

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 612.017.11/.2:616.523

**МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА  
ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1 И 2 ТИПА  
(лекция)****М. В. Злотникова, И. А. Новикова****Гомельский государственный медицинский университет**

Герпетическая инфекция — одно из наиболее распространенных заболеваний, имеющих хроническое течение с частыми продолжительными обострениями и высокой резистентностью к проводимой терапии. Рецидивирующая герпетическая инфекция представляет собой тип инфекции с постоянной персистенцией возбудителя, однако клиническая манифестация, развитие рецидивов и прогрессирование заболевания определяются не только эффективностью функционирования специфического противовирусного иммунитета, но и состоянием общей реактивности макроорганизма. В статье рассмотрены важные стороны врожденного и адаптивного иммунитета, механизмы уклонения вирусов от иммунных факторов, обсуждается важная роль лабораторного обследования в мониторинге за состоянием пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, врожденный и адаптивный иммунитет, иммунограмма.

**MECHANISMS OF NATURAL AND ADAPTATIVE IMMUNITY  
IN INFECTIONS ASSOCIATED WITH HERPES SIMPLEX OF TYPES 1 AND 2  
(lecture)****M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova****Gomel State Medical University**

Herpes infection is one of the most common infections, having chronic course with frequent long exacerbations and high resistance to the therapy. Recurrent herpetic infection is a type of infection with constant persistence of the pathogen. However, the clinical manifestation of the infection, recurrence and progression of the disease is determined not only by the efficient functioning of specific antiviral immunity, but also by general reactivity of a macroorganism. The article considers the important sides of the innate and adaptive immunity, mechanisms to avoid viruses from immune factors, discusses the important role of laboratory examination in monitoring the state of patients with recurrent herpes infection.

Key words: herpes infection, innate and adaptive immunity, immunogram.

**Введение**

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, широкое распространение позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпесвирусные инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии в текущем столетии [1, 2]. Известно, что 80–90 % взрослого населения инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 типа. Сероконверсия к вирусу герпеса 2 типа происходит у 20–30 % людей в возрасте 15–29 лет [2–5]. В настоящее время отмечается выраженная тенденция к возрастанию частоты и тяжести герпетической инфекции, формированию рецидивирующих форм. Это в значительной мере обусловлено неэффективным функционированием систем защиты макроорганизма, обеспечивающих контроль за реактивацией вируса герпеса и развитием рецидива инфекции.

**Механизмы естественного иммунитета**

Среди факторов врожденной резистентности ключевое значение в защите от вирусов имеет система интерферонов (IFN). В настоящее время известны 3 основных типа интерферонов — IFN I типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\zeta$ /limitin), IFN II типа (IFN- $\gamma$ ), IFN III типа (IFN- $\lambda$ 1/IL-29, IFN- $\lambda$ 2/IL-28A, IFN- $\lambda$ 3/IL-28B) [2, 7].

**Интерфероны** блокируют размножение вируса в пораженной клетке, активируют синтез белков, обладающих прямой антивирусной активностью (протеинкиназа — блокирует процесс трансляции вирусных белков; 2.5 — олигоденилатсинтаза — активирует латентную в обычных условиях эндонуклеазу, способную разрушать вирусные РНК); повышают защитные механизмы соседних клеток, активируют макрофаги и естественные киллеры, усилива-

ют специфический иммунный ответ (за счет повышения экспрессии молекул HLA класса I и II) [8]. Биологический эффект IFN осуществляется в три стадии: 1) индукция, в результате которой происходит экспрессия генов IFN; 2) биосинтез и секреция молекул IFN; 3) взаимодействие молекул IFN с рецепторами окружающих клеток [8, 15]. Ингибция вирусов под действием IFN происходит разными путями: на уровне репликации и транскрипции генома, стабилизации мРНК, трансляции вирусспецифических белков [15, 16]. Важнейшая роль IFN при вирусной инфекции продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на мышах с нокаутом генов, контролирующих экспрессию рецепторов интерферонов. Животные с утраченной экспрессией рецепторов интерферонов высокочувствительны к большинству вирусов, причем наиболее тяжелая инфекция развивалась при дефекте рецептора I типа для  $\alpha$ - и  $\beta$ -IFN, но не рецептора II типа для  $\gamma$ -IFN [18].

IFN- $\alpha$  (синтезируется эпителиальными клетками и клетками лейкоцитарного ряда) и IFN- $\beta$  (синтезируется фибробластами) активируются на ранних этапах инфекции и поэтому относятся к первой линии защиты организма. Среди известных в настоящее время вариантов IFN- $\alpha$  (A1-A8, A10, A13, A14, A16, A17, A21 и A22) наиболее выраженная противовирусная активность продемонстрирована у IFN-A2, преимущественно, продуцируемого макрофагами [1, 8]. Стимуляция синтеза IFN I типа происходит под действием вирусной ДНК, при этом различные штаммы ВПГ обладают индивидуальной интерферогенной активностью [1, 14]. Некоторые цитокины, например, IL-1, IL-2, фактор некроза опухолей (ФНО) и ростовые факторы оказывают дополнительный стимулирующий эффект на синтез IFN I типа, а последние, в свою очередь, регулируют продукцию цитокинов. Так, при низком уровне IFN I типа активируется транскрипция IL-12p35 и усиливается продукция IFN- $\gamma$  CD4 и CD8 Т-клетками; при высокой концентрации, напротив, ингибируется синтез цепи IL-12p35 дендритными клетками и моноцитами, IFN- $\gamma$  — NK-клетками [1]. Весьма важен баланс между IFN- $\alpha$ /IFN- $\beta$  и провоспалительными цитокинами (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), так как выраженная локальная воспалительная реакция способствует диссеминации вирусной инфекции [8, 22].

