

Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция.

Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Нагорный А. Е.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Методично и последовательно разобраны современные данные о герпесвирусной инфекции, ее этиологии, эпидемиологии и патогенезе. Подробно рассмотрены течение болезни и её клиническая картина. Приведены современные данные о клинико-иммунологических особенностях этого заболевания.

Ключевые слова: Герпесвирусная инфекция, этиология, патогенез, клинические проявления, клинико-иммунологические особенности.

Вирусология – это наука о вирусах; в переводе с латинского *virus* означает яд, *logos* – наука.

Основатель микробиологии Луи Пастер называл всех известных ему микробов – вирусами. В вирусологию этот термин ввёл Мартин Бейеринк.

В 1986 г. А. Х. Букринская дала следующее определение вирусам: это «неклеточные формы жизни, обладающие собственным геномом и способные к воспроизведению лишь в клетках более высокоорганизованных существ». По данным литературы (А. И. Коротяев, С. А. Бабичев, 1998), «вирусы можно рассматривать как генетические элементы, одетые в защитную оболочку и способные переходить из одной клетки в другую».

В 1998 г. А. И. Коротяев дает следующее определение: «Вирусы – особое царство ультрамикроскопических размеров организмов, обладающих только одним типом нуклеиновых кислот, лишенных собственных систем синтеза белка и мобилизации энергии, и являющихся поэтому абсолютными внутриклеточными паразитами».

Вирусы отличаются от всех других микроорганизмов следующими свойствами:

- вирусы имеют ультрамикроскопические размеры;
- вирусы содержат нуклеиновую кислоту только одного типа (ДНК или РНК); все остальные микроорганизмы содержат нуклеиновые кислоты обоих типов, а геном у них представлен только ДНК;
- вирусы не способны к росту и бинарному делению;
- размножение вирусов происходит путем воспроизводства себя из собственной геномной нуклеиновой кислоты;
- у вирусов отсутствуют собственные системы мобилизации энергии;

- вирусы являются абсолютными внутриклеточными паразитами; средой обитания вирусов являются бактерии, клетки растений, животных и человека.

Основопологающим принципом при систематике (таксономии) вирусов явилось то, что их вирионы содержат только один тип нуклеиновой кислоты. В соответствии с этим, царство *Vira* делится на две основные группы:

- дезоксирибовирусы (ДНК-вирусы);
- рибовирусы (РНК-вирусы).

Названия всех вирусных родов оканчиваются словом *virus*, для названия семейств используется суффикс *idae*, а подсемейств – *inae*.

Дополнительными критериями, которые позволяют в пределах семейства выделять подсемейства, роды и виды, являются:

- круг хозяев;
- антигенная специфичность;
- размеры и морфология вирионов;
- тип симметрии и число капсомеров в капсиде;
- способы передачи;
- клинические проявления болезни и др.

Название вирусов произошло:

- в соответствии с вызываемыми ими заболеваниями (например, вирус герпеса);
- либо по названию места, где они были впервые выделены (например, вирус Коксаки);
- либо в соответствии с их эпидемиологическими характеристиками (например, арбовирусы – вирусы, переносимые членистоногими);
- реже используют фамилии ученых, впервые их выделивших (например, вирус Эпштейна–Барр).

В естественных условиях инфицирования, вирусы проникают в организм человека через поврежденную кожу или слизистые оболочки верхних дыхательных путей, кишечника, моче-

полового тракта.

По тропизму выделяют две группы вирусов:

- дерматотропные;
- висцеротропные (пневмо-, энтеро-, нейро-, вазотропные), – то есть ткани-мишени могут находиться вблизи и вдали от входных ворот инфекции.

Вирусные инфекции отличаются от других инфекций:

- контагиозностью (заразительностью);
- эпидемичностью (способностью распространяться);
- передачей посредством специфического механизма;
- специфичностью локализации возбудителя в определенных органах и тканях, в которых возникают характерные для определенной болезни патологические изменения;
- неповторяемостью в результате возникновения иммунитета.

Протекают вирусные инфекции циклически:

- инкубационный период начинается с момента заражения и продолжается до появления первых симптомов заболевания;
- продромальный период сопровождается подъемом температуры тела, головными и мышечными болями, слабостью, общим недомоганием;
- период развития основных симптомов характеризуется специфической картиной для каждого вирусного заболевания.

При благоприятном течении болезнь заканчивается выздоровлением (реконвалесценцией). Рецидивы заболевания возможны при слабовыраженном иммунитете. Полное выздоровление приводит к развитию прочного иммунитета, который исключает повторные заболевания (реинфекцию).

По характеру возникновения выделяют экзогенные и эндогенные вирусные инфекции:

- экзогенные вирусные инфекции возникают при попадании вируса в организм человека или животных извне;
- эндогенные заболевания возникают при активации вирусов, находящихся в организме в латентном состоянии; при таких ситуациях вирус может передаваться вертикальным путем через плаценту от матери к ребенку, что очень часто приводит к развитию неонатального герпеса.

При локальном размножении вирусов в тканях-мишенях возникают очаговые (ограниченные) инфекции (например, вирус гриппа). Диссеминация вируса приводит к генерализованным инфекциям с размножением вирусов в кровеносном русле и образованием множе-

ственных вторичных очагов в органах и тканях (например, вирус геморрагических лихорадок).

Кроме того, все вирусные инфекции:

- по механизму передачи подразделяются на:

- 1) кишечные;
- 2) инфекции дыхательных путей;
- 3) гематотропные;
- 4) инфекции кожных покровов и слизистых оболочек;

- по источнику инфекции подразделяются на:

- 1) антропонозные (вирусы паразитируют в организме человека);
- 2) зоонозные (зооантропонозные – циркулирующие среди животных, но поражающие также и человека).

В механизме заражения вирусными инфекциями кожных покровов и слизистых оболочек факторами передачи служат предметы обихода и производственной обстановки, некоторые из этих инфекций могут быть переданы через укусы животных или половым путем.

По тяжести клинической симптоматики различают следующие проявления вирусных болезней:

- тяжелые;
- средние;
- лёгкие;
- латентные (бессимптомные).

Герпесвирусная инфекция по течению патологического процесса распределяется на острую и хроническую:

- острое проявление болезни характеризуется внезапным началом, выраженными клиническими проявлениями и сравнительно быстрым разрешением патологического состояния;
- при хроническом проявлении, заболевание приобретает затяжное течение и часто сопровождается рецидивами.

Из более чем 55 семейств вирусов, признанных Международным комитетом по таксономии вирусов, только 19 включают вирусы, патогенные для человека или животных:

- ДНК-содержащие вирусы – 7 семейств;
- РНК-содержащие вирусы – 12 семейств.

В группу ДНК-содержащих вирусов входит 7 семейств, из них:

- вирусами позвоночных являются четыре семейства:

- 1) *Herpesviridae*;
- 2) *Adenoviridae*;
- 3) *Papovaviridae*;
- 4) *Hepadnaviridae*;

- вызывают заболевания не только у позвоночных, но и у насекомых три семейства (содержащие подсемейства, роды и виды):

- 1) *Poxviridae*;
- 2) *Iridoviridae*;
- 3) *Parvoviridae*.

Семейство *Herpesviridae* получило свое название от греческого слова *Herpes*. Термин «герпес» (от греческого *herpo* – ползти) – болезнь с поражением кожи и слизистых известна медицине 25 веков. «Лихорадочный герпес» или простуду описал римский врач Геродот 100 лет до нашей эры. Впервые герпесвирус выделил в 1912 г. *W. Griitter*, который путем эксперимента получил развитие кератоконъюнктивита у кроликов после введения на скарифицированную оболочку глаз жидкости из герпетического пузырька человека. Инфекционную природу герпеса исследовал также А. Левенштейн в 1921 г. Б. Липшютц впервые наблюдал ацидофильные внутриядерные включения под микроскопом.

Первую номенклатуру герпесов составил в 1954 г. *C. Andrews*. В 1970 г. на Международном конгрессе микробиологов была дополнена и принята новая номенклатура герпесвирусов.

Герпесвирусы – это дерматотропные вирусы, которые насчитывает более 100 видов, поражая не только человека, но и различных позвоночных. Из этого большого количества вирусов только восемь видов имеют клиническое значение при вирусных заболеваниях человека.

В настоящее время, в соответствии с решением Комитета экспертов по таксономии и классификации вирусов, семейство герпесвирусов разделено, в зависимости от типа вирусных клеток, на три подсемейства:

- *Alphaherpesvirinae*;
- *Betaherpesvirinae*;
- *Gammaherpesvirinae*.

Для Альфа-герпесвирусов характерен короткий цикл репродукции с выраженным цитопатическим эффектом. Данная группа вирусов поражает кожу, лор-органы, иногда приводит к развитию энцефалитов. Вирус, персистируя в организме человека, поддерживает латентную инфекцию, а при abortивных формах способствуют канцерогенезу.

- В группу Альфа-герпесвирусов входят три вида:
- вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1);
 - вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2);
 - вирус герпеса человека 3 типа (ВГЧ-3).

Среди всех известных вирусов, наиболее распространенным является ВПГ-1, который, чаще всего, вызывает поражения кожи лица и слизистых оболочек полости рта, красной каймы губ. Кроме того, он может вызывать офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетический

энцефалит и пневмониты.

ВПГ-2 близок к ВПГ-1 по морфологическим, антигенным, физико-химическим свойствам; он вызывает поражение слизистых оболочек половых органов и участков кожи, прилегающих к ним. Кроме того, он является неонатальным герпесом. В последние годы установлена этиологическая и патогенетическая роль этого вируса в возникновении рака шейки матки. Оба эти вируса (ВПГ-1, ВПГ-2) принадлежат к подсемейству *Alphaherpesvirinae* рода *Simplexvirus*.

ВГЧ-3 вызывает два типа поражения: ветряную оспу и опоясывающий лишай. Первичная инфекция протекает как ветряная оспа у детей, а её рецидивы – как опоясывающий лишай (у взрослых). Вирус имеет название *Herpesvirus varicella-zoster (V-Z)*, относится к подсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Poikilovirus*.

Бета-герпесвирусы вызывают менее интенсивные изменения в клеточных культурах, имеют более длительный репродуктивный цикл и строгую патогенность для одного вида хозяев. Они формируют латентную инфекцию у взрослых. При иммунодефицитных состояниях вызывают генерализацию инфекции.

В группу Бета-герпесвирусов входят 5, 6, 7 типы герпесвирусов. Патогенные для человека герпесвирусы включены в состав родов:

- *Cytomegalovirus* (ВГЧ-5);
- *Roseolovirus* (ВГЧ-6, ВГЧ-7).

ВГЧ-5 относится к подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. Вирус имеет липидную оболочку, содержит двойную цепь ДНК, обладает стойкой видовой специфичностью. В результате цитопатического эффекта образуются гигантские клетки диаметром 25-40 мкм с внутриядерными включениями. Вирус обладает иммуносупрессивным действием.

За первичным инфицированием наступает пожизненное носительство вируса. Вирус персистирует в организме и может переходить в активную форму при ряде обстоятельств:

- при беременности;
- при снижении иммунной защиты;
- при наличии сопутствующих соматических заболеваний;
- при применении иммуносупрессивной терапии.

Резервуаром инфекции является инфицированный человек, у которого вирус содержится в слезной жидкости, слюне, грудном молоке, в крови, внутренних органах, моче, влагалищном секрете, сперме.

Пути передачи вируса зависят в какой-то мере

от возраста. Внутритропное заражение плода (врожденная инфекция) происходит при внедрении вируса в плаценту, плодные оболочки, кожные покровы плода, дыхательные пути, слизистую пищеварительного тракта. Перинатальное и неонатальное инфицирование возможно в родовых путях или при грудном вскармливании (инфицированное грудное молоко). В дальнейшем дети младшего возраста, посещающие детские коллективы, могут быть инфицированы через слюну или мочу других детей. В старшем возрасте человек может быть инфицирован при проникновении вируса через слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Кроме того, заражение может произойти при гемотрансфузиях инфицированной крови или при трансплантации органов от серопозитивных доноров.

Заболевание регистрируется в основном:

- у детей в возрасте до двух лет;
- у пожилых лиц;
- у пациентов с неопластическими процессами и после трансплантации органов;
- у пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию.

При первичной инфекции входными воротами служат слизистые оболочки ряда органов (полость рта, желудочно-кишечный тракт, гениталии). У лиц с сохранной иммунной системой не происходит развитие манифестных форм болезни, но вирус сохраняется и размножается в лейкоцитах, системе мононуклеарных фагоцитов. Клетки, в которых находится вирус, видоизменяются. ВГЧ-5 находится в латентном состоянии в лимфоидных органах, и при снижении иммунной способности возникают различные клинические синдромы, определяющие проявление вторичной ЦМВ-инфекции.

Цитомегаловирус вызывает у человека полиморфное заболевание – по характеру течения и клиническим проявлениям. При заражении плода развивается острая форма заболевания с поражением головного и костного мозга, печени и других органов; заболевание чаще заканчивается гибелью плода. В случае выздоровления у ребенка наблюдается микроцефалия, замедленное умственное развитие, двигательные расстройства.

