

ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Профессор Л.А. ХОДАК, О.В. КНИЖЕНКО, Н.М. ЗАХАРЧЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Областная детская инфекционная клиническая больница, Харьков

Представлены современные данные о герпес-вирусах и их роли в развитии патологии человека — соматических, неврологических, онкологических заболеваний. Показано, что герпес — не избирательное поражение органа, а страдание всего организма.

В настоящее время назрела необходимость обобщения имеющихся данных о герпес-вирусных заболеваниях как своеобразной инфекционной патологии человека, имеющей весьма актуальное значение. Это связано с широкой распространенностью герпес-вирусов и тенденцией к ее росту во многих странах мира. Около 90% городского населения во всех странах инфицировано одним или несколькими серовариантами вирусов герпеса [1]. В странах СНГ хроническими герпес-вирусными инфекциями страдает не менее 22 млн человек [2; 3].

Слово *herpes* происходит от греческого *герпейн* — ползти. Этому вирусу свойственно «расползаться» — перемещаться с места на место, вовлекая в инфекционный процесс многие органы и системы, и таким образом обуславливать многоликий характер заболеваний, варьирующий от слизисто-кожных до угрожающих жизни генерализованных инфекций.

Вирусы герпеса не только одни из наиболее часто встречающихся, но и самые древние возбудители болезней человека [4]. Такая способность сохраняться во времени связана с их свойством переходить в латентное состояние и интегрировать в геном хозяина, приобретая другую качественную форму [2; 3; 5].

Известны восемь видов герпес-вирусов, патогенных для человека. Все они имеют форму, близкую к сферической, сходны по морфологическим признакам. Сходство или отличие вирусов друг от друга определяется характером нуклеотидных последовательностей ДНК [6].

Герпес-вирусы ответственны за значительную часть инфекционной патологии человека. Они отличаются широким разнообразием путей передачи инфекции, способны поражать практически все органы и системы человеческого организма, вызывать острую, латентную и хронические формы заболевания [6].

Соответственно современной классификации в зависимости от типа клеток, вовлеченных в инфекционный процесс, характера репликации вирусов, структуры их генома герпес-вирусы делятся на три подсемейства: α -, β - и γ -герпес-вирусы. Вызываемые ими заболевания показаны в приводимой таблице [1].

Представителями *α -герпес-вирусов* являются вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1/2), вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая. ВПГ-1, поражая кожу и слизистые, чаще локализуется в области рта и щек, ВПГ-2 поражает гениталии. Одной из наиболее частых форм первичной герпетической инфекции, особенно у детей первого года жизни, является герпетический стоматит. Доказано, что 80% стоматитов имеют герпетическую этиологию.

Наиболее тяжелыми проявлениями герпетической инфекции, после которой регистрируется высокий про-

цент инвалидности и летальности, является поражение ЦНС. Диапазон неврологической симптоматики достаточно широк: это различные нейропатии с поражением черепно-мозговых нервов (II, VII), радикуломиелопатии, менингиты, энцефалиты. Последние составляют 10–20% всех вирусных поражений ЦНС [5].

Благодаря тропности к клеточным элементам (эритроцитам, лимфоцитам) вирусы герпеса проникают в ЦНС через кровь. Однако в последние годы рассматривается и нейротропный путь проникновения вируса в ЦНС. Выделен ольфакторный путь передачи [7]. Вирус инфицирует ветви обонятельного или тройничного нервов, достигает луковицы обонятельного тракта, или Гассерова узла, что клинически проявляется острым ганглионитом. Ольфакторный путь передачи, возможно, единственный способ проникновения вируса в ЦНС при нейротропных вирусных инфекциях с низким уровнем вирусемии. Это объясняет изолированное развитие герпетического энцефалита без вовлечения в патологический процесс других органов.

Острое начало заболевания с высокой или субфебрильной температурой, общемозговой симптоматикой с быстрой потерей сознания и развитием генерализованных или фокальных судорог характерно для герпетического энцефалита. При магниторезонансной томографии головного мозга выявляют очаги некроза в височной и лобной области с преимущественным поражением коры [5].