IFN- $\gamma$  является продуктом и участником антиген-специфического иммунного ответа, синтезируется ограниченным спектром клеток, преимущественно, вирусспецифическими клонами Т-лимфоцитов, а также NK/NKT клетками. Активация этих клеток индуцируется IL-12, продуцируемым активированными макрофагами и дендритными клетками (ДК) в ходе иммунного ответа [8]. Следует отметить, что

IFN- $\gamma$  оказывает не только прямое противовирусное действие, но и контролирует развитие иммунного ответа Th1-лимфоцитами и, в конечном итоге, обеспечивает активацию Т-клеточного специфического противовирусного иммунитета.

Множественные и многоуровневые биологические эффекты IFN суммируются с формированием так называемого «противовирусного состояния», которое обусловлено синтезом двух ферментов — протеинкиназы и 2.5 — олигоаденилатсинтетазы, ингибирующих репродукцию вирусов [8]. Нарушение продукции IFN характерно для пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией, причем наиболее значительное подавление  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерфероногенеза отмечалось при тяжелом течении рецидивирующей герпетической инфекции РГИ [1, 19].

Другие цитокины, помимо IFN, также играют важную роль в защите от экспансии вирусов. Кроме дополнительного стимулирующего эффекта на синтез IFN I типа, о чем указывалось выше, провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-12) могут оказывать прямой противовирусный эффект как *in vivo*, так и *in vitro* [21]. Важное значение в предрасположенности к вирусной инфекции имеет нарушение баланса между цитокинами, продуцируемыми субпопуляциями Th1 и Th2 типа, недостаток первых обуславливает более высокую чувствительность к инфекции [22].

**Система комплемента** также участвует в защитных реакциях при герпесвирусных инфекциях. Ранние компоненты классического пути — C1 и C4-способны связываться с поверхностными белками вирионов. Фрагменты комплемента, фиксированные на поверхности вирионов, выступают в роли опсонин и усиливают фагоцитоз. На важную роль комплемента в противовирусной защите указывает повышенная чувствительность лиц с дефектами C3, C4-компонентов комплемента к герпесвирусной инфекции и их склонность к тяжелому рецидивирующему течению процесса [1, 8]. На поздних стадиях инфекции комплементфиксирующие вирусспецифические антитела распознают антигены вирусов, локализованные на мембране инфицированных клеток, или поверхностные антигены циркулирующих вирионов, обеспечивая разрушение инфицированных клеток или повреждение оболочки вируса (вирилиз).

Среди растворимых факторов врожденного противовирусного иммунитета следует отметить роль **естественных антител**. Как известно, у здоровых лиц в сыворотке крови присутствуют естественные антитела к широкому спектру чужеродных антигенов, в том числе и вирусных, воздействию которых на протяжении жизни может подвергаться человек. Они направлены, преимущественно, против дисахарид-дигалактозы,

присутствующей в структуре гликопротеидов многих вирусов [1]. Связываясь с данными молекулами, естественные антитела способны нейтрализовать функциональную активность вирусов, снижая клинические проявления инфекции. Естественные антитела наиболее часто относятся к классу IgM и IgG, способны активировать комплемент по классическому пути и участвовать в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) [8].

Клеточное звено врожденного противовирусного иммунитета включает **НК-клетки, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы**. В последние годы получены доказательства существования на этих клетках молекулярных структур для распознавания различных типов микроорганизмов, в том числе вирусов. Эти структуры получили название «toll-like receptors» (TLR) по аналогии с Toll-белками насекомых, ответственными за защиту их организма от инфекции. Взаимодействие TLR с различными вирусными структурами обеспечивает формирование и проведение в ядро клеток макроорганизма стимулирующего сигнала, запускающего каскад провоспалительных реакций, направленных на блокирование жизнедеятельности патогена. Кроме активации факторов врожденного иммунитета это же взаимодействие способствует формированию начальных этапов реакций приобретенного иммунитета и определяет тип иммунного ответа. Между системой интерферонов и TLR имеется взаимосвязь. Показано, что пять типов TLR (TLR 3, 4, 7–9) участвуют в индукции биосинтеза трех основных классов интерферонов [25]. TLR служат проводниками специфических сигналов, индуцирующих синтез цитокинов, необходимых для активации Т-клеток [24]. Показано, что при ВПГ-2 инфекции стимуляция дендритных клеток (ДК) через TLR-9 сопровождается продукцией значительных количеств IFN- $\alpha$ . В экспериментальных исследованиях установлено, что макрофаги и фибробласты мышей, инфицированных ВПГ-1, не экспрессирующие TLR-2, теряют способность синтезировать цитокины и адекватно отвечать на вирусную инфекцию [8, 24].

