

# Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии

Р.В. Щубелко<sup>1</sup>, к.м.н. И.Н. Зуйкова<sup>2</sup>, профессор А.Е. Шульженко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «К+31», Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции. После первичного инфицирования вирусы герпес-группы переходят в латентное состояние и пожизненно персистируют в организме. При неблагоприятных условиях и снижении местного или системного иммунитета может происходить реактивация инфекции, что обуславливает развитие воспаления чаще всего на местном уровне. Разнообразие клинических форм герпесвирусных инфекций постоянно поддерживает научный интерес как в области изучения их патофизиологии, так и в области поиска эффективной противовирусной терапии. Особенно актуально это для β- и γ-герпесвирусов, т. к. группа α-герпесвирусов изучена достаточно хорошо.

**Цель исследования:** определить эффективность валацикловира в отношении репликации вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), цитомегаловируса (ЦМВ) в ротоглотке у часто болеющих взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП).

**Материал и методы:** нами амбулаторно обследованы 80 пациентов с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ВДП. Всем пациентам проводились микробиологическое исследование мазков из ротоглотки и оценка вирусной нагрузки в смешанной слюне и цельной крови вне периода обострения. Пациенты получали терапию валацикловиrom по схеме 500 мг 3 р./сут в течение 14 дней. Контроль вирусной нагрузки в биоматериале проводился после окончания лечения.

**Результаты и обсуждение:** микробный пейзаж ротоглотки часто болеющих взрослых вне периода обострения представлен преимущественно нормальной или условно-патогенной микрофлорой. В смешанной слюне обнаруживалась ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, но не ЦМВ. При этом в образцах крови указанных пациентов ДНК вирусов герпесгруппы не выявлялась. Применение валацикловира в дозе 500 мг 3 р./сут достоверно снижает репликацию ВЭБ в ротоглотке у часто болеющих взрослых.

**Выводы:** целесообразно провести дальнейшие исследования по определению режима дозирования и оценке клинической эффективности ациклических нуклеозидов в лечении ВЭБ-инфекции.

**Ключевые слова:** герпесвирусы, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека, цитомегаловирус, часто болеющие взрослые, вирусная нагрузка, валацикловир.

**Для цитирования:** Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии // PMЖ. 2018. № 8(1). С. 39–45.

## ABSTRACT

Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy

R.V. Shubelko<sup>1</sup>, I.N. Zuykova<sup>2</sup>, A.E. Shulzhenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>JSC «K+31», Moscow

<sup>2</sup>“National Research Center – Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Herpesviruses are widely spread among the human population. After the primary infection, the herpesviruses become latent and persistent in the human body for life. Adverse conditions and a low local or systemic immunity may reactivate the infection, which causes the inflammation, usually at the local level. The variety of clinical forms of herpesviruses infections constantly supports scientific interest both in the field of studying their pathophysiology and in the search for effective antiviral therapy. This is especially important for β- and γ-herpesviruses, since the α-herpesvirus group has been studied rather well.

**Aim:** to determine the efficacy of valacyclovir for replication of the Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus type 6 (HHV-6), cytomegalovirus (CMV) in the oropharynx in frequently ill adults with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

**Patients and Methods:** 80 patients with frequent recurrences of chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract were examined outpatiently. All patients underwent microbiological examination of swabs from the oropharynx and the viral load in mixed saliva and whole blood not in exacerbation period was assessed. Patients received valacyclovir therapy according to the scheme 500 mg x 3 times a day for 14 days. Control of viral load in the biomaterial was carried out after the end of treatment.

**Results and Discussion:** out of the period of exacerbation the oropharynx microflora in frequently ill adults is represented mainly by a normal or conditionally pathogenic microflora. EBV DNA, HHV-6, but not CMV DNA, were detected in the mixed saliva. The DNA of the herpesvirus was not detected in the blood samples of these patients. The use of valacyclovir in a dose of 500 mg 3 times a day significantly reduces the replication of EBV in the oropharynx in frequently ill adults.

**Conclusions:** *it is advisable to conduct further studies to determine the dosage regimen and evaluate the clinical efficacy of acyclic nucleosides in the treatment of EBV infection.*

**Key words:** *herpes viruses, Epstein-Barr virus, human herpes virus, cytomegalovirus, frequently ill adults, viral load, valacyclovir.*

**For citation:** *Shubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy //RMJ. 2018. № 8(1). P. 39–45.*

## ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции и обладают большим разнообразием клинических проявлений, поражая различные органы и ткани. В настоящее время известно 8 видов герпесвирусов человека, разделенных на 3 группы:  $\alpha$ -герпесвирусы — вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, -2), вирус ветряной оспы (ВВО),  $\beta$ -герпесвирусы: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), ВГЧ-7 и  $\gamma$ -герпесвирусы: вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и ВГЧ-8 [1, 2].