Если ВПГ-1 чаще вызывает энцефалиты у детей старшего возраста и взрослых, то ВПГ-2 — энцефалиты у новорожденных и менингиты у взрослых [8]. Энцефалиты и другие поражения нервной системы у новорожденных тесно связаны с генитальным герпесом, выявляемым у 7% женщин.

Другой формой поражения нервной системы, обусловленной ВПГ-2, является герпетический менингит, составляющий 3% всех серьезных менингитов. Он развивается на фоне первичной генитальной инфекции у 36% женщин и у 10–13% мужчин. Герпетический менингит протекает благоприятно, но возможны его рецидивы.

ВГЧ-3, вызывая всем хорошо известную детскую инфекцию — ветряную оспу, может вызывать серьезные поражения периферической нервной системы — ганглионевриты и ганглиорадикулиты. Чаще поражаются ганглии грудной локализации. Болевой синдром в зоне высыпаний проявляется приступами жжения, усиливающегося в ночное время. Постгерпетическая невралгия может сохраняться длительно или появляться спустя 2–4 нед после высыпаний.

ВГЧ-3 также может вызывать ветряночные энцефалиты и ганглионит Гассерова узла, приводя к инфаркту мозга. Поэтому для клиницистов важно знать, что даже

Заболевания, вызываемые герпес-вирусами

Подсемейство герпес-вирусов	Герпес-вирусы	Соматические заболевания	Неврологические заболевания	Онкозаболевания
α	Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1)	Герпес кожи и слизистых, офтальмогерпес, пневмонии, гепатит, атеросклероз, инфаркт миокарда	Энцефалиты, менингиты, болезнь Альцгеймера, нейропатии	Нейробластома
	Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2)	Генитальный герпес, неонатальный герпес	Энцефалит у новорожденных и детей первого года жизни, менингит у взрослых, полирадикулонейромиелопатии	Рак шейки матки, рак предстательной железы
	Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая (ВГЧ-3)	Ветряная оспа, опоясывающий герпес	Нейропатии, энцефалит	—
β	Цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека (ВГЧ-5)	Врожденная ЦМВ-инфекция, гепатит, пневмонии, энтероколит, сердечно-сосудистые заболевания, ЦМВ-моноклеоз	Врожденные поражения ЦНС, менингит, энцефалит, полирадикулонейропатии, нейропатии черепных нервов	Лимфомы мозга, опухоли гениталий
γ	Вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ, ВГЧ-4)	Инфекционный мононуклеоз	Энцефалит, менингит	Лимфома Беркита, назофарингеальная карцинома, лимфогранулематоз, В-клеточная лимфома
	Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)	Внезапная экзантема у детей, синдром хронической усталости, синдром инфекционного мононуклеоза	Энцефаломиелит, рассеянный склероз	Злокачественная лимфома
	Герпес-вирус 7-го типа (ВГЧ-7)	Синдром хронической усталости и иммунной депрессии	—	Лимфома мозга
	Герпес-вирус 8-го типа (ВГЧ-8)	—	—	Саркома Капоши у ВИЧ-отрицательных людей, саркома Капоши у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, лимфома при ВИЧ-инфекции

в условиях одного субклона для вирионов характерны полиморфизм и антигенная вариабельность. Поэтому ВГЧ-3 у одних людей вызывает ветряную оспу, а у других — опоясывающий герпес, поражая у одних только кожу, у других — слизистые оболочки или нервную систему. Предсказать взаимодействие герпес-вирусов и конкретного организма сегодня невозможно.

Таким образом, даже локальные формы заболевания (офтальмогерпес, генитальный герпес, герпес кожи) представляют собой страдание всего организма, а не избирательное поражение той или иной системы.

Из группы β-герпес-вирусов ведущее место занимает цитомегаловирус. Широкое и повсеместное распространение ЦМВ в природе, разнообразие путей и способов его передачи, способность к длительной персистенции в организме хозяина и политропность приводят к практически тотальной инфицированности взрослого населения этим вирусом. Так, по данным серологических массовых скрининговых исследований,

проведенных в США, следы перенесенной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) выявляются у 30–45% людей в возрасте 20–25 лет, а у лиц старше 40–50 лет этот показатель достигает 70–100% [1; 6; 9]. Заражение человека ЦМВ обычно проходит незамеченным, а сама ЦМВИ протекает без выраженных клинических проявлений и остается нераспознанной. Обнаружение маркеров ЦМВИ нередко является диагностической находкой при проведении углубленного обследования [8]. Частота хронических форм инфекции среди населения составляет 15–18%, хронический инфекционный процесс протекает с периодами обострений и длительных ремиссий [10]. Серьезной проблемой «безобидная» инфекция становится для лиц с измененной иммунологической реактивностью, а также для женщин во время беременности с физиологическим снижением иммунитета. В последнем случае создается предпосылка для внутриутробного инфицирования [11].