При заражении детей в возрасте до двух лет развивается подострая инфекция в виде интерстициальной пневмонии. У взрослых, в основном, цитомегаловирусная инфекция протекает, как сопутствующее заболевание при процессах, сопровождающихся иммунодепрессивным со-

стоянием организма человека. Могут развиваться генерализованные формы инфекции с неблагоприятным исходом. Клинические проявления могут быть в виде папулезных, везикулобуллезных и геморрагических высыпаний. У ВИЧ-инфицированных пациентов возможно появление обширных язвенных поражений на слизистых оболочках полости рта, роговицы, промежности, коже ягодиц и бёдер.

ВГЧ-6 был выделен в 1986 г. из лейкоцитов периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией и лимфопролиферативными заболеваниями. По своим физико-биологическим свойствам ВГЧ-6 близок к ВПГ и ВГЧ-5. Он способен поражать Т-лимфоциты. Пути передачи ВГЧ-6 аналогичные с ВПГ. Имеются указания на заражение после переливания донорской крови и трансплантации органов. После первичного заражения, вирусная инфекция протекает латентно и только у $1/3$ инфицированных лиц возможно развитие клинических проявлений заболевания.

Происходит повышение общей температуры тела до $39-40^{\circ}\text{C}$, которая держится на этих значениях в течение трех дней. На четвертый день на фоне снижения температуры появляется сыпь – вначале на коже спины, затем живота, груди, разгибательных поверхностях конечностей. На лице сыпь практически не встречается. На вышеуказанных участках кожного покрова появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, диаметром до 2-5 мм, бледно-розового цвета, которая не сливается между собой. Спустя два-три дня сыпь самопроизвольно исчезает, не оставляя следов. Иногда у заболевших детей наблюдаются фебрильные судороги.

Урогенитальный герпес (код *НА 60.0 МКБ-10*) – вирусное заболевание половых органов человека с острой, хронически рецидивирующей или латентной формой клинического проявления, которое отличается особой характерной симптоматикой и тяжестью поражения.

Урогенитальная герпесвирусная инфекция в последнее время привлекает всё большее внимание исследователей и клиницистов различных специальностей. Вопросы диагностики и лечения генитального герпеса впервые специально обсуждались только в 1995 г. на 11-й конференции Международного общества по изучению заболеваний, которые передаются половым путем (*ISSTD*), состоявшейся в США, и на конгрессе Международного союза по венерическим заболеваниям и трепонематозам, который проходил в Сингапуре.

Заболеваемость генитальным герпесом в по-

следние годы вышла на одно из ведущих мест среди всех ЗППП, – не только из-за значительного роста численности случаев, но также из-за нарушения общего состояния здоровья больного, возможности осложнений, негативного влияния на здоровье новорожденных и детей раннего возраста.

В настоящее время урогенитальный герпес является мультидисциплинарной медицинской проблемой для врачей дерматовенерологов, урологов, гинекологов, педиатров, невропатологов, психиатров, офтальмологов, инфекционистов и других.

К началу XXI века количество случаев зарегистрированного генитального герпеса возросло, по сравнению с показателем в 1980 гг.:

- в США – на 13-40 %;
- в странах Европы – на 7-10 %;
- в странах Африки – на 30 %.

На высокую эпидемическую распространенность среди населения Земного шара указывает то, что уровень лиц, инфицированных ВПГ, приближается к 95 %.

О широкой распространенности и бесконтрольном характере герпесвирусной инфекции приводятся данные в отчетах экспертов ВОЗ:

- инфицировано ВПГ-1 – до 90 % населения;
- наблюдаются клинические симптомы заболевания – только у 20 %.

ВОЗ провозгласила герпесвирусные инфекции как фактор, определяющий инфекционную и соматическую заболеваемость XXI века.

Статистика заболеваемости генитальным герпесом на территории Украины недостоверна, поскольку официальной регистрации больных не проводилось.

По существующим данным статистики, в Украине ежегодно регистрируется 15 случаев генитального герпеса на 100 тыс. населения, но есть повод этот уровень заболеваемости считать заниженным из-за неполной регистрации случаев. Можно с уверенностью утверждать, что заболеваемость генитальным герпесом значительно выше в несколько раз и реальные цифры составляют до 100 и более случаев в год герпеса на 100 тыс. населения.

Рост заболеваемости и распространения генитального герпеса связывают с:

- увеличением числа людей с промискуитетным поведением;
- несоблюдением принципов безопасного секса;
- увеличением количества половых партнеров;
- широким распространением гомосексуаль-

ных связей;

- широким распространением оральных контактов.

Более 70 % пациентов заражаются от больных с латентным (без клинических проявлений) течением герпетической инфекции.

Согласно последним публикациям, инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса второго типа (ВПГ-2), является одной из наиболее распространенных вирусных заболеваний, возбудитель которых передается половым путем, и чаще всего наблюдается у женщин в возрасте 23-26 лет. По данным ряда авторов, среди возбудителей вирусных инфекций первое место по распространенности занимают вирусы простого герпеса обоих типов, а второе – цитомегаловирус. Персистирующая хламидийная и герпесвирусная инфекции являются доминирующими этиологическими факторами хронического сальпингоофорита у женщин.

Согласно данным литературы, число людей, пораженных генитальным герпесом, достигает 0,5 % от общего количества населения. Среди мужчин, госпитализированных в венерологические клиники, герпесвирусная инфекция имеет место в 11-15 % случаев. Среди больных, которые обращаются в венерологические заведения Скандинавских стран, генитальным герпесом страдают 8 %. В США ежегодно диагностируют 724 тыс. свежих случаев генитального герпеса. По данным серологических исследований, признаки инфицирования ВПГ обнаружены почти у 30 млн. жителей США.

Единственным резервуаром возбудителя этого заболевания является человек. Заражение обычно происходит при непосредственном контакте с больным человеком. Вирус простого герпеса первого типа чаще всего поражает лицо (слизистая полости рта и красной каймы губ, кожа носа и конъюнктивы); однако иногда наблюдается поражение кожи и слизистых половых органов.

Вирус простого герпеса второго типа поражает кожу и слизистые нижней части тела (половые органы, ягодицы) и вызывает инфекционные поражения у новорожденных. Урогенитальный герпес вызывается ВПГ-2 (около 80 % случаев) и ВПГ-1 (20 % случаев). Трансмиссия ВПГ-1 и ВПГ-2 происходит обычно при оральных и орогенитальных контактах. Для каждого из путей передачи вероятность заражения остается неизвестной, однако считают, что риск его существенно возрастает при наличии клинических проявлений инфекции.

Оралабиальный герпес среди населения Зем-

ного шара широко распространен. Серологические исследования показывают, что примерно 70-90 % взрослых являются сероположительными относительно возбудителя ВПГ-1. В то же время распространенность инфекции, вызванной ВПГ-1, в целом постоянно снижается в популяции, особенно в развитых странах, что вызвано уменьшением распространенности инфекций, перенесенных в детстве.

Исследования подтверждают рост распространенности генитального герпеса во всем мире; он стал наиболее распространенным среди заболеваний, которые передаются половым путем, – и это несмотря на внедрение профилактических мероприятий, направленных на преодоление пандемии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Во Франции ежегодно регистрируют порядка 600 тыс. свежих случаев заражения генитальным герпесом: это, в частности, за счет большего количества половых партнеров, раннего начала половой жизни и перенесенных заболеваний, которые передаются половым путем. Заражение ВПГ-2 наблюдается преимущественно у лиц в возрасте моложе 20 лет. Эпидемиологические исследования, предусматривающие выявление специфических антител к ВПГ-2, свидетельствуют о том, что частота бессимптомного носительства вируса возрастает среди лиц, сероположительных относительно ВПГ-2, и только 20-50 % больных имеют клинические симптомы заболевания. Асимптомный генитальный герпес наблюдается в 50-70 % популяции. Считают, что выделение вируса лицами с бессимптомным течением инфекции является наиболее существенным фактором трансмиссии ВПГ-2, хотя наивысший риск заражения существует при наличии везикулярных высыпаний.

Наибольшее выделение ВПГ-2 происходит в первые 3 месяца после первичного инфицирования человека.

Риск трансмиссии ВПГ-2 между половыми партнерами возрастает в направлении от женщин к мужчинам. Предыдущее инфицирование ВПГ-1 в детстве создает незначительный протекторный эффект относительно заражения ВПГ-2; это обусловлено сходными антигенными свойствами ВПГ-1 и ВПГ-2. Повышение клинических проявлений генитального герпеса, вызванного ВПГ-1, возможно, предопределено ростом частоты орогенитальных контактов.

Анатомическими участками с наивысшим уровнем выделения вируса являются:

- кожа полового члена (1,4 %);
- перианальная область (0,8 %).

Среди гетеросексуальных мужчин чаще всего анатомическим участком с наивысшим уровнем выделения вируса была кожа полового члена, в то время как среди гомосексуалистов – перианальная область. Важно подчеркнуть, что некоторые мужчины без предшествующих клинических проявлений заболевания или со стертой клиникой генитального герпеса, но с наличием антител к ВПГ-2, могут распространять вирус половым путем.

Серологические исследования показывают, что 75-90 % ВПГ-2-инфицированных лиц не знают о наличии у них генитального герпеса. Считается, что генитальный герпес является фактором риска как трансмиссии, так и инфицирования ВИЧ. Высокая частота одновременной инфицированности ВИЧ и ВПГ-2 предопределена, с одной стороны, одинаковым путем передачи этих возбудителей, а с другой, – фактором воспаления и повреждения тканей при герпес-вирусной инфекции, что приводит к повышению контагиозности к ВИЧ. В конечном итоге, это касается и других заболеваний, передающихся половым путем, независимо от того, сопровождаются ли они образованием эрозий, язв или нет. Кроме того, ВИЧ-инфицированность усиливает бессимптомную экскрецию ВПГ-2, вследствие чего риск трансмиссии генитального герпеса также возрастает.

Недавние исследования показывают, что большинство ВИЧ-инфицированных лиц являются сероположительными по ВПГ-2. Клинические проявления, характерные для ВПГ-2, у ВИЧ-инфицированных лиц проявляются более продолжительно и существуют на протяжении 30-50 дней.

Известно, что использование презервативов во время интимной близости с половым партнером, сероположительным по ВПГ-2, уменьшает риск передачи вируса более чем на 60 %. Использование антивирусной супрессивной терапии также снижает частоту передачи вируса половому партнеру. Однако ни один из этих подходов полностью не исключает риска передачи ВПГ-2 и ВИЧ инфекции.

Неонатальный герпес является достаточно редким заболеванием. Считают, что частота его среди населения Франции составляет 1 случай на 10 тыс. новорожденных; при этом приблизительно в 70 % случаев заболевание обусловлено ВПГ-2. Заражение происходит во время прохождения плода через родовые пути матери, которые экскретируют вирус во время родов. Риск неонатального герпеса зависит от особенностей инфекционного процесса у матери и определя-

ется интенсивностью экскреции вируса у женщин во время родов; такой риск составляет:

- при первичной манифестации инфекции – 50 %;
- в случае бессимптомной первичной инфекции – 25 %;
- при частых рецидивах у матери – 4 %;
- при бессимптомной экскреции вируса – 0,4 %.

Таким образом, самая опасная ситуация – это первичная герпесвирусная инфекция в конце беременности, что случается достаточно редко. Вместе с тем две трети всех случаев неонатального герпеса обусловлены бессимптомной или не диагностированной герпесвирусной инфекцией у матери.

Трансплацентарное заражение плода наблюдается крайне редко, однако оно возможно. Ребенок также может заразиться в период новорожденности при попадании герпеса от матери или лиц, обеспечивающих уход за младенцем.

Неопровержимые доказательства защитного влияния антител у людей можно показать на примере новорожденных. При наличии герпесвирусной инфекции в шейке матки, риск серьезного инфицирования новорожденного после влагалищных родов значительно снижается. Это обусловлено тем, что у матери имеется рекуррентная, а не первичная герпесвирусная инфекция, к которой выработаны специфические противогерпетические антитела, могущие защитить новорожденного от инфицирования. Тем не менее, риск инфицирования новорожденного не является нулевым, а поскольку роды во время рекуррентной герпесвирусной инфекции имеют место чаще, чем при манифестной, то значительная часть случаев неонатального герпеса обусловлена именно рекуррентной инфекцией. Всё это позволяют обосновать назначение супрессивной антигерпетической терапии беременным женщинам, страдающим генитальным герпесом.

Распространенность данной патологии и широкий спектр осложнений, которые выходят за пределы патологии половых органов, делает проблему генитального герпеса общей для урологов, акушеров-гинекологов, венерологов, неврологов, педиатров, онкологов, клинических иммунологов. Названные разделы клинической медицины далеко не исчерпывают возможные варианты развития патологического процесса у пациентов, пораженных ВПГ. Иногда на фоне приобретенного иммунодефицита происходит генерализация герпесвирусной инфекции, которая приводит к летальности в 90-95 % случаев.

