

## АСПЕКТЫ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

**С. Карпищенко**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Катинас**, кандидат медицинских наук, доцент,  
**Л. Кучерова**, кандидат медицинских наук  
 Санкт-Петербургский государственный  
 медицинский университет им. акад. И.П. Павлова  
**E-mail:** elena\_katinas@mail.ru

*Рассматриваются механизмы вирусной персистенции и ее роль в этиологии заболеваний ЛОР-органов. Приведены данные литературы о механизмах вирусного канцерогенеза при пролиферативных заболеваниях ЛОР-органов, а также результаты собственных исследований. Представлены и обобщены современные методы лечения персистирующей вирусной инфекции при ЛОР-патологии.*

**Ключевые слова:** вирусная персистенция, респираторный папилломатоз, предрак, герпесвирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека, интерферон.

Существует мнение, в частности [21], что вирусы, персистирующие в организме после первичной инфекции длительное время, а часто — всю жизнь (вирусы гепатита В и С, герпесвирусы, папилломавирусы), вступили в «золотую пору» своего существования, имея в настоящем (и будут иметь в будущем) перспективное клиническое значение. Представление о том, что встреча организма человека с инфекционным агентом всегда заканчивается развитием болезни, а исход заболевания — выздоровлением или летальным исходом, было развенчано в начале XX века. Тогда, в 1921 г. в Париже было опубликовано первое сообщение об обнаружении вируса герпеса в слюне. В те времена такие сообщения рассматривались как казуистические случаи. В середине 50-х годов в вирусологии произошли значительные изменения, связанные с увеличением интереса к латентным, медленным и хроническим инфекциям. Вирусная стерильность организма была поставлена под сомнение.

Сегодня общепринято мнение, что наиболее распространенной формой взаимодействия организма и вируса является персистенция, особенно ее латентная форма (табл. 1).

Любая форма вирусной инфекции сопровождается выделением вируса во внешнюю среду, что приводит к неконтрольному расширению круга зараженных лиц. Особенность латентных инфекций заключается в умеренных проявлениях процесса воспаления и преобладании первично-дегенеративных изменений, обусловленных иммунологической депрессией. Следовательно, нормы клинических проявлений инфекционного процесса могут сильно различаться.

Тот или иной тип течения вирусной инфекции зависит не только от самого вируса, но также от состояния и реакции противовирусной защиты организма. Современный уровень знаний позволяет говорить о том, что существуют как минимум 6 основных неспецифических и специфических механизмов противовирусной защиты (см. рисунок):

### Неспецифические механизмы:

- мукозальный иммунитет (тканевая местная иммунная подсистема слизистых оболочек и кожи), в том числе цитокины, секретируемые эпителиальными клетками различных слизистых;
- система интерферона (ИФН);
- система натуральных киллерных клеток;
- базовая воспалительная реакция;

### Специфические механизмы:

- Т-лимфоцитзависимые эффекторные механизмы иммунитета — цитотоксические CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты;
- антителозависимые эффекторные механизмы иммунитета — иммуноглобулины (Ig): sIgA, IgM и нейтрализующие антитела класса IgG.

Однако иммунный ответ на вирус влечет за собой не только защитный, но и повреждающий эффект: повреждение иммунокомпетентных клеток обуславливает длительную латентную персистенцию инфекционного агента [7].

Биологическая выгода персистенции очевидна для патогена, поэтому многие вирусы, способные формировать латентную персистенцию, наиболее распространены на планете. Таким образом, продолжительность вирусной персистенции может быть различной и результат ее предвидеть нелегко.

Персистирующие вирусные инфекции в практике оториноларинголога в первую очередь представляют интерес вследствие своего высокого онкогенного потенциала.

Многие вирусы способны вызывать трансформацию клеток *in vitro* и индуцировать опухоли *in vivo*. В составе этих вирусов идентифицированы либо специальные гены (онкогены), продукты которых непосредственно контролируют трансформированный фенотип зараженных клеток, либо гены, продукты которых индуцируют экспрессию других генов, участвующих в контроле пролиферации клеток. Оба типа вирусов представляют собой прекрасную модель для изучения изменений в биологическом поведении клеток в результате взаимодействия различных типов генов. Вирусный канцерогенез имеет ряд существенных особенностей, связанных с привнесением в клетку собственной генетической информации. В случае онкогенных ретровирусов можно утверждать, что они выступают в качестве агентов, активирующих клеточные протоонкогены (слабоонкогенные вирусы), либо несут трансформирующие последовательности, ведущие свое происхождение от тех же клеточных протоонкогенов. Причем имеющиеся мутационные различия в кодирующей последовательности вирусного онкогена и клеточного протоонкогена играют существенную роль в повышении его трансформирующей активности [18].

Характерной особенностью опухолевых заболеваний, ассоциированных с вирусами, является длительный латентный

Таблица 1  
Классификация форм вирусных инфекций (по [77])

Клиническая картина	Время пребывания вируса в организме	
	непродолжительное	продолжительное (персистенция)
Без симптомов (внешне здоровый организм)	Инаппарантная инфекция	Латентная инфекция
С развитием симптомов заболевания	Острая инфекция	Хроническая инфекция Медленная инфекция

период – от момента инфекции до проявлений заболевания проходит от 10 до 40 лет.