Среди клеточных факторов врожденного иммунитета при вирусных поражениях в наименьшей степени изучена роль нейтрофилов. В то же время открытие TLR-9, способных распознавать ДНК вирусов герпеса, в том числе на нейтрофилах позволило по-новому взглянуть на их участие в формировании и регуляции защитных реакций при герпесвирусных инфекциях и обусловило интерес исследователей к изучению функций этих клеток. Выявлено, что активированные через TLR нейтрофилы более интенсивно развивают реакции фаго-

цитоза. В них повышается синтез противомикробных пептидов, таких как дефензины и кателицидины, которые способны как прямо инактивировать ВПГ-1 и ВПГ-2, посредством встраивания в липидную оболочку, так и дополнительно активировать экспрессию TLR [8, 24].

Инфицированные вирусом клетки, как правило, характеризуются сниженной экспрессией молекул МНС I класса на своей поверхности, что обеспечивает их эффективное распознавание активационным рецептором **НК-клеток** с последующим уничтожением [9, 25, 30]. На ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного повышения функциональной активности НК-клеток под действием IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  и других цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-12) [19,31]. Главный НК-стимулирующий цитокин — IL-12. Он продуцируется макрофагами и способен прямо повышать цитолитическую активность НК-клеток и индуцировать их пролиферацию, а также активировать их функцию через усиление синтеза IFN- $\gamma$  в синергизме с IL-2 и TNF $\alpha$ . В последнее время выявлен новый класс регуляторных интерфероноподобных белков-лимитинов, которые на 30 % гомологичны интерферонам, связываются с их рецепторами и стимулируют активность НК-клеток [22]. Альтернативным отрицательным активатором для естественных киллеров является IL-10, который рассматривается в последние годы как физиологический антагонист IL-12. IL-10, ингибирует продукцию IFN- $\gamma$  как НК, так и Т-лимфоцитами (Тх1), индуцированную любыми цитокинами или бактериальными продуктами [30].

Уничтожение инфицированных клеток естественными киллерами обеспечивается прежде всего за счет активации апоптоза. Быстрый механизм гибели клеток-мишеней (в течение 4–6 часов) осуществляется в результате активации внутриклеточных протеаз (каспаз) под действием гранзимов киллерных клеток [8, 26, 27]. Более медленный механизм апоптоза протекает в течение 18–24 часов и опосредован TNF [8, 28]. ВПГ эффективно модулируют апоптоз клеток — ингибируют активацию каспаз белками-гомологами с антиапоптозными свойствами (vBcl-2) [28, 29]. Сами НК-клетки, несмотря на активацию цитолитических ферментов, в процессе лизиса клетки-мишени не страдают и способны выполнять эту функцию неоднократно. Это в значительной мере обеспечивается экспрессией на поверхности НК-клеток  $\alpha$ -цепи CD8, которая представляет собой мембранный гликопротеин с ферментативной активностью, регулирующий концентрацию цитоплазматического Ca<sup>2+</sup>. Активация CD8  $\alpha$ -цепей в процессе выполнения НК-клетками своей функции обеспечивает приток в клетку экзогенного кальция, что защищает CD8 $\alpha^+$  НК-клетки от лизиса.

Важную роль в обеспечении устойчивости организма к герпесвирусной инфекции играют **макрофаги** [8, 10, 11]. Выявлено, что новорожденные мыши с дефектами макрофагов высокочувствительны к вирусу герпеса I типа вследствие неспособности предотвратить репликацию вируса. Взрослые животные с низким количеством макрофагов также более восприимчивы к герпесвирусным инфекциям [23]. Один из механизмов противовирусной резистентности макрофагов — наличие внутриклеточных факторов вирулоцидности, что не позволяет вирусам реплицироваться в них. При этом более высокой резистентностью и вирулоцидной активностью обладают макрофаги, активированные  $\gamma$ -IFN [29, 31, 33, 34].

#### **Механизмы адаптивного иммунитета**

Адаптивный специфический противовирусный иммунитет реализуется через формирование **вируспецифических Т-лимфоцитов** и синтез противовирусных антител. При этом исключительную роль в обеспечении специфичности играют молекулы МНС I и II классов, основной функцией которых является селекция протективных пептидов антигенов вирусов из множества образующихся в клетке. Это и является биологической основой формирования адаптивного вирусспецифического иммунитета [8]. Сбалансированность в образовании вирусспецифических антител и эффекторных Т-лимфоцитов разной специфичности поддерживается количественным содержанием и активностью двух регуляторных субпопуляций  $CD4^+$  Т-клеток — Th1 и Th2 типа, продукцией ими соответствующего спектра цитокинов — IL-2 и IFN- $\gamma$  или IL-4, IL-5 и IL-10 [34].