Вирус простого герпеса имеет диаметр 150-

200 нм и относится к ДНК-содержащим вирусам группы *Herpes viridae*. Архитектоника ВПГ характеризуется наличием «сердцевины», содержащей вирусную ДНК, окруженную капсидом в форме икосаэдра. Последний состоит из 162 капсомеров, каждый из которых образован полипептидом, который является носителем антигенности группы и вида. Капсид снаружи окружен оболочкой, образованной из вирусных белков, и двухслойным липидным покровом. Гликопротеиды, которые имеются на поверхности липидного слоя, играют важную роль в связывании вируса с мембранными рецепторами и способствуют проникновению его вовнутрь клетки. Одиннадцать известных гликопротеидов в значительной мере определяют гуморальный иммунный ответ макроорганизма. При первичной инфекции липидная оболочка прикрепляется к наружной мембране эпителиальных клеток слизистой оболочки или эпидермиса, а капсид транспортируется через нуклеарные поры, где геном вируса высвобождается и встраивается в ядро клетки больного. Именно здесь начинается репликация вируса, при которой образуется 70 белков на протяжении раннего периода инфекции. Эти белки являются продуктами последовательной экспрессии трех групп вирусных генов:

- сверхранние – контролируют синтез белков, которые необходимы для трансактивации и регуляции других вирусных генов;
- ранние – контролируют синтез регуляторных белков и ферментов, необходимых для репликации вирусной ДНК (тимидинкиназы);
- поздние – отвечают за синтез структурных белков вируса.

Цикл репродукции вируса является сложным процессом продолжительностью около 10 часов. В зараженных клетках вирусные белки определяются уже через 2 часа и накапливаются в максимальном количестве приблизительно через 8 часов. Вирусная ДНК определяется на час позже, чем вирусные белки. Свободные зрелые вирионы появляются через 10 часов, достигая максимальной концентрации через 15 часов. После прикрепления к наружной стенке клеток хозяина ВПГ постепенно проникает в цитоплазму клетки. В цитоплазме происходит дезинтеграция вируса, высвобождение нуклеиновой кислоты от белковых оболочек. Одновременно с этим угнетается макромолекулярный синтез структур пораженной клетки, что приводит к разрушению ее ДНК. В это время начинают образовываться новые вирусные белки и нуклеиновые кислоты, которые позднее организуются в единые структуры – нуклеокапсиды, или вирионуклеоны.

Следующим этапом репродукции возбудителя является синтез непосредственно ДНК вируса. ДНК вируса реплицируется полуконсервативно, а для инициации ее синтеза необходимо образование ранних белков. Внутриядерный цикл развития вируса завершается дифференцировкой, что выражается в покрытии нуклеокапсида липидной оболочкой, которая в дальнейшем выполняет также и защитную функцию вируса. В результате пораженная клетка становится гигантской многоядерной, теряя при этом свою жизнеспособность. Выход вируса из клетки происходит между 15 и 18 часами от начала репродукции. Это приводит к дистрофии верхних слоев эпидермиса (шиповатого и зернистого) в пораженном вирусом участке кожного покрова и слизистых, вследствие чего образуются пузырьки разных размеров. Типичным для поражения ВПГ также является наличие в клетках внутриядерных включений – эозинофильных телец или телец Липшютца.

Синтез вирусной ДНК происходит при участии энзимов (тимидинкиназы и ДНК-полимеразы вирусного происхождения), которые являются мишенями для антивирусной химиотерапии, в частности, ациклогуанозина. Два известных типа ВПГ:

- ВПГ-1, вызывающий поражение кожи лица и верхней части тела;
- ВПГ-2, ответственный за большинство случаев генитальной инфекции, – морфологически идентичны.

ВПГ был выделен немецким ученым *W. Gruter* в 1912 г., который в результате экспериментов описал развитие герпетического кератита у кроликов при нанесении на скарифицированную роговуцу содержимого везикул больного; в дальнейшем исследователю удалось подтвердить наличие возбудителя в ряде следующих пассажей. Таким образом, был доказан инфекционный характер заболевания, известного как простой герпес. Позднее это было доказано и другими исследователями (*A. Luger*, 1920; *G. Blank*, 1922; *C. Levadits*, 1926).

Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 достаточно стабильны в сравнении с геномами *RNA*-вирусов, такими как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1) или гепатита *C* (*HCV*). Вирус ВПГ-2 имеет более высокую врожденную частоту мутаций, чем ВПГ-1. Мутантные штаммы можно селекционировать *in vitro* с помощью противовирусной медикаментозной терапии.

Несмотря на то, что штаммы ВПГ-1, полученные от пациентов, имеют специфические

последовательности нуклеотидов, существует недостаточно данных о вариабельности поверхностных капсидных эпитопов к *T*- или *B*-лимфоцитам.

Имеются доказательства того, что инактивированный вирус, или изолированные вирусные белки могут активировать процессы врожденного иммунитета.

Селекция штаммов всё ещё может иметь значение, даже если эпитопы, которые распознаются иммунной системой, являются сравнительно стабильными. Имеются примеры вариаций эпитопов среди изолированных диких штаммов вируса ВПГ-2. Не известно, существуют ли типы вирусов, которые «ускользают» от приобретенного иммунного ответа и, возможно, двигаются по аксону в обратном направлении, приводя к суперинфекции ганглиев и возобновлению латентного персистирования инфекции, которое приводит к эндогенному реинфицированию.

Репродукция ВПГ сопровождается структурными изменениями инфицированных клеток. В первую очередь, это проявляется изменениями мембран, появлением на их поверхности (Табл. 1):

- мембранного вирус-специфического антигена;
- комплекса мембранного вирусного антигена с антигеном ГКГ;
- вирус-специфического опухолевого антигена.

По данным *M. J. Holden* (1932), вирус простого герпеса термолабильный. Его инактивация наступает:

- при температуре 50-52°C – через 30 мин.;
- при температуре 37°C – через 10 часов, – но он стойкий к низким температурам. При

температуре –70°C вирус может длительно сохраняться, незначительно теряя количественный состав. Оптимальный уровень *pH* для обеспечения его максимальной активности находится в пределах от 6,5 до 6,9. ВПГ достаточно устойчив к действию ультразвука, а также повторному замораживанию. Однако ультрафиолетовое и рентгеновское излучение даже в незначительных дозах быстро уничтожает вирус. Аналогичное инактивирующее действие имеют анилиновые красители, эфир, спирт, органические растворители, кислая среда (*pH* 3,0-4,0).

Клинические проявления герпесвирусной инфекции зависят от:

- степени вирусной нагрузки;
- невозможности устранения вирусов из мест его пребывания в латентном состоянии;
- реактивации вируса из нескольких нейронов с интактным пулом;
- концентрации вируса на слизистых оболоч-

Таблица 1 - Антигенные группы ВПГ

Вирусы	Первичная инфекция	Реактивация
α-герпесвирусы		
ВПГ-1 (<i>HSV-1</i>)	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит, пневмония, менингоэнцефалит, неонатальный генитальный герпес	Рецидивирующий оролабиальный герпес, аногенитальный герпес, энцефалит, эзофагит, гепатит, кератоконъюнктивит
ВПГ-2 (<i>HSV-2</i>)	Генитально-прямокишечный, неонатальный герпес, менингоэнцефалит, поясничный радикулит, субклиническая инфекция, диссеминированный герпес	Генитальный герпес, менингит, энцефалит, хронический кожно-слизистый герпес, кератит
ВПГ-3 (<i>VZV</i> или <i>HSV-3</i>)	Ветряная оспа	Опоясывающий герпес, диссеминированная ветряная оспа при иммунодефиците
β-герпесвирусы		
ВПГ-5 (ЦМВ -5) или <i>HSV-5 (CMV -5)</i>	Субклиническая инфекция, пороки развития, мононуклеозоподобный синдром, генерализованные формы поражения разных органов и систем, спленомегалия при иммунодефиците	Ретинит, колит, холангит, гепатит, пневмония, адреналовая недостаточность, гломерулонефрит, нарушение функции костного мозга, цитомегаловирусная инфекция у больных после трансплантации, нейроинфекция при СПИДе
ВПГ-6 (<i>HSV-6</i>)	Внезапная экзантема детей, патология соединительной ткани, гематологические изменения	Гепатит, злокачественные лимфомы, интерстициальная пневмония, миалгический энцефаломиелит, гистиоцитарный некротический лимфаденит, иммунодефицит
ВПГ-7 (<i>HSV-7</i>)	Экзантема новорожденных	Вторичный иммунодефицит, синдром хронической усталости
γ-герпесвирусы		
ВПГ-4 (<i>HSV-4</i>) Вирус Эпштейна-Барр (<i>EBV</i>)	Инфекционный мононуклеоз, саркома мышц, энцефалит новорожденных, лимфоидная интерстициальная пневмония у детей, В-клеточная лимфопролиферация	Лимфопролиферативный синдром, лимфома Бёркитта, назофарингеальный рак, В-клеточная лимфома, лейкоплакия, рак желудка, опухоли селезенки, небных миндалин, вилочковой железы
ВПГ-8 (<i>HSV-8</i>)	Ассоциация с ВИЧ-инфекцией, саркома Капоши	Ассоциация с саркомой Капоши, лимфома, болезнь Кассельмана

ках и коже;

- репликации вирусов на периферии до адекватной активизации иммунитета, что обеспечивает быстрое его проявление.

Иммунная система играет важную роль в патогенезе герпесвирусной инфекции. На всех этапах развития герпесвирусной инфекции иммунная система находится в состоянии постоянного напряжения. Тяжелые диссеминированные формы герпесвирусной инфекции наблюдаются редко, преимущественно у иммунокомпрометированных лиц:

- пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию после пересадки органов;
- больные СПИДом, системными заболеваниями крови.

Известно, что ВПГ распространяется от клетки к клетке тремя путями:

- экстрацеллюлярно;
- непосредственно из клетки в клетку с помощью межклеточных мостиков;
- при делении интегрированных вирусом клеток в геном.

При каждом из указанных вариантов активируются соответствующие механизмы иммунной защиты. Чтобы ограничить диссеминацию

любого вируса и предупредить реинфекцию, иммунный ответ должен быть способным остановить проникновение вириона в клетки и уничтожить все инфицированные клетки, чтобы ограничить распространение вируса.

К особенностям вируса, обеспечивающим его способность нейтрализовать противовирусный иммунитет, относятся:

- уклонение от распознавания Т-лимфоцитами;
- ингибирующее влияние на функцию дендритных клеток;
- задержка нейтрализации антителами;
- задержка разрушения комплементом;
- индукция взаимоуничтожения цитотоксических Т-лимфоцитов (один другого).

К компонентам врожденного иммунитета, которые играют важную роль в элиминации ВПГ-2 из организма, относятся:

- натуральные киллеры;
- интерфероны;
- макрофаги и нейтрофилы;
- антитела;
- комплемент.

Сложность оценки состояния иммунной системы при герпесвирусной инфекции в определенной мере связана с тем, что некоторые из

менения её параметров непосредственно обусловлены иммуотропным действием ВПГ, а именно вирус-индуцированной иммуносупрессией. Известны несколько механизмов влияния вирусов на иммунокомпетентные клетки:

- инфицирование вирусами лимфоидных клеток;
- иммуносупрессивное действие гуморальных факторов вирусного происхождения, которые высвобождаются при его репродукции;
- вирусная инфекция макрофагов;
- активация супрессорных клеток.

Входными воротами инфекции являются кожные покровы и слизистые оболочки. Инкубационный период первичной герпесвирусной инфекции длится от 1 до 26 суток. В большинстве случаев первичный эпизод генитального герпеса завершается клиническим выздоровлением. При этом организм не освобождается от ВПГ-2, который проникает в нейроны пояснично-крестцовых ганглиев, где персистирует в латентной форме. Периодически происходит реактивация герпесвирусной инфекции, которая сопровождается рецидивом заболевания. Хотя механизмы возникновения рецидивов остаются недостаточно изученными, не вызывает сомнений ведущая роль снижения иммунореактивности макроорганизма в контроле за герпесвирусной инфекцией.

Известно, что на поверхности *Herpesvirus simplex (HVS)* находится 11 различных мембранных гликопротеинов; четыре из них – гликопротеиды *D*, *H*, *L* и *B* – являются критическими для его проникновения в клетку, которую он инфицирует. На первых этапах развития герпесвирусной инфекции гликопротеид *C* или гликопротеид *B* соединяются с гликозаминогликаном на поверхности клетки, таким как гепаринсульфат. Взаимодействие вирионного гликопротеида с одним из его рецепторов на поверхности клетки включает механизмы проникновения вируса, которые заключаются в слиянии вирусной и клеточной мембран, для чего необходимы гликопротеиды *B*, *D*, *H* и *L*.

В настоящее время известно о существовании трех классов различных поверхностных молекул, которые служат рецепторами для гликопротеида *D* вируса простого герпеса и необходимы для его проникновения в клетку; к ним относятся представитель семейства рецепторов для ОНФ и два представителя входящих в суперсемейство иммуноглобулинов (специфический сайт на гепаринсульфате, который появляется после воздействия определенной

изоформы 3-сульфаттрансферазы). Составные суперсемейства иммуноглобулинов получили название нектин-1 и нектин-2. Нектины содержат три внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена, далее – трансмембранный домен и цитоплазматический хвост. В последующем нектин формирует димеры и реализуют клеточную адгезию посредством взаимодействия с другими нектинами.