Хотя вирусы, обладающие онкогенным потенциалом, были выделены у многих животных и птиц, человек представлял в этом плане исключение довольно длительное время, так как многочисленные попытки выделить вирус при различных опухолях человека заканчивались безрезультатно. Определенный прорыв наметился в начале 80-х годов XX века, когда были выделены как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы, которые по многим критериям можно было охарактеризовать как этиологический фактор данного опухолевого процесса [29].

К настоящему времени известно несколько вирусов, которые ответственны за возникновение около 15% всех опухолей человека. К их числу следует отнести вирусы прямого действия – вирусы папиллом, которые содержат собственные трансформирующие гены, 2 типа ДНК-содержащих вирусов – вирус гепатита В, ассоциированный с опухолями печени, и 2 герпесвируса – Эпштейна–Барр (ВЭБ), ассоциированные с раком носоглотки и лимфомой Беркитта, и вирус герпеса 8-го типа, связанный с саркомой Капоши. Известно также, что Т-лимфотропный вирус человека (HTLV) индуцирует Т-клеточный лейкоз у взрослых, а вирус иммунодефицита человека – ВИЧ (HIV, вирус СПИДа) вызывает саркому Капоши (рак эпителиальных клеток кровеносных сосудов).

Механизм опухолевой конверсии под действием вирусов специфичен для каждого типа вируса, но, как правило, он связан с нарушением функций клеточных генов, участвующих в процессах деления и пролиферации клеток.

**Вирус папилломы человека (ВПЧ, HPV)** относится к семейству паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с 2-цепочечной ДНК [3]. ВПЧ обладает эпителиотропностью и обнаруживается в коже, а также в слизистой оболочке рта, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке, половых органах. Семейство включает более 75 типов и 120 изолятов.

Рецидивирование папиллом связывают с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ДНК вируса в неизмененном эпителии [10]. Таким образом, формируется носительство ВПЧ в клетках эпителия; манифестация и есте-

ственное течение заболевания определяются взаимодействием инфицированного организма и вируса.

Онкогенный потенциал ВПЧ в отношении опухолей ЛОР-органов проявляется как в клинических наблюдениях малигнизации респираторных папиллом [23, 25], так и в частом обнаружении ДНК ВПЧ в плоскоклеточных карциномах головы и шеи различных локализаций без предшествующего заболевания папилломатозом [26]. Частота озлокачивания респираторных папиллом по данным разных авторов составляет 2–3% [19]. Папилломавирусы 16, 18, 31, 33 и 45-го типов часто ассоциированы с инвазивной карциномой ротовой полости, орофарингеальной области, глотки и носоглотки, 10% – носоглотки [22]. Типирование вируса в клетках карциномы гортани показало присутствие генетической информации HPV 6/11, 16/18 и 31/33 соответственно в 8, 40 и 30% случаев. Авторы сходятся во мнении, что ВПЧ является этиологическим фактором малигнизации слизистой оболочки гортани.

Доказана разная онкогенность типов вирусов, т.е. они приводят к развитию рака с разной вероятностью. Установлено, что онкогенные свойства ВПЧ связаны с их способностью интегрировать свою ДНК в геном клеток человека, причем встраивание в геном происходит не случайно. Как правило, этот процесс приурочен к участкам генома, регулирующим процессы дифференцировки клеток и прохождения ими клеточного цикла, в связи с чем выделены ВПЧ низкоонкогенные – 6, 11, 42, 43, 44-й типы и ВПЧ высокой степени онкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68-й типы.

О репликации ВПЧ и об индуцируемой им трансформации клеток известно очень мало. В литературе имеются сведения о том, что внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия слизистых оболочек (базальный слой), трансформированные базальные клетки эпителия начинают делиться, в результате чего образуется папиллома. В этих пролиферирующих клетках вирусные частицы не образуются либо их количество небольшое. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия (поверхностных эпителиоцитах слизистой оболочки) [24].

Интеграция ДНК ВПЧ неспецифична, происходит в различные участки генома, часто в участки повышенной хрупкости хромосом. Длительное время интеграция вирусной ДНК рассматривалась как необходимое условие прогрессии папиллом в рак. Однако эписомальная вирусная ДНК часто (до 40%) выявляется в очаге, возникшем при малигнизации папиллом (генитальных и респираторных) [1]. Возможно смешанное присутствие в опухоли молчащей интегрированной вирусной ДНК и активно транскрибируемой эписомальной вирусной ДНК [10]. В настоящее время механизм интеграции и ее значение активно изучаются.

Трансформирующие свойства ВПЧ обеспечиваются функционированием генов E5, E6 и E7 [10, 15]. Продукт гена E5 важен на ранних стадиях инфекции, он стимулирует



Механизмы противовирусного иммунитета (по [6])

клеточный рост, формируя комплексы с рецепторами эпидермального фактора роста и колониестимулирующего фактора CSF-1. Белок E6 взаимодействует с белком p53, вызывая деградацию по убиквитинзависимому пути. Это приводит к предотвращению апоптоза и нарушению защитных регуляторных механизмов, обеспечивающих репарацию ДНК, что способствует дестабилизации генома. Кроме того, белок E6 подавляет выработку ИФН, активирует теломеразу и предотвращает деградацию тирозинкиназ семейства SRC, таким образом усиливая пролиферацию [17].

В пролиферирующих ВПЧ-инфицированных клетках существует механизм защиты от малигнизации путем подавления функций вирусных онкобелков за счет ингибиторов циклинзависимых киназ, в первую очередь p16INK4A. Однако, несмотря на высокий уровень p16INK4A, этот белок остается функционально неактивным, так как E7 также активирует циклины A и E, стимулирующие вход в S-фазу клеточного цикла. Кроме того, E7 блокирует функции ингибиторов циклинзависимых киназ p21WAF1/CIP1 и p27KIP1. E7 также способствует дестабилизации хромосом и усиливает мутагенное действие химических канцерогенов [17].

