

ВОЗМОЖНОСТЬ И УСЛОВИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛОВОГО ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА САРКОМЫ КАПОШИ – ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8-го типа (HHV-8)

М.Г. Карташова, А.В. Молочков

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиопатогенеза различных типов саркомы Капоши (СК), в частности, установления этиологической роли вируса герпеса человека 8-го типа (HHV-8) [5], до настоящего времени остаются неясными пути передачи этого вируса. В качестве возможных путей передачи HHV-8 ряд авторов предполагают гематогенный путь при переливании крови [9], передачу вируса со слюной, а также половой путь [3]. D.Koelle и соавт. выделили ДНК-последовательности HHV-8 в слюне у 19 из 25 больных СК, у 3 из 20 ВИЧ-инфицированных пациентов без СК, но не обнаружили их ни у одного из 24 ВИЧ-негативных здоровых лиц контрольной группы. Отсутствие элиминации ДНК-последовательностей вируса у таких больных при их лечении с помощью аппликации ДНК-азы свидетельствует о том, что, по крайней мере, некоторые ДНК-последовательности присутствуют внутри интактного вириона. Это, в свою очередь, подтверждает возможность репликации HHV-8 в ротоглотке и тканях полости рта, омываемых слюной. Таким образом, HHV-8 может реплицироваться в ротоглотке (как вирус Эпштейна–Барра) и передаваться со слюной, что позволяет предположить возможность передачи HHV-8 также и при орорегенитальных контактах [2].

P. Monini и соавт. [9] проводили скрининговое исследование по определению частоты выявления HHV-8 в различных тканях организма человека. При обследовании здоровых лиц жителей Италии ДНК-последовательности вируса были обнаружены в 30 из 33 образцов эякулята (91%), в одном из 18 биоптатов здоровой кожи (5,5%) и в одном из 14 образцов мононуклеарных клеток периферической крови (7,1%). На основании полученных данных авторы сделали вывод о высокой распространенности HHV-8 в итальянской популяции и возможности полового пути передачи этого вируса. D.H. Kedes и соавт. (1996) предполагают, что HHV-8 является агентом, передающимся половым путем, а наличие антител к нему может свидетельствовать о повышенном риске развития СК. В этой связи представляют интерес данные S.C. Lin и соавт. [8], которые показали, что из 30 ВИЧ-позитивных пациентов – жителей США с наличием в эякуляте HHV-8 у 13 в течение последующих 5 лет развилась СК, тогда как из 30 ВИЧ-негативных без HHV-8 в эякуляте в те же сроки наблюдения СК не развилась ни в одном случае.

В связи с тем, что ткани урогенитального тракта могут быть местом латенции HHV-8, можно предположить возможность полового пути передачи этого вируса. При изучении механизмов передачи вирусной инфекции следует учитывать, что хронические воспалительные пора-

жения мочеполовых органов, независимо от их этиологии, являются фактором, нарушающим гематотестикулярный барьер и тем самым способствующим проникновению в эякулят клеток воспаления, включая инфицированные вирусом В-лимфоциты. Необходимо также учитывать роль хронического воспаления в снижении общего иммунитета и местного иммунного контроля в тканях репродуктивной системы, что может приводить к активации персистирующего там HHV-8 [4].

Среди обследованных нами 55 мужчин, больных СК, у 48 (87,3%) был выявлен хронический простатит; у 9 (16,4%) – аденома предстательной железы.

Было проведено молекулярно-биологическое исследование патологического материала (очаги поражения кожи, кровь, эякулят), полученного от 12 пациентов с хронической формой идиопатического типа СК, а также от 46 лиц контрольной группы. Всем пациентам было проведено обследование с использованием методов этиологической и топической диагностики для исключения воспалительных заболеваний мочеполовых органов.

Из 12 больных СК у 11 (91,7%) были выявлены хронические воспалительные заболевания мочеполовых органов. Диагноз в каждом случае устанавливался на основании исследования отделяемого уретры, тотальной уретроскопии, результатов обследования предстательной железы (повышенное количество лейкоцитов в секрете предстательной железы, пальпаторных признаков, данных УЗИ, теста кристаллизации секрета предстательной железы). Воспалительные заболевания мочеполовых органов у больных этой группы были следующими: тотальный уретрит – 11 больных; хронический простатит – 11 (у 2 больных катаральный, у 7 – фолликулярный, у 2 – паренхиматозный). У 2 пациентов хронический фолликулярный простатит ассоциировался с аденомой предстательной железы); в 3 наблюдениях имелся хронический одно- или двусторонний везикулит. Таким образом, наиболее частой воспалительной патологией мочеполового тракта у обследованных больных с СК был хронический уретропростатит.

Этиологическим агентом хронического уретропростатита в 3 случаях была *Chlamydia trachomatis* (27%), у 8 больных в материале из уретры были выявлены представители анаэробной микрофлоры (в титре $> 10^3$ КОЕ/мл): у 4 (36%) – *E.coli*, у 4 (36%) – *E.coli* + *Staph.aureus*.

В контрольной группе, куда вошли относительно здоровые лица, хронический простатит был выявлен у 18 (39,1%) из 46 обследованных (у 6 катаральный, у 8 фолликулярный, у 4 паренхиматозный). Их этиологическими агентами в 8 случаях были *C. trachomatis*, в 2 – *Micoplasma hominis*, в 4 – *Ureaplasma urealiticum*, в 4 – смешанная анаэробная микрофлора (*E. coli*, *Staph. aureus*, *Corynebacterium pseudogenitalium*) в титре $> 10^3$ КОЕ/мл. Эти данные свидетельствуют о существенно большей частоте хронического уретропростатита у больных СК по сравнению с группой контроля.