Вируспецифические цитотоксические  $CD8^+$  Т-лимфоциты появляются на 1–2-й неделе (7–10 день) после первичного инфицирования, и их количество достигает пика на 3–6-й неделе. После завершения клинического проявления инфекции в течение 3–6 недель их содержание довольно быстро снижается до неопределимого уровня. Максимальное количество вирусспецифических цитотоксических  $CD8^+$  Т-лимфоцитов на пике ответа достигает 20 % от циркулирующих в крови, однако время их жизни составляет примерно 5–6 дней. Выжившую популяцию  $CD8^+$  Т-клеток, коммитированных антигеном, рассматривают как  $CD8^+$  Т-клетки памяти, поскольку при ответе на рецидив они вновь быстро пролиферируют. В противоположность цитотоксическим лимфоцитам, которые трудно выявить после завершения инфекции, Т-клетки памяти, вероятно, персистируют в организме на протяжении жизни [6, 8, 12, 35].

**Гуморальный специфический иммунный ответ** при вирусной инфекции развивается преимущественно на поверхностные (струк-

турные) и некоторые внутренние (неструктурные) белки герпесвирусов. Инфицирующая доза вируса, преимущественный путь внедрения и, соответственно, поступления в иммунную систему вирусных антигенов оказывают существенное влияние на кинетику и спектр индуцируемых антител [8, 36]. Нейтрализующая активность сывороток в отношении герпесвирусов обычно ассоциируется с IgG. Даже минимальные титры вируснейтрализующих антител могут препятствовать развитию виремии, контролировать ее уровень и, соответственно, предотвращать генерализацию. Полная ингибция репродукции вирусов в слизистых оболочках наблюдается при высоких титрах сывороточных антител, недостаточный уровень которых и замедленная продукция являются факторами, предрасполагающими к генерализации инфекции, проникновению вирусов во внутренние органы, выделению их во внешнюю среду. Протективную активность противовирусных антител связывают преимущественно с их нейтрализующей активностью в отношении вирионов, находящихся в жидкой фазе (внеклеточно). Они агглютинируют вирусные частицы, вызывают конформационные изменения поверхностных белков вириона, препятствуют их взаимодействию с рецепторами клеток, что, в свою очередь, сопровождается значительным уменьшением количества вновь инфицированных клеток в организме [36]. Несмотря на важную роль специфических противовирусных антител в защите макроорганизма, в ряде работ показано отсутствие прямой взаимосвязи между титром антител и клиническим манифестированием герпесвирусной инфекции [4]. Это может быть связано со способностью ВПГ синтезировать специальные белки, ингибирующие гуморальный иммунный ответ на уровне рецепторов комплемента (С3в) и иммуноглобулинов (Fc) даже при высоком титре специфических антител, что продемонстрировано при тяжелых формах герпетической инфекции [37]. Описана также способность ВПГ перемещаться из инфицированной клетки в интактную по межклеточным мостикам, избегая при этом непосредственного контакта с антителами [1, 2, 36, 38]. Кроме этого геном некоторых ВПГ кодирует Fc рецепторы, связывающие молекулы антител. Низкая эффективность вируснейтрализующих специфических антител в противовирусной защите может быть связана и с мутацией эпитопа, распознаваемого специфическими антителами [39]. В связи с вышесказанным, в настоящее время использование значений титра противовирусных антител для мониторинга герпесвирусной инфекции затруднительно. Зависимости титров антител от тяжести течения рецидивирующей герпетической инфекции в большинстве исследований не отмечено [40, 41].

### **Механизмы рецидивирования ВПГ-инфекции и роль иммунологического обследования**

Развитие рецидивов герпесвирусной инфекции в настоящее время объясняют двумя альтернативными гипотезами [1, 38, 43, 44]. Согласно статической гипотезе латентное состояние вируса предполагает его существование в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии в паравертебральном ганглии. Под влиянием «пускового фактора» на фоне нарушений биохимического и иммунологического равновесия вирус активируется, перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки и репродуцируется в зоне иннервации инфицированным ганглием [1, 2, 7, 43]. Динамическая теория предполагает, что вирус находится в состоянии не абсолютной латенции, а воспроизводится каждые несколько дней небольшими сериями. Затем из ганглия перемещается к эпителию, где образуются микрофокусы инфекции, которые либо блокируются, либо нет в зависимости от состояния иммунитета, и носитель переживает инapparантные, abortивные или клинические рецидивы [1, 36].

Обе гипотезы обращают внимание на две группы факторов, обуславливающих развитие рецидивов: повышение активности ВПГ и снижение эффективности иммунитета. К первой группе факторов относят магнитуду латентной инфекции: чем выше концентрация ДНК ВПГ в ганглии, тем чаще наблюдаются рецидивы. Реактивация ВПГ может быть вызвана изменениями внутренней среды в инфицированных ганглиях, например, при воспалении или анестезии участка тела, иннервируемого данным нервным узлом или патологией самого узла [1].