ЦМВИ, как и герпетическая инфекция, входит в чис-

ло заболеваний TORCH-синдрома, вызывая внутриутробную инфекцию [8; 11; 12]. Так, ЦМВ инфицируется от 2,5 до 10% всех новорожденных и 49–60% грудных детей. Установлено, что ЦМВИ является наиболее частой причиной инфицированности плода — в 7 раз чаще, чем вирус краснухи [9]. ЦМВИ отличается от других внутриутробных инфекций тем, что ЦМВ может передаваться от матери к плоду, даже если мать была инфицирована много месяцев или лет назад, т.е. во время беременности происходит активация ЦМВ [11; 12]. ЦМВИ считают одной из основных негенетических причин, которая определяет состояние здоровья новорожденных и даже уровень интеллектуального развития нации.

Клинические проявления ЦМВИ многообразны. Они включают ЦМВ-сиалоаденит, пневмонию, гепатит, нефрозонофрит, поражения нервной системы. Выделяют даже «скрытый» ЦМВ-синдром — нарушения, которые при рождении ребенка обычно недоступны клинической диагностике, но при тщательном наблюдении выявляются в течение первых лет жизни. Это хориоретинит, гидроцефалия, эписиндром, перивентрикулярные лейкомаляции, задержка интеллектуального развития. Легочная патология выражается затяжными пневмониями, обструктивными бронхитами, не поддающимися антибактериальной терапии [8].

Характер поражения ЦНС зависит от сроков инфицирования [8; 9; 11; 13]. При инфицированности плода внутриутробно развивается гипертензионно-гидроцефальный синдром с нарастающим увеличением объема головы, судорожный синдром, ЦМВ-энцефалит [8; 13]. Последний характеризуется некрозами, паравентрикулярными кистами. ЦМВ-энцефалит у детей старшего возраста и взрослых, который все чаще диагностируется в последнее время, имеет более благоприятный исход. Возможны и другие формы поражения нервной системы: ЦМВ-полирадикулоневриты, миелиты [10].

Необходимо также отметить, что ЦМВИ — одна из самых распространенных СПИД-ассоциированных вирусных инфекций. У 95% всех больных СПИДом развивается острая симптоматическая ЦМВ-инфекция. 39% всех больных СПИДом погибают от прогрессирующей ЦМВИ. Перечень заболеваний, к возникновению которых причастен ЦМВ, продолжает расширяться. ЦМВИ выявляют у все большего числа обследованных больных [10; 13].

Г-герпес-вирусы обладают тропизмом к В- и Т-лимфоцитам, в которых они длительно персистируют. К ним относится вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) — возбудитель инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркита, назофарингеальной карциномы [14; 15].

В середине 30-х годов группа γ -герпес-вирусов пополнилась еще тремя разновидностями: вирусом герпеса человека 6, 7 и 8-го типов. Они выделены из лимфоцитов крови больных, в связи с чем получили название лимфотропных [3; 4; 15–17].

Перечисленные γ -герпес-вирусы не только являются возбудителями инфекционных болезней (инфекционный мононуклеоз, ВЭБ-энцефалит, менингит, внезапная экзантема у детей), но и обладают выраженным онкогенным потенциалом [18]. Общей характеристикой этих вирусов является высокое инфицирование ими населения различных стран, а также однотипность механизмов участия ДНК-содержащих

вирусов разных семейств в злокачественной трансформации клеток [2].