Диагностика ВПЧ-инфекции включает гистологическое исследование измененного эпителия и обнаружение в биоптатах ДНК ВПЧ. Причем ДНК ВПЧ нередко обнаруживается как в неизменной слизистой полости носа, глотки, гортани, так и при различных неопухолевых заболеваниях данной области, а именно – в ткани папиллом, фибром и ангиофибром, полипов, аденоидных вегетаций, пахидермий [27].

Заболевания, связанные с **герпесвирусами** человека (ВГЧ) приобретают все большее актуальность и значение в инфекционной патологии, что определяется не только широким распространением ВГЧ-инфекции, но и многообразием ее клинических проявлений (табл. 2). ВГЧ-инфекция входит в число наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Ее частота в нашей стране составляет более 30%, что соответствует уровню заболеваемости в развивающихся странах [13]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о роли некоторых герпесвирусов (ВГЧ 6 и 8-го типов, цитомегаловирус – ЦМВ, ВЭБ и др.) в развитии ряда злокачественных новообразований: назофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, рака молочной железы, аденокарциномы кишечника и предстательной железы, карциномы цервикального канала шейки матки, саркомы Капоши, нейробластомы и др.

ВЭБ (ВГЧ 4-го типа) был выделен в 1964 г. из клеток лимфомы Беркитта. Этот вирус чрезвычайно широко распространен во всем мире, поражает В-лимфоциты и эпителиальные клетки, как правило, остается латентным и вызывает главным образом субклиническую инфекцию. Геном ВЭБ представлен линейной 2-цепочечной ДНК, заключен в капсид с икосаэдрическим типом симметрии и окружен внешней оболочкой, содержащей гликопротеиды. На поверхности В-лимфоцитов и эпителиальных клеток имеются рецепторы к ВЭБ: это – CD21, которые одновременно служат рецепторами фрагмента компонента комплемента C3d. Существуют 2 типа ВЭБ, которые невозможно дифференцировать обычными серологическими методами.

ВЭБ распространен повсеместно. Чаще заражение им происходит в раннем детском и юношеском возрасте и клинически проявляется в виде инфекционного мононуклеоза. ВЭБ выделяется со слюной и передается при тесных контактах. Кроме того, вирус передается при переливании крови и трансплантации костного мозга. ВЭБ обнаруживается в слю-

не более чем у 90% серопозитивных здоровых людей, причем у 1/4 из них выделяется со слюной в окружающую среду практически постоянно (особенно при инфекционном мононуклеозе и ослабленном иммунитете).

Большинство ассоциированных с ВЭБ болезней представляют собой злокачественные опухоли, поражающие лимфоидную (главным образом В-лимфоциты) или нелимфоидную (эпителиальную) ткани. ВЭБ-ассоциированными болезнями нелимфоидного, обычно эпителиального происхождения являются ворсисто-клеточная лейкоплакия ротовой полости, недифференцированная форма рака носоглотки (варианты Шминке, Рего, веретенноклеточный) и лимфоэпителиальный рак миндалин. При этих нозологиях в опухолевой ткани выявляют ДНК и антигены этого вируса, в крови часто повышен титр антител к нему [29]. Важно отметить, что для преобладающего большинства ВЭБ-ассоциированных неоплазий характерен латентный тип инфекции, при котором вирус не размножается, инфицированные клетки не разрушаются, число экспрессированных в этих клетках вирусных генов в различной степени ограничено, а клетка приобретает способность к усиленному росту. Исключение составляет ворсисто-клеточная лейкоплакия, для клеток которой свойствен литический тип инфекции, сопровождающийся активным размножением вируса и гибелью инфицированных клеток.

ДНК ВЭБ обнаруживаются в опухолевой ткани при ангиоиммунобластной лимфаденопатии, ангиоцентрических лимфомах, Т-клеточных лимфомах, тимоме, раке желудка и лимфомах ЦНС у больных с нормальным иммунитетом [29]. Первичная инфекция ВЭБ сопровождается продукцией гуморальных антител к капсидному антигену (КА) и раннему антигену (РА) ВЭБ. Антитела к РА быстро исчезают, тогда как антитела к КА присутствуют практически всю жизнь. При ряде опухолевых заболеваний титры антител к антигенам ВЭБ значительно повышаются. В большинстве случаев это становится следствием снижения контроля клеточного иммунитета за уровнем размножения вируса, только при лимфоме Беркитта и раке носоглотки имеются убедительные свидетельства в пользу этиологической связи ВЭБ с этими заболеваниями [28]. Используемый в настоящее время тест на наличие антител (IgG, IgA) к белкам литической инфекции ВЭБ является достаточно информативным и может использоваться при опухолях носоглотки в качестве дополнительного метода исследования [5].

