



Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса

О.А. Дольникова, О.И. Летяева, д.м.н., проф., О.Р. Зиганшин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Ивановна Летяева, Olga-letyaeva@yandex.ru

Для цитирования: Дольникова О.А., Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 27. С. 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-27-28-32

Рассматриваются особенности патогенеза рецидивирующего генитального герпеса у пациентов с метаболическими нарушениями. Показана роль жировой ткани в развитии хронического воспалительного процесса, иммунологических дисфункций и влияние на противовирусную защиту.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный герпес, метаболические нарушения, иммунные дисфункции, коморбидность

Введение

Генитальный герпес одна из самых распространенных вирусных инфекций человека. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2019 г., более 500 млн больных генитальным герпесом [1]. Особое значение имеет тот факт, что в организме может одновременно циркулировать несколько серотипов вируса. Традиционно считалось, что в этиологии генитального герпеса 80% случаев приходится на вирус простого герпеса 2-го типа, 20% – на вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Однако в одной из работ было показано, что доля первого эпизода аногенитального герпеса, обусловленного ВПГ-1, с течением времени значительно увеличилась среди женщин (с 45 до 61%) и гетеросексуальных мужчин (с 38 до 41%). ВПГ-1 является ведущей причиной аногенитального герпеса у лиц молодого возраста [2]. Установлено, что ВПГ является одним из важных факторов рас-

пространения ВИЧ-инфекции [3]. Огромна роль герпесвирусной инфекции и в развитии патологии плода, а также в снижении показателей имплантации эмбрионов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [4]. Вирус способен проникать через слизистые оболочки уретры, прямой кишки и микротрещины кожи. В эпидемическом отношении очень важен тот факт, что заражение полового партнера возможно даже в отсутствие клинических проявлений. Для вируса простого герпеса характерно длительное рецидивирующее течение, сменяющееся периодами ремиссии [5]. Согласно современным данным, 20% инфицированных вирусом простого герпеса отмечают типичное течение, 60% – атипичное. Речь, в частности, идет о гиперемии и отечности области поражения при отсутствии патологических высыпаний. У 20% больных герпетическая инфекция выявляется только лабораторно [6].

Способность к персистенции и длительному существованию в латентной форме – важное свойство герпесвирусной инфекции [4, 7]. Латентное состояние обусловлено тем, что вирус не экспрессирует на клеточной мембране свои антигены. Латенция проявляется пожизненным сохранением вируса в организме, отсутствием продукции новых вирионов и селективной экспрессии вирусных генов. Под персистенцией понимают способность вируса циклично или непрерывно размножаться в клетках, пополняя пул инфекционных частиц. Это происходит вследствие того, что скомпрометированная иммунная система не распознает персистентное наличие вируса в организме. Механизмы латенции и персистенции изучены недостаточно. В литературе отмечается значимость генотипических особенностей иммунного ответа индивидуума на вирус простого герпеса [6, 7]. Описаны недостаточная активность макрофагов, CD4-лимфоцитов, снижение активности естественных киллеров, цитотоксических лимфоцитов, снижение выработки медиаторов иммунитета и др. [8, 9]. Несмотря на постоянное пополнение данных о механизмах иммунного ответа на герпесвирусную инфекцию, остается много противоречивых суждений о ре-



гуляции врожденного и приобретенного иммунитета в условиях хронической вирусной нагрузки. Кроме того, клинические проявления герпесвирусной инфекции во многом обусловлены взаимодействием иммунной системы и свойствами вируса.

В патогенезе рецидивирующего герпеса важная роль принадлежит таким провоцирующим факторам, как переохлаждение и перегревание, различные общие и инфекционные заболевания, ультрафиолетовое облучение, физические и психические стрессы, изменение гормонального статуса. Длительно протекающая и часто рецидивирующая герпетическая инфекция способствует тяжелым невротическим и депрессивным расстройствам, а также развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, ревматоидного артрита, реактивного артрита [10–13].

