

Г.Г. Тотолян ^{1*}, Л.Ю. Ильченко ^{1,2}, И.Г. Фёдоров ^{1,3}, Т.В. Кожанова ²,
И.А. Морозов ², К.К. Кюрегян ², Г.И. Сторожаков ¹, М.И. Михайлов ²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра госпитальной терапии № 2, г. Москва

²ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», отдел вирусных гепатитов, г. Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12», г. Москва

ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Резюме

ГВИ — одна из ведущих медико-социальных проблем развитых стран. Не изучена роль вирусов герпеса в развитии хронического поражения печени. Обследовано 94 пациента с ХЗП; установлено преобладание микст-инфекции ВПГ-1 и ВЭБ латентного и/или персистирующего течения. Не отмечено их влияния на клинико-биохимические и морфологические проявления ХЗП. Напротив, реактивация ВПГ-2 у всех больных сопровождалась усилением некрозо-воспалительной активности в печени. При АБП реактивация ВПГ-1 приводила к нарастанию белково-синтетической дисфункции, ЦМВ — к усилению желтухи и прогрессированию геморрагического синдрома. Следует рассмотреть необходимость определения вирусов семейства герпеса у больных АБП и назначения противовирусной терапии в случаях их реактивации.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, реактивация, хронические заболевания печени.

Abstract

Herpes virus infection (HVI) — one of the leading health and social problems in developed countries. Not examine the role of herpes viruses in chronic liver disease. A total of 94 patients with chronic liver disease (CLD), established dominance mixed infection of herpes simplex virus 1 type (HSV-1) and Epstein-Barr virus (EBV) latent and / or persistent currents. Not noted their impact on the clinical biochemical and morphological manifestations of CLD. In contrast, reactivation of HSV-2 in all patients accompanied by increased necrosis-inflammatory activity in the liver. At the alcoholic liver disease (ALD) reactivation of HSV-1 led to an increase in protein-synthetic dysfunction, cytomegalovirus — to enhance the progression of jaundice and hemorrhagic syndrome. Should consider need to identify of the herpes viruses in patients with ALD and appointment of antiviral therapy in cases of reactivation.

Key words: herpes infection, reactivation, chronic liver disease.

ГВ — герпесвирус, ГВИ — герпесвирусные инфекции, ХЗП — хронические заболевания печени, АВХЗП — алкогольно-вирусное хроническое заболевание печени, ВПГ-1, ВПГ-2 — вирус простого герпеса 1 типа, 2 типа, ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, АБП — алкогольная болезнь печени, ЦМВ — цитомегаловирус, ЦП — цирроз печени, ВЦП — вирусный цирроз печени, ХГ — хронический гепатит, ИГА — индекс гистологической активности, ХГА — хронический гепатит алкогольной этиологии, АЦП — алкогольный цирроз печени, ХВГ — хронический вирусный гепатит.

ГВИ — группа антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека, протекающих в виде инapparантных, субклинических и клинически манифестных форм, проявляющихся особенно в условиях первичного или вторичного иммунодефицита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

В последние годы возросло значение ГВИ по сравнению с другими инфекционными заболеваниями, что объясняется их широким распространением и недостаточной диагностикой. Это связано также с увеличением числа больных с иммунодефицитными состояниями, при которых ГВИ являются оппортунистическими.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота инфицирования вирусами герпес группы и вследствие этого заболеваемость ГВИ уступают среди вирусных инфекций только гриппу; в структуре смертности эти инфекции также занимают лидирующее место. В России и странах СНГ ГВ инфицированы около 22 млн человек (в России — около 15 млн человек) [11]. Среди взрослого городского населения в разные периоды жизни 60–90% лиц инфицируются хотя бы одним, а чаще — несколькими видами ГВ. При этом у 50% из них отмечаются рецидивы заболевания. В различных странах мира частота врожденной ЦМВ инфекции колеблется от 0,06 до 14,0% [1].

Известно, что вирусы семейства герпеса обладают гепатотропностью и могут вызывать поражение печени [4, 7]. Однако исследований, посвященных данной проблеме

*Контакты. E-mail: tgg03@mail.ru. Телефон: (495) 321-69-37

ме, недостаточно; большинство опубликованных работ освещают клинические наблюдения. В литературе представлены данные о том, что вирусы семейства герпесов у детей могут приводить к развитию гепатита и ЦП. Роль ГВ в патологии печени у взрослых пациентов остаётся недостаточно изученной. Так, неизвестно, могут ли они при реактивации участвовать в развитии ХЗП в роли кофакторов. По данным М. Сонсаги и соавт., при вирусных гепатитах у каждого второго из обследованных обнаруживали ДНК вирусов герпеса в биоптатах печени [14]. У 96% пациентов с ХГ неутонченной этиологии выявлялись IgG ЦМВ [22]. Не исключается коэтиологическая роль ВЭБ и ЦМВ в развитии гепатоцеллюлярной карциномы [18].