Таблица 2  
Проявления ВГЧ-инфекции со стороны ЛОР-органов

Инфекционный агент	Проявления
Вирус простого герпеса 1-го типа	Лабиаальный герпес, герпес кожи и слизистых, герпетическая ангина
Вирус Варицелла–Зостер (опоясывающего герпеса) – 3-й тип	<i>Herpes zoster oticus</i> , синдром Ханта
ВЭБ (4-й тип)	Инфекционный мононуклеоз, ангина, ворсисто-клеточная лейкоплакия, ринофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта
ЦМВ (5-й тип)	Синуситы, фарингиты, мультифокальные нейропатии – паралич гортани)
ВГЧ 8-го типа	Саркома Капоши, ЛОР-органов, полостные лимфомы

ЦМВ — один из наиболее часто встречающихся вирусов, имеет тенденцию к размножению и длительной персистенции в организме человека. ЦМВ имеет короткий цикл репродукции и оказывает выраженное цитопатогенное действие. Вирус способен длительно и латентно персистировать в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия антител и ИФН. В то же время он может подавлять клеточный иммунитет прямым воздействием на Т-лимфоциты. При различных иммунодефицитных состояниях (в раннем детском возрасте, при беременности, применении цитостатиков и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекции) и прежде всего при нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугубленных прямым воздействием вируса, возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем. При этом большое значение имеет эпителиотропность вируса.

При взаимодействии вируса с клеткой в зависимости от генетических особенностей и конкретных условий контактирования развивается продуктивная (острая) или непродуктивная (латентная, хроническая) инфекция. Источниками инфекции могут быть носители ЦМВ или больные ЦМВ-инфекцией. Вирус передается через биологические жидкости и выделения. Пути передачи ЦМВ многочисленны, заражение происходит относительно легко.

Этиологическая роль **ВГЧ 8-го типа** доказана для всех видов саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы и определенной части случаев болезни Кастанельмана [29].

В настоящее время в оториноларингологии и онкологии особенно актуальна разработка новых подходов к профилактике, своевременному выявлению и лечению предраковых заболеваний, а также прогнозированию развития и ранней диагностике малигнизации последних.

В последнее десятилетие в связи с развитием молекулярных диагностических технологий особый интерес вызывает обнаружение генетического материала хронивирусов при различных поражениях кожи и слизистых оболочек с последующим развитием на их месте рака, т.е. предраковые состояния. Под предраком можно понимать совершенно неспецифические изменения, которые способствуют возникновению рака, необходимы лишь дополнительные механизмы, которые могли бы привести к началу развития опухолевого процесса.

К предраковым состояниям ЛОР-органов относят большинство доброкачественных новообразований гортани, носа и глотки.

Согласно классификации Комитета по изучению опухолей головы и шеи, предраковые заболевания гортани подразделяют на 2 группы: облигатные — с высокой частотой озлокачествления (папиллома у взрослых, пахидермия, лейкоплакия, лейкокератоз, хронический гиперпластический ларингит); факультативные — с малой частотой озлокачествления (контактная фиброма, рубцовый процесс после ожогов и хронических специфических инфекций, в том числе туберкулеза, сифилиса, склеромы) [11].

К предраковым состояниям полости носа, носоглотки и околоносовых пазух относятся все доброкачественные эпителиальные опухоли: папиллома; переходно-клеточная папиллома (цилиндрикоклеточная папиллома, папиллома из респираторного эпителия), инвертированная папиллома; аденома; онкоцитомы (оксифильная аденома); плеоморфная аденома.

Заключение об этиотропной роли вируса в том или ином пролиферативном процессе слизистой оболочки требует доказательства присутствия генетической информации вируса непосредственно в эпителиальных клетках [14].

С 2007 г. в Клинике оториноларингологии СПбГМУ им. И.П. Павлова обследованы 214 пациентов (94 женщины и 120 мужчин в возрасте от 17 до 73 лет) с пролиферативными заболеваниями слизистой оболочки.

У 88 пациентов был *папилломатоз* гортани, у 30 — глотки и у 20 — полости носа; у 6 обследованных была *лейкоплакия* гортани, у 34 — полости рта и языка, у 12 — глотки, у 8 пациентов — хронический *гипертрофический ларингит*, у 12 — инвертированная папиллома полости носа, у 4 — аденома носоглотки.

У 60 больных с гистологически подтвержденным раком гортани, глотки, полости носа и пазух было проведено генетическое исследование биопсийного и операционного материала: 24 пациента — с раком гортани различной степени дифференцировки, 20 — с раком глотки (плоскоклеточный рак, мелкоклеточный низкодифференцированный рак, лимфоэпителиальный рак — типы Шминке и Рего), 16 больных — с раком полости носа и околоносовых пазух (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, переходно-клеточный рак).

В биопсийном и операционном материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли генетическую информацию ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6 и 8-го типов и ВПЧ.

При исследовании 88 препаратов удаленных папиллом и браш-биоптатов у больных *рецидивирующим папилломатозом* гортани ВПЧ 6, 8, 11-го типов обнаружен в 42 случаях, 16 и 18-го типов — в 16 случаях, неидентифицированный ВПЧ — в 24; еще в 6 случаях при гистологически подтвержденном диагнозе ДНК ВПЧ не обнаружено.

У 4 пациентов с обнаруженным ВПЧ 6 и 8-го типов при папилломатозе гортани за период наблюдения произошла малигнизация папиллом.

У всех 30 пациентов с *папилломатозом глотки* выявлен ВПЧ 6 и 8-го типов, кроме того, у 8 — ВПЧ 16 и 18-го типов. При папилломатозе *полости носа* у 8 из больных обнаружен генетический материал ВПЧ 6, 8, 11-го типов, у 2 — ВПЧ 16 и 18-го типов и у 2 — ассоциация ВПЧ 6 и 8-го типов и вируса герпеса 6-го типа.