Нектин-1 позволяет попадать в клетку *HVS* типов 1 и 2, в то время как нектин-2 опосредует попадание в клетку только для *HVS* типа 2. Нектин-1 локализуется в непосредственной близости от *E*-кадгерина в определенных местах эпителиальных клеток. Система «нектин-1 + *E*-кадгерин» усиливает вирусное проникновение и распространение *HVS* от клетки к клетке. Нектин-1 экспрессируется в небольших количествах на дендритных клетках (ДК), в то время как нектин-2 и еще один белок – медиатор вирусного проникновения (*HVEM*) экспрессируются в высокой степени на незрелых ДК. После созревания нектин-2 продолжает экспрессироваться, в то время как экспрессия нектина-1 и *HVEM* не изменяется.

HVEM принадлежит к семейству опухоленекротизирующего фактора и обладает способностью активировать *NFκB* и *AP1* трансдукторные пути посредством связывания с ОНФ-рецептором. *HVEM* представляет собой клеточный рецептор для гликопротеида *D* и играет роль в реализации гибели клеток по механизмам апоптоза. Повышение уровня растворимого *HVEM* определяли в сыворотке крови больных аллергическими заболеваниями.

При развитии герпесвирусной инфекции индуцируется каскад следующих друг за другом событий, связанных с различным временем активации генов *HVS*:

- в самом начале активируются гены немедленной фазы и продуцируются альфа-протеины (*ICP0*, *ICP4*, *ICP22* и *ICP27*);

- затем индуцируется синтез белков следующих фаз:

- 1) ранней (β-протеины);
- 2) поздней (γ-протеины).

Гены ранней фазы необходимы для продукции вирусных белков, участвующих в репликации вирусного генома, в то время как гены поздней фазы кодируют структурные компоненты вириона. После так называемой литической фазы инфекции, *HVS* приводит все механизмы клеточных структур работать для поддержания собственной репродукции.

Цикл репликации вируса *HSV* является основой для понимания формирования иммунитета инфицированных больных. Наличие поверхностных гликопротеидов *HSV* – *gB*, *gD* и *gH-gL*, которые необходимы для связывания вируса с мембраной клетки и его проникновения в цитоплазму, обеспечивает возникновение герпесвирусного заболевания. Нейтрализующая активность антител, направленная против этих белков, была одним из основных аргументов в пользу применения гликопротеидов *HSV* в качестве иммуногенов для противогерпетических вакцин.

После начального связывания и проникновения вируса в клетку необходимо взаимодействие *gD* с одним из нескольких высокоаффинных рецепторов клеток хозяина.

Первым из рецепторных белков был описан *HveA* (медиатор *A*, способствующий проникновению герпесвируса в клетку), который является составным семейства рецепторов опухольнекротизирующего фактора (ОНФ). Физиологичные лиганды *HveA* включают ОНФ-подобные молекулы и лимфотоксин *a3*. *HveA* может быть медиатором сопутствующих стимулирующих или проапоптических сигналов – посредством своего цитоплазматического домена. *HveA* экспрессируется лимфоидными клетками моноцитарно-дендритической группы. Эти типы клеток присутствуют в местах поражения и позволяют *HSV* проникать в клетку и размножаться в ней, причем *HSV* может влиять на местные иммунные реакции.

Второй класс рецепторов *gD* – это несколько членов суперсемейства иммуноглобулинов под названием нектины, включительно с нектином-1а (*HveC*). Эти трансмембранные протеины могут служить гомофильными молекулами-адгезинами и способствовать соединению клеток с участием кадгерина. Нектины встречаются в нескольких изоформах.

Третий класс рецепторов образуется путем специфического сульфатирования гепарина 3-О-сульфотрансферазами. Относительная важность рецепторов этого класса *in vitro* является неопределенной, но экспрессия *HveC* сенсорными нейронами вовлекает этот рецептор в патогенез нейрональной герпесвирусной инфекции.

Были идентифицированы элементы в пределах *gD*, которые являются существенными для взаимодействия с *HveA* и нектинами. Рецепторы, взаимодействующие с *gD*, имеют определенную структуру. Была описана кристаллическая структура *gD*, связанная с *HveA*. Неудивительно, что домен *gD*, который распознается мощными

нейтрализующими антителами, является существенным для взаимодействия с этими рецепторами. Антитела против *gH* также имеют мощную нейтрализующую активность. Точная роль *gH* и характер структур-носителей, посредством которых они взаимодействуют во время проникновения вируса в клетку (если такие структуры есть), не известны. *gH* образует облигатный комплекс с *gL*. После успешного проникновения вируса дикого типа в клетку и репликации в ней, вирионы-потомки с дефицитом *gH* не способны завершить проникновение во второе поколение клеток.

После слияния оболочек нуклеокапсид доставляется в цитоплазму. Белки вириона подвергаются антигенной переработке для дальнейшей презентации *CD8+* *T*-лимфоцитам. Ранние протеины проявляются вскоре после проникновения вируса в клетку. Некоторые из них, такие как *ICP4*, необходимы для последующего процесса репликации. Другие протеины, такие как *ICP27*, сочетаются с высокой вирулентностью. Белок *ICP47* является ингибитором экспрессии молекул ГКГ класса I, с помощью которых вирусный антигенный пептид презентуется *CD8+* *T*-лимфоцитам. Делеция *ICP47* ведет к сниженной нейровирулентности и усилению распознавания инфицированных клеток цитотоксическими *CD8+* *T*-лимфоцитами (*CTL*).

Считают, что *HSV* передается от человека к человеку через поврежденные наружные покровы. Повреждения кожных покровов дают вирусу доступ к эпителиальным клеткам. Теоретически местные антитела могли бы нейтрализовать вирус перед его проникновением в клетку. По такому сценарию не будет начальной репликации, что предупредит как нейрональную инфекцию, так и горизонтальную передачу вируса.

Экспериментальными исследованиями на мышах удалось подтвердить роль местного иммунитета в защите от герпесвирусной инфекции путем дополнительной влагиалищной иммунизации животных. Вакцины, которые полностью защищают от заболеваемости и смертности животных, дают возможность локальной репликации вируса на точках инокуляции слизистых оболочек гениталий. *HSV*-специфические антитела можно обнаружить в цервикальном секрете женщин, инфицированных вирусом простого герпеса; они также могут быть вызваны и вакцинацией.

Вслед за инфицированием эпителия, *HSV* проникает в сенсорные нервные окончания и поднимается ретроградным путем к телам нейронов в ганглиях. Нейроны инфицируются, а вирус передается через синапсы. Не доказано, при каком

состоянии иммунной защиты человека может происходить проникновение ВПГ в сенсорные нейроны. Считается, что этот феномен обусловлен ДНК *HSV*, которая широко распространяется в центральной и периферической нервной системе человека, хотя возможны также другие объяснения – гематогенное распространение.

Развитие герпетического поражения ганглиев зависит от инфильтрации клеток, экспрессирующих *CD8+*. В то же время, транскрипция и экспрессия генов *HLA* класса II увеличивается, – даже для нейронов, которые обычно не содержат этих белков. Считают, что контроль за герпесвирусной инфекцией в ганглиях не связан с разрушением нейронов цитотоксическими *T*-лимфоцитами (*CTL*), а скорее вызван цитокин-опосредствованным прекращением репликации. Интерес к роли *EK*-клеток в контроле за первичной герпесвирусной инфекцией вырос, однако значение рецепторов данных клеток остается не выясненным.

Следующим этапом герпетического поражения ганглиев является переход инфекции в латентную фазу. Латентность связана с транскрипцией РНК и имеет название *LAT* (транскрипт, связанный с латентностью). Недавно было установлено (у животных), что в ганглиях, пораженных *HSV*, уровни цитокинов лимфоидного происхождения повышены. Реактивация латентного *HSV* в изолированных ганглиях *ex vivo* усиливается при помощи анти-*CD8+* или анти- γ -ИНФ антител, на основании чего можно предположить, что *CD8+* лимфоциты вырабатывают цитокины, которые вносят свой вклад в контроль иммунных реактиваций. Всё это позволяет сделать вывод, что приобретенный иммунитет, в целом, и *CD8+* *T*-лимфоциты, в частности, могут играть важную роль как в начальном контроле, так и в супрессии реактивации вируса на уровне ганглиев.

Неизвестно, каким образом соотносятся механизмы иммунологического контроля острой ганглиозной репликации с установлением латентности и реактивации инфекции. Исследования с различным уровнем доз вируса на мышках и морских свинках показали, что степень начальной ганглиозной репликации, количество латентно-зараженных нейронов и частота реактивации напрямую связаны между собой. Данные, полученные из экспериментов на животных, дают основания надеяться, что вакцины, которые ограничивают периферическую первичную или ганглиозную репликацию вируса без полного его устранения, всё ещё могут иметь положительное

влияние на активность хронической формы инфекции. После реактивации в латентной стадии, вирусные компоненты распространяются вдоль аксона и собираются в месте перехода в эпителиальные клетки. Было установлено, что антитела к ВПГ в человеческой двухкамерной модели *ex vivo* подавляют передачу вируса из нейронов спинномозгового ганглия к кератиноциту.

Поликлональные и моноклональные антитела к *gD* и *gB* были активными в этом отношении, в то время как антитела к *gC*, *gE* и *gG* – неактивными. Эти данные согласовываются с данными о том, что свободные вирусы от антител могут переходить от нейрона к кератиноциту и, возможно, обратно. ИНФ- α и ИНФ- γ также активны в этой модели, если их применять своевременно. Возможно, вакцины стимулируют *T*-лимфоциты, которые быстро появляются в зоне поражения, что приводит к ранней местной секреции γ -ИНФ. Уровень *HSV*-специфических *T*-лимфоцитов в местах вирусного поражения в сотни раз превышает их уровень в сыворотке крови.

Реактивация *HSV* может привести к субклиническому носительству или манифесту клинических проявлений. Поэтому полная оценка эффективности применения профилактических и лечебных вакцин против *HSV* требует определения их влияния на субклиническое распространение возбудителя.

В зоне поражения *HSV* кератиноцитов происходит быстрая инфильтрация *EK*- и *CD4+* клетками, за которыми в очаг поражения происходит миграция *CD8+* *T*-лимфоциты. В очагах поражения имеются высокие уровни *P*-хемокинов и *T*-лимфоцитарных цитокинов, которые продуцируются T_{x1} и T_{x2} .

Антигеноспецифическая *CTL*-активность в типичных случаях достигает своего пика после антигеноспецифической пролиферативной активности *CD4+* и коррелирует с эрадикацией вирусов. *CD4+* и *CD8+* клетки вносят свой определенный вклад в *CTL*-активность. Субклиническое состояние ВПГ может быть результатом особенно раннего и эффективного местного клеточного иммунного ответа; но в поддержку этой гипотезы нет экспериментальных данных.

Многие микроорганизмы в процессе своего паразитирования выработали ряд средств нарушения иммунных реакций организма хозяина. Подобные механизмы были обнаружены и относительно герпесвирусов. Некоторые из функций иммунного угнетения под влиянием *HSV* были упомянуты выше.

Дендритные клетки являются важными ком-

понентом для инициации клеточного иммунного ответа. Специализированные ДК находятся в эпидермисе и дерме. Классическим представителем ДК в коже являются клетки Лангерганса. *HSV* имеет значительное влияние на ДК миелоидного происхождения, которые получены *in vitro* после обработки моноцитов цитокинами. Такие клетки имеют рецепторы к *HSV* и могут избирательно поражаться вирусом в зависимости от их зрелости. Герпесвирусная инфекция уменьшает созревание, экспрессию ко-стимулирующих молекул и антигенпрезентирующую способность ДК. *HSV* является сильным индуктором α -ИНФ, который синтезируется нефракционированными человеческими мононуклеарными клетками периферической крови и способствует выживанию *T*-лимфоцитов, а также поддержанию T_{x1} -подобных реакций. Плазмацитоидные ДК с характерным *CD4+CD11C-CD123+* фенотипом у человека реагируют на *HSV* путем секреции большого количества α -ИНФ. Клетки с таким фенотипом могут накапливаться в жидкости герпетических пузырьков. Жидкость герпетических пузырьков содержит очень высокий уровень интерферонов. Недавно было продемонстрировано, что *resiquimod*- и *imiquimod*-молекулы, которые индуцируют секрецию α -ИНФ, обладают высокой активностью, направленной против *HSV*, а действуют они через Toll-like рецептор 7 (*TRL7*).

