангиогенезом, пролиферацией веретеновидных клеток, инфильтрацией опухоли мононуклеарами.

В патогенезе саркомы Капоши установлена высокая значимость ряда провоспалительных цитокинов, стимулирующих рост клеточных культур данной опухоли (интерлейкин-6 —

IL-6, фактор роста фибробластов — FGF, трансформирующий фактор роста β — TGF β). При участии провоспалительных цитокинов латентная ВГЧ-8-инфекция реактивируется, что приводит к усилению репродукции ВГЧ-8 и еще большему нарастанию провоспалительных цитокинов, развитию реактивного воспаления, экстравазации моноцитов, формированию веретенообразных клеток и усилению ангиогенеза. Таким образом, иммунный ответ на ВГЧ-8 усугубляет прогрессирование заболевания, способствуя переходу в истинную саркому.

Заболевание проявляется в виде поражения кожи (пятна, бляшки, опухолевые узлы), которые чаще локализуются на нижних, реже — на верхних конечностях. Могут поражаться и слизистые оболочки, в том числе полости рта, желудка, половых органов. Встречаются также поражения внутренних органов, органов дыхания, лимфатических узлов.

Выделяют четыре типа саркомы Капоши.

1. *Классическая СК* — полицентрическая васкулярная опухоль, поражающая, как правило, нижние конечности у пожилых людей. Чаще встречается у мужчин и имеет хронический, длительный характер течения. Смерть больных наступает от других причин.

2. *Эндемическая (африканская) СК* распространена у жителей Центральной Африки. Протекает в двух формах — хронической, не отличающейся от классической формы, и фульминантной, встречающейся преимущественно в раннем детском возрасте и проявляющейся поражением внутренних органов и лимфатических узлов. Кожные поражения наблюдаются редко и мало выражены. Заболевание неуклонно прогрессирует в течение 2–3 мес. и приводит к смерти.

3. *У больных после иммуносупрессивной терапии*, особенно после трансплантации почек. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Заболевание может манифестировать после окончания иммуносупрессивной терапии.

4. *Эндемическая (СПИД-ассоциированная) СК* — наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание у ВИЧ-инфицированных мужчин-гомосексуалистов. СК развивается при инфицировании ВГЧ-8 и наличии иммунодефицита. После обнаружения ВГЧ-8 и при отсутствии антиретровирусной терапии СК развивается через 3–4 года.

При СПИД-ассоциированной СК инфекция преимущественно поражает кожу, не имея на ней предпочтительной локализации. Примерно у каждого третьего больного типичные образования обнаруживают на слизистых полости рта (мягкое и твердое небо, глотка). Количество элементов — от единиц до сотен, размер их в среднем составляет 3–4 см. Элементы в виде

пятна, бляшки, узелка или папулы обычно вишнево-красного или фиолетового цвета, плотные на ощупь, безболезненные, не сопровождаются зудом. При генерализованной форме СК и поражении лимфатических узлов развивается лимфедема нижних конечностей, лица и наружных половых органов.

Возможно обнаружение патологических изменений во внутренних органах: система пищеварения поражается примерно у 40 %, органы дыхания — у 20–50 % больных. Поражение органов дыхания может приводить к развитию легочной недостаточности в результате лимфангита, эндобронхиальной обструкции и ателектаза.

Длительность заболевания СК — от нескольких месяцев до десятков лет. В зависимости от особенностей течения различают острую, подострую и хроническую формы СК.

Острое течение характеризуется бурным началом, ранней генерализацией процесса, быстрым прогрессированием и летальным исходом в течение 1 года.

При подостром течении клиническая картина заболевания менее выражена, прогрессирование более растянуто во времени, в отсутствие лечения продолжительность жизни составляет около 3 лет. Для острой и подострой форм характерны раннее формирование большого количества опухолевых образований, их распад и изъязвление. Вследствие этого появляются глубокие язвы неправильной формы с краями синюшного цвета и некротическим содержимым, развивается интоксикация, сопровождающаяся лихорадкой и интенсивными болями в области язв. При генерализации отмечается вовлечение слизистых оболочек, лимфатических узлов и внутренних органов.

При своевременной диагностике и лечении возможен переход в хроническую форму. Для хронической СК характерно медленное прогрессирование и длительное течение. Проявления заболевания носят локализованный характер, клиническая симптоматика менее выражена.

СК гистологически характеризуется беспорядочным новообразованием сосудов и пролиферацией веретенообразных клеток. Очаги СК располагаются преимущественно в средней и верхней трети дермы с распространением в подкожную жировую клетчатку. При прогрессировании заболевания узлы СК могут прорастать под эпидермис и изъязвляться.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Необходимо проводить полное обследование больных для выявления и оценки распространенности процесса: полный врачебный осмотр, включая осмотр слизистых оболочек полости рта и половых органов; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при необхо-

димости — компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию; гастродуоденоскопию и колоноскопию — при обнаружении очагов на слизистых оболочках, соответствующих симптоматике, крови в кале и других признаках поражения органов пищеварения.

Рентгенография грудной клетки выявляет легочные поражения (очаги, инфильтраты, плевральные выпоты, увеличение внутригрудных лимфоузлов). Диагноз СК может быть подтвержден с помощью бронхоскопии.

Для диагностики ВГЧ-8-инфекции преимущественно используют иммунохимические исследования и ПЦР. ДНК ВГЧ-8 может обнаруживаться в ткани саркомы Капоши, в мононуклеарах периферической крови. Для обнаружения антител против антигенов ВГЧ-8 разработаны различные иммунохимические методы, прежде всего ИФА, иммуноблот. Некоторые сыворотки от здоровых людей содержат антитела, которые перекрестно реагируют с антигенами ВГЧ-8, что может обуславливать ложноположительные результаты.