Не исключено формирование патологического круга: хроническое рецидивирующее течение герпесвирусной инфекции способствует формированию психических расстройств и соматической патологии, а нарушение липидного обмена и иммунные нарушения – активации вируса простого герпеса. Кроме того, коморбидность нередко сопровождается полипрагмазией, что часто не только приводит к неудачам в терапии, но и становится опасным из-за ятрогении [7, 14, 15].

Проблема коморбидности

Современная патология человека характеризуется сочетанием заболеваний, имеющих мультифакториальный характер и отличающихся системностью поражения. Актуальный в настоящее время персонализированный подход к терапии пациента требует глубокого понимания патогенеза основного и сопутствующего заболеваний [16–19]. Влияние коморбидной патологии на клинику, диагностику и лечение заболеваний индивидуально и многогранно. Коморбидная патология значительно изменяет клиническую картину и течение основного забо-

левания, ограничивает и затрудняет лечебно-диагностический процесс.

Одной из широко известных синтропий является метаболический синдром, включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гипергликемию. Для метаболического синдрома также характерно хроническое субклиническое воспаление – увеличение показателей С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов [20–22].

Роль избыточной массы тела в формировании метаболических и иммунных нарушений

Образ жизни современного общества претерпел значительные изменения: ограничение физических нагрузок, увеличение калорийности пищи, резкий рост стрессовых нагрузок. Как следствие, более 1,9 млрд человек в возрасте 18 лет и старше имеют избыточную массу тела, а 650 млн страдают ожирением [23, 24]. Для мужчин характерен андронидный, абдоминальный тип ожирения. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии позволило объединить их в самостоятельную нозологическую единицу – метаболический синдром. Таким образом была подчеркнута тесная патофизиологическая связь между данными состояниями.

Абдоминальное ожирение сопровождается хроническим воспалением жировой ткани и изменением секреции адипоцитокинов. Хроническое воспаление жировой ткани, индуцированное адипоцитами, рассматривается как одно из звеньев патогенеза ожирения. Кроме того, избыточная масса тела, сопряженная с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов жировыми клетками, обуславливает развитие и поддержание субклинического хронического воспаления в тканях. Важная роль в прогрессировании и поддержании воспалительной реакции принадлежит гипоксии адипоцитов [15, 25–28].

Гормональная активность жировой ткани достаточно хорошо изучена. Активированные макрофаги продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, свободные жирные кислоты и др.

Фактор некроза опухолей α является многофункциональным провоспалительным цитокином, синтезируемым макрофагами жировой ткани. Одними из важнейших его функций считаются снижение секреции жировыми клетками адипонектина и синтез веществ, стимулирующих активацию воспаления [7, 22]. В низких концентрациях ФНО- α усиливает синтез адгезивных молекул, что способствует привлечению нейтрофилов к месту воспаления, в больших концентрациях – приводит к развитию эндотоксин-индуцированного септического шока. Кроме того, большие концентрации ФНО- α подавляют липопротеиновую липазу жировой ткани, что приводит к уменьшению утилизации жирных кислот. Данный цитокин способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, активации макрофагов, усиливает продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6.

Интерлейкин 1 синтезируется в основном активированными макрофагами. Его роль в иммунном ответе крайне важна, так как именно он создает условия для пролиферации лимфоцитов и формирования клона специфически активированных клеток. Кроме того, ИЛ-1 вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы, повышает продукцию простагландина E_2 и фосфолипазы A_2 , усиливает экспрессию адгезивных молекул, повышает продукцию других провоспалительных цитокинов, активирует гранулоциты, фибробласты, кератиноциты, НК-клетки [7, 22]. Интерлейкин 6 относится к провоспалительным цитокинам, формируемым жировой тканью. Он стимулирует синтез фибриногена и С-реактивного белка, являющегося маркером хронического воспаления. Эффекты этого цитокина во многом схожи с действием



ИЛ-1. Усиливает завершающую дифференцировку В-клеток и продукцию антител. В комбинации с другими цитокинами усиливает пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, активирует CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты [11, 15, 28].