В 4 случаях *лейкоплакии* гортани и 8 случаях — лейкоплакии глотки выявлена ДНК ВЭБ. При лейкоплакии полости рта у 18 из 4 обследованных выявлен ВЭБ, в 10 случаях — ассоциация ВЭБ и ВГЧ 6-го типа, в 2 случаях ВПЧ 16 и 18-го типов.

В 2 случаях хронического *гипертрофического ларингита* обнаружена ДНК ВГЧ 6-го типа.

У 2 из 12 больных с *инвертированной папилломой полости носа* была выявлена ассоциация ВГЧ 6-го типа и ВПЧ 6 и 8-го типов, в 2 случаях — ВЭБ с ВПЧ и в 6 случаях — ВПЧ 16 и 18-го типов.

При *раке гортани* у 4 из 24 больных выявлен ВПЧ 16 и 18-го типов, у 8 — ВЭБ. В 6 случаях рака гортани обнаружены вирусные ассоциации: у 2 больных — ВЭБ с ВПЧ, у 2 — ВЭБ с ЦМВ и у 2 — ВЭБ с ВГЧ 6-го типа и ВПЧ 6 и 8-го типов; в 4 случаях ДНК изучаемых вирусов не выявлено.

При генетическом исследовании биоптатов *рака глотки* у 2 из 20 больных был выявлен ВЭБ, у 2 — ассоциация ВЭБ и ВПЧ 16 и 18-го типов и у 4 — ВПЧ 16 и 18-го типов.

При раке полости носа и околоносовых пазух у 6 из 16 больных выявлена ДНК ВПЧ 6, 8, 11-го типов, у 2 — ВЭБ, у 4 — ВПЧ 6, 8, 11-го типов и ВГЧ 6-го типа (табл. 3).

Особенно актуальна сегодня разработка новых подходов к профилактике, своевременному выявлению и лечению предраковых заболеваний, а также прогнозированию развития и ранней диагностике малигнизации последних. Серологические и молекулярно-биологические маркеры ряда извест-

ных онкогенных вирусов очень важны как для диагностики определенных новообразований человека, так и для оценки эффективности проведенной терапии и прогнозирования клинического течения заболевания. На современном этапе при наличии общедоступных методик выявления вирусов в тканях в алгоритм обследования при всех гиперпластических и пролиферативных процессах гортани необходимо включить ПЦР-диагностику на наличие вирусных ассоциаций. При выявлении вирусных ассоциаций, по нашему мнению, целесообразно проводить курсы противовирусной адьювантной терапии с целью профилактики малигнизации.

Уничтожение вируса иммунной системой пациента возможно при проведении иммунореабилитационных и иммунокорректирующих мероприятий, направленных на восстановление противовирусного иммунитета. Как правило, у пациентов с персистирующими вирусными инфекциями страдает Т-клеточный иммунитет (выявляется количественный дефицит Т-лимфоцитов, в основном за счет недостаточности Т-хелперов, сопровождающийся функциональной недостаточностью клеток [12]). Кроме того, возникают различные варианты нарушения ИФН-статуса – снижение уровня сывороточного ИФН, нарушение продукции индуцированных ИФН $\alpha$  и  $\gamma$ , нарушение или отсутствие ответа лимфоцитов на экзогенные ИФН и синтетические индукторы [8].

Один из основных принципов терапии вирусных инфекций – лечение синтетическими виростатическими препаратами. Механизм действия используемых в лечении герпетической инфекции препаратов этого класса, таких, как ганцикловир (цимевен), фоскарнет, валцикловир, фамвир заключается в блокировании в конечном итоге синтеза вирусной ДНК. Виростатическое действие препаратов проявляется только в период репликации активного размножения вируса. Вирусы, латентно персистирующие, находящиеся как бы в покое, не элиминируются под влиянием синтетических виростатических средств. В то же время не следует забывать о возможности образования в ряде случаев мутантных штаммов вирусов, приобретающих резистентность к уже использованным препаратам этого класса; в этом случае дальнейшая терапия ими становится неэффективной. Следует учитывать также хорошо известные побочные токсические эффекты рассматриваемых препаратов, поэтому вопрос об их применении решается с учетом соотношения «наносимый вред – приносимая польза».

К наиболее широко используемым в мировой клинической практике противогерпетическим средствам относятся ацикловир, валацикловир, фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир, эффективность которых показана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [6].

**Ацикловир** – синтетический ациклический аналог дезоксирибозина, природного компонента ДНК, остается мировым стандартом противогерпетического лечения. Очень важными его качествами являются безопасность и высокая эффективность. При приеме ацикловира выраженный клинический эффект наблюдается у 75–95% больных. Механизм действия ацикловира заключается в ингибировании тимидиновой киназы вируса и, следовательно, процесса репликации. Ацикловир нашел применение для лечения всех форм герпетической инфекции. Его отличают выраженная противогерпетическая активность, малая токсичность, наличие нескольких лекарственных форм (мазь, таблетки, крем, суспензия, раствор). Установлено, что у 57% пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом, в процессе лечения развивается резистентность к ацикловиру или он изначально

не оказывает лечебного действия. Механизм возникновения резистентности связан со снижением активности или отсутствием вирусной тимидинкиназы, повреждением субстратной специфичности этого фермента и появлением мутаций в гене ДНК-полимеразы. Известно о применении ацикловира не только при герпетических инфекциях, но и при рецидивирующем папилломатозе [9].

Более новыми антигерпетическими препаратами являются **валацикловир** и **фамцикловир** (пенцикловир).