Дифференциальную диагностику саркомы Капоши в первую очередь следует проводить с гетерогенной группой *сосудистых пролифераций*, которые, впрочем, иногда имеют тенденцию к спонтанному регрессу после устранения вызывающего их стимула. При *бациллярном ангиоматозе* и *пиогенной гранулеме*, в отличие от саркомы Капоши, нет пучков веретенообразных клеток. Иногда саркома Капоши может напоминать *ангиосаркому*. Наличие атипичных клеток помогает диагностировать ангиосаркому с веретеночелочной дифференцировкой. Дифференцирование проводят также с *гломусной опухолью*, *лимфомой кожи*, *красным плоским лишаем*, *лепрой*, *сифилисом*. В ряде случаев необходима дифференциация с несосудистыми опухолями. Наличие меланина и карнификации отличает соответственно *веретенообразноклеточную меланому* и *веретеночелочный рак* от саркомы Капоши.

Лечение СК у больных ВИЧ/СПИДом проводят как местно направленными средствами (аппликации 30 % мази проспидина, лучевые методы, криотерапия, инъекции в опухоль интерферона-альфа или химиотерапевтических препаратов, аппликации с динитрохлорбензолом и др.), так и системными химиотерапевтическими препаратами в сочетании с антиретровирусной терапией.

Первичная лимфома серозных оболочек, или лимфома полостей тела, — онкологическое заболевание, при котором происходит трансформация клеток иммунной системы — В-лимфоцитов — в опухолевые клетки. Считается, что возникновение лимфомы серозных оболочек провоцирует вирус герпеса 8-го типа.

Возникает этот вид лимфом чаще всего у больных СПИДом и характеризуется накоплением в полостях тела (плевральной, брюшной, полости перикарда) жидкости, содержащей опухолевые клетки.

Диагностика первичной лимфомы серозных оболочек чаще всего основывается на результатах компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ). Для установления окончательного диагноза обычно выполняют пункцию полости, в которой скапливается жидкость, берут небольшое количество этой жидкости для определения наличия в ней опухолевых клеток и их вида.

Наиболее часто для **лечения** первичной лимфомы серозных оболочек применяют химиотерапию.

Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов) — редкое незлокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое обычно проявляется увеличением лимфатических узлов средостения и корня легкого, области шеи, над ключицами и в брыжейке тонкой кишки. Значительно реже могут увеличиваться лимфоузлы аксиллярных областей, в области таза или сразу во всех частях тела.

Выделяют три типа течения болезни Кастлемана.

Гиалино-васкулярный тип болезни Кастлемана встречается чаще всего. Для него характерно незначительное увеличение лимфатических узлов средостения и корня легкого. При этом заболевание протекает практически бессимптомно.

Плазмноклеточный тип отмечается реже, чем гиалино-васкулярный. Обычно он харак-

теризуется увеличением одного или нескольких лимфатических узлов в брюшной полости. Лимфоузлы в других местах увеличиваются значительно реже. Кроме того, у больных отмечаются повышение температуры, слабость, повышенная утомляемость, потливость, резкая потеря массы, анемия и нарушение соотношения глобулинов в крови (гипергаммаглобулинемия).

Многоочаговый тип также встречается редко. Для него характерно системное поражение и увеличение лимфатических узлов в разных частях тела. Чаще всего поражаются узлы средостения и корня легкого, реже — на шее, в надключичной области, забрюшинном пространстве, в брыжейке тонкой кишки. Кроме того, у некоторых больных могут возникать отеки и увеличиваться печень.

Довольно часто многоочаговый тип болезни Кастлемана развивается на фоне иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных, сочетаясь с СК.

Опухоль имеет вид солитарного округлого или овоидного образования от мягкоэластической до плотной консистенции желтой или коричневой окраски. Чаще локализуется в корне легкого и средостении, имеет капсулу, в толще которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды. Иногда узел состоит из 2–3 слившихся лимфатических узлов. Размеры — 1,5–16 см. Рост медленный, многолетний.

Диагностика болезни Кастлемана основывается на проявлениях заболевания и данных исследования пораженных лимфатических узлов.

Для **лечения** болезни Кастлемана в зависимости от распространенности процесса применяют хирургические методы и лучевую терапию.

Литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Ed by N.D. Yushchuk, Y.Y. Vengerov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2013. [Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Herpesvirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachev. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. (In Russ.)]
3. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7-го типа // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3. — № 1. — С. 15–20. [Nikol'skiy MA. The Human Herpes Virus Type 7. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2013;3(1):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-15-20.
4. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. — СПб.: Фолиант, 2011. [Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam. Ed by Y.V. Lobzin, K.V. Zhdanov. Saint Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.)]
5. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция: учебно-методическое пособие для врачей. — СПб., 2009. [Stepanova EV. Herpesvirusnye zabolevaniya i VICH-infektsiya: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachev. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]

6. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных саркомой Капоши. – М., 2013. [Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sarkomoy Kaposhi. Moscow; 2013. (In Russ.)]

Для цитирования: Неверов В.А., Демиденко Т.П., Васильев В.В. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть V // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 5–13. doi 10.17816/RFD201835-13.

For citation: Neverov VA, Demidenko TP, Vasiliev VV. Herpes virus infections caused by lymphotropic viruses. Part V. *Russian Family Doctor*. 2018;22(3):5-13. doi 10.17816/RFD201835-13.

Информация об авторах

Владимир Александрович Неверов — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Тамара Павловна Демиденко — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: TDemidenko@yandex.ru.

Валерий Викторович Васильев — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: Vcubed@yandex.ru.

Information about the authors

Vladimir A. Neverov — PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Tamara P. Demidenko — PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: TDemidenko@yandex.ru.

Valery V. Vasiliev — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: Vcubed@yandex.ru.