Одним из основных факторов, обеспечивающих контроль за реактивацией вируса герпеса и развитием рецидива инфекции, является состояние систем защиты макроорганизма [2, 11, 32]. Механизмы установления латенции и реактивации вируса изучены недостаточно хорошо. По этому поводу существует ряд различных точек зрения. Во-первых, считается, что количество вирионов, достигающих нервных ганглиев, ограничено и не является достаточным для манифестации инфекционного процесса [1, 33]. Кроме этого, по пути к клеткам нервного ганглия происходит частичная утрата внешней оболочки вируса, несущей белки Vmw65, которые необходимы для инициации синтеза  $\alpha$ -генов ВПГ [1, 43]. Еще один механизм латенции вирусов в нейральных ганглиях сопряжен с отсутствием некоторых клеточных ферментов в нейронах (в частности, транскриптазы), необходимой для репликации ВПГ [1, 43].

Кроме описанных выше механизмов избегания специфических противовирусных анти-

тел существует еще ряд факторов, способствующих ускользанию ВПГ от иммунной защиты организма. Персистенция ВПГ в организме происходит в виде нуклеиновых кислот, не имеющих антигенных свойств, при этом уровень ДНК вируса контролируется только ДНК-азой крови [1, 35]. Еще одним из способов ускользания ВПГ от иммунных реакций макроорганизма является сходство антигенов герпесвирусов с антигеном цитокератина, с рецепторами ацетилхолина и т. д., что обеспечивает естественную толерантность иммунной системы к данному вирусу [1, 8]. Дополнительно может происходить уклонение герпесвирусов от распознавания компонентами гуморального иммунитета за счет изменения иммунодоминантных эпитопов [1, 35]. Структурные особенности вируса простого герпеса также вносят значительный вклад в противодействие защитным силам макроорганизма. В структуре суперкапсида ВПГ идентифицировано 30 гликопротеидов и лишь при взаимодействии с 7 из них (гликопротеиды D, C, D, E, F, G, X) иммунная система распознает вирус и вырабатывает к нему антитела [1]. Описана способность герпесвирусов синтезировать гомологи цитокинов человека — vIL-6 и vIL-17, что также является фактором ускользания от иммунного надзора. Гомологи цитокинов способны усиливать интенсивность пролиферации инфицированных клеток, повышают хемотаксис клеток воспаления в очаге инфекции. Снижение экспрессии молекул МНС I и II класса, модуляция скорости нарезания пептидов при процессинге белков в эндосомах и процесса транспортировки — еще один из важных механизмов воздействия герпесвирусов, уменьшающих эффективность иммунного ответа [1]. В исследованиях последних лет показана возможность ВПГ блокировать апоптоз клетки. Отмечено, что, по крайней мере, три вирусных белка — US53, gJ и gD препятствуют апоптозу, запрограммированному на случай повреждения клеточных компонентов вирусами, что способствует развитию инфекции [28].

С повышением активности ВПГ напрямую связано снижение эффективности иммунитета. Продемонстрирована способность вируса противодействовать (или непосредственно угнетать) защитным механизмам, а также блокировать механизмы элиминации собственных белков клеток макроорганизма. В норме клетка должна обеспечивать санитарную деградацию собственных белков, при этом продукты деградации и также вирусные белки переносятся на эндоплазматический ретикулум при помощи транспортных белков для дальнейшего выведения их за пределы клетки. ВПГ производит специальный белок ICP47, который связы-

вается с транспортными клеточными белками и блокирует их активность [46].

Учитывая важнейшую роль иммунной системы макроорганизма в сдерживании репликации ВПГ, актуален вопрос о необходимости иммунологического обследования пациентов с рецидивирующим течением инфекции и возможности разработки на этой основе подходов к вторичной иммунопрофилактике.

Современное иммунологическое обследование (иммунограмма) включает комплекс показателей клеточного, гуморального иммунитета и врожденных факторов защиты, состоящий из следующих основных параметров: количественный состав популяций и субпопуляций лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD16/56^+$ ,  $CD19^+$ -клетки), содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgG, IgA, IgM) и циркулирующих иммунных комплексов; функциональная активность нейтрофилов (фагоцитоз, супероксид-продуцирующая активность).

Вопросам оценки иммунного статуса при герпетической инфекции посвящено большое количество работ, однако анализ данных значительно затруднен из-за разнонаправленности изменений иммунологических параметров, которая может быть связана с различиями в технологии выполнения иммунограмм, а также с клиническими особенностями заболевания (ремиссия или обострение, частота рецидивирования, наличие сопутствующей патологии и др.). Иммунологическое обследование таких пациентов выполняется часто при обострении процесса, когда изменения в иммунограмме могут быть следствием компенсаторно-адаптационной реакции организма и затрудняют выявление дефектов иммунной системы [2, 11, 27].