До сих пор остаются недостаточно выясненными многие эпидемиологические, иммунопатогенетические, клинические аспекты герпетических поражений печени, в связи с чем отсутствуют эффективные схемы терапии данных заболеваний.

Цель исследования: оценить влияние ВПГ-1 и ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ на течение ХЗП различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе (ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы, глав. врач — к.м.н. А.В. Саликов) кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (зав. кафедрой — академик РАМН, д.м.н., проф. Г.И. Сторожак). В отделении гастроэнтерологии и гепатологии обследовано 94 пациента с ХЗП различной этиологии.

Обследование больных включало оценку жалоб, анамнеза, факторов риска развития ГИ, данных физикального осмотра.

Всем пациентам выполняли клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, рентгенография лёгких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, электрокардиография. В сыворотках крови определяли маркёры вирусов гепатита В и С (ВГВ, ВГС) и ГВ методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Течение ГИ трактовали в зависимости от выявленных маркёров ГВ в сыворотке крови. Латентная ГИ характеризовалась лишь невысоким уровнем специфических IgG (до 2 норм); персистирующая — повышением содержания специфических IgG (более 2 норм) при отсутствии специфических IgM; реактивация ГВ — наличием специфических IgM, повышенным уровнем специфических IgG (в 2–4 раза и более) при проведении двух серологических исследований с интервалом в 2–3 недели (метод парных сывороток) и/или выявленной ДНК вирусов в сыворотке крови и/или ткани печени. Регистрация IgM и IgG к ви-

русному АГ капсида свидетельствовала о первичной ВЭБ-инфекции.

47 больным ХЗП проводилась пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием гепатобиоптатов, включая электронную микроскопию и иммуноцитохимическое исследование с моноклональными АТ Cytomegalovirus Ab-1. По шкале METAVIR оценивали выраженность воспалительного процесса в ткани печени — ИГА и стадию фиброза.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Пациентами было подписано информированное согласие на все исследования и лечение.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Excel 7,0 и Statistica 7,0. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты ($n = 94$) были разделены на пять групп в зависимости от этиологии заболевания печени (рис. 1). В 1-ю группу вошли 25 (26,6%) больных с ХГА (16 (64%) мужчин и 9 (36%) женщин); средний возраст пациентов составил $44,3 \pm 2,5$ года (от 20 лет до 71 года). Во 2-ю группу включены 25 (26,6%) пациентов с АЦП (16 (64%) мужчин и 9 (36%) женщин); средний возраст составил $48,2 \pm 2,1$ года (от 32 до 74 лет). В 3-ю группу вошли 25 (26,6%) пациентов с ХВГ В или С (10 (40%) мужчин и 15 (60%) женщин); средний возраст — $44,8 \pm 2,9$ года (от 21 года до 68 лет). 4-я группа состояла из 8 (8,5%) пациентов с ВЦП В, С или В + D, из них 2 (25%) мужчин и 6 (75%) женщин. Средний возраст больных в данной группе составил $51,9 \pm 3$ года (от 41 года до 64 лет). В 5-ю группу вошли 11 (11,7%) мужчин с АВХЗП, средний возраст — $48,3 \pm 3$ года (от 30 лет до 61 года).

Средний возраст пациентов — $46,6 \pm 1,2$ года (от 20 до 74 лет). Большую часть пациентов ($n = 27$; 27,6%) составили больные в возрасте от 40 до 49 лет.

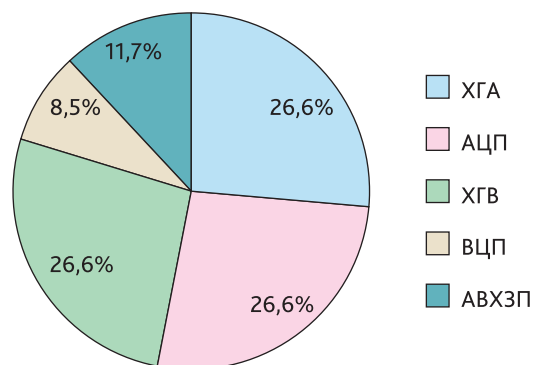


Рисунок 1. Распределение пациентов с ХЗП в зависимости от этиологии

При статистическом анализе полового и возрастного состава пациентов в группах достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

При сборе анамнеза у всех больных анализировались факторы риска развития ГИ (охлаждение организма, инсоляция, ультрафиолетовое облучение, нахождение в условиях резких колебаний температуры воздуха и/или воды, эмоциональный стресс, психические расстройства, физическое перенапряжение, резкая смена климатических поясов, постоянное недосыпание, голодание, избыточное употребление алкоголя, иммунодефицитные состояния, трансплантация органов и тканей, иммуносупрессивная терапия и др.).