Контакт моноцитов с *HSV* вызывает продукцию различных цитокинов. Такой эффект не вполне обусловлен живым вирусом, поскольку имеются данные о таком же эффекте под влиянием растворимого *gD*. В экспериментальных моделях показано, что молекулы цитокинов, высвобожденные моноцитами, инфицированными *HSV*, могут содействовать делеции генов *HSV*, хотя их непосредственный вклад в патогенез герпесвирусной инфекции является не установленным. *HSV* подавляет процессинг и презентацию антигена при помощи молекул ГКГ класса I и II. Угнетение фазы презентации антигена молекулами ГКГ класса I под воздействием продукта гена *ICP47* подробно описано. Различные клетки демонстрируют определенную чувствительность к такому влиянию *in vitro*. Так, фибробласты и кератиноциты являются чувствительными, в то время как *B*-лимфоциты и *T*-лимфоциты – менее чувствительны. Белок *vsh*, кодируемый геном *UL41*, также принимает участие в мимикрии иммунного ответа, рестриктивного молекулами ГКГ класса I. Инфицирование вирусом простого герпеса 1

типа незрелых ДК приводило к уменьшению экспрессии на них молекул ГКГ I класса. Клетки, зараженные вирусом с удаленным белком *vhs*, лучше распознаются *CD8+ CTL*, чем клетки, зараженные типом вируса с сохраненным белком *vhs*. γ -ИНФ может усилить экспрессию молекул ГКГ класса I в кератиноцитах и фибробластах *in vitro*. Высокие уровни ИНФ присутствуют при манифесте вирусной инфекции.

Подавление функции *T*-антигенпрезентирующих клеток способствует снижению распознавания *CD8+* лимфоцитами инфицированных вирионами *HSV* клеток. Возобновление экспрессии продуктов генов ГКГ класса I на кератиноцитах с помощью γ -ИНФ, который выделяется инфицированными лейкоцитами, может понадобиться для *CTL*-распознавания инфицированных кератиноцитов. Спектр антигенов *HSV*, которые могут распознать *CTL*, может быть расширен *in vivo* посредством местного влияния цитокинов. Удаление белка *ICP47* вируса простого герпеса может увеличить иммуногенность живой противогерпетической вакцины.

Меньше известно относительно взаимодействия *HSV* и *CD4+* *T*-лимфоцитов. Ранний белок *HSV1-ICP-22* подавляет представление антигена клоном *CD4+T*-лимфоцитов *in vitro*. Инфицированные *HSV ICP-22 B*-лимфоциты неэффективно представляют антигенные эпитопы клоном *CD4+ T*-лимфоцитов. Механизмы, которые принимают в этом участие, не известны, и эти клетки могут не быть представителями антигенпрезентирующих клеток *in vivo*. Имеются сообщения, что *HSV* не уменьшает *DR*-уровни ГКГ на дендритных клетках.

Реакции *CD4+* клеток на *HSV* у человека имеют широкую направленность на ранние и поздние белки *HSV*. На структурном уровне протеины оболочки вирионов (*gB*, *gC*, *gD*, *gE* и *gH*), текумента (*VP11/12*, *VP13/14*, *VP16*, *VP22* и продукт гена *UL21*) и капсида распознаются *CD4+* клетками, поскольку они являются неструктурными белками и присутствуют только в инфицированных клетках. Большая часть *HSV-2*-специфических клонов *CD4+*-клеток, включая клоны, которые инфильтрируют места поражений, были ограничены генами ГКГ *DQ* или *DP*. Кератиноциты в местах поражений первично увеличивают количество продуктов генов ГКГ *DR*, в то время как клетки Лангерганса обнаруживают высокие уровни генов ГКГ *DR*, *DP* и *DQ*.

HSV-специфические *CD8+* *T*-лимфоциты содержатся в периферической крови в незначительном количестве и требуют вторичной рестимуля-

ции *in vitro* с помощью антигена. Чаще всего используемые системы включают применение аутологичных лимфоидных клеток, инфицированных *HSV*, как стимуляторов селекции *CD8+*-клеток, и аутологичных *B*-лимфоцитов – в качестве клеточных мишеней. Реакции *CD8+* *T*-лимфоцитов на *HSV* имеют более узкую направленность.

Основными механизмами противовирусных гуморальных реакций являются:

- нейтрализация его антителами;
- комплементзависимое усиление фагоцитоза вируса;
- комплементопосредованный лизис.

Нейтрализация вируса осуществляется:

- *IgG* и *IgM* – во внеклеточном пространстве и крови;
- секреторными *IgA* – на поверхности слизистых оболочек.

При элиминации внеклеточного вируса главную роль играют нейтрализующие антитела, продуцирующиеся *B*-лимфоцитами, и система комплемента. Кроме того, специфические антитела принимают участие в антителозависимом клеточном цитолизе, который направлен на разрушение ВПГ-инфицированных клеток.

Известно, что вирусные антигены появляются на инфицированных клетках через несколько часов после проникновения вируса в клетку. Распространение ВПГ из клетки в клетку не всегда сопровождается выходом его в экстрацеллюлярное пространство. Иммунная система идентифицирует инфицированные клетки благодаря распознаванию вирусоспецифических антигенов на их поверхности. Элиминация внутриклеточного и внеклеточного вируса требует синергического взаимодействия специфических антител с эффекторными лимфоцитами, с привлечением мощного механизма антителозависимой цитотоксичности. Этот же механизм вступает в действие, если после деления клеток, в геном которых интегрирован ВПГ, на их мембранах появляются вирусоспецифические антигены. Противодействие герпесвирусной инфекции требует от иммунной системы больного повышенного функционирования системы *B*-лимфоцитов и интенсификации пролиферативных процессов в системе лимфопоэза. *B*-лимфоциты включаются в антителообразование, превращаясь в плазматические клетки (продуценты антител *IgM*, *IgG*, *IgA*). Регуляция уровня антителогенеза, в свою очередь, контролируется T_{x2} .

По данным литературы, при первичной инфекции, вызванной ВПГ-1, нейтрализующие антитела – *IgM* являются типоспецифическими,

тогда как при первичном инфицировании ВПГ-2 образуются *IgM*, нейтрализующие оба типа вируса. При повторном заболевании у пациентов длительное время выявляются *IgG*-антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2. Первичное инфицирование ВПГ-2 приводит к образованию более высоких титров антител к ВПГ-2 и более низких – к ВПГ-1.

Время существования *IgM* зависит от характера течения заболевания. Антитела типа *IgA* появляются позже и сохраняются недолго. При рецидиве герпеса наблюдается резкое нарастание титров *IgM*, *IgA*, *IgG*. Комплементзависимые вируснейтрализующие антитела представлены *IgM* и *IgG*. Эти антитела вырабатываются как при первичном, так и при рецидивирующем герпесе. Наибольшее значение имеет синтез антител против оболочечных антигенов вируса и мембранных антигенов инфицированных клеток. Как при первичной, так и при рецидивирующей герпесвирусной инфекции наблюдается последовательный синтез иммуноглобулинов классов *M*, *G*, *A*. Некоторые авторы оспаривают приведенные факты и указывают на то, что достоверных изменений содержания *IgM* и *IgG* в зависимости от давности заболевания не наблюдается. Они отмечают повышение уровня иммуноглобулина *IgM* у 56 % больных генитальным герпесом при снижении концентрации *IgG* и резком уменьшении. Антитела к ВПГ постоянно находятся в крови на протяжении всей жизни индивидуума, слабо изменяясь при рецидивах и при назначении специфической вакцинации. Высказывают предположение, что под действием ВПГ-2 повреждается механизм переключения продукции *IgM* на *IgG*. По динамике изменений их титров можно судить о динамике изменений специфических антигерпетических иммуноглобулинов. Ответ иммунной системы на герпетический антиген, с которым она постоянно встречается, не сопровождается активным продуцированием *IgG*.

На всех этапах иммунного ответа при герпесвирусной инфекции принимают участие цитокины, к которым принадлежат лимфокины, интерлейкины, монокины. Особую роль играет интерферон, функция которого не исчерпывается угнетением репродукции ВПГ, но характеризуется, в первую очередь, иммунорегуляцией и иммуномодуляцией защитных реакций. Интерферон влияет на фагоцитарную активность макрофагов и естественных киллеров, на прямую цитотоксичность *T*-лимфоцитов и ЕК-клеток, на лизис инфицированных клеток *T*-лимфоцитами, макрофагами, полиморфноядерными лейкоци-

тами, а также на лизис, опосредованный антителами. В противовирусном иммунитете разрушение клеток, содержащих вирусы, осуществляется и цитотоксическими *T*-лимфоцитами, и параллельно – активированными макрофагами. Интерферон, который продуцируется клетками иммунной системы, тормозит транскрипцию вирусного генома в клетке-хозяине и мешает трансляции вирусной мРНК, что уменьшает вирусемиию и облегчает завершение процесса элиминации возбудителя различными факторами специфического иммунитета.

Известны два механизма резистентности, которые осуществляются макрофагами под воздействием интерферона:

- разрушение инфицированных клеток – внешняя резистентность;
- способность макрофагов подавлять вирусную репликацию внутри самих макрофагов – внутренняя резистентность.

Среди ученых нет единого мнения относительно влияния интерферона на внутреннюю резистентность макрофагов к ВПГ. Обработка мышей антителами к ИНФ не сопровождалась потерей чувствительности к ВПГ, что указывает на неучастие эндогенного интерферона в угнетении репликации ВПГ внутри самих макрофагов.

Другие авторы констатируют, что обработка перитониальных макрофагов антителами *in vivo* и *in vitro* к ИНФ несколько снижала их внутреннюю резистентность к ВПГ, что указывает на определенную роль интерферона во внутренней резистентности макрофагов. При изучении роли эндогенного интерферона во внутренней резистентности макрофагов человека оказалось, что высокая резистентность свежесыведенных клеток коррелирует с продукцией высоких уровней α -ИНФ и γ -ИНФ.

Ценным показателем функционального состояния лимфоидной ткани и активности иммунных реакций организма является интерфероновая реакция лейкоцитов. Этот тест широко применяется для изучения реактивности организма и противовирусного иммунитета при различных заболеваниях. У лиц с активной интерферониндуцирующей способностью лейкоцитов (ИРЛ более 40 ЕД) рецидивы герпеса наблюдались, в среднем, через 13 недель, а на фоне низкой интерферониндуцирующей активности лейкоцитов (менее 10 ЕД) – через 5 недель.

По данным литературы, основной функцией интерферона при герпесе является активация ЕК-клеток путем повышения их цитотоксичности, способности вызывать лизис инфицирован-

ных клеток. Таким путем задерживается репликация ВПГ и диссеминация инфекции. При помощи иммуноморфологических исследований очагов герпетического поражения гениталий обнаруживают *T*-клеточную инфильтрацию эпидермиса, преимущественно за счет *CD4+* клеток, не только имеющих иммуномодулирующие свойства, но и обладающих прямой цитотоксичностью. Локальное введение интерферона приводит к увеличению количества *CD4+*, *CD8+* и клеток Лангерганса, а также ФНО.

В ходе специального исследования образования интерферона при генитальном герпесе, установлено уменьшение синтеза α -ИНФ и γ -ИНФ. В плазме крови с ВПГ-2 обнаружено наличие гуморального фактора, тормозящего продукцию интерферона. По данным литературы, у больных рецидивирующим герпесом способность лейкоцитов вырабатывать интерферон в 100 раз ниже по сравнению со здоровыми лицами. Во время ремиссий этот показатель почти в 10 раз меньше нормы.

Нет единого мнения относительно количественной характеристики цитокинов в период развития инфекционного процесса. Некоторые исследователи считают, что в разгар инфекционного процесса количество цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и, особенно, ИЛ-10) возрастает. Относительно ФНО, большинство исследователей считают, что в разгар инфекционного процесса его концентрация в крови возрастает, что приводит к увеличению интоксикации и апоптоза нейтрофильных гранулоцитов. Инверсия профиля цитокинов характеризует депрессию клеточных реакций иммунитета в разгар генерализированной инфекции. Чем тяжелее ее клиническое течение, тем выше уровень провоспалительных цитокинов и дисбаланс T_{x1}/T_{x2} усиливается. Это может привести к иммунной супрессии, которая, в первую очередь, обусловлена возрастанием количества ИЛ-10. Этиотропная терапия, чаще всего, мало влияет на цитокиновый профиль.

Экспериментально (на мышах) доказано, что ИЛ-12 и ИЛ-18 играют важную роль во врожденной защите от ВПГ-2; однако для стимуляции синтеза ИНФ *T*-лимфоцитами-хелперами I типа не суть важно, вводился ли каждый препарат отдельно или в комбинации. У животных, получавших рекомбинантный ИЛ-2, обнаружен значительно более низкий процент инфекции, обусловленной ВПГ-2, меньшее количество повреждений слизистой оболочки и более быстрое разрешение, чем у животных, которые не получали ИЛ-2.

Ранняя продукция *IgG* (7 дней после инфекции) повышалась после введения ИЛ-2, но не влияла на развитие инфекции в сравнении с контролем. Уровень циркулирующего ИНФ возрастал при повышении концентрации ИЛ-2. Защитная роль ИЛ-2 при первичной инфекции, вызванной ВПГ-2, осуществляется за счет активации ЕК-клеток. Реактивация латентной герпесвирусной инфекции влечет усиление активности ЕК-клеток, синтезирующих γ -ИНФ или ИЛ-2. Простагландин *A* подавляет активность ЕК-клеток.