По данным ВОЗ, около 90% населения земного шара инфицированы одним или несколькими видами герпесвирусов. Первичное инфицирование, как правило, происходит в детском возрасте, после чего вирусы герпесгруппы переходят в латентное состояние, которое характеризуется отсутствием вирусной репликации и экспрессией вирусных белков. Реактивация герпесвирусов из латентной формы происходит на фоне транзиторных (инфекция, неблагоприятные факторы внешней среды, психоэмоциональные перегрузки, эндокринные нарушения и др.) или стойких (первичные или вторичные иммунодефициты, иммуносупрессивная терапия) иммунодефицитных состояний.

Распространенность герпесвирусов в мире и широкий клинический полиморфизм потенцируют проведение большого количества исследований в области изучения патофизиологии и иммунобиологии этой инфекции, а также поиск эффективной противовирусной терапии [1–3].

В своей практической деятельности врачи многих специальностей, в т. ч. и иммунологи, встречаются с заболеваниями, вызванными ВПГ 1 и 2 типа (лабиальный и генитальный герпес), ВВО (ветряная оспа, опоясывающий лишай), для которых разработаны и стандартизированы методы диагностики и терапии. Однако патофизиология и патоморфология хронических герпесвирусных инфекций, обусловленных  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесвирусами, недостаточно изучены, не разработаны четкие методы и стандарты их лечения, что создает определенные трудности в ведении таких пациентов.

### ВИРУС ЭПШТЕЙНА – БАРР

ВЭБ относится к семейству  $\gamma$ -герпесвирусов и обладает тропностью к эпителиальным клеткам верхних дыхательных путей (ВДП) и В-лимфоцитам. Входными воротами инфекции являются эпителиальные клетки и восприимчивые В-лимфоциты лимфоидной ткани ротоглотки, несущие поверхностные рецепторы для ВЭБ — молекулы CD21. Таким образом, первичная репликация вируса происходит в эпителии слизистых оболочек и лимфоидных образованиях ротоглотки (острый тонзиллофарингит). Дальнейшая генерализация инфекционного процесса обеспечивает клиническую картину инфекционного мононуклеоза (лихорадка, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия). После перенесенной первичной инфекции ВЭБ пожизненно персистирует в миндалинах, лимфатических узлах и В-лимфоцитах.

В литературе описаны разнообразные ассоциации ВЭБ как с опухолевыми (злокачественные лимфомы, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина, волосатоклеточная лейкоплакия, лимфопролиферативная болезнь — плазматическая гиперплазия, В-клеточная гиперплазия, В-клеточная лимфома, иммунобластная лимфома), так и с неопухолевыми (хроническая активная ВЭБ-инфекция (хронический мононуклеоз), летальный инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, артриты, энцефалиты, миелиты, рассеянный склероз, синдром Гийена – Барре, синдром Дункана) процессами [1–4]. Однако чаще всего иммунолог в своей практике встречается с локальной реактивацией ВЭБ в области ротоглотки, что способствует снижению местного иммунитета слизистых оболочек и хронизации воспалительных процессов ВДП.

### ЦИТОМЕГАЛОВИРУС

ЦМВ относится к семейству  $\beta$ -герпесвирусов. Для постнатальной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) входными воротами служат чаще всего слизистые оболочки ротоглотки и слюнные железы, где и происходит первичная репродукция вируса. Первичное инфицирование ЦМВ иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно, лишь в 5% случаев — в виде мононуклеозоподобного синдрома (цитомегаловирусный мононуклеоз). Отличительными признаками острого процесса являются высокая лихорадка, интоксикационный синдром, сиалоаденит (чаще околоушных слюнных желез), фарингит, гепатомегалия, спленомегалия, выраженный и длительный астенический синдром. При этом для острого процесса поражение миндалин нехарактерно, увеличение регионарных лимфатических узлов отмечается редко. После разрешения первичной ЦМВИ вирус персистирует в латентном состоянии в моноцитах, эпителиальных клетках и клетках слюнных желез, которые являются резервуаром вирусных частиц.

ЦМВИ у взрослых протекает в латентной (локализованной) и генерализованной формах. Латентная форма обычно не проявляется четкими клиническими симптомами. Иногда наблюдаются легкие гриппоподобные состояния, субфебрилитет. У женщин латентно протекающая ЦМВИ может проявляться в виде повторного невынашивания беременности и мертворождения, а также в виде вульвовагинита, кольпита, цервицита, эндометрита, сальпингоофорита.

Генерализованная форма приобретенной ЦМВИ у взрослых наблюдается редко, чаще на фоне иммуносупрессии, и, безусловно, является прерогативой наблюдения инфекционистов. При этом могут поражаться желудочно-кишечный тракт (гепатит, сиалоаденит, эзофагит, гастрит, энтероколит), надпочечники (адреналит), бронхолегочная система (интерстициальная пневмония, бронхит, фиброзирующий бронхолит, альвеолит), нервная система (энцефаловентрикулит, миелит, полирадикулопатия, полинейропатия), почки, глаза, миокард [1–3].