ДНК-последовательности HHV-8 были обнаружены в эякуляте у 8 из 12 больных СК (66,7%) и ни у одного из 18 лиц контрольной группы, страдавших хроническим простатитом ($p < 0,01$). Причем ДНК-последовательности вируса обнаруживались только у больных СК с наличием уретропростатита. Хотя ДНК-последовательности HHV-8 в каждом очаге поражения были выявлены у 9 из 12 больных СК, а антитела к HHV-8 в сыворотке крови определялись у 9 из 12 больных СК, вирусные маркеры были обнаружены у всех 12 больных СК и ни у одного из 18 лиц контрольной группы ($p < 0,01$), что подтверждает важную роль этого вируса в этиопатогенезе СК. Что касается эякулята, то ДНК-последовательности HHV-8 в нем были обнаружены у 8 из 12 больных СК, причем в двух наблюдениях при отсутствии вируса в биоптате очага поражения и в одном – при отсутствии антител в сыворотке крови. Это, наряду с тем, что ДНК-последовательности вируса не обнаруживались ни в одном случае только в эякуляте, позволяет предполагать возможность проникновения вируса в эякулят из крови при нарушении гематотестикулярного барьера в условиях выявленного у этих больных хронического уретропростатита [1].

Полученные данные убедительно свидетельствуют не только о том, что ткани уrogenитального тракта могут быть местом присутствия HHV-8, но и о возможности передачи этого вируса при половых контактах.

Следует учитывать, что хронический простатит является фактором не только снижения общего иммунитета и местного иммунного контроля в тканях репродуктивной системы, но и нарушения в системе цитокинов, что может приводить к активации персистирующего там HHV-8 [6].

Недавно установлено, что до 10% вирусов HHV-8, выявляемых в очагах поражения СК, находятся в литической фазе [11], в связи с чем этот вирус должен с высокой частотой обнаруживаться в лимфоцитах периферической крови. Однако HHV-8 выявляется в лимфоцитах периферической крови, как правило, только у больных с выраженной иммуносупрессией (СПИД-ассоциированным и иммуносупрессивным типами заболевания), а у больных с другими типами СК такие инфицированные клетки из периферической крови, по-видимому, достаточно эффективно элиминируются, но содержатся как в очагах поражения, так и в эякуляте. В этой связи важное значение приобретает то обстоятельство, что HHV-8 мы обнаруживали в эякуляте только при наличии у больных СК хронического воспалительного процесса мочеполовых органов (хронический уретропростатит). Это дает основание предположить, что эякулят у больных СК является естественным резервуаром HHV-8 в силу его (эякулята) биологических особенностей, в первую очередь, – аккумуляции CD8⁺ супрессорных/цитотоксических Т-лимфоцитов, которые являются активными ингибиторами иммунного ответа на сперматозоиды [7]. По-видимому, у обследованных нами больных СК, страдавших также хроническим простатитом, инфицированные HHV-8 лимфоциты проникают в эякулят и сохраняются в нем

в условиях аккумуляции CD8⁺ Т-лимфоцитов, ингибирующих иммунный ответ не только на сперматозоиды, но и на эти инфицированные клетки. По всей вероятности, поэтому HHV-8 и выявляется в эякуляте больных СК с наличием хронического уретропростатита, а у пациентов без этого фактора, нарушающего гематотестикулярный барьер, вирус в эякуляте не обнаруживался.

В качестве дополнительного аргумента в пользу такого предположения, а также возможности полового пути передачи HHV-8, приводим два случая развития СК у молодых женщин (24 и 26 лет), у которых СК идиопатического типа (подтвержденная гистологически) были представлены единичным узлом в области глотки. Обе женщины регулярно практиковали орогенитальные половые контакты, причем у мужа одной из них, страдавшего хроническим хламидийным уретропростатитом, HHV-8 был выявлен в прямой ПЦР эякулята и в «гнездной» ПЦР секрета предстательной железы.

Полученные нами данные не исключают возможности других (помимо полового) путей передачи HHV-8, и являются основанием для следующих рекомендаций:

- в комплексном лечении больных СК следует применять иммуностимулирующие препараты, направленные на нормализацию иммунного и цитокинового баланса и оказывающие антипромоторное действие;
- у больных СК необходимо лечить хронический уретропростатит;
- целесообразно использовать методы барьерной контрацепции при первичной профилактике СК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карташова М.Г. «Тактика коррекции нарушений иммунного и интерферонового статуса у больных саркомой Капоши с сопутствующими инфекциями урогенитального тракта»// Автореф... дис. канд. мед. наук. – М., 2004.
 2. Молочков А.В., Зенгер В.Г., Чернова В.А. и др. // Новости ларингологии и логопатологии. – 2002. – № 3(31), – С.85-88.
 3. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши – М., – 2000. – 144 с.
 4. Cao S.J., Kingsley L., Li M. et al. // Nat. Med. – 1996. – V. 2. – P. 925-928.
 5. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al. // Science. – 1994. – V. 266. – P. 1865-1869.
 6. De Sanjose S., Marshall V., Sola J., et al. // Int. J. Cancer. – 2002. – V.98, No.1. – P.155-158.
 7. El Demery M., Yones K. // Eur. Urol. – 1988. V. 14. – P. 226-235.
 8. Lin S.C., Lin G.S., Mar E.C. et al. // Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 1601-1602.
 9. Monini P., de Lellis L., Cassai E. // New Engl. J. Med. – 1996. – V. 335. – P. 1238-1239.
 10. Monini P., de Lellis L., Fabris M. et al. // New Engl. J. Med. – 1996. – V. 334. – P. 1168-1172.
 11. Staskus K.A., Zhong W., Gebhard K. et al. // J. Virol. – 1997. – V. 71. – P. 715-719.
-