Частота рецидивов инфекции, обусловленной ВПГ-2, уменьшается с увеличением дозы ИЛ-2; снижение защитной функции последнего вызвана появлением нейтрализующих антител к рекомбинантному ИЛ-2. Продукция γ -ИНФ коррелирует с интенсивностью противовирусной защиты от ВПГ-2, но его уровень в крови уменьшается по мере появления нейтрализующих антител к ИЛ-2. Стимуляция иммунитета, индуцируемая рекомбинантным ИЛ-2, обеспечивает защитный эффект при рецидивах ВПГ-2-инфекции.

Назначение ИЛ-7 повышает концентрацию лейкоцитов и лимфоцитов в зависимости от дозы интерлейкина. Повышенное содержание лимфоцитов не защищает от первичной ВПГ-2-инфекции. Сочетание ИЛ-7 с антигеном *gD HSV* повышает эффект при сублетальной дозе ВПГ-2. ИЛ-7 повышает уровень *IgG*, а также γ -ИНФ, снижая продукцию ИЛ-12, который способствует дифференцированию T_{x1} . Одновременно этот интерлейкин повышает продукцию ИЛ-10, который продуцируется T_{x2} . При ВПГ-2-инфекции ИЛ-7 снижает процент выживания после введения летальной дозы ВПГ-2 подобно действию ИЛ-10. В то же время ИЛ-12 повышает защиту от ВПГ-2. ИЛ-7 способствует иммунному ответу по типу T_{x2} , вызывая снижение защиты к ВПГ-2.

ЕК-клетки, нейтрофилы, макрофаги, ДК принимают участие в защите организма от *HSV-2*. ЕК-клетки уничтожают клетки опухолей, клетки, инфицированные вирусом, продуцируют цитокины, в частности γ -ИНФ. ЕКТ-клетки несут рецепторы *T*-клеток и ЕК-клеток. Последние данные указывают на то, что ЕКТ-клетки уничтожают ВПГ-1 в поврежденной коже. ИЛ-15 продуцируется моноцитами, макрофагами, а также дендритными и стромальными клетками костного мозга. Отсутствие ИЛ-15 или ИЛ-15R связывают с полным отсутствием ЕК-клеток и выраженным дефицитом ЕКТ-клеток. С помощью исследований *in vitro* установлено, что повышенная активность ЕК-клеток благодаря продукции ИЛ-15 приводит

к врожденной защите от ВПГ-1. Защитная роль ИЛ-15 доказана на мышах при системной ВПГ-2-инфекции. ИЛ-15 продуцируется инфицированными клетками или моноцитами и действует на ЕК- и ЕКТ-клетки. Активация этих клеток приводит к быстрой продукции γ -ИНФ и повышению цитотоксичности ЕК-клеток.

После рецидива ВПГ-2-инфекции, продукция γ -ИНФ со временем снижается, тогда как уровни ИЛ-10 и, в меньшей мере, ИЛ-2 остаются повышенными на протяжении длительного времени. Периферические мононуклеары у асимптомных сероположительных лиц в больших дозах продуцируют γ -ИНФ и низкий уровень ИЛ-10, в отличие от лиц, в анамнезе которых были эрозивно-язвенные высыпания на гениталиях. Дизрегуляция продукции γ -ИНФ и снижение способности моноцитов отвечать на него играет существенную роль в патогенезе рецидивов.

Нарушения *T*-клеточного иммунитета играет основную роль в патогенезе рецидивов генитального герпеса. По мнению некоторых исследователей, у больных, инфицированных ВПГ, бывает разное клиническое течение заболевания из-за индукции малого количества *T*-клеток памяти, обеспечивающих соответствующий функциональный тип иммунитета.

К факторам, которые способствуют развитию противогерпетического иммунитета относятся:

- количество $CD4+T_{x1}$;
- количество $CD8+$ цитотоксических *T*-лимфоцитов.

Ряд исследователей считают, что клинические рецидивы являются следствием дисбаланса *T*-клеток памяти, которые распознают детерминанты ВПГ. Особую роль при этом выполняют *T*-киллеры/супрессоры. До недавнего времени безапелляционно признавали существование $CD8+$ супрессорных *T*-клеток, которые вместе с $CD4+$ хелперными *T*-клетками относили к иммунорегуляторным субпопуляциям. Однако, данные последних лет и открытие *T*-хелперов 1-го и 2-го типов внесли определенные сомнения касательно существования постулированных супрессорных $CD8+$ *T*-клеток. Тем не менее, сегодня продолжают считать, что $CD8+$ *T*-клетки киллеры/супрессоры существуют, а соотношение $CD4+/CD8+$ является важным иммунорегуляторным индексом, играющим существенную роль в поддержке нормального иммунного ответа. Более того, недавно получены доказательства о существовании на поверхности $CD8+$ *T*-клеток морфологической структу-

ры, с помощью которой эту субпопуляцию можно разделить на две функционально различные группы клеток: киллеры и супрессоры; к последним принадлежат $CD8^+ CD28^-$ -клетки. Увеличение количества T -киллеров/супрессоров, как правило, сопровождается снижением уровня T -хелперов, то есть имеет место разбалансирование субпопуляций T -лимфоцитов.

T -клетки способны быстро поселяться в формирующихся очагах герпетического поражения, что приводит к интенсивной секреции интерферона. Зоны герпетического поражения интенсивно инфильтрированы ЕК-клетками, $CD4^+$, а позже и $CD8^+$ клетками. Отмечаются высокие уровни β -хемокинов, T_{x1} и T_{x2} клеток, растет антигензависимая цитотоксическая активность (CTL). В CTL важную роль играют $CD4^+$ и $CD8^+$ -клетки.

ВПГ снижает созревание и экспрессию молекул антигенпрезентирующих клеток. Из периферических мононуклеаров можно выделить плазмоцитоидные дендритные клетки с характерным $CD4^+ CD8^- CD123^+$ фенотипом. Эти клетки реагируют на ВПГ, выделяя большое количество α -ИНФ.

ИНФ- α может усилить сниженную экспрессию молекул ГКГ класса I у кератиноцитов и фибробластов *in vitro*. Возобновление экспрессии молекул ГКГ класса I на кератиноците с помощью ИНФ- γ , который секретируется лейкоцитами, инфильтрующими герпетические повреждения, может быть необходимым для распознавания кератиноцита, инфицированного $CD8^+$ клетками.

Меньше известно о взаимодействии $CD4^+$ клеток и ВПГ-2. Известно, что ранний белок ICP-22, который продуцируется ВПГ, ингибирует презентацию вирусного антигена $CD4^+$ клеткам *in vitro*.

Герпесвирусная инфекция *in vitro* стимулирует $CD4^+$ клетки. Общее количество $CD4^+$ клеток памяти, специфически реагирующих на ВПГ-2, составляет порядка 0,2 % от циркулирующих $CD4^+$ -клеток. Сравнение ответа T_{x1} (γ -ИНФ, ИЛ-2) и T_{x2} (ИЛ-4, ИЛ-10) при инфицировании ВПГ-2 у лиц с отсутствием или наличием в анамнезе симптомов инфекции не обнаружило никаких различий. $CD4^+$ T -лимфоциты, имеющиеся на слизистой шейки матки и в коже, могут снижать инфицированность ВПГ-2 кератиноцитов, обработанных γ -ИНФ *in vitro*.

Доказана важная роль $CD4^+$ клеток в поддержании функции B -лимфоцитов и $CD8^+$ клеток. Кератиноциты, обработанные γ -ИНФ, выступают как антигенпрезентирующие клетки. Инфильтрация зон герпетического поражения

$CD8^+$ клетками возникает после предварительной инфильтрации $CD4^+$ клетками. При исследовании биоптатов из зон герпетического поражения обнаружено, что инфильтрация $CD8^+$ и CTL коррелирует с вирусной нагрузкой.

Как считают некоторые исследователи, при хронических вирусных инфекциях стимулируется выработка T_{x2} с продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и активизируются B -клетки, что, как правило, сопровождается прогрессированием заболевания.

По мнению некоторых авторов, герпесвирусная инфекция вызывает развитие иммунодефицита. Одним из факторов, усугубляющих иммуносупрессию, является дисбаланс в системе цитокинов. У больных со среднетяжелым течением заболевания отмечается снижение уровня T -лимфоцитов ($CD3^+$) и субпопуляции T -хелперов ($CD4^+$), уменьшение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 ($CD25^+$); установлено повышение количества маркеров готовности лимфоцитов к апоптозу ($CD95^+$).

На фоне разрушения инфицированных клеток растет расход T -эффекторов, что создает напряжение в T -системе иммунитета.

Функция факторов клеточного иммунитета связана с угнетением репродукции вируса, миграцией и удерживанием макрофагов и лимфоцитов в очаге воспаления. Истощение тканевых макрофагов заметно снижает резистентность к герпесвирусной инфекции. При ремиссии хронических вирусных инфекций наблюдается переключение продуцирования T_{x2} на T_{x1} .

Другие исследователи считают, что при герпесвирусной инфекции количество T -лимфоцитов не отличается от контроля. Этот вывод выпадает из общепринятой концепции, согласно которой герпесвирусная инфекция сопровождается приобретенным иммунодефицитным состоянием вследствие уменьшения количества T -лимфоцитов.

Исследованиями S. Ellermann-Eriksen et al. (1994), Thomas et al. (1988) установлено, что нейтрофилы играют важную роль в контроле за герпесвирусной инфекцией. Подавление функции нейтрофилов с помощью антител и последующее введение парентерального ВПГ вызывает у животных энцефалит.

Моноциты периферической крови человека захватывают до 25 % вирусов на протяжении 30 мин. Добавление опсонизирующих антител и комплемента заметно ускоряет этот процесс.

Иногда наблюдается токсический эффект у активированных макрофагов, заключающийся в том, что макрофаги, поглощая много вирусов, погибают. Гибель чувствительных к герпесви-

русной инфекции макрофагов приводит к распространению вирусной инфекции.

В обзорах литературы сообщается о способности ЕК-лимфоцитов лизировать пораженные вирусом клетки или подавлять у них репликацию ВПГ-инфекции.

Активация ЕК-лимфоцитов происходит с участием интерферона, который продуцируется клетками иммунной системы. При развитии специфического иммунного ответа происходит процессинг антигена и переваривание его антигенпрезентирующими клетками с последующим представлением его с антигенами ГКГ класса I или II Т-хелперам, цитотоксическим Т-лимфоцитам и В-клеткам.

Факторы клеточного иммунитета, с одной стороны, вызывают лизис инфицированных клеток и способствуют высвобождению внутриклеточного вируса для его последующей нейтрализации антителами, а с другой стороны, влияют на соседние нормальные клетки, предотвращая их инфицирование. Особую функцию выполняет интерферон, который предотвращает распространение вирусной инфекции на соседние клетки. Прямая цитотоксичность предопределена непосредственным контактом Т-киллеров с поверхностью инфицированных клеток, которые распознаются благодаря наличию на их поверхности вирусоспецифических мембранных антигенов.

Невзирая на то, что ВПГ является нейротропным вирусом, его находят в лейкоцитах, тромбоцитах, макрофагах. У пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом наблюдаются лейкопения и изменение баланса субпопуляций лимфоцитов; они наиболее выражены в тех случаях, когда локальные поражения сопровождаются тяжелыми общими проявлениями заболевания.

ВПГ активирует Т-киллеры/супрессоры, вызывает уменьшение продукции интерферона, факторов ингибирования миграции лейкоцитов и макрофагов, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов; последний эффект может быть блокирован введением ИЛ-2, что свидетельствует о поражении Т-хелперов.

Функциональная активность клеточного иммунитета является определяющим фактором в клиническом течении генитального герпеса, возможности предупреждения обострений и рецидивов заболевания. Функция клеточных механизмов иммунитета непосредственно связана с угнетением репликации вируса, миграцией и задержкой макрофагов, лимфоцитов и лейкоцитов в очагах воспаления. Иммунокомпетентные клетки вызы-

вают лизис инфицированных клеток, высвобождая таким образом внутриклеточные вирионы для последующей нейтрализации антителами.

Прямая цитотоксичность осуществляется Т-киллерами, которые распознают инфицированные клетки благодаря наличию на их поверхности вирусоспецифических мембранных антигенов.

Недостаточность факторов клеточного иммунитета наблюдается не только при обострениях воспалительного процесса, но и в период мнимого благополучия.

На фоне герпесвирусной инфекции постоянно происходит формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ЦИК могут связываться с рецепторами инфицированных или цитотоксических клеток, что приводит к лизису клеток-мишеней.

При герпесе наблюдается образование комплексов вирус – антитело. Патогенетическая роль иммунных комплексов связана с их возможным участием в развитии иммунопатологических изменений в организме, а также с их влиянием на функции различных эффекторных клеток. В то же время иммунные комплексы не подавляют процесс образования лимфоцитов и продуцирования интерферона лейкоцитарными культурами. Комплексы вирус – антитело могут связываться с рецепторами инфицированных клеток, что приводит к лизису клеток-мишеней. В условиях инфицирования ВПГ-2 указанные факторы могут подвергаться тем или другим изменениям за счет интерференции иммунопатологических реакций.