У иммунокомпетентных взрослых ЦМВ не поражает лимфоидную ткань, а его локальная реактивация проявляется репликацией в клетках эпителия слюнных желез, поэтому, вероятнее всего, он не играет какой-либо роли в развитии хронических воспалительных заболеваний ВДП у взрослых, характеризующихся в первую очередь поражением лимфоидных структур ротоглотки.

#### ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

Еще один представитель семейства  $\beta$ -герпесвирусов — ВГЧ-6. Ведущий путь передачи герпесвирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6, — воздушно-капельный. В таких случаях первичная репликация происходит в слюнных железах, лимфоидной ткани ротоглотки и шейных лимфатических узлах. Генерализация инфекции может происходить гематогенным или лимфогенным путем. Около 90% инфицированных клеток представлено Т-лимфоцитами (преимущественно CD4+), оставшаяся часть включает В-лимфоциты, моноцитарно-макрофагальные, глиальные клетки и мегакариоциты. Первичная ВГЧ-6-инфекция может протекать бессимптомно, в виде внезапной экзантемы, фебрильных или нефебрильных судорог.

На сегодняшний день считается доказанной роль ВГЧ-6 в формировании инфекционного мононуклеоза (или мононуклеозоподобного синдрома), который характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации, умеренной лимфоаденопатией, поражением лимфоидной ткани ротоглотки (острый тонзиллит), умеренной гепатомегалией и, в половине случаев, спленомегалией, розеолаподобными высыпаниями (внезапная экзантема). В дальнейшем ВГЧ-6 переходит в латентную или персистирующую форму. Системная реактивация ВГЧ-6 чаще наблюдается у иммунокомпрометированных лиц и может приводить к развитию тяжелых органных поражений (энцефалит, пневмонит, миокардит и др.) и потенциально летальных системных поражений (вирусный сепсис) [1–3, 5].

К числу основных зон персистенции ВГЧ-6 относятся моноциты слюнных желез и лимфоидная ткань ротоглотки [2, 3, 5], поэтому реактивация хронической инфекции у иммунокомпетентных взрослых может происходить по типу мононуклеозоподобного синдрома, с воспалением слизистых оболочек и лимфоидных структур ротоглотки (тонзиллит, фарингиты). Не исключено также, что ВГЧ-6 играет определенную роль в снижении мукозального иммунитета ротоглотки и поддержании хронического воспалительного процесса на местном уровне.

#### ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В настоящее время наиболее изученными и эффективными средствами лечения инфекций, вызванных вирусами герпесгруппы, являются ациклические нуклеозиды.

*Ацикловир* — ациклический аналог гуанозина, впервые синтезированный в 1974 г. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью против ВПГ-1, -2, ВВО, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму — ацикловири трифосфат. Первая стадия фосфорилирования требует активности вирус-специфических ферментов. Для ВПГ, ВВО и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в инфицированных клетках. Частичная селективность фосфорилирования

сохраняется у ЦМВ и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность. Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловири трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса. Однако биодоступность ацикловира составляет 30%.

В дальнейшем были синтезированы другие молекулы ациклических нуклеозидов — *валацикловир* и *фамцикловир*, обладающие гораздо большей биодоступностью — 54% и 77% соответственно.

*Валацикловир* синтезирован в 1987 г. и представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Эфирная «надстройка» обеспечивает более высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 4–5 раз в сравнении с таковой ацикловира, при полном сохранении уникально высокого уровня безопасности и переносимости. Механизм действия валацикловира отличается от такового у ацикловира только на первом этапе, когда в кишечнике и печени валацикловир при помощи фермента валацикловир-гидролазы освобождается от своей эфирной «надстройки», превращаясь в ацикловир, который в дальнейшем фосфорилируется и включается в синтез дефектных герпесвирусных ДНК новых поколений [3].

В официальной инструкции к ацикловиру, валацикловиру и фамцикловиру показана их избирательная активность *in vitro* в отношении ВПГ, ВВО, ВЭБ, ЦМВ, а для валацикловира — и в отношении ВГЧ-6.

Как уже упоминалось, лечение инфекций, вызванных  $\alpha$ -герпесвирусами (ВПГ-1, -2, ВВО), достаточно хорошо изучено и стандартизировано. В случае ЦМВИ лечение также хорошо изучено и в некоторой степени стандартизировано благодаря высокоспецифичному и высокоэффективному средству — *ганцикловиру*, еще одному аналогу ациклических нуклеозидов. Однако до настоящего времени не разработаны эффективные противовирусные стандарты для лечения других герпесвирусных инфекций.