При опросе у 64 (68,1%) пациентов установлены факторы риска: переохлаждение и злоупотребление алкоголем — в 6 (6,4%) и 61 (64,9%) случаях соответственно. У 10 (10,6%) человек в анамнезе отмечены клинические проявления ГВИ.

Всем пациентам определялись маркёры вирусов герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ). Противогерпетические АТ были выявлены у 93/94 (98,9%) больных, а у 88 (94,6%) из них установлена микст-ГВИ — обнаружены маркёры нескольких ГВ. Полученная нами высокая частота инфицирования вирусами герпеса пациентов с ХЗП сопоставима с популяцией в целом [5, 6, 10].

Частота встречаемости серологических маркёров вирусов герпеса и значения уровней противогерпетических IgG у больных ХЗП представлены в табл. 1, 2.

Наиболее часто встречались АТ класса IgG к ВПГ-1 (86; 92,5%) и ВЭБ (84; 90,3%), несколько реже — к ВПГ-2 (35; 37,6%) и ЦМВ (46; 49,5%). При этом ЦМВ IgM выявлялись чаще у пациентов с АЦП. Частота же обнаружения остальных маркёров ГВ при различных заболеваниях печени достоверных различий не имела.

ВПГ-1 IgG в большинстве случаев ($n = 77$; 84,9%) выявлялись в сочетании с ВЭБ IgG, т.е. характерно было наличие микст-ГВИ (ВПГ-1 + ВЭБ).

В литературе имеются данные о способности одних вирусов герпеса индуцировать активность других представителей этого семейства. Так, было отмечено, что ЦМВ может усиливать активность других представителей ГВ [17]. У реципиентов печени с клиническими проявлениями ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) отмечено повышение титров АТ к ВЭБ [12], а вирус герпеса человека 6-го типа чаще инфицировал аллотрансплантат печени в ассоциации с ЦМВ [15, 16].

В проведённом нами исследовании выявлена достоверная умеренная связь между ВПГ-1 IgG и IgG к АГ капсида ВЭБ ($r = 0,317$; $p = 0,004$), т.е. при повышении уровня ВПГ-1 IgG определялось нарастание уровня ВЭБ IgG. По-видимому, наличие одного из этих вирусов способствовало развитию инфекции, вызванной другим вирусом в виде ко- или суперинфекции.

У пациентов с ХЗП различной этиологии ГИ протекала в виде латентной, персистирующей инфекции или в ряде случаев наблюдали реактивацию ГВ (табл. 3).

У большинства из них установлено латентное течение — у 86 (91,5%) (моноинфекция — 74 (78,7%)), микст-инфекция — 12 (12,8%) и/или персистирующая — у 84 (89,4%) (моноинфекция — 62 (66%), микст-инфекция — 22 (23,4%)) ГВИ. Латентная ГИ большей частью было обусловлена ВЭБ ($n = 83$; 89,2%), персистирующая — ВПГ-1 ($n = 79$; 84,9%). Достоверно чаще отмечена персистенция ЦМВИ у пациентов с ХГА. Реактивация ГИ была диагностирована в 34 (36,6%) случаях, в виде моноинфекции — у 28 (30,1%) и микст-инфекции — у 6 (6,5%) пациентов. Наиболее часто реактивация ГВ была вызвана ВПГ-2 ($n = 20$; 24,5%) и ЦМВ ($n = 16$; 17,2%).

У всех пациентов с ХЗП ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ методом ПЦР в сыворотке крови выявлена не была. Этот факт, возможно, связан с низким уровнем ДНК ГВ, не определяемым доступными тест-системами. С другой стороны, следует учитывать временной фактор, т.к. известно, что продолжительность жизни каждой генерации, образовавшихся и адсорбированных ГВ в среднем составляет 3 суток [7].

Таблица 1. Частота встречаемости серологических маркёров вирусов герпеса у больных ХЗП ($n = 93$)

Серологические маркеры вирусов герпеса	Всего, $n = 93$	ХГА, $n = 25$	АЦП, $n = 25$	ХВГ, $n = 25$	ВЦП, $n = 8$	АВХЗП, $n = 10$
ВПГ-1 IgM	3 (3,2%)	1 (4%)	2 (8%)	–	–	–
ВПГ-1 IgG	86 (92,5%)	23 (92%)	25 (100%)	22 (88%)	7 (87,5%)	9 (90%)
ВПГ-2 IgM	20 (21,5%)	5 (20%)	8 (32%)	4 (16%)	1 (12,5%)	2 (20%)
ВПГ-2 IgG	35 (37,6%)	10 (40%)	11 (44%)	8 (32%)	2 (25%)	4 (40%)
IgM к АГ капсида ВЭБ	1 (1,1%)	–	1 (4%)	–	–	–
IgG к АГ капсида ВЭБ	84 (90,3%)	23 (92%)	25 (100%)	20 (80%)	7 (87,5%)	9 (90%)
ЦМВ IgM	16 (17,2%)	–	11 (44%)*	5 (20%)	–	–
ЦМВ IgG	46 (49,5%)	19 (76%)	14 (56%)	10 (40%)	1 (12,5%)	2 (20%)

* $P_1 = 0,04$ — в сравнении с ХГА; t — критерий Стьюдента.

