

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Богадельников И. В.

Крымский медицинский университет им. С. И. Георгиевского

На основании литературных и собственных данных автор высказывает предположение о том, что ГВИ являются необходимым компонентом биоценоза человека и могут выступать как «тренер» иммунной системы человека. Применение специфических средств при наличии клинических проявлений ГВИ является строго обязательным, в то время как использование иммуномодулирующей терапии должно быть обосновано дополнительно.

Ключевые слова: герпес, иммунная система, лечение.

Особое место среди возбудителей инфекционных болезней занимают герпесвирусные инфекции (ГВИ). Так, по данным ВОЗ, заболевания, вызываемые герпесвирусами, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) среди причин смерти от вирусных инфекций и будут определять как инфекционную, так и соматическую патологию в 21 веке [8, 9, 12, 13, 15].

В настоящее время известно более 100 герпесвирусов, однако только восемь из них выделены от человека. К семейству герпесвирусов, выделенных от человека, относятся: вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, ВПГ-2), вирус ветряной оспы – опоясывающего лишая (ВВО-ОЛ или варицелла-зостер, который имеет официальное название «герпесвирус человека типа 3»); цитомегаловирус человека (ЦМВ) или «герпесвирус человека типа 5»; вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), официальное название которого «герпесвирус человека типа 4»; вирусы герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6), 7 (ВГЧ-7), 8 (ВГЧ-8) типов. На основании биологических особенностей представители семейства герпесвирусов поделены на 3 подсемейства: альфа, бета, гамма.

К альфа-герпесвирусам относят ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОЛ, к бета-герпесвирусам – ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, к гамма-герпесвирусам – ВЭБ и ВГЧ-8 [10].

Выделенные от человека герпесвирусы обладают всеми чертами возбудителей инфекционных болезней: патогенностью, инвазивностью, токсигенностью, тропностью, имеют пути передачи, инкубационный период, вызывают лихорадку, интоксикацию, способны вызвать местный и генерализованный воспалительный процесс, под их влиянием образуются антитела.

Однако, у герпесвирусов есть целый ряд особенностей, принципиально отличающих их от традиционных возбудителей инфекционных болезней и заставляющих рассматривать их не только как абсолютные патогены. С практической точки зрения в настоящее время наиболее

часто мы сталкиваемся со следующими представителями ГВИ (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, для ГВИ характерны общие закономерности:

1. Тысячелетняя история.
2. Всеобщая восприимчивость.
3. Высокая степень инфицированности населения, которая достигает 80–90% по каждой инфекции уже в раннем детском возрасте. Это позволяет утверждать, что нет людей, которые бы не были инфицированы хотя бы одним из герпесвирусов.
4. Неотвратимость заражения, о чем свидетельствует участие всех возможных механизмов инфицирования, присущих инфекционным болезням, в том числе, и тем, противостоять которым человек не в состоянии.
5. Пожизненное носительство герпесвирусов, которые по стратегии паразита не заинтересованы в гибели хозяина, поскольку с гибелью хозяина погибнут и сами вирусы.
6. Отсутствие, в подавляющем большинстве, манифестации клинических симптомов при заражении. То есть ни организм, ни возбудители ГВИ не заинтересованы в привлечении внимания, привлекающее бы за собой терапевтическое воздействие.
7. Преимущественное поражение клеток иммунной системы – В-лимфоцитов, Т- и НК клеток, сопровождающееся персистенцией вирусов в этих клетках на протяжении всей жизни. И, что очень важно, количество В-лимфоцитов, несущих вирусную ДНК, например при ЭВБ-инфекции, постоянно и составляет приблизительно 1×10^5 – 10^6 . При этом применение любых, в том числе и противовирусных средств не влияет на количество инфицированных лимфоцитов, которое остается постоянным [2].
8. Умение ускользать от иммунного ответа.
9. Выработка специфических белков (например, при ЭВБ-инфекции – НЛ-10-подобный белок, ВВ), подавляющих Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, естественных киллеров, а также

ингибиция апоптоза белками VHFR-1 и LMP-1. Синтез этих белков, наряду с постоянными иммунохимическими и иммунологическими изменениями в строении ДНК ГВИ, создают в организме условия для замедления, а в некотором роде и хаотичности иммунного ответа [2].

Для герпетической инфекции характерно присутствие в организме в виде трех состояний: инфицированности, персистенции, инфекционного процесса.