С возникновением опухоли у человека связывают в первую очередь герпес-вирус человека 4-го типа — ВЭБ [15; 18]. ВЭБ впервые был обнаружен в 1964 г. в материале, полученном из Уганды (при биопсии у больных лимфомой Беркита), канадскими учеными Эпштейном и Барр. Вскоре после открытия вируса было установлено его глобальное распространение. Инфицированность ВЭБ разных регионов мира составляет от 55 до 100%. Важными особенностями ВЭБ оказались избирательная адсорбция на В-лимфоциты, имеющие специфические рецепторы встраивания ДНК вируса в геном лимфоцитов, и трансформация клеток в атипичные мононуклеары.

Кроме больных с лимфомой Беркита ВЭБ был выявлен у больных с назофарингеальной карциномой (новообразованием, распространенным в южных провинциях Китая) [15]. Имеются указания на связь ВЭБ с рядом других онкологических заболеваний, в частности с болезнью Ходжкина (лимфогранулематозом) [2; 14].

Выделяют ВЭБ-ассоциированные формы рака желудка, опухоли органов дыхания, молочной железы. Изучение молекулярных механизмов ВЭБ-онкогенеза позволило выявить ряд антиапоптотических вирусных белков, участвующих в формировании и развитии опухолевого процесса. Показано, что белок, с одной стороны, может оказывать иммуносупрессивное действие, с другой — способен усиливать пролиферацию В-лимфоцитов. Происходит повреждение специфического клеточного иммунитета, что обеспечивает сохранение ВЭБ-инфицированных клеток и усиление пролиферации последних.

Большой интерес исследователей вызывает вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), с которым связывают возникновение саркомы Капоши (СК). Эндемичным регионом для СК и ВГЧ-8 является Африка. В неэндемичных регионах инфицированность ВГЧ-8 и заболеваемость СК значительно повышена в группах людей, инфицированных ВИЧ. После заражения ВИЧ в течение 10 лет СК развивается у 30% инфицированных [3; 16; 19]. Установлена связь ВГЧ-8 с многоочаговой болезнью Каstellмана (редкий лимфопролиферативный процесс). Клетками-«мишенями» для ВГЧ-8 являются вируспродуцирующие клетки крови (моноциты) [16].

В настоящее время нет единого мнения о том, является ли ВГЧ-8 прямым этиологическим агентом опухолей или его следует относить к факторам риска, однако независимо от оценки роли ВГЧ-8 в канцерогенезе высокую роль играют выявляемые у больных генетическая предрасположенность и иммуносупрессия [18].

Если многие заболевания из группы герпес-вирусов знакомы практически врачам, то синдромы хронической усталости и иммунной депрессии (СХУ и ИД), обусловленные ВГЧ-6, 7, известны мало. Для Украины, как и для некоторых других стран, эти синдромы связаны с проблемами экологии [4; 11; 17; 20; 21]. Исследования, проведенные среди более тысячи практически здоровых лиц на различных предприятиях г. Киева и Киевской области, выявили у значительного числа из них нарушения, характерные для СХУ и ИД

[21]: вялость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, тревогу с периодической депрессией; субфебрильную температуру; лимфаденопатию; нарушение сна; снижение аппетита.

В этиологии и патогенезе СХУ и ИД еще много неясного, однако их связь с ВГЧ-6, 7 несомненна [17].

Многоликий характер герпес-вирусных заболеваний, полигистотропность вируса обуславливают определенную сложность дифференциальной диагностики. Современные лабораторные методы, в том числе такой высокочувствительный, как метод полимеразной цепной реакции, позволяют своевременно диагностировать заболевание и назначить адекватную противовирусную терапию. Сегодня лечение герпес-вирусных инфекций, особенно угрожающих жизни человека (герпетических энцефалитов), стало возможным благодаря большому

арсеналу противовирусных препаратов, особенно ацикловиру и его аналогам (виroleкс, зовиракс, вальтрекс), а также интерферонам и их индукторам, что позволяет уменьшить инвалидность и летальность больных.

Таким образом, герпес-вирусные инфекции стали одной из важных медико-социальных проблем, приобретающей общегосударственный характер. Многие люди, страдающие от этих заболеваний, нуждаются в помощи на протяжении всей жизни. Однако еще недостаточная осведомленность врачей различных специальностей в отношении герпес-вирусных инфекций приводит к диагностическим ошибкам и назначению неэффективного лечения. В связи с этим лечение таких больных должно осуществляться в специализированных клиниках, располагающих возможностью иммунологического и вирусологического анализа.