Таблица 2. Противогерпетические АТ класса IgG у больных ХЗП (n = 93)

Показатели	Всего, n = 93		ХГА, n = 25		АЦП, n = 25	
	М ± m	медиана	М ± m	медиана	М ± m	медиана
ВПГ-1 IgG (< 16 МЕ/мл)	148,2 ± 7,7	158,5 (20–200)	183 ± 15,5*	200 (55–200)	175 ± 11,8**	170 (95–200)
ВПГ-2 IgG (< 16 МЕ/мл)	31,8 ± 4,8	11,5 (3–200)	29,6 ± 9	5 (17–160)	38 ± 11,7	10 (3–200)
IgG к АГ капсида ВЭБ (< 16 МЕ/мл)	127,6 ± 7,2	136,5 (17–200)	137,8 ± 13,1°	160 (20–200)	163,2 ± 10,6°°	195 (47–200)
ЦМВ IgG (< 16 МЕ/мл)	34,3 ± 4,2	15 (3–200)	45,2 ± 5,9°°°	47 (17–93)	23,1 ± 5,1	15 (17–95)
ВПГ-1 IgG (< 16 МЕ/мл)	120,4 ± 14,2	135 (28–200)	117,4 ± 27,2	125 (20–200)	126,4 ± 22,6	70 (20–200)
ВПГ-2 IgG (< 16 МЕ/мл)	28,8 ± 5,6	10 (17–125)	16,8 ± 4,3	15,5 (18–40)	51,2 ± 21,1***	62,5 (15–200)
IgG к АГ капсида ВЭБ (< 16 МЕ/мл)	99 ± 15	85 (17–200)	107,5 ± 30,9	71,5 (17–200)	88,6 ± 19,3	168,5 (20–200)
ЦМВ IgG (< 16 МЕ/мл)	42,1 ± 12,4	15 (17–200)	11,3 ± 2	11 (3–22)	26,6 ± 11,7	35 (7–120)

*P_{МВ} < 0,01 — в сравнении с ХВГ, ВЦП, АВХЗП; **P_{МВ} < 0,05 — в сравнении с ХВГ, ВЦП; ***P_{МВ} < 0,05 — в сравнении с ХГА; P_{МВ} < 0,05 — в сравнении с АВХЗП; P_{МВ} < 0,01 — в сравнении с ХВГ, АВХЗП; P_{МВ} < 0,01 — в сравнении с АЦП; МВ — тест Манна-Уитни.

Таблица 3. Характеристика течения герпетической инфекции у больных ХЗП (n = 93)

Течение герпетической инфекции		Всего, n = 93	ХГА, n = 25	АЦП, n = 25	ХВГ, n = 25	ВЦП, n = 8	АВХЗП n = 10
ВПГ-1	латентная	3 (3,2%)	–	–	2 (8%)	1 (12,5%)	–
	персистирующая	79 (84,9%)	21 (84%)	23 (92%)	20 (80%)	6 (75%)	9 (90%)
	реактивация	4 (4,3%)	2 (8%)	2 (8%)	–	–	–
ВПГ-2	латентная	4 (4,3%)	–	1 (4%)	2 (8%)	–	1 (10%)
	персистирующая	11 (11,8%)	5 (20%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (12,5%)	1 (10%)
	реактивация	20 (21,5%)	5 (20%)	8 (32%)	4 (16%)	1 (12,5%)	2 (20%)
ВЭБ	первичная	1 (1,1%)	–	1 (4%)	–	–	–
	латентная	83 (89,2%)	23 (92%)	24 (96%)	20 (80%)	7 (87,5%)	9 (90%)
ЦМВ	латентная	8 (8,6%)	4 (16%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (12,5%)	–
	персистирующая	22 (23,7%)	15 (60%)*	2 (8%)	3 (12%)	–	2 (20%)
	реактивация	16 (17,2%)	–	11 (44%)**	5 (20%)	–	–

*P₂₂ = 0,02 — в сравнении с АЦП, ХВГ; **P₁ = 0,04 — в сравнении с ХГА; χ² — тест χ²; t — критерий Стьюдента.