Наибольший практический интерес представляет *лечение ВЭБ-инфекции*. Учитывая современные знания о структуре вириона, жизненном цикле и патогенезе ВЭБ, а также понимая механизмы фармакодинамики ациклических нуклеозидов, ученые уже много лет проводят исследования по их применению для лечения ВЭБ-инфекции. Уже в 1980-х гг. описаны попытки применять ацикловир для лечения острого инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ. Так, ацикловир был исследован для лечения инфекционного мононуклеоза в 5 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях (Andersson et al., 1986; Andersson et al., 1987; Pagano et al., 1983; Tynell et al., 1996; Van der Horst et al., 1991), где применялся как в парентеральной, так и в пероральной форме, а также в комбинации с системными глюкокортикостероидами, в дозах, определенных для ВВО. Результаты исследований неоднозначны, однако в некоторых из них отмечается положительная клиническая эффективность ацикловира. Все пять исследований сообщали о вирус-супрессивном эффекте в отношении репликации ВЭБ в орофарингеальной области [6–10].



В последние годы для лечения ВЭБ-инфекции начали применять валацикловир, учитывая его большую биодоступность [11]. Так, J. H. Balfour et al. пролечили 20 студентов с симптомами инфекционного мононуклеоза и идентификацией ДНК ВЭБ в крови и ротоглоточных смывах методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (TaqMan). Валацикловир применялся в дозе 3 г/сут в течение 14 дней. Через 2 нед. у всех пациентов выявлялось снижение репликации ВЭБ как в ротоглоточных смывах, так и в крови, а также отмечалось снижение тяжести заболевания [12].

Еще одно небольшое исследование проводилось на 19 пациентах с волосатоклеточной лейкоплакией и ВИЧ-инфекцией, у которых была обнаружена ДНК ВЭБ в ротоглотке. Пациенты получали валацикловир 1000 мг перорально каждые 8 ч в течение 28 дней. Клиническая эффективность составила 84%, также отмечалось снижение репликации ДНК ВЭБ [13].

В другом исследовании 20 мужчин-спортсменов получали валацикловир в дозе 500 мг 2 р./сут, что привело к снижению вирусной нагрузки в слюне на 82% по сравнению с плацебо [14].

В исследовании H. E. Vezina et al. приняли участие 8 пациентов с ВЭБ-обусловленным мононуклеозом, подтвержденным репликацией ВЭБ в периферической крови и смывах с ротоглотки. Они получали валацикловир в дозе 1500 мг 2 р./сут в течение 7 дней. Вирусологические и клинические ответы оценивали в течение 12 дней. Отмечено, что количество ДНК ВЭБ в пероральных смывах и в крови, а также тяжесть заболевания уменьшались во время лечения. После лечения вирусная нагрузка в ротоглотке и тяжесть болезни продолжали снижаться [15].

В исследовании Y. Hoshino et al. 45 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом получали вирус-супрессивную терапию — валацикловир в дозе 500 мг 1 р./сут в течение 12 мес., также у этих пациентов измеряли уровень ДНК ВЭБ в крови каждые 3 мес. Количество ВЭБ-инфицированных В-клеток периферической крови со временем уменьшилось в группе лечения валацикловиром [16].

Эти и некоторые другие исследования эффективности ацикловира и валацикловира были проанализированы в обзорном исследовании в Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний, который содержит специализированный регистр группы Cochrane Acute Respiratory Infections (ARI), MEDLINE (с 1946 г. по 15 апреля 2016 г.), Embase (с 1974 г. по 15 апреля 2016 г.), CINAH (с 1981 г. по 15 апреля 2016 г.), LILACS (с 1982 г. по 15 апреля 2016 г.) и Web of Science (с 1955 г. по 15 апреля 2016 г.). Авторами собрана и проанализирована информация во Всемирной платформе регистрации клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ClinicalTrials.gov для завершенных и текущих испытаний, отмечены целесообразность и необходимость дальнейших исследований в этой области [17].

Таким образом, попытки применения ациклических нуклеозидов в лечении  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесвирусных инфекций осуществляются уже давно.

**Целью** настоящего исследования являлось определение эффективности валацикловира в отношении репликации ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ в ротоглотке у часто болеющих взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями ВДП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России амбулаторно обследовано 80 пациентов (30 мужчин и 50 женщин в возрасте от 18 до 60 лет) с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ВДП (хронический фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит) вне периода обострения. Средний возраст мужчин составил  $33,83 \pm 5,7$  года, женщин —  $34,37 \pm 6,4$  года. В среднем частота обострений хронического фарингита/тонзиллита составляла не менее 5 раз в год, средний показатель по группе —  $7,1 \pm 2,1$  раза в год.

Критериями исключения были хронический тонзиллит токсико-аллергической формы I и II стадии, атрофическая и катаральная форма хронического фарингита, хронические риносинуситы, в т. ч. аллергической этиологии. Кроме того, в исследование не включались пациенты с множественным поверхностным или глубоким кариесом, курящие, а также женщины в период беременности или лактации.

Основными жалобами пациентов являлись дискомфорт в горле в виде першения, саднения, неловкости и/или жжения, боли при глотании («пустой глоток»), «простреливания» в ухо, ощущение крупинки на языке (пробок из миндалин), покальвание при глотании и разговоре, нерезкие болевые ощущения в области региональных лимфатических узлов и общая симптоматика (слабость, недомогание, субфебрилитет). Все указанные жалобы беспокоили пациентов преимущественно в период обострения, однако могли сохраняться и в период ремиссии, но с меньшей интенсивностью.