В 90 % случаев течение первичного герпеса бессимптомное. Лишь в 10 % случаев первичное инфицирование сопровождается клиническими проявлениями, а поражение кожи и слизистых оболочек при этом более тяжелое, чем при рецидивах инфекции. Кожные проявления инфекции могут сопровождаться поражением внутренних органов, глаз и нервной системы. Первичная герпесвирусная инфекция почти во всех случаях проявляется в виде тяжелых форм заболевания.

Клинические проявления герпетического поражения зависят от:

- его локализации;
- первичности или повторности эпизода заболевания;
- состояния иммунореактивности макроорганизма.

Что касается последнего фактора, то у значительной части инфицированных людей заболевание вообще не возникает. В других случаях течение процесса при первичном поражении бессимптомное или имеет место субманифест-

ная клиническая картина. У многих больных первичный эпизод герпетической инфекции характеризуется выраженными клиническими проявлениями, которые сопровождается не только местными, но и общими симптомами инфекционного процесса.

После короткого инкубационного периода, который длится от 2 до 5 дней, возникают боль, чувство зуда и жжения в области гениталии и выделения из половых органов. У мужчин на внутреннем листке крайней плоти, в области венечной борозды, реже – в области головки и тела полового члена появляются мелкие везикулы с серозным содержимым. Появление сгруппированных пузырьков возникает на гиперемизированной коже или слизистой. Иногда содержимое везикул имеет геморрагический характер. Впоследствии везикулы вскрываются, и на их месте возникают эрозии ярко-красного цвета; сливаясь, они образуют очаг воспаления с полициклическими краями. В ряде случаев, возникшие эрозии покрыты серозно-гнойными или серозно-геморрагическими корочками, которые со временем подсыхают и отслаиваются с формированием гиперпигментированных пятен.

По данным литературы, при первичном герпетическом поражении процесс сопровождается:

- гипертермией – в 45 % случаев;
- регионарным лимфаденитом – в 25 % случаев;
- герпетическим уретритом – в 30 % случаев.

Статистические данные указывают на то, что на герпетический уретрит приходится от 0,3 % до 2,9 % случаев всех негонорейных уретритов. В соскобах из уретры ВПГ-2 удается обнаружить у 5,4-7,6 % мужчин, не имеющих клинических признаков уретрита. Согласно данным литературы, герпетические элементы обычно локализуются в области *fossa navicularis* и не выходят за пределы переднего отдела уретры.

Клинические проявления герпетического уретрита начинаются с появления жалоб на ощущения жжения, боли с иррадиацией в мошонку, головку полового члена, промежность, ягодицы. Жжение и боль в уретре больных герпетической инфекцией усиливаются при мочеиспускании. У 30 % больных герпетическим уретритом возникают лихорадка, общая слабость, миалгия, головная боль. У 75 % больных наблюдается увеличение лимфатических узлов. Средняя продолжительность местных клинических проявлений при генитальном герпесе составляет 10-12 дней. Период выделения вируса из очага поражения в среднем составляет 11 дней с момента появления клинических прояв-

лений. Средний срок эпителизации пораженных вирусом участков составляет 16-18 дней. У 2-3 % больных первичный генитальный герпес осложняется развитием асептического менингита. При герпетическом уретрите описаны случаи острой задержки мочи в результате герпетического миелита и поражения сакральных нейронов.

Периодичность рецидивов генитального герпеса у разных больных очень вариабельна, однако для каждого отдельного пациента она достаточно стабильна. Частота эпизодов реактивированной инфекции более высокая в случае инфицирования ВПГ-2 в сравнении с ВПГ-1. В 85 % случаев наблюдаются продромальные явления (локальные гипестезии или дизестезии с ощущением жжения участка, на котором впоследствии появляются высыпания), опережающие примерно на 24 часа клинические проявления инфекции и сопровождающиеся умеренными общими симптомами (головной болью, недомоганием, невралгией в области бёдер, заднего прохода, промежности). В целом клиническая картина не настолько выраженная, как при первичной инфекции.

Высыпания при рецидивирующем генитальном герпесе классические: формируются конгломераты везикулярных элементов на эритематозном фоне или небольшие болезненные эрозии, язвы с полициклическими контурами. Эти проявления всегда сопровождаются увеличением и чувствительностью регионарных лимфатических узлов. У каждого больного локализация высыпаний имеет характерные особенности, повторяющиеся при рецидивах заболевания; это чаще всего поражение наружных половых органов или кожи ягодицы, бедра.

Атипичные формы болезни сложны для диагностики, поскольку клинические проявления при этом минимальные или abortивные, а высыпания локализуются в складках вульвы, влагалища или на шейке матки. У мужчин типичной локализацией кожных элементов является головка полового члена, его тело, крайняя плоть и балано-препуциальная складка. У мужчин и женщин может поражаться уретра, что проявляется покраснением ее наружного отверстия, дизурией и передним уретритом. Анальная локализация может доминировать в клинике рецидива инфекции и проявляться симптомами анаоректального воспаления.

Частые рецидивы урогенитального герпеса в значительной степени влияют на качество жизни больных. Язвенные поражения и рецидивирующий характер течения заболевания с

частыми эпизодами манифеста инфекционного процесса приводят к появлению существенных психологических проблем.

Рецидивы генитального герпеса характеризуются значительно меньшей длительностью клинических симптомов (в среднем – на 4-5 дней) и периодом выделения вируса (в среднем – на 4,4 дня). Быстрее, по сравнению с первичным эпизодом, происходит разрешение местных проявлений герпесвирусной инфекции. При последующих рецидивах редко наблюдаются общие симптомы, а увеличение регионарных лимфатических узлов проявляется лишь в 10 % случаев. Средняя длительность периода между первичной инфекцией и первым рецидивом заболевания составляет 120 дней.

Отдельно следует остановиться на поражениях предстательной железы при генитальном герпесе. Вопрос этот исследован очень поверхностно. Встречаются отдельные сообщения, касающиеся выявления ВПГ-2 в секрете предстательной железы (что не доказывают этиологической роли герпесвирусной инфекции при простатите). Описан случай выявления ВПГ-2 в секрете предстательной железы больного простатодинией. Специальные исследования, проведенные для определения роли ВПГ-2 в этиологии хронического простатита, дали отрицательный результат. По данным исследований, проведенных в Харьковском НИИ дерматологии и венерологии, хронический простатит обнаружен у 16,1 % больных генитальным герпесом. Известно, что течение хронического простатита у больных рецидивирующим генитальным герпесом имеет характерные особенности и требует дифференциации лечебной тактики. Понятно, что в подобных случаях хронический простатит протекает на фоне приобретенного иммунодефицита; это обстоятельство не может быть проигнорированным, поскольку общепризнанной является зависимость результатов лечения хронического уретропростатита от состояния иммунной реактивности организма.

Герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек особенно часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитными состояниями и обусловлено активизацией латентной герпесвирусной инфекции, которая дает атипичную картину и сопровождается тяжелым или хроническим течением, как результат сниженного клеточного иммунитета. Такое состояние имеет место:

- при злокачественных заболеваниях органов и крови;
- после трансплантации органов и костного

мозга;

- у больных, получающих иммуносупрессивную терапию;
- у лиц ВИЧ-инфицированных.

В последнем случае при хронической герпесвирусной инфекции с длительностью свыше 1 месяца или ее висцеральных формах (бронхите, пневмонии, эзофагите) заболевание относится к стадии *C* по классификации *CDC* (centers for disease control).

Наиболее распространенной локализацией инфекции являются гениталии и перианальная область, однако могут поражаться все части тела с появлением эрозий или язв на конечностях, щеках, языке, глазах, в области анального прохода и внутренних органов, а также герпетический эзофагит и бронхопневмонии. У пациентов с поражением кожи нужно сделать посев и ПЦР для типирования вирусов, а, при возможности, провести гистологические исследования.

Прогрессирование заболевания может привести к острой диссеминированной инфекции с массивным поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Эзофагит является наиболее частым осложнением герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем *CD4+* *T*-лимфоцитов меньше 50 кл/мкл и проявляется болью, кровотечением, рвотой. Диагноз подтверждают данные фиброэзофагоскопии, при которой обнаруживают псевдомембранозные язвы или режы – везикулобуллезные поражения. Двусторонняя пневмония является одним из вариантов множественного поражения внутренних органов (почек, печени, надпочечников).

Герпесвирусная инфекция оказывает значительное влияние на качество жизни инфицированных больных. Сложное взаимодействие социальных, физических и эмоциональных эффектов часто дает синергический эффект и не может быть объяснено только физическим состоянием. Так, 45 % лиц, страдающих рецидивирующим генитальным герпесом, указали на то, что эффективность их работы существенно снизилась из-за проявлений заболевания. К тому же, у пациентов с генитальным герпесом оценки качества жизни были существенно ниже по сравнению с нормой (для остальной части населения). Более 29 % обследованных больных неоднократно испытывали чувство тоски, тревоги или депрессии. Те из них, которые посещали специализированные клиники, сообщили об очень высоком уровне удовлетворения лечением, а те, которых лечили терапевты (семейные врачи), были менее удовлетворены. Эти данные

свидетельствуют о том, что качество жизни лиц, страдающих генитальным герпесом, связано не только с частотой рецидивов инфекции. Острота симптомов во время вспышек, ассоциированный стыд и депрессия, а также социальная стигма в значительной мере влияют на качество жизни больных генитальным герпесом.

Опросы, проведенные в США, Европе, Австралии и Южной Африке, свидетельствуют о том, что только 56 % пациентов, получавших противовирусные препараты, были удовлетворены результатами лечения. Влияние герпетической инфекции требует особого внимания, а стратегия лечения должна отвечать нуждам каждого больного, принимая во внимание не только количество рецидивов, но и личное отношение пациента к болезни, доступность поддержки как эмоциональной, так и финансовой. Существует потребность в стратегиях управления, включая консультирование, с целью уменьшения психологической тяжести пациентов с герпесвирусной инфекцией.

Некоторые данные указывают на то, что существует еще один критический фактор в управлении герпесвирусной инфекцией – управление стрессом. Исследования, проведенные Когеном (1999), выявили, что длительный стресс был предвестником частоты рецидивов. Другое исследование ВИЧ-инфицированных женщин выявило подобные результаты. Указанные факты показывают, что кратковременные дистрофические расстройства с меньшей вероятностью будут иметь влияние на появление рецидивов, чем общий стресс; поэтому наиболее важным фактором является управление последним.

Мероприятия, направленные на снятие стресса у ВИЧ-инфицированных, одновременно способствуют уменьшению проявлений у них герпесвирусной инфекции.

Анализ данных литературы и наши собственные наблюдения за больными герпесвирусной инфекцией показали, что рецидивирующий генитальный герпес редко протекает в виде самостоятельного заболевания, а чаще наблюдается при различных заболеваниях мочеполовой системы. Более того, возбудитель генитального герпеса – ВПГ-2 всё чаще выявляется не как самостоятельный патоген, а в ассоциации с бактериями, хламидиями, вирусами (в том числе ВПГ-1) или другими микроорганизмами. Сформировавшиеся ассоциации возбудителей, комплексно воздействуя на макроорганизм, способствуют формированию инфекционных процессов с более тяжелым или атипичным течением заболевания.

Особо сложными для диагностики являются случаи герпетического уретрита, цистита, заболевания органов малого таза, проктита.

Особо следует отметить, что весьма рискованно ставить диагноз генитального герпеса только визуально. Наши многолетние исследования и наблюдения показали, что клинические проявления этого заболевания далеко не всегда укладываются в типичную картину везикулезных высыпаний и часто протекают в виде язв, папул, эрозий, гиперемии и других проявлений. Аналогичные клинические проявления могут иметь место также при бактериальной (стрептококковой, стафилококковой), микотической, папилломавирусной инфекции, а также при сифилисе, трихомониазе, аллергии и других заболеваниях.

Существенно изменились в настоящее время частота и длительность рецидивов генитального герпеса. Если раньше рецидивы возникали в среднем 1 раз в 3 месяца и сохранялись в течение 3-7 дней, то в последние годы это заболевание приобрело тенденцию к сокращению межрецидивного периода до 0,5-1 месяца и увеличению длительности рецидивов до 2 недель.

Следует отметить, что генитальный герпес, обусловленный ВПГ-2, как моноинфекция в настоящее время наблюдается крайне редко, а протекает в основном на фоне инфекций, обусловленных другими микроорганизмами. Проведенное нами комплексное обследование больных генитальным герпесом позволило установить сопутствующие инфекции:

- хламидиоз – в 40,3 % случаев;
- микоплазмоз – в 28,8 %;
- вирусная инфекция (*Cytomegalovirus*, *Papillomavirus*) – в 24,5 % случаев.

Генитальный герпес как моноинфекция был выявлен только у 10 % обследованных. В связи с изложенным следует, что для назначения больному адекватной этиотропной и патогенетической терапии недопустимо ставить диагноз генитального герпеса только после визуального осмотра, поскольку подобную клиническую картину могут вызывать и вышеназванные возбудители. Более того, визуальная диагностика невозможна при глубоком поражении органов и тканей либо при бессимптомном течении заболевания.

