

Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение

К.м.н. В.П. Ковалык¹, К.И. Юрлов², профессор М.А. Гомберг³, к.м.н. А.Н. Шувалов², профессор В.В. Малиновская², профессор А.А. Куш²

¹ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

²ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

При хроническом простатите / синдроме хронической тазовой боли IIIA (ХП/СХТБ) обнаруживают повышенное содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы, однако стандартный диагностический поиск микробных агентов чаще всего безуспешен. Внедрение в широкую практику молекулярно-генетических исследований сделало возможным глубже изучить роль вирусных агентов при этом заболевании. Вирусы герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) обладают тропизмом к нервным клеткам, в связи с чем изучают их роль при нейродегенеративных заболеваниях и болевых синдромах. Уникальность этого вируса состоит в способности встраиваться в теломерную область хромосом и передаваться по наследству. Представлено клиническое наблюдение, в ходе которого при ХП/СХТБ в урогенитальных образцах выявлен ВГЧ-6 в клинически значимых титрах. ВГЧ-6 оказался единственным вероятным этиологическим агентом этого заболевания. Проведенная противовирусная терапия с применением комбинации аналога нуклеозида (валацикловир) 1000 мг/сут в течение 90 дней и препарата интерферона α -2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториях по 3 млн МЕ 2 р/сут в течение 10 дней, а затем 3 р/нед. еще в течение 3 нед. показала хороший клинический и вирусологический эффект.

Ключевые слова: хронический простатит, хроническая тазовая боль, вирус герпеса 6 типа, противовирусная терапия.

Для цитирования: Ковалык В.П., Юрлов К.И., Гомберг М.А. и др. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение. РМЖ. 2021;6:53–55.

ABSTRACT

Association of human herpesvirus 6 with chronic pelvic pain syndrome: a clinical case

V.P. Kovalyk¹, K.I. Yurlov², M.A. Gombert³, A.N. Shuvalov², V.V. Malinovskaya², A.A. Kusch²

¹Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

²National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

In chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome IIIA (CP/PPPS) there is an increased WBC count in the prostate gland secret, but the standard diagnostic search for microbial agents is commonly unsuccessful. During the introduction of molecular genetics into clinical practice, the number of studies on the role of viral agents in this disease began to increase. Human herpesvirus 6 (HHV-6) has a tropism to nerve cells, and therefore, their role in neurodegenerative diseases and pain syndromes is being studied. The uniqueness of this virus is the possibility of its embedding in the chromosome telomere and its congenital transmission. The article presents a clinical case of HHV-6 detection in urogenital samples in the presence of CP/PPPS in clinically significant titers. HHV-6 was the only probable etiological agent of this disease. The conducted antiviral therapy using a combination of a nucleoside analog (Valacyclovir) (1000 mg per day for 90 days and interferon α -2b drug with antioxidants in rectal suppositories of 3 million IU 2 times a day for 10 days, then 3 times a week for 3 weeks) showed a good clinical and virological effect.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain, herpesvirus 6, antiviral therapy.

For citation: Kovalyk V.P., Yurlov K.I., Gombert M.A. et al. Association of human herpesvirus 6 with chronic pelvic pain syndrome: a clinical case. RMJ. 2021;6:53–55 (in Russ.).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ ВГЧ-6 С КЛИНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) впервые был обнаружен в 1986 г. у ВИЧ-положительного пациента, который страдал от лимфопролиферативного заболевания [1].

Так же как цитомегаловирус и вирус герпеса 7 типа, ВГЧ-6 относят к бета-герпесвирусам. Имеются его две различные подгруппы: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, которые на 95% генетически тождественны. Через 20 лет после открытия

ВГЧ-6 различия между его вариантами достигли такой значимости, что их стали рассматривать как два разных вида.

ВГЧ-6 состоит из капсида икосаэдрической формы, окруженного тегументом в липидной оболочке диаметром около 200 нм [2].