Наличие специфических IgM в отсутствие ДНК вирус герпеса может свидетельствовать о репликативной активности ВГ. ДНК ВГВ и РНК ВГС были обнаружены соответственно у 16 (17%) и 28 (29,8%) пациентов с ХЗП вирусной этиологии.

С целью выявления *клинико-биохимических особенностей* поражения печени при ХЗП и сопутствующей ГИ на основании жалоб, данных осмотра и результатов лабораторно-инструментальных методов исследований были выделены следующие синдромы: астенический, диспепсический, болевой, геморрагический, холестатический, гепатолиенальный (табл. 4).

У 5 больных ХЗП протекало латентно. При осмотре кожных покровов у 2 пациентов с ХГА была обнаружена везикулярная сыпь вокруг губ и на нижнем веке, у одного из них впервые выявленная. Частота встречаемости астенического, диспепсического, болевого, геморрагического синдромов и спленомегалии достоверных различий у больных различными ХЗП не имела (p > 0,05). Гепатомегалия чаще (p < 0,05) определялась у больных ХГА и АЦП по сравнению с пациентами с ХВГ.

Анализ выраженности цитолитического синдрома показал наиболее высокий уровень активно-

сти аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с ХГА, ВЦП и АВХЗП, аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) — с ХГА, АВХЗП; гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — с ХГА, АЦП, АВХЗП; щелочной фосфатазы (ЩФ) — с АЦП, ВЦП; протромбиновый индекс (ПТИ) достоверно ниже был у пациентов с ЦПА и ВЦП. Однако наличие ГИ достоверно не влияло на уровень ферментов цитолиза, ГГТП и ПТИ.

Холестатический синдром (кожный зуд, желтуха, повышение активностей ЩФ и ГГТП, увеличение содержания прямого билирубина) чаще (p < 0,05) встречался у пациентов с АЦП в сравнении с больными ХВГ.

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с ХЗП различной этиологии проводился в зависимости от течения ГВИ — латентная + персистирующая и реактивация ГВ (табл. 5).

Так, у пациентов с реактивацией ВПГ-1 было отмечено достоверное (p < 0,01) снижение содержания альбумина (27,3 ± 3,3 г/л) с реактивацией ВПГ-2 — повышение уровня IgM сыворотки крови (p < 0,05), среднее значение которого составило 3,1 ± 0,3 мг/мл. У больных АЦП (n = 2) реактивация ВПГ-1 сопровождалась нарастанием белково-синтетической дис-

Таблица 4. Характеристика клинических проявлений у больных ХЗП, инфицированных вирусами герпеса (n = 93)

Клинические проявления	Всего, n = 93	ХГА, n = 25	АЦП, n = 25	ХВГ, n = 25	ВЦП, n = 8	АВХЗП n = 10
Везикулярная сыпь	2 (2,2%)	2 (8%)	–	–	–	–
Астенический синдром	81 (87,1%)	20 (80%)	23 (92%)	19 (76%)	8 (100%)	10 (100%)
Диспепсический синдром	42 (45,2%)	10 (40%)	11 (44%)	9 (36%)	4 (50%)	8 (80%)
Болевой синдром	52 (55,9%)	13 (52%)	11 (44%)	15 (60%)	6 (75%)	7 (70%)
Геморрагический синдром	15 (16,1%)	2 (8%)	9 (36%)	–	3 (37,5)	1 (10%)
Холестатический синдром	23 (24,7%)	3 (12%)	13 (52%)*	1 (4%)	5 (62,5%)	1 (10%)
Гепатомегалия	51 (54,8%)	16 (64%)**	19 (76%***)	5 (20%)	4 (50%)	7 (70%)
Спленомегалия	8 (8,6%)	–	7 (28%)	–	1 (12,5%)	–

* $P_{22} = 0,02$ — в сравнении с ХВГ; ** $P_{22} = 0,04$ — в сравнении с ХВГ; *** $P_{22} = 0,009$ — в сравнении с ХВГ; χ^2 — тест χ^2 .

Таблица 5. Лабораторные показатели у больных ХЗП в зависимости от течения ГИ (n = 93)