Л и т е р а т у р а

1. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюл. ВОЗ.— 1991.— № 3.— С. 11–18.
2. Кисилев Ф.Л., Павлик О.А. Гепадна- и герпес-вирусы и опухоли человека // Итоги науки и техники. ВИНИГИ. Сер. Вирусология.— 1998.— Вып. 15 — С. 82–112.
3. Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. Новые герпес-вирусы человека и вызываемая ими патология // Клин. мед.— 1997.— № 1.— С. 524–526.
4. Эпидемиологические аспекты инфекции, обусловленные лимфотропным вирусом герпеса 6-го типа / В.Н. Исаков, Д.К. Ермоленко, Н.А. Чайка и др. // Журн. микробиол.— 1995.— № 4.— С. 111 — 114.
5. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Идрисова Ж.Р. Поражения нервной системы, вызываемые вирусом простого герпеса // Неврол. журн.— 1999.— №4.— С. 46–49.
6. Human Virology.— Oxford; New York; Tokyo, 1996.— P. 185–212.
7. Рыжиков А.Б., Сергеев А.Н., Котляров Л.А. Проникновение нейротропных вирусов в ЦНС при аэрогенном пути заражения // Вирусол.— 1995.— № 4.— С. 146–150.
8. Ходак Л.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— К., 1999.— 25 с.
9. Stagno S. Cytomegalovirus infection // Infections diseases of the fetus and newborn.— New York, 1990.— P. 242–281.
10. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих // Врач. дело.— 1999.— №5 — С. 61–64.
11. Шунько Є.Є., Лакша О.Т. Проблема перинатальних інфекцій у сучасній неонатології // Нова мед.— 2002.— № 1.— С. 30–34.
12. Радзинский В.Е., Чистякова М.Б. TORCH-комплекс и его роль в перинатологии // Акушер. и гинекол.— 1992.— № 8.— С. 4–7.
13. Матвеев В.А., Жаворонок С.В. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Здоровоохр. Беларуси.— 1998.— № 3.— С. 28–31.
14. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков / В.Е. Поляков, В.Н. Лялина, Н.Л. Воробьев и др. // Эпидемиол. и инф. болезни.— 1998.— № 6.— С. 50–54.
15. Epstein—Barr viral DNA in serum of patients wiith nasopharyngeal carcinoma // A. Mutirangura, N. Pornthana-Kazem, A. Teamboonlers et al. // Clin. Cancer Res.— 1998.— № 4.— P. 665–669.
16. Persistent infection of Epstein—Barr: Positive B lymphocytes by Human Herpesvirus-8 / S.Klishe, E. Kremmer, S.W. Hamnur et al. // J. Virology.— 1998.— Vol. 72, № 10.— P. 8143–49.
17. Ranger-Roges S., Nicol T., Denis F. Nev Herpesviruses in Humer HHV-6, HHV-7 // Eurobiol.— 1995.— Vol. 29, № 216.— P. 47–51.
18. Афанасьева Т.А., Гурицевич В.Э. Молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна—Барр // Молекул. биол.— 1998.— № 6.— С. 940–947.
19. Сравнительная оценка иммунологического состояния больных саркомой Капоши и некоторых других заболеваний по данным двух лабораторий / Е. Кадырова, С. Галецкий, Т. Шульц и др. // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.— 1999.— № 1.— С. 101–105.
20. Фролов В. М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Иммунол. и аллергол.— 1998.— № 1.— 2.— С. 69–82.
21. Нарушение иммунитета и синдрома повышенной утомляемости у жителей г. Киева / А.Ф. Возианов, Г.Н. Дранник, И.А. Петровская и др. // Врач. дело.— 1991.— № 11.— С. 14–17.

Поступила 26.08.2003

HERPES VIRUS DISEASES

L.A. Khodak, O.V. Knizhenko, N.M. Zakharchenko

S u m m a r y

Present-day data about herpes viruses and their role in development of human diseases (somatic, neurological, oncological) are presented. Herpes is shown to be not an invasion of a separate organ, but the disease of the whole organism.