Более 90% людей приобретают ВГЧ-6В в раннем детстве в виде внезапной экзантемы между 6 мес. и 2 годами после утраты материнских протективных антител. Инфицирование ВГЧ-6А происходит в более позднем возрасте и не сопровождается какими-либо симптомами. Антитела

к ВГЧ-6 обнаруживают более чем у 90% населения развитых стран [3]. После первичной инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В пожизненно остаются в организме в латентном состоянии и могут реактивироваться, вызывая литическую инфекцию. В макроорганизме ВГЧ-6А и ВГЧ-6В обнаруживают в различных тканях и органах: в клетках головного мозга, в миндалинах, слюнных железах, почках, печени, лимфатических узлах, яичках, в эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В — Т-лимфотропные вирусы, но предпочтительными локусами латентной инфекции являются клетки центральной нервной системы (ЦНС), костного мозга и мононуклеары периферической крови [4]. Латентный вирус может реактивироваться у иммунокомпетентных, и, что бывает значительно чаще, у иммунокомпromетированных лиц. Реактивация ВГЧ-6 ассоциирована с эпилептическими припадками, энцефалитом и отторжением трансплантата [5–7].

ВГЧ-6 инфицирует CD4⁺-лимфоциты, приводя к снижению их уровня, что может быть кофактором прогрессии СПИДа, однако для доказательства требуются дальнейшие исследования [8].

ВГЧ-6 обладает тропизмом к нейронам и дендритным клеткам ЦНС. Из двух вариантов более нейровирулентным является ВГЧ-6А, что подтверждается его повышенной концентрацией в бляшках головного мозга при рассеянном склерозе. Другие герпесвирусы человека при латенции находятся в виде кольцевидной эписомы в ядре клеток хозяина. Однако ВГЧ-6А и ВГЧ-6В могут интегрироваться в хромосомы и передаваться вертикально через герминативные клетки. Частота хромосомной интеграции в популяции здоровых доноров крови составляет 0,8–1,5% [9]. Интегрированный геном вируса локализуется в концевых областях хромосом — теломерах. У лиц, которые унаследовали хромосомную интеграцию ВГЧ-6, обнаруживают одну копию вируса на клетку организма. Подозревать вирусную интеграцию следует при концентрации вируса 10⁵ копий/мл и выше.

Данные за участие ВГЧ-6 в возникновении болевых синдромов немногочисленны. Так, A. Krumina et al. [10] сообщают о достоверной ассоциации ВГЧ-6 с фибромиалгией. У 23 из 43 пациентов с этим заболеванием была обнаружена ДНК ВГЧ-6 в периферической крови, в то время как в группе контроля инфекцию выявляли лишь у 3 из 50 человек. При этом у 29 из 43 больных фибромиалгией имелись различные степени повреждения А-дельта- и С-нервных волокон, нарушения температурной и болевой чувствительности.

Кроме того, уже более 25 лет обсуждают роль ВГЧ-6 при рассеянном склерозе [11, 12]. Среди прочих причин ВГЧ-6 рассматривают в качестве одного из самых значимых инфекционных триггеров, запускающих аутоиммунный процесс при этом заболевании. Вирусы обнаруживали в пробах тканей ЦНС, а серологические исследования по выявлению анти-ВГЧ-6 антител сыворотки крови и ликвора указывают на ассоциацию этого вируса с рассеянным склерозом. Кроме того, имеются данные *in situ* детекции вирусной ДНК. При этом частота болевого синдрома (в том числе тазового) у пациентов с рассеянным склерозом достигает 50–80%.

Следует отметить, что диагностировать инфекцию ВГЧ-6 на основе клинических проявлений зачастую трудно, что препятствует назначению этиологически обоснованного лечения. Лабораторную диагностику инфекции ВГЧ-6 проводят с помощью серологических и молекулярно-генетических исследований. Наиболее информативным является

количественное определение вирусной ДНК в периферической крови и в других биологических жидкостях с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Так как при первичном заражении и даже при реактивации ВГЧ-6 инфекция может протекать бессимптомно, условно определены концентрации ДНК ВГЧ-6, которые характеризуют активную, клинически выраженную инфекцию — 1000 копий/мл и выше.