Течение герпетической инфекции у больных ХЗП		Общий билирубин (0-20,5 мкмоль/л)	Прямой билирубин (0-5 мкмоль/л)	Альбумин (33,3-57,1 г/л)	Тромбиновое время (14-21 сек)	IgM (0,4-2,3 г/мл)	P
ВПГ-1 (n = 86)	латентное + персистирующее	45,1 ± 8,9	21,4 ± 5,2	36,8 ± 0,8	20,8 ± 0,4	2,4 ± 0,1	* $P_{MW} = 0,009$
	реактивация	22,8 ± 2,4	7,5 ± 2,1	27,3 ± 3,3*	19,1 ± 0,7	1,7 ± 0,4	
ВПГ-2 (n = 35)	латентное + персистирующее	42 ± 15,9	19,9 ± 8,8	37,9 ± 1,7	21,4 ± 0,8	1,9 ± 0,4	* $P_{MW} = 0,02$
	реактивация	76,1 ± 30,8	38,5 ± 18	35,4 ± 1,5	20,5 ± 0,7	3,1 ± 0,3*	
ЦМВ (n = 46)	латентное + персистирующее	36,3 ± 7,9	16,2 ± 4,5	37,6 ± 1,3	20,1 ± 0,4	1,9 ± 0,2	* $P_{MW} = 0,03$
	реактивация	91,2 ± 39,8	49,8 ± 23,1	33,5 ± 1,8	22,6 ± 1,2*	2,5 ± 0,3	

MW — тест Манна-Уитни.

функции (снижение содержания альбуминов), что, по-видимому, обусловлено не только прогрессирующим течением ЦП, но и влиянием ВПГ-1. При реактивации ЦМВ установлено удлинение тромбинового времени — $22,6 \pm 1,2$ с ($p < 0,05$). Однако при сравнении данных показателей при латентном и персистирующем течении ГИ достоверных изменений лабораторных показателей получено не было, что, возможно, связано с ограниченным числом наблюдений.

В большинстве случаев (n = 32) реактивация ГВ характеризовалась лишь появлением специфических IgM и повышением уровня IgG без клинических проявлений. У 2 (8%) пациентов с ХГА реактивация ВПГ-1 (или первичное инфицирование (?)) — отсутствовали указания на наличие ГИ в анамнезе) проявлялась везикулярной сыпью кожи лица. При этом только в 1 случае были выявлены специфические АТ класса IgM, что согласуется с данными литературы — около 5% людей не продуцируют IgM при первичном инфицировании ГВ [8].

Реактивация ВПГ-2 выявлена в большинстве случаев (24,5%) и сопровождалась повышением IgM сыворотки крови — установлена достоверная умеренная связь уровня ВПГ-2 IgM с содержанием IgM сыворотки крови ($r = 0,35$; $p < 0,001$). В целом, частота выявления реактивации ВПГ-2 при ХЗП различной этиологии достоверно не различалась.

Реактивация ЦМВ преимущественно диагностировалась у больных АЦП (n = 11; 44%), что, по-видимому, обусловлено вторичным иммунодефицитным состоянием. Выявлена достоверная умеренная связь между наличием ЦМВ IgM, уровнем общего и прямого билирубина ($r = 0,336$; $p = 0,001$), наличием геморрагического синдрома ($r = 0,39$; $p < 0,001$). ЦМВИ у пациентов с ХЗП усугубляла течение заболевания, которое проявлялось более выраженной печеночно-клеточной недостаточностью (повышением уровня общего и прямого билирубина, удлинением тромбинового времени), что не противоречит данным литературы. Результаты проведенных исследований подтверждали возможность развития холестаза при

ЦМВ- и герпетическом гепатите [4]. Лишь у одного пациента с АЦП была диагностирована первичная ВЭБ-инфекция и реактивация ВПГ-1+ЦМВ, что также сопровождалось значительным повышением уровня общего и прямого билирубина.

Считается, что у взрослых пациентов манифестная ВЭБ-инфекция развивается, прежде всего, у больных со сниженным иммунитетом [9]. По данным литературы, поражение печени при острой ВЭБ-инфекции в отсутствие ХЗП является умеренным, редко отмечается желтуха и повышение уровня билирубина [19, 21, 23]. Однако механизмы, приводящие к деструкции гепатоцитов и развитию холестаза при ВЭБ-инфекции, до конца не ясны. Существует предположение, что ВЭБ не обладает прямым цитопатическим действием, но разрушение клеток вызывается токсическим действием свободных радикалов, при перекисном окислении липидов. У больных инфекционным мононуклеозом обнаруживаются АТ к ферменту супероксиддисмутазе, нейтрализующие его антиоксидантное действие, в результате чего свободные радикалы аккумулируются в гепатоцитах и вызывают их повреждение [13].

В наших наблюдениях выраженная гипербилирубинемия, вероятнее всего, обусловлена собственно ЦП, однако, нельзя исключить дополнительное влияние ВПГ-1, ВЭБ и ЦМВ на течение АЦП, что сопровождалось нарастанием уровня билирубина.

Выявленная достоверная обратная умеренная корреляционная связь между IgG к ВПГ-1 ($r = -0,321$; $\rho = 0,001$), к АГ капсида ВЭБ ($r = -0,38$; $\rho < 0,001$) и маркерами гепатотропных вирусов (HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС) может указывать на подавление репликации ВПГ-1 и ВЭБ вирусами гепатитов В, С у больных ХВГ, ВЦП, АВХЗП.