Инфицированность. Она начинается еще внутриутробно, в периоде новорожденности и в детском возрасте, достигая к этому времени 70–95%. Причем в периоде новорожденности клинические проявления выявляются только в 5% случаев, более старшем возрасте – 10–30% [15, 16].

Персистенция. На рисунке 1 представлена схема персистенции HVS в организме [18]. При попадании вируса простого герпеса в клетки кожи или слизистых оболочек в них происходит его репликация, заканчивающаяся накоплением вирионов, которые затем поражают другие

клетки. Уже на этапе репликации вируса возможна виремия, но у иммунокомпетентных детей она быстро прекращается под влиянием факторов гуморального иммунитета. Образовавшиеся же вирусы проникают в чувствительные нейроны и по ним вирусный нуклеокапсид переносится к телу нейрона в ближайший ганглий, которыми для HSV-1 являются тригеминальные. В ганглии вирусная ДНК встраивается в ядро нейрона, где происходит латентно – ассоциированная транскрипция. Здесь вирус абсолютно недоступен влиянию клеток иммунной системы. При реактивации, под действием генной экспрессии, в ядре нейрона образуются вирусные нуклеокапсиды, которые переносятся в окончания аксонов и покидают их. Это вновь может приводить к поражению клеток кожи и эпителиальной оболочки слизистых и их попаданию в кровь. Этот процесс и есть персистенция.

При попадании в кровь вирусы сталкиваются с клетками иммунной системы, происходит

Таблица 1

Характеристика некоторых герпесвирусных инфекций

Признаки		Инфекция			
		ЦМВИ	ВПГ I типа	ВПГ II типа	ЭБВИ
Инфекционное начало		ДНК	то же	то же	то же
Патогенность		абсолютная			
Локализация		внутриклеточная			
Восприимчивость		всеобщая			
Инфицированность		60–100%	50–10%	80–90%	80–100%
Носительство		пожизненно			
Сроки инфицирования		внутриутробно, постнатально			
Механизмы и пути заражения	Фекально-оральный	+	-	-	-
	Воздушно-капельный	+	+	+	-
	Контактно-бытовой	+	+	+	-
	Половой	+	+	+	+
	Парентеральный	+	-	-	-
	Через грудное молоко	+	+	+	+
Тропизм (Поражение клеток иммунной системы, дермато-нейротропность, эпителиотропность)					
Клиника при первичном инфицировании		в 95% бессимптомная	в 80–90% бессимптомная	в 80–90% бессимптомная	выражена
Способность ускользать от механизмов защиты		да	да	да	да
Ирадиация		нет	нет	нет	нет
Развитие активного иммунитета		нет	нет	нет	нет
Течение болезни		рецидивирующее			
Активация на фоне других инфекций		да, но далеко не в 100% случаев			
Влияние на иммунную систему		повышают неспецифический иммунитет, могут вызвать вторичный иммунодефицит			

выработка специфических антител вначале класса IgM, затем IgG. После достижения определенного уровня специфических антител вирусы вновь возвращаются к месту своей локализации. Т. е. само по себе присутствие HSV в организме человека представляет собой явление, которое не должно требовать проведения активных действий. Это нормальный физиологический процесс, повлиять на него человек не может, т. к. ирадикация возбудителя невозможна.

Инфекционный процесс. Клинические формы герпесвирусной инфекции достаточно хорошо описаны в литературе [10, 14, 15, 16] и в данной статье нет необходимости останавливаться на них. Имеющиеся литературные [4, 5, 11, 13] и собственные [1, 6] данные свидетельствуют о том, что при целом ряде патологических состояний (ОРВИ, ВИЧ, менингите, кишечных инфекциях, у больных бронхитами, пневмонией, сахарным диабетом, ревматизмом и др.) в организме ребенка имеет место активация герпесвирусных инфекций, выявляемая с помощью методов PCR, ИФА, определением IgM, IgG.

Можно предположить, что попадая в системный кровоток, активные компоненты ГВИ вносят свой «вклад» в утяжеление болезни, при этом клинические проявления ГВИ обычно расцениваются как проявления основного заболевания (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и др.). Активация ГВИ на фоне других инфекционных болезней не является простой суммацией двух инфекций, а, несомненно, имеет и другой смысл. Об этом свидетельствует тот факт, что активация ГВИ при различных патологических состояниях происходит не в 100% случаев. Тем не менее, стало аксиомой утверждение о том, что герпесвирусная инфекция развивается (активируется) при развитии иммуно-

дефицита, более того, является его маркером [3, 7, 12, 14, 16].