Против герпесвирусных инфекций, вызываемых альфа-, бета- и гамма-ВГЧ, используют такие лекарственные препараты, как валацикловир, ганцикловир, фоскарнет (не зарегистрирован в РФ) и цидофовир (не зарегистрирован в РФ). В то же время показания для лечения инфекций, вызванных ВГЧ-6, на сегодняшний день официально не утверждены.

В связи с тем что многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения инфекций ВГЧ-6 пока не решены, представляет интерес клиническое наблюдение с успешной попыткой практического решения данных вопросов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент О., 49 лет, обратился с жалобами на жжение в уретре, боль периодического характера в промежности, мошонке, неприятные ощущения при мочеиспускании, во время и после эякуляции.

Из анамнеза: в течение длительного времени болеет хроническим простатитом. Ежегодно проходил терапию антибактериальными и противовоспалительными препаратами, физиолечение — с временным эффектом. В юности отмечал частые рецидивы генитального герпеса. Другие инфекции, передаваемые половым путем, отрицает.

Сопутствующие заболевания: болезнь Паркинсона, принимает леводопу 200 мг/сут, бенсеразид 50 мг/сут. По рекомендации врача-невролога выдерживает режим повышенных физических нагрузок (езда на велосипеде 25–40 км в день). Болезнь проявляется периодически возникающим тремором пальцев рук.

Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа 4×4 см, болезненная, мягко-эластической неоднородной консистенции, асимметрична за счет увеличенной правой доли, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна.

Индекс симптомов хронического простатита (chronic prostatitis symptom index) CPSI — 15 (боль — 8, нарушения мочеиспускания — 2, влияние симптомов на повседневную жизнь — 5), качество жизни (quality of life) QoL — 4, что соответствует умеренной степени тяжести тазовой боли.

Методом ПЦР *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, вирус простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типа не выявлены.

При исследовании секрета предстательной железы (СПЖ) содержание лейкоцитов 0–4 в поле зрения, лецитиновые зерна — скудно. Общий анализ мочи в пределах нормы, в мазке из уретры выявлены лейкоциты 0–1–0 в поле зрения.

При бактериологическом исследовании до постмассажной пробы мочи: *Staphylococcus epidermidis* 10⁴ КОЕ/мл в обеих пробах, что соответствует абактериальному ХП/СХТБ.

В ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России проведено исследование методом ПЦР в реальном

времени (ПЦРrv) для определения ДНК пяти ВГЧ: ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, ВГЧ-6. Использовали наборы реактивов для ПЦР «АмплиСенс ННВ1/ННВ2-скрин-FL» и «АмплиСенс EBV/CMV/ННВ6-скрин-FL», (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). В качестве эндогенного внутреннего контроля использовали β -глобиновый ген.

Клиническим материалом служили: цельная кровь, соскоб из уретры (СУ), СПЖ, эякулят. Получены следующие результаты: ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса не обнаружена. ДНК ВГЧ-6 обнаружена в высоких концентрациях во всех изученных клинических материалах: в СУ — свыше 4 млн копий/мл, в СПЖ — 925 тыс. копий/мл, в эякуляте — 177 тыс. копий/мл. Высокое содержание ВГЧ-6 в крови (600 тыс. копий/мл) позволило предположить хромосомную интеграцию вируса.

При урофлоуметрии: максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) — 17,3 мл/с, средняя скорость (Q_{av}) — 8,6 мл/с, при объеме мочеиспускания — 157 мл. При ТРУЗИ: объем предстательной железы — 46 см³ без очагов узловой гиперплазии, визуализируются кальцинаты вдоль уретры.

При получении результатов вирусологического исследования пациент подтвердил, что ранее у него уже выявляли ВГЧ-6 и он проходил лечение в одной из клиник г. Москвы за 2 года до обращения по данному поводу.

Диагноз: синдром хронической тазовой боли IIIВ, хроническая герпесвирусная инфекция 6 типа.