С целью выявления морфологических особенностей поражения печени у больных ХЗП, инфицированных вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ), 47 пациентам проводилась пункционная биопсия печени: 13 — с ХГА, 6 — с АЦП, 21 — с ХВГ, 1 — с ВЦП, 6 —

с АВХЗП. По шкале METAVIR оценивались ИГА и стадия фиброза.

Морфологическая картина печени у пациентов с ХЗП различной этиологии характеризовалась минимальной активностью некрозо-воспалительного процесса и 1 стадией фиброза чаще у пациентов с ХГА и ХВГ. Установлена слабая связь между ИГА и ВПГ-2 IgM ($r = 0,295$; $\rho = 0,036$).

Отмечена тенденция повышения ИГА при реактивации ВПГ-2. В литературе ограничено количество работ, касающихся воздействия ГВ на гистологическую картину печени при алкогольной болезни. Имеются данные, демонстрирующие влияние ГВ на активность патологического процесса и прогрессирование фиброза у больных с ХВГ [2, 3], и, напротив, опубликованы результаты исследования, в которых влияние вирусов герпеса на ХВГ отрицается [20]. У пациентов с АЦП и АВХЗП подтверждена 4 стадия фиброза (табл. 6). У 7 больных при электронномикроскопическом исследовании был обнаружен ЦМВ, вирионы которого располагались в вакуолях цитоплазмы гепатоцитов (рис. 2 а, б), что свидетельствовало об их эндоцитозном проникновении через сосудистый полюс клетки. При этом у 5 пациентов в сыворотке крови выявлены ЦМВ IgM, ЦМВ IgG, а у 2 — лишь ЦМВ IgG. Это подтверждает сам факт наличия ЦМВИ у этих больных. Однако признаков репликации ЦМВ-вирионов в гепатоцитах не обнаружено.

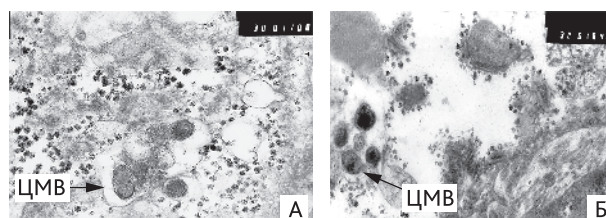


Рисунок 2. Вирионы ЦМВ внутри вакуолей в цитоплазме гепатоцита, x 30000

Таблица 6. Характеристика морфологических изменений ткани печени у пациентов с ХЗП (n = 47)

Морфологическая характеристика		Всего, n = 47	ХГА, n = 13	АЦП, n = 6	ХВГ, n = 21	ВЦП, n = 1	АВХЗП, n = 6
ИГА	A0	1 (2%)	—	1 (16,7%)	—	—	—
	A1	25 (49%)	8 (61,5%)*	1 (16,7%)	14 (66,7%)*	—	2 (33,3%)
	A2	20 (42,6%)	5 (38,5%)	4 (66,7%)	7 (33,3%)	—	4 (66,7%)
	A3	1 (2,1%)	—	—	—	1 (100%)	—
Стадия фиброза	F0	3 (5,9%)	—	—	3 (14,3%)	—	—
	F1	25 (53,2%)	11 (84,6%) ^Δ	—	13 (61,9%) ^Δ	—	1 (16,7%)
	F2	6 (11,8%)	2 (15,4%)	—	2 (9,5%)	—	2 (33,3%)
	F3	3 (6,4%)	—	—	3 (14,3%)	—	—
	F4	10 (21,3%)	—	6 (100%) ^{ΔΔ}	—	1 (100%)	3 (50%)*

А — некрозо-воспалительная активность; F — стадия фиброза; * $P_1 < 0,05$ — в сравнении с АЦП; ^Δ $P_1 < 0,01$ — в сравнении с АЦП; ^{ΔΔ} $P_1 < 0,05$ — в сравнении с АВХЗП; * $P_1 < 0,05$ — в сравнении с ХГА, ХВГ; t — критерий Стьюдента.

Всем больным с наличием серологических маркёров ЦМВ было проведено иммуноцитохимическое исследование ($n = 7$) биоптатов печени с моноклональными АТ к ЦМВ. При этом вирус в ткани печени не был обнаружен, по-видимому, вследствие его малого количества в клетках или вообще из-за отсутствия в данных образцах ткани печени.

При ПЦР исследовании ($n = 10$) образцов ткани печени ДНК вирусов герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ) также выявлена не была.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХЗП установлена высокая частота встречаемости маркёров инфицирования вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ) — 99%. В большинстве случаев (63,4%) ГИ представлена в виде микст-инфекции ВПГ-1 и ВЭБ, преимущественно латентного и/или персистирующего течения, которая не оказывала влияния на клинико-лабораторную и морфологическую картину ХЗП различной этиологии.