**Фамцикловир** применяется в медицинской практике со второй половины 90-х годов. Он является аналогом гуанина и по клинической эффективности весьма близок к валацикловиру, хотя имеются различия в тропности этих препаратов к ферментам герпесвирусов, что учитывается при необходимости подавления параллельной несинхронной репликации полиштаммовой герпесвирусной инфекции или при выборе наиболее эффективного средства у больных с гаплотипспецифическими особенностями ферментов штамма герпесвируса. Так, фамцикловир в 75–100 раз активнее валацикловира фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что дает синтетическому нуклеозиду колоссальный перевес над естественным. В свою очередь валацикловир тропнее (в 160 раз) фамцикловира к вирусной ДНК-полимеразе, что императивно обрывает процесс наращивания цепи вирусной ДНК.

**Ганцикловир** – ациклический нуклеозид, наиболее эффективно подавляющий репликацию герпесвирусов. Доказано, что при ЦМВ-инфекции он в 25–100 раз более эффективен, чем валацикловир или фамцикловир. Однако из-за высокой гемо- и гепатотоксичности применение ганцикловира ограничено. Наиболее часто его используют (в основном парентерально) в клиниках трансплантации и у больных СПИДом при ЦМВ-инфекции.

**Фоскарнет** представляет собой конкурентный ингибитор пирозинкиназы и обладает широким спектром противовирусной активности, угнетая ДНК-полимеразу герпесвирусов. Вместе с тем необходимо отметить, что этот фосфорсодержащий препарат обладает токсичностью, и это в ряде случаев ограничивает его применение. Значительно уступают ацикловиру по терапевтической активности противовирусные препараты **бривудин**, **рибамидил**, **метисазон**. На второй план отошли ранее применявшиеся при герпетических инфекциях препараты бонафтон, алпизарин, флакозид, хелипин, флореналь. До 1990 г. в России в качестве химиопрепарата для лечения герпетической инфекции широко использовался **алпизарин**. Однако сравнительное исследование лечебного эффекта алпизарина и ацикловира при тяжелом течении генитального герпеса показало более высокую терапевтическую эффектив-

Таблица 3  
Частота выявления хронической вирусной инфекции методом ПЦР при пролиферативных заболеваниях слизистой оболочки ЛОР-органов, %

Заболевание	ВПЧ 6, 8, 11-го типов	ВПЧ 16 и 18-го типов	ВЭБ	ВГЧ 6-го типа
Рецидивирующий папилломатоз	76,8	18,8	–	2,9
Лейкоплакия	–	0,26	57,7	19,2
Инвертированная папиллома	33,3	50,0	–	16,7
Рак	13,3	76,7	46,7	10,0

ность последнего. Прием ацикловира способствовал стойкой ремиссии у 73% больных, в то время как прием алпизарина – только у 19% пациентов.

Поиск новых противовирусных препаратов позволил выявить группу соединений, которые не только вызывают элиминацию вирусов, но и уменьшают вероятность развития их резистентных штаммов. Ациклические фосфонаты нуклеозидов составляют одну из таких групп. Показано, что *цидофовир*, *адефовир*, *тенофовир*, *адефовир*, *дипивоксил*, *тенофовир диспроксил фумарат*, которые являются аналогами дезоксинуклеотидмонофосфатов, характеризуются широким спектром противовирусного действия. Так, *цидофовир* эффективно противодействует инфекции, вызванной герпесвирусами, аденовирусами, поксвирусами, вирусами папилломы и полиоми. Главный механизм противовирусного действия фосфонатов нуклеозидов связан с нарушениями синтеза ДНК вирусов путем блокирования их ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы. Указанные препараты проявляют противовирусную и (или) противоопухолевую активность. В литературе есть сведения об эффективности инъекций *цидофовира* в ткань папилломы гортани или зону пораженной слизистой оболочки непосредственно после удаления папиллом [20].

Как известно, наиболее эффективным способом профилактики хронических вирусных инфекций является вакцинация.

Первая противогерпетическая вакцина была изготовлена в 1928 г. французскими учеными С. Левадита и Л. Ферниером из инфицированных вирусом герпеса тканей куриных эмбрионов. Вирус инактивировали формалином. Авторы в эксперименте на животных показали ее высокие иммуногенные свойства. Клинические испытания этого препарата, проведенные в середине 30-х годов прошлого века, доказали ее перспективность при некоторых формах рецидивирующего герпеса кожи, слизистых оболочек и глаз. В последующие годы во многих странах (Франция, ФРГ, Англия, США, Япония, Болгария) в дерматологической и офтальмологической практике начали применять противогерпетические вакцины, приготовленные из культур клеток разных животных, герпетическая культуральная инактивированная вакцина применяется для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2-го типов. Пока эффективной вакцины против вирусов герпеса 6, 8-го типов а также ВЭБ и ЦМВ не существует [6].