Имеются данные как о снижении общего количества Т- и В-лимфоцитов,  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, соотношения иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов и NK-клеток, так и об их повышении [11, 28, 34, 43]. Ряд авторов отмечает отсутствие выраженных изменений со стороны относительного количества Т-клеток при различных формах заболевания (остром, хроническом герпесе и персистировании вируса), но снижение их абсолютного числа [18]. Данные различных исследователей о содержании NK-клеток при герпетической инфекции также противоречивы. По данным одних ученых, при хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции в период клинической ремиссии отмечается снижение количества  $CD3^+CD16/56^+$ -лимфоцитов [11, 22], тогда как другие, наоборот, наблюдали увеличение количества данных клеток [28]. В то же время показано, что при вторичной иммунологической недостаточности с селективным или

преимущественным дефектом NK-клеток даже при нормальном уровне специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены вируса герпеса, нередко развивается диссеминированная форма герпетической инфекции [11]. Вышеуказанное заставляет предполагать возможность функциональной неполноценности NK-клеток у пациентов с РГИ даже при нормальном количестве клеток с маркерами естественных киллеров в циркуляции [11, 22]. При ВПГ-инфекции показано повышение количества В-лимфоцитов [1, 15]. Однако, по результатам других исследователей, повышение количества  $CD19^+$ -клеток наблюдалось лишь при обострении ХРГИ, тогда как для ремиссии заболевания характерно снижение значений данного параметра [28].

Анализ собственных и литературных данных позволяет утверждать, что общепринятые показатели иммунограммы не ассоциированы с особенностями клинического течения герпесвирусной инфекции и в связи с недостаточной информативностью могут быть рекомендованы лишь на первом этапе обследования для исключения первичного иммунодефицита [48]. В то же время современные возможности иммунологического тестирования заставляют рассматривать другие потенциальные маркеры для включения в иммунограмму. Значительный интерес исследователей вызывает определение в крови пациентов так называемых «малых» субпопуляций лимфоцитов ( $CD3^+CD4^+CD25^+$ ,  $CD3^+CD16/56^+$  и  $CD3^+HLA-DR^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^-$ ), что связано с доказательством их участия в обеспечении полноценного иммунного ответа при различных заболеваниях инфекционной природы [44, 45]. Показано, что у пациентов с РГИ в стадии ремиссии заболевания абсолютное и относительное количество клеток вышеуказанных субпопуляций увеличено относительно здоровых лиц [48]. В ремиссию процесса при РГИ количество  $CD3^+HLA-DR^-$ - и  $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов снижается, однако не достигает значений нормы, а NKT-лимфоцитов остается высоким. Значение этих показателей взаимосвязано с длительностью процесса и частотой рецидивирования, что позволяет рассматривать их как перспективные для контроля за течением заболевания и эффективностью иммуномодулирующей терапии [48]. Однако для применения их в рутинной практике требуются дополнительные исследования.

Учитывая важную роль нейтрофилов в обеспечении безрецидивного течения герпесвирусной инфекции, в качестве перспективных маркеров иммунологического обследования рассматриваются такие функциональные тесты как продукция клетками NO, способность к образованию нейтрофильных ловушек, апоптоз и др. [50].

Ряд исследователей рекомендует для планирования иммунопрофилактики герпесвирусной инфекции исследовать цитокиновый статус, прежде всего продукцию ИЛ-6, ИЛ-4, интерферонов [7]. Однако неоднозначность результатов исследований, трудоемкость анализа и высокая стоимость тест-систем для определения цитокинов не позволяют пока внедрить данный подход в рутинную практику.