У наблюдаемых нами пациентов реактивация ГВ протекала в виде моноинфекции (30,1%), реже микст-инфекции (6,5%) и характеризовалась появлением специфических IgM, нарастанием уровня IgG (не менее чем в 2 раза) в отсутствие ДНК вирусов герпеса. Так, реактивация ВПГ-2 способствовала усилению некрозо-воспалительной активности. При алкогольной болезни печени реактивация ВПГ-1 приводила к нарастанию белково-синтетической дисфункции, а ЦМВ — к усилению желтухи и прогрессированию геморрагического синдрома.

При ухудшении клинической картины, несоответствии проявлений ХЗП и лабораторных показателей, целесообразно включить в диагностический алгоритм определение маркёров вирусов семейства герпеса и рассмотреть необходимость назначения противовирусной терапии в случаях реактивации ГВ.

Ⓐ

Список литературы

- Баринский И.Ф., Чешик С.Г. Вирусные инфекции кожи и слизистых оболочек. Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2008. С. 412–432.
- Бастрикова Р.Ш. Клиническая характеристика и особенности течения хронического вирусного гепатита С. Автореф. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 22 с.
- Бастрикова Р.Ш., Груздев М.П., Крохина Н.Б., Порываева А.П. Анализ клинических и морфологических особенностей течения хронического гепатита С у больных с маркёрами герпесвирусных инфекций // Урал. мед. журн. 2006. № 3. С. 11–17.
- Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М.: Мед. книга; Н.Новгород: Изд. НГМА, 2001. 88 с.
- Дидковский Н.А., Зуйков И.А., Малашенкова И.К. и др. Герпесвирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии // Рус. мед. журн. 2004. № 7. С. 459–465.
- Каражас Н.В., Малышев Н.А., Чешик С.Г. и др. Герпесвирусная инфекция. М., 2007. 117 с.
- Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий врач 2004. № 5. URL: <http://www.lvrach.ru/2004/05/4531295> (Дата обращения: 01.07.2010).
- Лебедев К.А., Поныкина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Изд. НГМА, 2003. 442 с.
- Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса // Детские инфекции. 2008. № 3. С. 3–15.
- Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса (обзор литературы) // Consilium medicum 2007. № 1. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/15019> (Дата обращения: 07.08.2010).
- Шарова И.Н., Яшина Н.В. Герпесвирусные заболевания человека. М., 2007. С. 1–43.
- Aalto S.M., Linnavuori K., Peltola H. et al. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection // J. Med. Virol. 1998. Vol. 56. P. 186–191.
- Canovic P., Gajovic O., Todorovic Z. et al. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus – a case report // Med. Pregl. 2006. Vol. 59. P. 179–182.
- Concari M., Cermelli C., Carubbi F. et al. Frequent detection of herpesvirus DNA in liver biopsies from patients with viral hepatitis // J. Hepatol. 1997. Vol. 26. P. 189–195.
- Dockrell D.H., Prada J., Jones M.F. et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease // J. Infect. Dis. 1997. Vol. 176. P. 1135–1140.
- Harma M., Hockerstedt K., Lyytikainen O., Lautenschlager I. HHV-6 and HHV-7 antigenemia related to CMV infection after liver transplantation // J. Med. Virol. 2006. Vol. 78. P. 800–805.
- Humar A., Washburn K., Freeman R. An assessment of interactions between hepatitis C virus and herpesvirus reactivation in liver transplant recipients using molecular surveillance // Liver Transpl. 2007. Vol. 13. P. 1422–1427.
- Jovanovic J., Brkic S., Klasnja B. et al. Epstein-Barr, hepatitis B and hepatitis C virus infections and their oncogenic potentials // Liver. 1997. Vol. 17. P. 63–69.
- Kofteridis D.P., Koulentaki M., Valachis A. et al. Epstein-Barr virus hepatitis // Eur. J. Inter. Med. 2011. Vol. 22. P. 73–76.
- Lapiński T.W., Kovalchuk O., Parfieniuk A., Flisiak R. Prevalence, clinical and therapeutical implications of active CMV infection in patients with chronic hepatitis C // Przegl. Epidemiol. 2009. Vol. 63. P. 305–309.
- Petrova M., Muhtarova M., Nikolova M. et al. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. P. 5711–5716.
- Tasic G., Kocic B., Konstatinovic L. Incidence of antibodies to cytomegalovirus in patients with chronic hepatitis // J. Hepatol. 1997. Vol. 26. P. 233–238.
- Tsuchiya S. Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases // Critical Rev. Oncol. Hematol. 2002. Vol. 44. P. 227–238.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.