При диагностике герпесвирусной инфекции должно проводиться обязательное комплексное исследование патологического материала, полученного из очага инфекции, включающее ПЦР, культуральный метод, ИФА, РНИФ с моноклональными антителами к ВПГ-2 и ВПГ-1. Для подтверждения диагноза генитального герпеса используют

ся серологические исследования сыворотки крови в ИФА, позволяющие выявлять уровни специфических иммуноглобулинов классов *M* и *G*.

Материалом для исследования, как правило, служит содержимое герпетических элементов (пузырьков) и/или отделяемое с эрозивно-язвенной поверхности на коже и слизистых оболочках. Как уже упоминалось, высыпания могут локализоваться на теле и головке полового члена, в области крайней плоти, наружного отверстия мочеиспускательного канала, мошонки, вульвы, влагалища (клитор, половые губы), шейки матки, уретры, а также в перианальной области, на коже ягодиц и в области лобка. Взятие материала следует проводить в период выделения вируса: при первичном инфицировании оно продолжается приблизительно 12 дней; при рецидивах – 5 дней с момента начала манифестации. При бессимптомных формах заболевания исследованию подлежат соскобы со слизистой оболочки уретры и/или шейки матки, цервикального канала.

Полученный материал наносят на обезжиренные предметные стекла и параллельно помещают образцы в транспортную среду:

- раствор Хенкса – для культуральной диагностики;
- фосфатный буфер – для ПЦР и ИФА.

Исследуемый материал, нанесенный на предметные стекла, фиксируют 96-процентным этиловым спиртом или охлажденным ацетоном.

Один мазок окрашивают по Романовскому–Гимзе и изучают под иммерсией в светоптическом микроскопе при увеличении $\times 100$. При наличии герпесвирусной инфекции выявляют трансформированные многоядерные клетки-симпласты. Однако чувствительность и специфичность этого метода низкие, поэтому с диагностической целью он используется редко.

Второй мазок используют для выявления в клиническом материале антигена ВПГ в РНИФ с соответствующими моноклональными антителами. Процедуру окраски осуществляют согласно инструкции. Исследование препарата проводят в люминесцентном микроскопе со светофильтрами: ФС 1-2, БС8-2, СЗС 7-2, ЖС-18. Наличие антигена в ядрах клеток в виде полиморфных зелено-желтых структур свидетельствует о герпесвирусной инфекции.

Материал, полученный при соскобе, или содержимое везикул, помещенные в транспортную среду, могут храниться в течение суток в условиях холодильной камеры (при температуре $+4^{\circ}\text{C}$) с последующим выявлением антигена вируса про-

стого герпеса в ИФА и детекции его нуклеиновой кислоты методом ПЦР. С 1999 г. ПЦР является ведущей для диагностики урогенитальной герпесвирусной инфекции ввиду ее высокой чувствительности (90 %) и специфичности (90-100 %).

До 1999 г. референс-методом выявления вируса простого герпеса считался культуральный. Клинический материал инокулирован в чувствительную культуру клеток, которую затем исследуют (окрашенную по Романовскому–Гимзе и неокрашенную) в светоптическом микроскопе для выявления характерных цитопатических признаков, специфичных для ВПГ. В настоящее время культуру клеток используют для выделения ВПГ исключительно в научных целях.

Как при первичном проявлении, так и при частых эпизодах генитального герпеса формируется иммунный ответ, проявляющийся последовательным синтезом иммуноглобулинов классов *M*, *G*, *A*. Поэтому уровень специфических иммуноглобулинов различных классов или показатель титра антител к вирусу герпеса позволяет подтвердить этиологический диагноз.

При рецидивирующем течении герпесвирусной инфекции показатель титров антител, особенно *IgG*, всегда более высокий, чем при единичных эпизодах. Поскольку для подтверждения этиологического диагноза серологическими методами исследования важна динамика в показателях титров антител, этот метод не может быть рекомендован для окончательного ответа при одноразовом исследовании сыворотки крови. С диагностической целью следует определять уровни специфических иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови обследуемых пациентов с интервалом не менее 2-4 недель при отсутствии в этот период эпизодов манифеста лабиального герпеса.

В настоящее время многими исследователями доказано, что этиологическим фактором аногенитальной герпетической инфекции может быть не только ВПГ-2, но и ВПГ-1 или оба типа вирусов.

Учитывая наличие общих антигенных локусов у ВПГ-1 и ВПГ-2, дифференцировать тип истинного возбудителя герпесвирусной инфекции по результатам серологического исследования весьма затруднительно. Следует также учитывать, что антительный шлейф *IgG* длительно сохраняется как при генитальном, так и при лабиальном герпесе; более того, существует мимикрия между вирусами простого герпеса и ветряной оспы.

Согласно протоколу лабораторной диагно-

стики урогенитальной герпетической инфекции, проводят исследования на наличие в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов классов *M* и *G* методом ИФА. Точка отсчета (cut off) в каждом конкретном случае указана в инструкции к используемым тест-системам. При наличии только *IgM* в титре, равном или превышающем cut off, регистрируется первичная герпесвирусная инфекция. *IgM* выявляются в течение 1-3 недель с момента развития инфекции, затем исчезают и появляются *IgG*. Нарастание титров специфических *IgG* в парных сыворотках в течение 12-18 дней не менее, чем в 4 раза, также свидетельствует о развитии первичной герпесвирусной инфекции. Специфические иммуноглобулины этого класса сохраняются продолжительное время. Исследования в динамике наблюдения за снижением или повышением их концентрации позволяют оценить напряженность иммунного ответа, однако, на наш взгляд, не отражают активность клинического течения герпесвирусной инфекции. *Ig* класса *A* появляются в более поздние сроки и сохраняются недолго. При рецидиве герпесвирусной инфекции специфические иммуноглобулины различных классов (*IgG* и *IgM*) могут выявляться одновременно, что является прогностически неблагоприятным ибо наблюдается у лиц с часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией.

Серологические исследования занимают определенное место в выявлении лиц с бессимптомной инфекцией. Более 50 % серопозитивных людей считают, что они никогда не имели эпизодов герпесвирусной инфекции. Такие пациенты в первую очередь должны быть обследованы на локальное выявление ВПГ. Больные с манифестной герпесвирусной инфекцией используют средства, позволяющие защитить полового партнера от инфицирования. Мужчины и женщины с бессимптомным выделением ВПГ представляют сложно контролируемый источник заражения. Учитывая тот факт, что метод ИФА сыворотки крови больных широко используется в повседневной практике врачей, следует строго соблюдать следующие требования.

1. Используемые в ИФА тест-системы должны сопровождаться:

- соответствующим документом Комитета по использованию иммунобиологических препаратов или Комитета контроля качества препаратов, регламентирующим применение этих тест-систем в диагностической практике;
- техническим паспортом;

- актом о проведении производственных испытаний предприятием-изготовителем;
- подробной инструкцией к применению.

Положения приводимых документов должны соответствовать стандартам *GMP* – правилам хорошего производства.

2. Каждая серия тест-систем должна проходить внутрилабораторные испытания с использованием панели стандартных и экспериментальных специфических сывороток, а также тест-систем сравнения.

3. Проведение ИФА должно осуществляться высококвалифицированными специалистами с использованием поверенного оборудования и приборов.

4. Все этапы проведения ИФА должны строго соответствовать определенным правилам, нормам и стандартам *GLP*, а также хорошей лабораторной практике.

Своевременная диагностика герпесвирусной инфекции, которая имеет многообразие клинических проявлений как классических, так и атипичных форм, позволяет своевременно и длительно проводить контроль заболевания, предупреждая интенсивность и частоту рецидивов инфекции.

При герпесвирусной инфекции претерпевают изменения не только неспецифические факторы резистентности и врожденный иммунитет, но и специфические факторы иммунитета. Приобретенный иммунитет не развивается или, если развивается, то оказывается по силе своей функции несостоятельным для того, чтобы защитить организм от *HSV*-инфекции. Даже если специфический иммунный ответ реализуется, то неполноценность *T*-лимфоцитов-памяти на этапах созревания приводит, фактически, к отсутствию стойкого иммунитета, который бы поддерживал длительную ремиссию и не позволял бы *HSV*-инфекции рецидивировать.

Механизмы формирования иммунного ответа на герпесвирусную инфекцию многогранные, с многоуровневыми взаимоотношениями между иммунокомпетентными клетками, цитокинами, рецепторами и т. д.

На сегодняшний день самой важной и сложной задачей в изучении патогенеза герпесвирусной инфекции является уточнение механизмов несостоятельности иммунной системы у человека. От знания развития этих механизмов будет зависеть разработка новых терапевтических подходов в лечении такого рода больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дерматология, венерология. Учебник.* Под ред. В. И. Степаненко / В. И. Степаненко, Н. М. Шупенько, П. Н. Недобой и др. – К.: КИМ, 2012. – 904 с.
2. *Дерматологія. Венерологія. Косметологія.* Навчальний посібник. За редакцією А. Д. Дюдюна, С. В. Захарова, О. І. Макарчука, В. К. Захарова / С. В. Захаров, О. І. Макарчук, В. К. Захаров та ін. – Дніпропетровськ, 2012. – 106 с.
3. *Дюдюна А. Д.* Клиническая эффективность использования Герпификса в лечение больных простым герпесом / А. Д. Дюдюна, В. П. Федотов, В. В. Горбунцов и др. // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* – 2011. – № 1-4. – С. 208-211.
4. *Нагорный А. Е.* Этиотропное лечение инфекции, вызванной вирусами группы *herpes simplex* / А. Е. Нагорный // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* – 2010. – № 3-4. – С. 212-222.
5. *Самгин М. А.* Простой герпес / М. А. Самгин, А. А. Халдин. – М., 2002. – С. 122-127.
6. *Andrei G.* Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights / G. Andrei, R. Snoeck // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26, No 6. – P. 551-560.
7. *Herpes Simplex Virus: Methods and Protocols* / Eds.: R. J. Diefenbach, C. Fraefel. – N. Y. : Humana Press, Springer Science+Business Media, 2014. – 331 p.
8. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8th ed. / Eds. L. A. Goldsmith et al. – N. Y.: McGraw-Hill medical, 2012. – XXX-3076 p. (Two vol.)
9. *Principles of Virology (2-Volume Set), 4th Edn.* / S. J. Flint, L. W. Enquist, V. R. Racaniello et al. – American Society for Microbiology, 2015. – 1060 p.
10. *Treatment of recalcitrant herpes simplex virus with topical imiquimod* / D. Hirokawa, A. Woldow, S. N. Lee, F. Samie // *Cutis.* – 2011. – Vol. 88, No 6. – P. 276-277.
11. *Encyclopedia of Virology (5-volume Set), 3rd Edition* / Eds.: B. W. J. Mahy, M. H. V. Van Regenmortel. – Elsevier, 2008. – 3057 p.
12. *Molecular Virology* / S. Modrow, D. Falke, U. Truyen, H. Schätzl. – B. etc. : Springer, 2013. – 1013 p.
13. *Nicoll M. P.* The molecular basis of herpes simplex virus latency / M. P. Nicoll, J. T. Proença, S. Efsthathiou // *FEMS Microbiol Rev.* – 2012. – Vol. 36, No 3. – P. 684-705.
14. *Perre P. Van de.* Herpes simplex virus: a new era? / P. Van de Perre, N. Nagot // *Lancet.* – 2012. – Vol. 18, No 379 (9816). – P. 598-599.
15. *Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections* / J. L. Robinson, W. L. Vaudry, S. E. Forgie, B. E. Lee // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2012. – Vol. 10, No 6. – P. 675-685.
16. *Wagoner N. J. Van.* Herpes diagnostic tests and their use / N. J. Van Wagoner, E. W. Hook 3rd. // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2012. – Vol. 14, No 2. – P. 175-184.

ГЕРПЕСВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ. КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

Дюдюна А. Д., Поліон Н. М., Нагорний О. Є.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Методично і послідовно розібрано сучасні дані щодо герпесвірусної інфекції, її етіології, епідеміології та патогенезу. Детально розглянуто перебіг хвороби та її клінічна картина. Наведено сучасні дані про клініко-імунологічні особливості цього захворювання.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, етіологія, патогенез, клінічні прояви, клініко-імунологічні особливості.

HERPESVIRAL INFECTION. THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES. A CLINICAL LECTURE

Dyudyun A. D., Polyon N. M., Nagorny O. Ye.
“Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine” SE

Current data on herpes virus infection, its aetiology, epidemiology and pathogenesis are reviewed methodically and consistently. The course of the disease and its clinical picture are considered in detail. The modern data on the clinical and immunological features of this disease are presented.

Keywords: herpes virus infection, aetiology, pathogenesis, clinical manifestations, clinical and immunological features.

Дюдюна Анатолій Дмитрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри кожних і венерических болезней ГУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства здравоохоронення України».

Поліон Наталія Николаевна – кандидат медичних наук, асистент кафедри кожних і венерических болезней ГУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства здравоохоронення України».

Нагорний Александр Евгеньевич – кандидат медичних наук, врач-дерматовенеролог.
andd@ua.fm