

Г.Г. Тотолян <sup>1\*</sup>, Л.Ю. Ильченко <sup>1,2</sup>, И.Г. Фёдоров <sup>1,3</sup>, Т.В. Кожанова <sup>2</sup>,  
И.А. Морозов <sup>2</sup>, К.К. Кюрегян <sup>2</sup>, Г.И. Сторожаков <sup>1</sup>, М.И. Михайлов <sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «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 инаппарантных, 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.

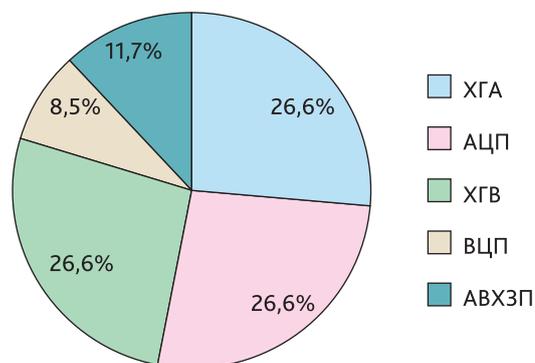
Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Пациентами было подписано информированное согласие на все исследования и лечение.

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

\* $P_{Mw} < 0,01$  — в сравнении с ХВГ, ВЦП, АВХЗП; \*\* $P_{Mw} < 0,05$  — в сравнении с ХВГ, ВЦП; \*\*\* $P_{Mw} < 0,05$  — в сравнении с ХГА;

$P_{Mw} < 0,05$  — в сравнении с АВХЗП;  $P_{Mw} < 0,01$  — в сравнении с ХВГ, АВХЗП;  $P_{Mw} < 0,01$  — в сравнении с АЦП;

MW — 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
<b>ВПГ-1</b>	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%)	–	–	–
<b>ВПГ-2</b>	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%)
<b>ВЭБ</b>	первичная	1 (1,1%)	–	1 (4%)	–	–	–
	латентная	83 (89,2%)	23 (92%)	24 (96%)	20 (80%)	7 (87,5%)	9 (90%)
<b>ЦМВ</b>	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%)	–	–

\* $P_{22} = 0,02$  — в сравнении с АЦП, ХВГ; \*\* $P_1 = 0,04$  — в сравнении с ХГА;

$\chi^2$  — тест  $\chi^2$ ; t — критерий Стьюдента.

Наличие специфических IgM в отсутствие ДНК вирусов 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 ( $27,3 \pm 3,3$  г/л) с реактивацией ВПГ-2 — повышение уровня IgM сыворотки крови ( $p < 0,05$ ), среднее значение которого составило  $3,1 \pm 0,3$  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;  $\chi^2$  — тест  $\chi^2$ .

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 антиоксидное 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.

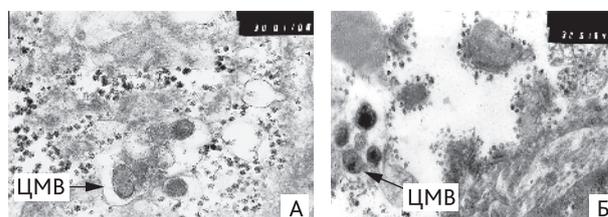
Выявленная достоверная обратная умеренная корреляционная связь между IgG к ВПГ-1 ( $r = -0,321$ ;  $\rho = 0,001$ ), к АГ капсида ВЭБ ( $r = -0,38$ ;  $\rho < 0,001$ ) и маркерами гепатотропных вирусов (HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС) может указывать на подавление репликации ВПГ-1 и ВЭБ вирусами гепатитов 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%) <sup>Δ</sup>	—	13 (61,9%) <sup>Δ</sup>	—	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%) <sup>ΔΔ</sup>	—	1 (100%)	3 (50%)*

А — некрозо-воспалительная активность; F — стадия фиброза; \* $P_1 < 0,05$  — в сравнении с АЦП; <sup>Δ</sup> $P_1 < 0,01$  — в сравнении с АЦП; <sup>ΔΔ</sup> $P_1 < 0,05$  — 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.