Для уточнения этиологической характеристики хронических воспалительных заболеваний ВДП всем пациентам вне периода обострения проводили анализ бактериальной и вирусной микрофлоры ротоглотки. Забор биоматериала для микробиологического исследования проводили стерильным тупфером для взятия мазков, собирали между дужками миндалин, по язычку и задней стенке глотки, не касаясь губ, щек и языка. Материал доставляли в лабораторию в термоконтейнерах в течение 2 ч с момента забора. Посев осуществляли на нескольких питательных средах (кровяной агар с добавлением 5% крови крупного рогатого скота (на основе колумбийского агара); уриселект; желточно-солевой агар (на основе солевого агара) и агар Сабу-ро). Все посевы культивировали по стандартной методике при температуре  $37,0^\circ\text{C}$  в течение 24–48 ч.

Тинкториальные свойства изучали путем окраски по Граму по общепринятой методике, в соответствии с инструкцией производителя. Биохимическую идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с помощью полуавтоматического бактериологического фотометра BBL Crystal AutoReader; для дрожжевых грибов использовали среду Сабу-ро с последующей идентификацией на хромогенном агаре, с ручной постановкой чувствительности к антимикотикам, труднокультивируемые грибы идентифицировали с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact и автоматического микробиологического анализатора BD Phoenix 100, определяли чувствительность к антимикотикам; Slidex pneumokit — сенсibilизированный латекс использовали для определения пневмококков; проводили оптохиновый тест, тест с желчью, определение каталазной активности. Гемолитическую активность культур изучали на агаре с добавлением 5% эритроцитов барана.

Вирусную нагрузку определяли в биоматериале смешанной слюны и в образцах цельной крови. Материал слюны собирался утром, натощак, в стерильные контейнеры и доставлялся в лабораторию для исследования в течение 2 ч с момента забора. Забор крови также проводился в утренние часы в день сдачи биоматериала смешанной слюны, натощак. Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ в биоматериале проводились методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью прибора Applied Biosystems 7300 Real Time PCR System.

После выявления ДНК герпесвирусов и определения их вирусной нагрузки в биоматериале (образцы смешанной слюны и цельная кровь) пациенты получали препарат валацикловир по схеме 500 мг 3 р./сут в течение 14 дней. Контроль вирусной нагрузки в биоматериале оценивался после окончания лечения через  $14 \pm 2$  дня.

Побочные реакции при приеме исследуемого препарата оценивали согласно объективным данным и субъективным ощущениям пациента. Выраженность побочных реакций оценивали по следующей шкале: 5 баллов — не отмечается побочных эффектов; 4 балла — наблюдаются незначительные побочные эффекты, не требующие отмены препарата; 3 балла — отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата; 2 балла — имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние пациента, требующий отмены препарата; 1 балл — побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

Переносимость препарата оценивалась как лечащим врачом, так и пациентами согласно следующей шкале: 5 — очень хорошая, 4 — хорошая, 3 — удовлетворительная, 2 — плохая, 1 — очень плохая.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0. В процессе анализа полученных данных и проверки их на нормальность распределения установлено, что данные имеют характер распределения, отличный от нормального, поэтому для статистической обработки использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Микробный пейзаж ротоглотки обследованных пациентов представлен нормальной и условно-патогенной микрофлорой. Наибольшую долю составили грамположительные  $\alpha$ -гемолитические стрептококки (*Str. anginosus group*, *Str. sanguinis group*, *Str. viridans*) — около 65% случаев, на втором месте оказался *Staphylococcus aureus* — в 24% случаев, в 12,2% случаев обнаружены представители  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы В — *Str. milleri group*, грамотрицательные энтеробактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*) — в 6,5% случаев, *Staphylococcus epidermidis* — в 2,5%, *Str. pneumoniae* — в 1%, грамположительные палочки — в 1%. Грибковая флора (*Candida albicans*) встречалась в 6% случаев.

Исследование репликации герпесвирусов в смешанной слюне у пациентов показало преобладание микст-инфекции в отношении двух исследуемых вирусов — ВЭБ и ВГЧ-6 (65% случаев, 52 человека). На втором месте по частоте — моноинфекция, обусловленная ВГЧ-6 (20%, 16 человек). Только в 15% случаев (12 человек) выявлена моноинфекция, обусловленная ВЭБ. ДНК ЦМВ в слюне обследуемых пациентов не выявлялась. Также все образцы цельной крови были протестированы на наличие ДНК вирусов герпес-группы. Ни у одного пациента репликации ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в крови зарегистрировано не было.