Такое утверждение справедливо, только на половину. Ведь активация ГВИ происходит не всегда, даже при развитии одной и той же патологии, при одном и том же возрасте больных и одинаковой тяжести болезни. Даже при заболеваниях, которые протекают с многократно доказанным развитием иммунодефицитного состояния, активация герпесвирусных инфекций происходит не в 100% случаев. Так, при ВИЧ/СПИДе активация ВПГ наблюдается в 30%, ЦМВ – 25%, острым лимфолейкозе – 25% и 40% случаев [6, 17].

Возникает вопрос, почему у одних больных в одинаковых условиях это происходит, а у других – нет? Можно предположить, что именно дополнительная активация (стимуляция) иммунной системы герпесвирусами, и является тем смыслом у конкретных больных, который преследует организм в условиях уже развившейся болезни.

Вместе с тем, обнаружение активности ГВИ всегда ставит перед врачом вопрос о значении и роли этой активации для организма. Как известно, приоритетом в диагностике герпетических инфекций является выявление клинических проявлений болезни, которые должны дополняться выделением вируса методом PCR и ИФА с определением титра специфических антител класса IgM (острый процесс) и IgG.

О диагностическом приоритете клинических симптомов над лабораторными свидетельствуют так же зарубежные «Протоколы лечения HSV инфекции у новорожденных», в которых прямо указано на необходимость немедленного назначения специфической терапии (ацикловира и его аналогов) при малейшем подозрении на инфекцию, т.к. «промедление смерти

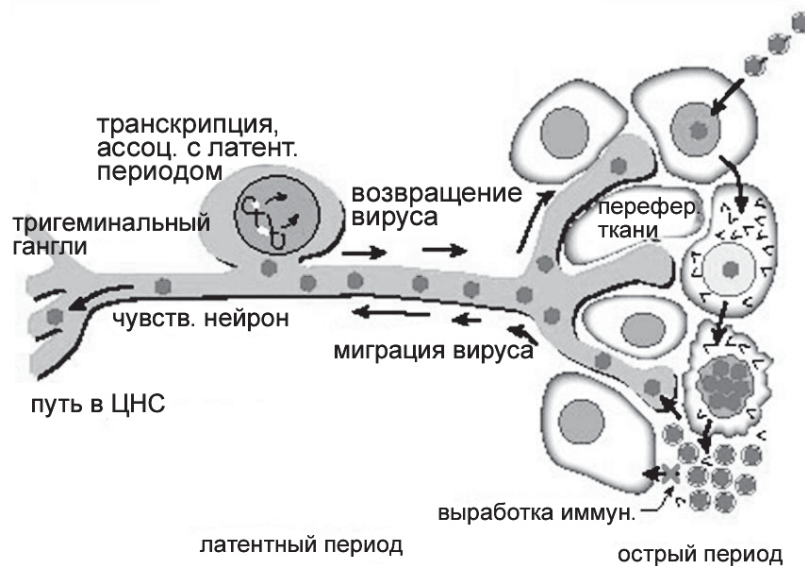


Рис. 1. Схема активации ГВИ в организме

подобно» [16]. Причем риск ошибиться в расчет не берется, так как даже неоправданное применение небезразличных для организма препаратов (ациклических нуклеозидов) менее вредно и опасно, чем пропущенная даже на короткое время, и недиагностированная, а значит и не-леченная ГВИ.

Конечно, необходимо достаточно активно лечить инфекцию, вызванную HSV, у детей и в других возрастных группах.

Следуя логике, доминирующей в инфектологии, если при диагностике инфекционных болезней приоритет отдается клинике, то при лечении – специфическим препаратами. И такие препараты есть в виде ацикловира и его производных. Рекомендации других лекарственных средств, обладающих широкими биологическими свойствами: противовирусными, иммуномодулирующими, иммуностимулирующими, – при лечении ГВИ [4, 5] требуют наличия дополнительной доказательной базы, так как положительные результаты лабораторных исследований (PCR, ИФА) могут быть и в результате только персистенции герпесвирусов (рис. 1).

На основании приведенных данных с большой долей вероятности можно сделать следующие выводы:

1. ГВИ является обязательной составляющей биоценоза человека, не зависит от внешних факторов, в том числе и от применения специфической терапии.

2. Персистенция, т. е. периодическая активация и биологические эффекты, которые при этом возникают в организме, позволяет рассматривать ГВИ как «трениров» иммунной системы организма.