### Заключение

Таким образом, ответ организма на герпесвирусную инфекцию протекает с участием многочисленных факторов врожденного и приобретенного иммунитета, несостоятельность которых, особенно при условии высокой активности ВПГ, приводит к формированию рецидивирующего течения инфекции. Отсутствие четкой связи между напряженностью специфического иммунитета (титр противовирусных антител, количество вирусспецифических Т-лимфоцитов) и клиническими проявлениями заболевания делает актуальным оценку иммунного статуса организма как отражения его компенсаторно-адаптационных возможностей. Исследование особенностей иммунореактивности на различных этапах развития процесса может стать основой для понимания механизмов рецидивирования и разработки подходов к мониторингу заболевания, эффективных методов и схем иммунокоррекции.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Исаков, В. А. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. — СПб., 2006. — С. 6–32.
2. Дидковский, Н. А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малащенко // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.
3. Шульженко, А. Е. Современные подходы к диагностике и лечению герпес-вирусных инфекций / А. Е. Шульженко, И. Н. Зуйкова // Лечащий врач. — 2007. — № 5. — С. 52–55.
4. An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis / L. Corey [et al.] // Herpes. — 2007. — № 14. — P. 11–20.
5. Corey, L. Genital herpes and public health: addressing a global problem / L. Corey, H. N. Handsfield // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 791–794.
6. Reevaluating the CD8 T cell response to HSV-1: Involvement of CD8 T cells reactive to subdominant epitopes / V. S. Sheridan [et al.] // J. Virol. — 2008. — Vol. 181. — P. 969–975.
7. Романива, О. А. Особенности продукции интерферона- $\gamma$  и интерлейкина-10 в период клинической ремиссии герпесвирусной инфекции / О. А. Романива, И. А. Новикова // Медицинская панорама. — 2012. — № 7 (133). — С. 47–50.
8. Титов, Л. П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л. П. Титов, И. А. Карпов // Медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 4–14.
9. Alkarni, A. Viral mechanisms of immune evasion / A. Alkarni, U. H. Koszinowski // Immunology Today. — 2000. — Vol. 21, № 9. — P. 447–455.
10. Bellner, L. A proinflammatory peptide from herpes simplex virus type 2 glycoprotein G affects neutrophil, monocyte, and NK cell functions / L. Bellner, F. Thoren, E. Nygren // J. Immun. — 2005. — Vol. 174. — P. 2235–2241.
11. Cunningham, A. L. The holy grail: immune control of human herpes simplex virus infection and disease / A. L. Cunningham, Z. Mikloska // Herpes. — 2001. — Vol. 81. — P. 6–10.
12. Long term persistence of herpes simplex virus-specific CD8<sup>+</sup> CTL in persons with frequently recurring genital herpes / C. M. Posavad [et al.] // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165, № 2. — P. 1146–1152.
13. Sainz, B. J. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 / B. J. Sainz, W. P. Halford // J. Virol. — 2002. — Vol. 76. — P. 11541–11550.
14. Malmgaard, L. Interferon  $\gamma$ , interleukin (IL)-12 and IL-18 coordinately induce production of IFN- $\gamma$  during infection with herpes simplex virus type 2 / L. Malmgaard, S. R. Paludan // J. Gen. Virol. 2003. — Vol. 84. — P. 2497–2500.
15. Gessani, S. IFN- $\gamma$  expression in macrophages and its possible biological significance / S. Gessani, F. Belardelli // Cytokine Growth Fact Rev. — 1998. — Vol. 9. — P. 117–123.
16. Salazar-Mather, T. P. Cytokine and chemokine networks: pathways to antiviral defense / T. P. Salazar-Mather, K. L. Hokeness // Curr Top Microbiol Immun. — 2006. — Vol. 303. — P. 29–46.
17. Campbell, J. J. Unique subpopulations of CD56<sup>+</sup> NK and NKT peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire / J. J. Campbell, S. Qin, D. Unutmaz // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166. — P. 6477–6489.
18. Parr, M. B. The role of gamma interferon in immune resistance to vaginal infection by herpes simplex virus type 2 in mice / M. B. Parr, E. L. Parr // Virology. — 1999. — Vol. 258, № 2. — P. 282–294.
19. Pestka, S. Interferons, interferon-like cytokines and their receptors / S. Pestka, C. D. Krause, M. R. Walter // Immunol. Rev. — 2004. — Vol. 202. — P. 2896–2920.
20. Fields, M. Tumor necrosis factor alpha and macrophages in the brain of herpes simplex virus type 1-infected BALB/c mice / M. Fields, M. Zheng, M. Zhang // J. Neurovirol. — 2006. — Vol. 12, № 6. — P. 443–455.
21. Paludan, S. R. Virus-cell interactions regulating induction of tumor necrosis factor alpha production in macrophages infected with herpes simplex virus / S. R. Paludan, S. C. Mogensen // J. Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 10170–10178.
22. IFN- $\gamma$  production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge / D. M. Frucht [et al.] // Trends Immunol. — 2001. — Vol. 22, № 5. — P. 556–560.
23. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF- $\kappa$ B and IRF-3 / J. J. Melchjorsen [et al.] // Gen. Virol. — 2006. — Vol. 87. — P. 1099–1108.
24. Симбирцев, А. С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. — 2005. — № 6. — С. 368–377.
25. Boehme, K. W. Innate sensing of viruses by toll-like receptors / K. W. Boehme, T. Compton // J. Virol. — 2004. — Vol. 7, № 8. — P. 7867–7873.
26. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443 с.
27. Down-regulation of the invariant Valpha14 antigen receptor in NKT cells upon activation / M. Harada [et al.] // Int. Immunol. — 2004. — Vol. 16, № 2. — P. 241–247.
28. Carol, E. Neutrophil apoptosis during viral infections / E. Carol, D. Peter // The Open Virology Journal. — 2009. — № 3. — P. 52–59.
29. Nathanson, N. Viral Pathogenesis and Immunity / N. Nathanson // Lippincott Williams & Wilkins. — 2002. — P. 220.
30. Новикова, И. А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И. А. Новикова. — Минск: Тесей, 2011. — 392 с.
31. Strauss, J. H. Viruses and human disease / J. H. Strauss, E. G. Strauss // Acad Press. San Diego. — 2002. — 383 p.
32. Puddu, P. IL-2 induces expression and secretion of IFN- $\gamma$  in murine peritoneal macrophages / P. Puddu, M. Carollo, I. Pietraforte // J. Leukoc Biol. — 2005. — Vol. 78, № 3. — P. 686–695.
33. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция / В. Ф. Лавров [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2006. — № 3. — С. 4–9.
34. Nestle, F. O. Dendritic cells: on the move from bench to bedside / F. O. Nestle, J. Banchereau, D. Hart // Nature Medicine. — 2001. — Vol. 7, № 7. — P. 761–765.
35. Duerst, R. J. Innate immunity to Herpes simplex virus type 2 / R. J. Duerst, L. A. Morrison // Viral Immunology. — 2003. — Vol. 16, № 4. — P. 475–490.
36. Rouse, B. T. Immunity to herpes simplex virus: a hypothesis / B. T. Rouse, M. Gierynska // Herpes. — 2001. — Vol. 8, № 1. — P. 2–5.
37. Sallie, R. Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation / R. Sallie // Virology Journal. — 2005. — Vol. 2, № 10. — P. 1186–1200.
38. Roizman, B. The family Herpesviridae: A brief introduction / B. Roizman, P. E. Pellett // In Fields Virology. — 2001. — № 6 — P. 2381–2397.