Изучение вирусной нагрузки выявленных инфекций в смешанной слюне показало клинически значимые результаты — более 1000 копий ДНК (3 Lg) на  $10^5$  клеток образца. Для пациентов, имевших микст-инфекцию, средняя концентрация ВЭБ составила  $4,47 \pm 0,17$  Lg, копий/ $10^5$  клеток, концентрация ВГЧ-6 у этих же пациентов несколько меньше и составила  $3,12 \pm 0,13$  Lg, копий/ $10^5$  клеток. Наличие моноинфекции, обусловленной только ВЭБ, характеризовалось несколько меньшей концентрацией — в среднем  $3,99 \pm 0,33$  Lg, копий/ $10^5$  клеток. Возможно, взаимовлияние этих двух инфекций выражается в усилении репликации ВЭБ в присутствии активной ВГЧ-6-инфекции. Вирусная нагрузка моноинфекции, обусловленной ВГЧ-6, в среднем составила  $4,03 \pm 0,22$  Lg, копий/ $10^5$  клеток.

После лечения отмечено снижение вирусной репликации в смешанной слюне у исследуемых. Так, из 64 пациентов, у которых до лечения обнаруживалась ВЭБ-инфекция, после лечения полное подавление репликации вируса в ротоглотке отмечено у 44 пациентов (68,75%). В отношении ВГЧ-6 эти данные менее результативны — отсутствие репликации отмечено после лечения у 13 пациентов из 68 (19,2%).

Оценка вирусной нагрузки после лечения показала достоверное снижение активности ВЭБ-инфекции (подавление репликации вируса до нулевых или клинических незначимых значений). Средняя концентрация вирусной нагрузки ВЭБ по всей группе до лечения составила  $3,51 \pm 0,23$  Lg, копий/ $10^5$  клеток. После лечения отмечено достоверное снижение концентрации ВЭБ —  $0,88 \pm 0,18$  Lg, копий/ $10^5$  клеток ( $p < 0,05$ ).

Достоверные отличия по снижению концентрации ВЭБ после лечения ( $p < 0,05$ ) представлены на рисунке 1.

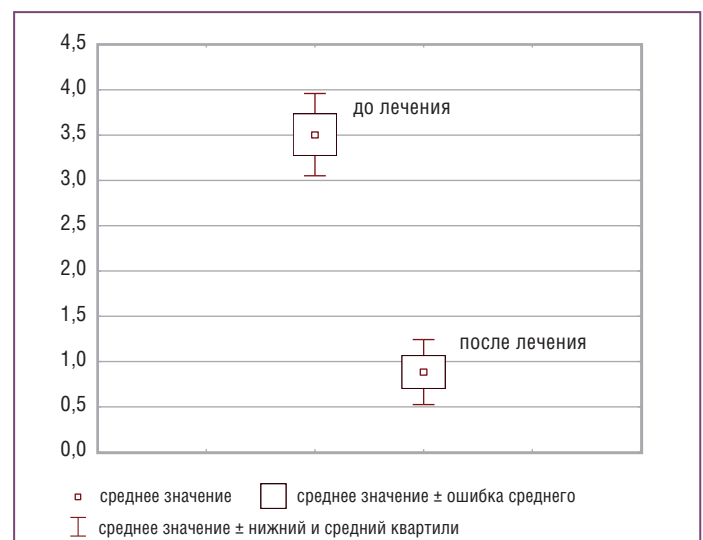


Рис. 1. Динамика концентрации ВЭБ в образцах слюны в исследуемой группе до и после лечения

Исследование динамики вирусной нагрузки в отношении ВГЧ-6 показало другой результат. Средняя концентрация ВГЧ-6 по всей группе до лечения составила  $2,84 \pm 0,17$  Lg, копий/ $10^5$  клеток. После курса лечения средняя концентрация ВГЧ-6 составила  $2,15 \pm 0,18$  Lg, копий/ $10^5$  клеток и не имела достоверных отличий от показателей до лечения (рис. 2).

Анализ изменений концентрации ДНК герпесвирусов в зависимости от моно- или микст-инфекции показал высокую эффективность влияния противовирусной терапии на концентрацию ВЭБ. Так, у пациентов с ВЭБ-инфекцией в сочетании с ВГЧ-6 отмечено снижение средней вирусной нагрузки на 75% ( $p < 0,05$ ). В случае моноинфекции, вызванной ВЭБ, снижение активности вирусной репликации еще более значимое — на 86% ( $p < 0,05$ ). В отношении инфекции, вызванной ВГЧ-6, эти изменения недостоверны: при моноинфекции и микст-инфекции — на 27% и 23% соответственно (рис. 3).