3. В случае обнаружения клинических проявлений активной ГВИ (генерализованных или локальных) необходима немедленная специфическая противогерпетическая терапия ациклическими нуклеозидами.

4. Активация ГВИ не является маркером иммунодефицита, так как у таких же больных в 60–70% случаев ее активации не происходит.

5. Применение иммуномодулирующей терапии у больных только на основании лабораторно подтвержденной активации ГВИ необоснованно. Необходимы объективные доказательства иммунодефицита.

Литература

1. Богадельников И. В., Березина Л. В. Частота и активация Эпштейн-Барр вирусной инфекции при некоторых инфекционных болезнях у детей. *Врачебная практика*. – 2005. N 1, с.46–49.
2. Блохина Е. Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. *Вопросы гепатологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*, 2003, т.2, N 3, с.65–70.
3. Бразжикова Т., Юрлова Т. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение // *Инфекционный контроль* – 2004 N 2–3 /12-13/–С.
4. Внутриклеточные инфекции и состояние детей в XXI веке. *Мат. международной научно-практической конференции (25–26 октября 2005 г)*. Редактор – проф. Юлиш Е. И. Донецк. 2005. –186с.
5. Внутриклеточная инфекция и состояние детей в XXI веке. *Матер. II научно-практической конференции с международным участием (4–5 декабря 2008)*. Редактор – проф. Юлиш Е. И., Донецк, 2008. –192с.
6. Вяльцева Ю. В. Иммунологические проявления цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей. / *Мат. междунар. науч.-практич. конф., посвящен. 75-летию Донецкого гос. мед. универ. им. М. Горького*. Донецк 2005,С. –36–37
7. Герпес: профилактика и эффективное лечение/ А. Васильева.-СПб.: Невский проспект, 2005 –112с.
8. Гранитов В. М. Герпетическая инфекция-Москва: Кальмен. Мед.книга, Н. Новгород: Изд. НГМА,2001.88с.
9. Крамарев С. А. Герпесвирусные инфекции у детей / Крамарев С. А. // *Medicus Amicus*. – 2003. –N 4. – С.8–9.
10. Крамарев С. А. *Инфекционные болезни у детей*. (Клинические лекции), К.:Морион, 2003. –480 с.
11. Панченко Л. А., Ходак Л. А., Кириченко И. И. Возбудители герпесвирусных инфекций и наиболее важные клинические проявления у человека// *Провизор*. –1999. –№ 10. –С.28–29
12. Руденко А. О., Муравска Л. В. Герпесвірусні інфекції людини-світова проблема//*Інфекційні хвороби*–2001–N 2–С.5–11
13. Ходак Л. А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей (клиника, диагностика, лікування): автореф. дис.док. мед.наук / Ходак Л. А. – М., 2004. – 35 с.
14. Чернышова Л. И. Цитомегаловирусная инфекция\ \ Сучасні інфекції.-1999. –№2. –с.52–54.
15. Чернышова Л. И. Сравнительная характеристика подходов к лечению персистирующих инфекций у детей. *Мат. международной научно-практической конференции (25–26 октября 2005 г)*. Донецк. 2005. –164с.
16. Юлиш Е. И., Волосовец А. П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. –216с.
17. *Medical Management of HIV infection*. John G. Barlett, M. D. and Joel E. Gallant, M.D., MPH, 2003– 429p
18. Wagner E. K. <http://darwin.bio.uci.edu /Latent Infections by HSV>.

РОЛЬ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Богадельников І. В.

Кримський медичний університет ім. С. І. Георгієвського

На підставі літературних і власних даних автор висловлює припущення про те, що ГВІ є необхідним компонентом біоценозу людини і може виступати як «тренер» імунної системи людини. Застосування специфічних засобів за наявності клінічних проявів ГВІ є строго обов'язковим, тоді як використання імуномодуючої терапії повинне бути обґрунтоване додатково.

Ключові слова: герпес, імунна система, лікування.

THE HERPES INFECTION ROLE IS IN MAN ORGANISM

Bogadelnikov I. V.

Crimean medical university the name of S. I. Georgievskiy

On the basis of literary and own information an author offers supposition that herpes infection is the necessary component of man biocenosis of and can come as «trainer» of man immune system. Application of specific facilities at presence of clinical displays of herpes infection is strictly obligatory, while the use of immunomodulator therapy must be grounded additionally.

Keywords: herpes, immune system, treatment.