В настоящее время имеется профилактическая **вакцина** против ВПЧ в виде 2 разновидностей рекомбинантных вакцин – Гардасил и Церварикс. Обе разновидности вакцины содержат субъединицы ВПЧ 16 и 18-го типов, Гардасил также содержит субъединицы ВПЧ 6 и 11-го типов. Применение этих вакцин разрешено только с профилактической целью. До настоящего времени лечебная вакцина против инфекций, вызываемых ВПЧ, находится на доклиническом этапе исследований. Известно, что в определенных клеточных системах гены ВПЧ, кодирующие структурные белки вируса L1 и L2, способны осуществлять не только синтез соответствующих белков, но и формирование так называемых вирусоподобных частиц (*VLP-virus like particles*). Эти частицы, не содержащие в своем составе ДНК вируса, обладают очень выраженной иммуногенной активностью. В связи с этим создаются 3 вида вакцин, которые пока проходят испытания на животных. Одна вакцина создается на основе VLP L1-фрагмента вирусного генома. С его помощью предполагается без инфицирования организма человека вирусом стимулировать выработку специфических нейтрализующих антител. Другая вакцина

создается на основе VLP из комплекса протеинов L1 и L2, которые являются медиатором ответа на неструктурные протеины вируса, такие, как E7, и стимулируют цитотоксическое противоопухолевое действие лимфоцитов, а также увеличение титра нейтрализующих антител. Третья вакцина рассчитана на индукцию антител против некоторых пептидов, содержащихся на поверхности VLP. Этот тип вакцины универсален, так как имеет широкий терапевтический потенциал и может быть использован для лечения других видов инфекции, не связанной с ВПЧ [1].

При ВПЧ- и ВЭБ-инфекциях, характеризующихся длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы. Поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать противовирусные, иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства (для системной энзимотерапии, антиоксиданты, пробиотики), которые облегчают состояние пациентов и способствуют более действенному применению используемых лекарств. Наиболее оправданно применение препаратов ИФН.

Главными эффектами ИФН принято считать следующие:

1. Антивирусная активность, имеющая этиотропный характер, так как связана с подавлением трансляции вирусных РНК в клетках (общий механизм, характерный для размножения практически всех вирусов). Это обстоятельство определяет универсально широкий спектр антивирусного действия ИФН или их индукторов.
2. Иммуномодулирующий (точнее, иммунокорректирующий).
3. Противоопухолевый эффект, связанный с подавлением ИФН деления клеток, особенно быстро размножающихся (опухолевых).

Наиболее широкое применение в клинике находят рекомбинантные препараты ИФН $\alpha$  и  $\gamma$ :

- ИФН $\alpha$  – реаферон, реалдирон, виферон, роферон, интрон, инрек; реаферон- $\alpha$ 2а-ИФН, лаферон, интераль.
- ИФН $\gamma$  – гаммаферон, мега-Д-гамма-ИФН, имукин, ингарон.

Системное применение препаратов экзогенного ИФН имеет определенные особенности. Необходим длительный непрерывный курс лечения – до 6–12 мес; используются преимущественно парентеральные методы введения. Вводимый большим экзогенный ИФН в ряде случаев распознается как чужеродный антиген и вызывает образование нейтрализующих антител, в частности, при использовании ИФН $\alpha$ 2.

Известны также побочные реакции на введение ИФН. Отдельные побочные эффекты встречаются едва ли не у всех людей – как у здоровых (исследуемые-добровольцы), так и у больных непосредственно после введения ИФН. К наиболее распространенным относят лихорадку, озноб, недомогание, тошноту, рвоту, тахикардию, миалгии, головную боль. Такой симптомокомплекс получил название flu-like (гриппоподобный). Продолжительность этого начального синдрома колеблется от 4 до 12 ч, а выраженность является строго дозозависимой. При длительном введении ИФН могут наблюдаться изменения биохимических печеночных проб; у некоторых больных отмечены такие симптомы, как головная боль, сухость во рту, выпадение волос, сенсорная нейропатия.

В литературе описаны способы локального введения препаратов ИФН у больных с рецидивирующим папилломатозом гортани в виде аппликаций на слизистую оболочку, ингаляций [12], инъекций в слизистую оболочку, ингаляций непо-

средственно после удаления папиллом [12]. Интересно, что иммуномодулирующий эффект препаратов ИФН может зависеть от пути их введения [4].

Кроме того, перспективно использование индукторов синтеза эндогенного ИФН, обладающих ценным сочетанием полифункциональных качеств: противовирусным, антимикробным, иммуномодулирующим, радиопротективным эффектами [8]. Процесс стимуляции индукции эндогенного ИФН более физиологичен, чем постоянное введение больших его доз. Наиболее активные индукторы ИФН обнаружены среди 2 больших классов соединений – двуспиральных РНК и ароматических углеводов. Первые индукторы синтеза ИФН имеют уже почти 10-летний опыт медицинского применения. Это некоторые высокомолекулярные природные и синтетические полимеры (ларифан, ридостин, полудан) и клинически наиболее перспективные низкомолекулярные препараты – циклоферон и амиксин. Следует особенно подчеркнуть, что каждый из названных препаратов обладает спектром терапевтической активности, в целом подобным таковому экзогенных ИФН, и вместе с тем имеет свои «точки приложения» в иммунной системе. Например, 1 из 2 наиболее изученных отечественных низкомолекулярных препаратов – циклоферон – вызывает очень быструю продукцию ИФН В-лимфоцитами, в то время как другой – амиксин – более медленно индуцирует синтез ИФН Т-лимфоцитами. Полимерные индукторы относятся к числу поликлональных стимуляторов. Однако по эффективности и скорости действия индукторы ИФН значительно уступают самим ИФН. Большинство разрешенных к настоящему времени для медицинского использования препаратов данной группы хорошо сочетаются с ИФН разных типов. Важно подчеркнуть, что комбинированное использование индукторов с препаратами ИФН часто обуславливает синергидный или аддитивный эффект и позволяет избежать синдрома отмены ИФН.