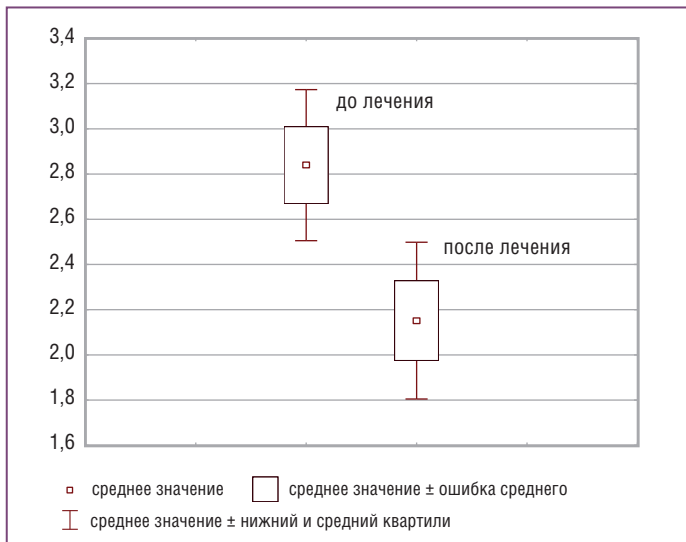


Рис. 2. Динамика концентрации ВГЧ-6 в образцах слюны в исследуемой группе до и после лечения

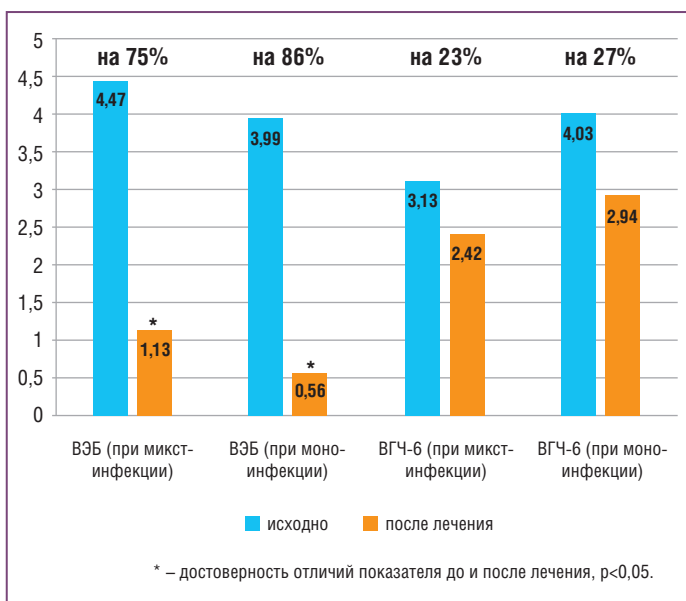


Рис. 3. Динамика концентрации исследуемых герпесвирусов в образцах слюны в группе до и после лечения

За время проведения исследования не было отмечено нежелательных явлений, связанных с назначением валацикловира, требующих прерывания или прекращения терапии. Большинство пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» и «очень хорошую».

Таким образом, валацикловир показал хорошую переносимость у пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции в ротоглотке. Также продемонстрирована клиническая эффективность терапии валацикловиром в виде выраженного снижения вирусной нагрузки ДНК ВЭБ в ротоглотке у пациентов с частыми обострениями воспалительных заболеваний ВДП (часто болеющих взрослых).

## Обсуждение

Первичная герпесвирусная инфекция, обусловленная ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, протекает в большинстве случаев в виде инфекционного мононуклеоза. В дальнейшем герпесвирусы пожизненно персистируют в макроорганизме, в т. ч. и в области входных ворот инфекции (лимфоидная ткань ротоглотки). При неблагоприятных условиях и снижении местного или системного иммунитета может происходить локальная реактивация герпесвирусов, провоцируя развитие воспаления на местном уровне.

Микробный пейзаж ротоглотки у часто болеющих взрослых вне периода обострения представлен преимущественно нормальной или условно-патогенной микрофлорой.

В смешанной слюне часто болеющих взрослых вне периода обострения с высокой частотой достоверности обнаруживается ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, и не обнаруживается ДНК ЦМВ. При этом в образцах крови указанных пациентов ДНК вирусов герпесгруппы не выявлена, что свидетельствует не о системной, а о преимущественно местной реактивации герпесвирусной инфекции. Учитывая, что титры вирусной нагрузки ВЭБ при микст-инфекции выше ( $4,47$  Lg, копий/ $10^5$  клеток), чем при моноинфекции ( $3,99$  Lg, копий/ $10^5$  клеток), можно предположить стимулирующее влияние ВГЧ-6 на активность ВЭБ.

Стандартная антибактериальная терапия без учета вирусной репликации зачастую неэффективна или недостаточно эффективна. Применение противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами в комплексном лечении пациентов с частыми рецидивами хронических воспалительных заболеваний ВДП позволяет повысить целенаправленность этиотропной терапии текущего воспалительного процесса.

Из ациклических нуклеозидов наиболее оптимальным и исследованным в лечении герпесвирусов является валацикловир, обладающий высокой биодоступностью и хорошим профилем безопасности. В нашей работе мы применяли дозу валацикловира в 2 раза меньшую, чем та, которая ранее апробировалась разными исследователями, главным образом потому, что мы воздействовали не на острый системный процесс, а на локальную реактивацию герпесвирусной инфекции. Выяснилось, что применение валацикловира в дозе 500 мг 3 р./сут достоверно снижает репликацию ВЭБ в ротоглотке у пациентов с микст-инфекцией (ВЭБ + ВГЧ-6) — на 75%, в большей степени у пациентов с моноинфекцией (ДНК ВЭБ) — на 86%. В отношении инфекции, вызванной ВГЧ-6, не получено достоверных данных о снижении вирусной нагрузки.