Проведено *лечение:* валацикловир 500 мг по 1 таблетке 2 р/сут в течение 3 мес., ВИФЕРОН® (интерферон α -2b с антиоксидантами — витаминами Е и С) в форме ректальных суппозиторий, по 1 суппозиторию 3 млн МЕ 2 р/сут в течение 10 дней, затем 3 р/нед. еще в течение 3 нед.

В ходе лечения у пациента двукратно проводили повторные исследования СПЖ — через 2 нед. и 4 нед. от начала лечения. Содержание лейкоцитов составило 40–60 в поле зрения, ввиду чего первоначальный диагноз был изменен на ХП/СХТБ IIIА.

К концу терапии самочувствие субъективно улучшилось. Наиболее заметное улучшение проявлялось в виде снижения жжения уретры, уменьшения болей во время и после семяизвержения. Оценка по шкале CPSI на 90-й день составила 8 (4+1+3) баллов, по шкале QoL — 2 балла, т. е. отмечено снижение всех показателей.

Микроскопия СПЖ: лейкоциты 10–15 в поле зрения, содержание лецитиновых зерен — умеренно. Вирусологическое исследование обнаружило значительное снижение концентрации ВГЧ-6 (табл. 1).

Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа 4×4 см, практически безболезненная при пальпации, мягко-эластической консистенции, асимметричная за счет увеличения правой доли, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна.

Субъективно течение имеющегося нейродегенеративного заболевания не изменилось за время наблюдения.

Таким образом, у пациента единственным вероятным этиологическим агентом ХП/СХТБ IIIА явился ВГЧ-6. На фоне специфической противогерпетической терапии и интерферонотерапии отмечалось уменьшение боли, симптомов дизурии, улучшение клинических и лабораторных показателей (концентрация вируса, оценка по шкале CPSI). Высокие конечные концентрации ВГЧ-6 при хорошем клиническом ответе можно объяснить воз-

Таблица 1. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в клинических материалах пациента

Клинический материал	Результаты ПЦРrv, копий/мл	
	до лечения	после лечения
Периферическая кровь	599 480	Нет данных
Соскоб из уретры	4 081 620	67 620
Секрет простаты	925 620	72 540
Эякулят	177 240	24 160

можной хромосомной интеграцией вируса, при которой каждая клетка организма содержит его генетический материал.

Важно отметить, что основной жалобой пациента было жжение в уретре, при этом максимальная концентрация вируса оказалась именно в этом урогенитальном локусе. В результате противовирусной терапии, включавшей препарат ВИФЕРОН® (интерферон α -2b с антиоксидантами — витаминами Е и С) в форме ректальных суппозиторий, удалось снизить концентрацию вируса в содержимом уретры на два порядка, что оказалось достаточным для устранения уретральных симптомов.

Последующие годы наблюдения за данным пациентом показали, что симптомы ХП/СХТБ имели легкую степень тяжести и не заставляли пациента обращаться за медицинской помощью. В будущем более действенной терапией в данном случае может быть геномное редактирование с помощью коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами, которое показало хороший антивирусный эффект на лабораторных животных [13].

Данный случай, насколько нам известно, является первым сообщением о хромосомно интегрированном ВГЧ-6, ассоциированном с ХП/СХТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение ВГЧ-6 и возможность его верификации с помощью ПЦР послужили началом интенсивного изучения этого вируса. Оказалось, что ВГЧ-6 может быть ассоциирован с энцефалитом, эпилептическими припадками, болевыми синдромами, что обусловлено его нейротропизмом. Особенно большая концентрация ВГЧ-6 наблюдается в случае его хромосомной интеграции в околеломерную область. При этом вирус начинает передаваться по наследству по законам Менделя.

В представленном клиническом случае ВГЧ-6 явился вероятной причиной абактериального хронического простатита. Противовирусная терапия, направленная на подавление репликации ВГЧ-6 и активацию антивирусной активности организма, показала хороший вирусологический эффект в виде снижения вирусной нагрузки, что сопровождалось достижением устойчивой клинической ремиссии у пациента с тазовым болевым синдромом.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Ферон» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>