Наряду с ИФН широко обсуждается возможность применения других цитокинов для устранения дефектов иммунной системы, которые сопровождают хроническую ВПЧ- и ВЭБ-инфекцию. В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения рекомбинантных интерлейкинов 1 и 2 в клинической практике при лечении онкологических и вирусных заболеваний.

Таким образом, современный арсенал противовирусных средств весьма разнообразен. К наиболее эффективным в лечении персистирующих вирусных инфекций относятся препараты, обладающие этиотропным (химиопрепараты, ИФН, индукторы ИФН) и иммунокорректирующим (цитокины, иммуномодуляторы и др.) действием. Максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональной комплексной терапии с применением лекарственных средств с различным механизмом действия.

## Литература

1. Антонив В.Ф., Мицконас А., Антонив Т.В. и др. Папилломатоз гортани. Роль вируса папилломы человека, перспективы диагностики и лечения // Вестн. оториноларингол. – 2004; 3.
2. Афанасьева Т.А. Молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр // Мол. биол. – 2008; 32: 940–7.
3. Баканов С.И. Лечение респираторного папилломатоза у детей. Мат-лы XVI съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий». Сочи, 2001. – СПб, 2001; 441–3.
4. Галкина О.В., Катинас Е.Б., Лавренова Г.В. и др. Местная цитокиновая терапия при гнойных синуситах // Мед. иммунол. – 2001; 3: 311–2.

5. Гурцевич В.Э. Иммунодиагностика опухолей человека, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 1984.
6. Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций // Клин. фармакол. и тер. – 1995; 4: 75–8.
7. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных / М.: Медицина. – 1994; 617 с.
8. Иванченко Г.Ф., Каримова Ф.С. Профилактика и лечение папилломатоза гортани / Заболевания голосового аппарата верхних дыхательных путей. – 2001; с.111–3.
9. Исаков В.А. и др. Терапия герпетической инфекции. – СПб.
10. Киселев Ф.Л., Киселева Н.Ф. Канцерогенез / М.: Научный мир, 2001; 93–106.
11. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / М.: Медицина, 2000, 480 с.
12. Плужников М.С., Катинас Е.Б. Оценка эффективности местного применения препаратов рекомбинантного интерферона-альфа-2 в комплексной терапии рецидивирующего респираторного папилломатоза // Вестн. оториноларингол. – 2008; 4.
13. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: дерматологические аспекты / М., 2002; 160.
14. Турцевич В.Э., Сенюта Н.Б., Паелиш О.К. и др. Онкогенные вирусы и их маркеры в диагностике и мониторинге злокачественных новообразований человека // ВИЧ, СПИД и родств. проблемы. – 2002; 6 (1): 22–32.
15. Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Рак шейки матки и вирусы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы) // Сиб. онкол. журн. – 2009; 1 (31).
16. Чумаков Ф.И., Хмелева Р.И. О патологии лимфатических узлов головы и шеи // Вестн. оториноларингол. – 2002; 6: 27–9.
17. Behbahani H., Walther-Jallow L., Klareskog E. et al. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 2007; 45 (1): 9–19.
18. Ferracini R., Brugge J. Analysis of mutant forms of the c-src gene product containing a phenylalanine substitution for tyrosine 416 // Oncogene Res. – 1999; 5: 205–19.
19. Gaylis B., Hayden R. recurrent respiratory papillomatosis: progression to invasion and malignancy // Amer. J. Otolaryngol. – 1991; 12 (2): 104–12.
20. Kimberlin D., Malis D. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy // Antiviral. Res. – 2000; 45 (2): 83–93.
21. Mims C., Dockrell H., Goering R. et al. Medical Microbiology, 3<sup>rd</sup> ed., Mosby, 2004.
22. Minela H., Qgwro T., Amano H. et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma // Anticancer Res. – 1998; 18 (6B): 4765–8.
23. Ocphanidou D., Dimakou K., Latsi P. Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation in a young adult // Resp. Med. – 1996; 90 (1): 53–5.
24. Rimmel F., Shoemaker D., Pou A. et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors // Laryngoscope. – 1997; 107: 915–8.
25. Shamboul K. Stomal malignant transformation of respiratory papilloma, with neck metastasis: case report // East. Afr. Med. J. – 1996; 73 (5): 336–8.
26. Steinberg B., Dilonzo T. A possible role for human papillomaviruses in head and neck cancer // Cancer Metastasis. Rev. – 1996; 5 (1): 91–112.
27. Steben M., Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology // Gynecol. Oncol. – 2007; 107 (2 Suppl.): S2–5.
28. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma // Mol. Pathol. – 2008; 53: 255–61.
29. Weiss R. Viruses and Human Cancer. Ed. Arrand J., Harper D. / Bio Sci. Publ. – London, 2009; p. 1–17.

## ASPECTS OF PERSISTENT VIRUS INFECTION IN OTORHINOLARYNGOLOGY

Professor **S. Karpishchenko**, MD; **E. Katinas**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; **L. Kucherova**, Candidate of Medical Sciences Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

*The paper considers the mechanisms of viral persistence and its role in the etiology of ENT diseases. The authors give the data available in the literature on the mechanisms of viral carcinogenesis in proliferative ENT diseases and the results of their investigations. Current treatments for persistent viral infection in ENT diseases are presented and summarized.*

**Key words:** viral persistence, respiratory papillomatosis, precancer, herpes viruses, Epstein-Barr virus, human papillomavirus, interferon.