**Выводы**

1. У часто болеющих взрослых микробный пейзаж вне периода обострения представлен сочетанной бактериально-вирусной микрофлорой: нормальной и/или условно-патогенной бактериальной флорой и представителями герпесгруппы (ВЭБ, ВГЧ-6), что может играть роль в хронизации воспаления в ротоглотке, способствовать снижению местного иммунитета и приводить к частым обострениям патологии ВДП.
2. Применение валацикловира в дозе 500 мг 3 р./сут в течение 14 дней оказалось эффективным в отношении ВЭБ — на фоне терапии вирусная нагрузка снижалась до нулевых или клинически незначимых титров.
3. Валациклоvir обладает хорошей переносимостью и безопасностью как у молодых пациентов, так и у пациентов старшего возраста.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку клинической эффективности валацикловира в лечении реактивации ВЭБ-инфекции у часто болеющих взрослых.

**Литература**

1. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / Eds A. Arvin, G. Campadelli-Fiume et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. 1432 p.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит., 2013. 670 с. [Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. Herpesvirusnyye infektsii cheloveka. SPb.: SpetsLit., 2013. 670 s. (in Russian)].
3. Иммунотерапия: Руководство для врачей / под ред. Хайтова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с. [Immunoterapiya: Rukovodstvo dlya vrachev / pod red. Khaitova R.M., Ataulakhanova R.I., Shul'zhenko A. Ye. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2018. 768 s. (in Russian)].

4. Lennon P., Crotty M., Fenton J.E. Infectious mononucleosis // British Medical Journal. 2015. Vol. 350. P. 1–7.
5. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infection // Clinical Microbiology Reviews. 2015. Vol. 28 (2). P. 313–335. doi: 10.1128/CMR.00122–14.
6. Andersson J., Britton S., Ernberg I. et al. Effect of acyclovir on infectious mononucleosis: a double-blind, placebo-controlled study // J Infect Dis. 1986. Vol. 153. P. 283–290.
7. Andersson J., Skölden B., Henle W. et al. Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study // Infection. 1987. Vol. 15. P. 14–20.
8. Pagano J.S., Sixbey J.W., Lin J.C. Acyclovir and Epstein-Barr virus infection // J Antimicrob Chemother. 1983. Vol. 12 (Suppl B). P. 113–121.
9. Tynell E., Aurelius E., Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study // J Infect Dis. 1996. Vol. 174. P. 324–331.
10. Van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // J Infect Dis. 1991. Vol. 164. P. 788–792.
11. Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I., Falagas M.E. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis // Current Opinion in Hematology. 2012. Vol. 19 (1). P. 14–20. doi: 10.1097/MOH.0b013e32834daa08.
12. Balfour Jr.H., Hokanson K.M., Schacherer R.M. et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis // Journal of Clinical Virology. 2007. Vol. 39. P. 16–21.
13. Walling D.M., Flaitz C.M., Nichols C.M. Epstein-Barr Virus Replication in Oral Hairy Leukoplakia: Response, Persistence, and Resistance to Treatment with Valacyclovir // Journal of Infectious Diseases. 2003. Vol. 188. P. 883–890.
14. Cox A.J., Gleeson M., Pyne D.B. et al. Valtrex therapy for Epstein-Barr virus reactivation and upper respiratory symptoms in elite runners // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36 (7). P. 1104–1110.
15. Vezina H.E., Balfour Jr. H., Weller D.R. et al. Valacyclovir pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics in young adults with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // J Clin Pharmacol. 2010. Vol. 50. P. 734–742.
16. Hoshino Y., Katano H., Zou P. et al. Long-Term Administration of Valacyclovir Reduces the Number of Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected B Cells but Not the Number of EBV DNA Copies per B Cell in Healthy Volunteers // Journal of virology. 2009. Vol. 83 (22). P. 11857–11861.
17. De Paor M., O'Brien K., Fahey T., Smith S.M. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. Issue 12. CD011487. doi: 10.1002/14651858.

# 5–7 ОКТЯБРЯ 2018 ГОДА

110 Международная  
Осенняя Сессия  
Национальной Школы  
гастроэнтерологии,  
гепатологии РГА

5.10.18 пятница

Боль в животе.  
Дифференциальный  
диагноз и выбор лечения

6.10.18 суббота

Заболевания толстой  
и тонкой кишки. Успехи  
диагностики и терапии

7.10.18 воскресенье

Актуальная  
гастроэнтерология

РФ, Москва, пл. Европы д.2, гостиница Рэдиссон Славянская, конференц-зал

# GASTRONER.RU



НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ,  
ГЕПАТОЛОГИИ РГА