При избыточной массе тела также повышается уровень свободных жирных кислот в крови [24]. В условиях переизбытка свободных жирных кислот развивается дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП. В ряде работ показано, что повышенный уровень свободных жирных кислот вызывает в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток повышенный синтез активных форм кислорода, что приводит к окислению ЛПНП и изменению ЛПВП. Все это провоцирует развитие воспалительного процесса в стенках сосудов, образование холестериновых бляшек [25]. Кроме того, свободные жирные кислоты участвуют в образовании ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, формировании митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [26].

Жировая ткань секретирует полипептидные провоспалительные гормоны: лептин, адипонектин, резистин и ферменты, регулирующие биосинтез стероидных гормонов. Наиболее значимая роль в регуляции метаболизма жировой тканью принадлежит двум адипокинам: лептину и адипонектину [27]. Лептин оказывает мощное атерогенное, диабетогенное и провоспалительное воздействие. Адипонектин обладает противоположными лептину свойствами [15]. Лептин синтезируется преимущественно адипоцитами и обеспечивает увеличение расхода энергии и снижение массы тела. Полагают, что лептин помимо контроля энергетического статуса и обеспечения физиологических

функций может участвовать в развитии воспаления, осуществлять связь между обменными функциями организма и иммунокомпетентностью. Лептин способствует активации и пролиферации лимфоцитов, активирует Т-хелперный ответ, повышает продукцию провоспалительных цитокинов. Провоспалительные медиаторы в свою очередь повышают количество рецепторов лептина в иммунокомпетентных клетках [15, 23, 27].

Гипертрофированные адипоциты синтезируют хемокины, которые обеспечивают приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, что стимулирует увеличение гипертрофии адипоцитов и поддерживает воспалительную реакцию. Выявлено, что гипертрофированные адипоциты продуцируют цитокины и, участвуя в активации комплемента, запускают цепь воспалительных процессов. Воспаление приобретает системный характер [10, 20].

Значение репликации вируса и иммунного ответа в рецидиве герпесвирусной инфекции

Герпесвирусные инфекции входят в многочисленную группу инфекционных заболеваний, возбудители которых паразитируют на молекулярно-генетическом уровне. Цикл репликации вируса состоит из нескольких стадий: прикрепление, проникновение внутрь клетки, репликация, экспрессия, сборка вирусных частиц, выход из клетки. Проникновение вируса в клетку сопровождается изменениями вирусной оболочки и клеточной плазмалеммы. Перемещение вирусных частиц через мембрану клетки происходит с помощью клеточных рецепторов, предназначенных для проникновения в клетку жизненно важных веществ (клатрин-, кавеолин-опосредованный эндоцитоз, микропиноцитоз и др.). Необходимо отметить, что для проникновения в клетку и выхода из нее вирусные частицы используют один и тот же механизм [11, 12]. Так, ВПГ для проникновения в клетку использует путь клатрин-опосре-

дованного эндоцитоза. Это позволяет защитить вирусные частицы от воздействия биологически активных веществ цитоплазмы. Анализ литературы свидетельствует, что в процессе слияния вирусной оболочки и плазмалеммы преимущественно участвуют липиды плазмалеммы. Велико значение и состава вирусного суперкапсида. Если в нем преобладают липиды, для входа вируса в клетку трансмембранные участки плазмалеммы не требуются [6, 8]. При завершении слияния вируса и плазмалеммы формируется липидная пора. Особая важность в транспортировке специфических белков придается недавно открытым в биологических мембранах микродоменам, способным легко перемещаться в мозаичном липидном слое мембран. Обнаружено присутствие вирусных гликопротеинов в структуре микродоменов и их взаимодействие с липидными компонентами мембраны клетки. Удаление холестерина ингибировало проникновение вируса [25]. Кроме того, вирусы выработали механизмы для избегания иммунных реакций или торможения их. Один из наиболее изученных механизмов – антигенная изменчивость. Попадая в клетку, вирус либо блокирует энзимы, необходимые для клеточного метаболизма, либо разрушает внеклеточные структуры, высвобождая летальные энзимы.