39. Malkin J. E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries / J. E. Malkin // *Herpes*. — 2004. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 2A–23A.
40. Morfin, F. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs / F. Morfin, D. Thouvenot // *J. Clin. Virol.* — 2003. — Vol. 2. — P. 29–37.
41. Once daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes / L. Corey [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 350. — P. 11–20.
42. Hjalmarsson, A. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality / A. Hjalmarsson, P. Blomqvist, B. Skoldenberg // *Clin Infect Dis*. — 2007. — Vol. 45, № 7. — P. 875–880.
43. Guidotti, L. G. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response / L. G. Guidotti, F. V. Chisari // *Annu. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 19, № 4. — P. 65–91.
44. Nash, A. A. T cells and the regulation of Herpes simplex virus latency and reactivation // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 191, № 9. — P. 1455–1458.
45. Tetrault, I. Recent advances in management of genital herpes / I. Tetrault, G. Boivin // *Can Fam Physician*. — 2000. — Vol. 46. — P. 1622–1629.
46. Everett, R. D. ICPO, a regulator of herpes simplex virus during lytic and latent infection / R. D. Everett // *Bioessays*. — 2000. — Vol. 22, № 7. — P. 761–770.
47. Emmert, D. H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections / D. H. Emmert // *Am-Fam Physician*. — 2000. — Vol. 61, № 6. — P. 1697–1708.
48. Новикова, И. А. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // *Медицинская иммунология*. — 2010. — Т. 4–5. — С. 330–336.
49. Злотникова, М. В. Функциональная активность нейтрофилов и перекисное окисление липидов при тяжелой форме герпетической инфекции / М. В. Злотникова, И. А. Новикова // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 1. — С. 70–76.
50. Гусакова, Н. В. Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции / Н. В. Гусакова, И. А. Новикова // *Медицинская иммунология*. — 2013. — № 2. — С. 169–177.

Поступила 20.11.2013

УДК 616.1 - 073.97: 612.172.4

## ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)

Т. В. Алейникова, И. И. Мистюкевич

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** провести обзор литературы по актуальной теме.

**Материалы исследования.** Публикации, содержащие актуальную информацию о методе Холтеровского мониторинга, диагностических и прогностических возможностях, областях применения.

**Обсуждение.** В статье дана оценка современным диагностическим и прогностическим возможностям метода Холтеровского мониторинга, таким как анализ вариабельности и турбулентности сердечного ритма, альтернации зубца Т, поздних потенциалов желудочков.

**Заключение.** Благодаря новым методам съемки, регистрации, анализа и новым алгоритмам диагностирования кривой электрокардиограммы, огромный технический прогресс позволил расширить диагностические методы динамического мониторинга. От базисной диагностики аритмий мы пришли к диагностике ишемии миокарда путем анализа изменений сегмента ST, далее — к диагностике вегетативного дисбаланса с помощью вариабельности интервала RR или турбулентности сердечного ритма. В результате новых технологических возможностей происходит значительное расширение клинического применения Холтеровского мониторинга. Оцениваемые по данному методу электрокардиографические параметры играют роль независимого предиктора смертности и степени прогрессирования хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти. Наряду с кардиологией, показания для амбулаторного мониторинга электрокардиограммы распространились также на область метаболических, неврологических заболеваний, вплоть до спортивной медицины.

**Ключевые слова:** Холтеровское мониторирование, электрокардиограмма, альтернация зубца Т, поздние потенциалы желудочков, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма.

## PROSPECTS OF HOLTER MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF HEART AND VASCULAR DISEASES (literature review)

T. V. Aleynikova, I. I. Mistiukevich

Gomel State Medical University

**Aim of research:** to review publications on the topical issue.

**Materials.** The publications containing topical information about the method of Holter monitoring, its diagnostic and predictive prospects, fields of application.

**Discussion.** The article provides assessment of modern diagnostic and predictive potential of Holter monitoring, such as the analysis of heart rate variability and heart rate turbulence, T wave alternans, late ventricular potentials.

**Conclusion.** New methods of recording, registration, analysis and new algorithms of diagnosing of an electrocardiogram curve, as well as huge technical progress made it possible to expand the diagnostic methods of dynamic monitoring. Taking arrhythmia diagnosis as a base, we diagnosed myocardium ischemia analyzing the changes of ST segment, and later vegetative imbalance by means of RR interval variability or heart rhythm turbulence. New technological potential bring considerable expansion of the clinical application of Holter monitoring. The electrocardiographic parameters assessed by this method play the role of an independent predictor for mortality and severity extent of chronic heart insufficiency and sudden death. Along with cardiology, indications for out-patient monitoring of an electrocardiogram are also used for metabolic, neurological diseases and even sports medicine.

**Key words:** Holter monitoring, electrocardiogram, T wave alternans, late ventricular potentials, heart rate variability, heart rate turbulence.