Для блокировки диссеминации вируса иммунный ответ должен остановить проникновение вирионов в клетки и уничтожить уже инфицированные клетки. Иммунные реакции против вириона чаще всего являются гуморальными, а иммунные реакции, направленные на клетки, инфицированные вирусом, – Т-клеточными. Нейтрализация вируса реализуется за счет активации антител IgG внеклеточной жидкости, IgM крови и IgA на поверхности слизистых оболочек. Кроме того, иммунные комплексы, содержащие вирус, связывают комплемент, что тоже способствует нейтрализации вируса. При распространении вируса от клетки к клетке на первое место



выходят клеточные реакции с участием цитотоксических Т-лимфоцитов, которые появляются уже через два-три дня после заражения. Противовирусный иммунитет реализуется преимущественно Т-лимфоцитами и активированными макрофагами [6, 8]. Выработываемый интерферон тормозит транскрипцию вирусного генома, что снижает вирусемиию.

Нормально функционирующее клеточное звено иммунитета способно ограничить вирусное заболевание и прекращению формирования инфекционного процесса. Развивается адаптивный иммунный ответ с появлением цитотоксических и хелперных Т-клеток.

Кроме того, для препятствия распространению вирусной инфекции сформирован механизм программируемой клеточной гибели – апоптоз, который не сопровождается выделением цитокинов, медиаторов воспаления, стимулирующих развитие воспалительной реакции. При апоптозе клетка фрагментируется и подвергается фагоцитированию. Процесс апоптоза можно разделить на две основные фазы: формирование апоптотических сигналов и демонтаж клеточных структур [21]. Одним из механизмов реализации апоптоза является экспозиция на поверхности клетки фосфатидилсерина, фосфолипида, который обычно

располагается на внутреннем липидном слое ее плазматической мембраны. Окисление активными формами кислорода способствует его перемещению на внешнюю мембрану клетки, что активирует рецептор, запускающий сигнал апоптоза [13, 21].

Вирусы приобрели способность инициировать различные биомеханизмы клеток, включая апоптоз. Вирусы простого герпеса могут либо ингибировать апоптоз, обеспечивая условия для репликации вируса в организме, либо провоцировать смерть клетки для распространения вируса по организму. Для увеличения выживаемости и воспроизводимости в клетке они не только блокируют митохондриальный путь апоптоза, нарушая формирование полноценного иммунного ответа организма, но и способствуют изменению внутриклеточного распределения митохондрий. Вирусы способны концентрировать митохондрии вблизи мест воспроизводства вирионов для максимального использования получаемой энергии. Кроме того, вирусы участвуют в активации программы самоуничтожения иммунокомпетентных клеток, что способствует их сохранению в организме, хронизации инфекционного процесса и носительства [13].

Апоптотический механизм иммуносупрессии рассматривается

в патогенезе многих заболеваний, включая вирусные инфекции.

Состояние иммунной системы, иммунологических механизмов, нарушение в системе взаимодействия иммунокомпетентных клеток – важнейшие факторы в развитии и рецидивировании герпесвирусной инфекции.

Заключение

Проблема коморбидной патологии требует мультидисциплинарного подхода к выбору диагностических и терапевтических методов. Избыточный вес и связанные с ним метаболические нарушения, проявляющиеся в увеличении синтеза провоспалительных цитокинов и поддержании субклинического хронического воспаления в тканях, в сочетании с рецидивирующим генитальным герпесом все чаще являются причиной ошибок при установлении диагноза из-за атипичных и стертых форм заболевания. Анализ литературы позволяет сделать вывод, что патогенез метаболических нарушений на фоне избыточной массы тела и патогенез длительно протекающего хронического инфекционного процесса имеют много общих морфологических и клинических проявлений. Связь между абдоминальным ожирением и рецидивирующей герпесвирусной инфекцией нуждается в дальнейшем изучении. ☺

Литература

1. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) // [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
2. Durukan D., Fairley C.K., Bradshaw C.S. et al. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: a retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia // *Sex. Transm. Infect.* 2019. Vol. 95. № 4. P. 307–313.
3. Вепрык Т.В., Матейко Г.Б. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Современные проблемы науки и образования.* 2013. № 5 // <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10680>.
4. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Предгравидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Выпуск 28. Акушерство и гинекология. № 3. С. 10–17.
5. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Генитальный герпес: современные подходы к терапии «пожизненной» инфекции // *Клиническая дерматология и венерология.* 2013. Т. 11. № 6. С. 61–66.
6. Злотникова М.В., Новикова И.А. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа // *Проблемы здоровья и экологии.* 2014. № 1. С. 7–14.
7. Дольникова О.А., Летяева О.И., Сумеркина В.А. и др. Рецидивирующий генитальный герпес у мужчин с метаболическими нарушениями: нерешенные вопросы терапии // *Клиническая дерматология и венерология.* 2017. Т. 16. № 6. С. 90–94.



8. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13. № 3. С. 18–41.
9. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус у больных с герпесвирусными инфекциями // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9. № 1. С. 19–22.
10. Титова Ж.В., Бодиенкова Г.М. Роль цитокиновой сети в механизмах нейроиммунного взаимодействия (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 2-1. С. 171–175.
11. Greber U.F., Way M. A superhighway to virus infection // Cell. 2006. Vol. 124. № 4. P. 741–754.
12. Chazal N., Gerlier D. Virus entry, assembly, budding, and membrane rafts // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2003. Vol. 67. № 2. P. 226–237.
13. Боровая Т.Г., Наровлянский А.Н. Апоптоз и вирусы простого герпеса // Морфологические ведомости. 2014. № 3. С. 5–14.
14. Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Цоколаева З.И. и др. Молекулярные механизмы возникновения латентного воспаления при метаболическом синдроме. Вероятная роль сиртуинов и рецепторов активации пролиферации пероксисом // Биохимия. 2015. Т. 80. № 10. С. 1480–1492.
15. Корнеева Е.В., Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В. и др. Патофизиология метаболического синдрома. М.: Высшее образование и наука, 2014.
16. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность // Клиническая медицина. 2012. Т. 90. № 10. С. 4–11.
17. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность // Университетская медицина Урала. 2017. Т. 3. № 2 (9). С. 27–31.
18. Поровский Я.В., Тетнев Ф.Ф. Коморбидность во врачебной практике // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 4. С. 5–10.
19. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2 // Архив внутренней медицины. 2011. № 2. С. 20–24.
20. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5 // <https://science-education.ru/pdf/2016/5/25301.pdf>.
21. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и др. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 4. С. 92–98.
22. Ожирение и избыточный вес // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
23. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Курушикина О.В. Уровни адипокинов и показатели липидного профиля у пациентов с инсулинорезистентностью // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2010. № 6. С. 20–23.
24. Вахлова И.В., Бердышева О.И., Каминская Л.А. Современные представления о роли свободных жирных кислот в нарушении липидного и углеводного обмена у детей с ожирением // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 3. С. 104–107.
25. Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Попов А.А. Значимость уровня лептина при оценке состояния адаптивного иммунитета // Экология человека. 2015. № 12. С. 16–21.
26. Титов Н.В., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Атероматоз интимы артерий // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 8. С. 582–590.
27. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12. С. 30–33.
28. Pelkmans L., Helenius A. Insider information: what viruses tell us about endocytosis // Curr. Opin. Cell. Biol. 2003. Vol. 15. № 4. P. 414–422.

Role of Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Recurrent Genital Herpes

O.A. Dolnikova, O.I. Letyaeva, MD, PhD, Prof., O.R. Ziganshin, MD, PhD, Prof.

South Ural State Medical University

Contact person: Olga I. Letyaeva, Olga-letyaeva@yandex.ru

Discussed the features of the pathogenesis of recurrent genital herpes in patients with metabolic disorders. The role of adipose tissue in the development of chronic inflammatory process, immunological dysfunctions, as well as its influence on antiviral protection is shown.

Key words: recurrent genital herpes, metabolic disorders, immune dysfunction, comorbidity