

УДК [616-097-022:578.828.6]-06:616.523

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Л.Ф. Скляр<sup>1</sup>, Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, Н.А. Боровская<sup>1</sup>, Л.Г. Зима<sup>2</sup>, Е.К. Гапоненко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup> Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД (690016 г. Владивосток, Борисенко, 50),

<sup>3</sup> Краевой диагностический центр «Вивея» (680000 г. Хабаровск, ул. Запарина, 83)

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, герпес, иммунитет.

Изучен спектр клинических проявлений герпесвирусных поражений у 353 больных ВИЧ-инфекцией. Изменения в системе иммунитета по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции обуславливали присоединение или активацию оппортунистических заболеваний. При снижении уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл крови преобладали тяжелые формы герпесвирусных инфекций, причем в 25% случаев патологический процесс приобретал генерализованный характер, а более чем у половины пациентов наблюдалось сочетание простого герпеса с другими оппортунистическими инфекциями (туберкулез, токсоплазмоз, кандидоз), что способствовало увеличению частоты летальных исходов.

Главной особенностью герпесвирусов является их пожизненное персистирование в организме, если даже человек был инфицирован однократно. Течение хронического инфекционного процесса зависит от состояния иммунной системы вирусоносителя [6]. Реактивация вирусов усугубляет вторичный иммунодефицит. Проявления герпетической инфекции многолики – от высыпаний на губах и афтозного стоматита до генерализованных форм с распространенным поражением кожи и слизистых оболочек с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

К группе вирусов герпеса относятся несколько морфологически сходных возбудителей заболеваний человека, основные из которых: вирус простого герпеса *Herpes simplex* двух типов (1-й тип – преимущественно негенитальная и 2-й тип – преимущественно генитальная локализация поражения), вирус *Varicella-Zoster* (возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ). По классификации ВОЗ, простой герпес относится к СПИД-индикаторным заболеваниям [1]. ЦМВ является одним из основных возбудителей вторичных (оппортунистических) инфекций при СПИДе, вызывая при этом риниты, энцефалиты, пневмонии и другие заболевания. При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), наибольший интерес представляют лимфомы – вторые по частоте опухоли у пациентов с этим заболеванием, встречающиеся в 3–4% случаев. Примерно 12–16% больных в стадии СПИДа умирают от лимфом [2]. Некоторые из этих опухолей, такие как лимфома Беркитта (африканская лимфома), этиологически связана с ВЭБ. Установлено, что герпесвирусы могут активировать геном ВИЧ и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа [3]. В последние годы по-

казано, что активизация герпесвирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных больных, наряду с усилением репликации ВИЧ, способствует повышенному выделению его вирионов в местах герпетических кожных высыпаний, которые не всегда имеют характерный для герпеса вид, тем самым способствуя возможному заражению ВИЧ здоровых людей контактным путем [2, 3]. Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и вида возбудителя. Клинические симптомы инфекции на фоне иммунодефицитного состояния могут быть тяжелыми, с генерализацией и осложнениями, которые нередко определяют течение и исход основного заболевания. При этом у больных с ВИЧ- и герпесвирусной инфекциями в большей мере, чем при моногерпетической инфекции, нарушается функция врожденного иммунитета, что может также служить дополнительным лабораторным критерием тяжести течения заболевания [3]. Так как рецепторы 4-го кластера дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) являются, в определенной степени, и рецепторами для связывания с ВИЧ, то они принимают активное участие в патологическом процессе с постепенным снижением их уровня в периферической крови. А вирус герпеса, вероятно, активирует ВИЧ и способствует более быстрому разрушению клеток-мишеней вируса, в том числе CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов [4, 5].

Целью данной работы явилось определение спектра клинических проявлений герпесвирусных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 353 больных ВИЧ-инфекцией (220 мужчин и 133 женщины), госпитализированных в стационар круглосуточного пребывания Краевого клинического центра по профилактике и борьбе со СПИД г. Владивостока. Возраст пациентов варьировал от 19 до 68 лет (в среднем – 32,5±0,8 года). Всех больных в первые дни после поступления в стационар методом иммуноферментного анализа обследовали на герпесвирусные инфекции. В полимеразной цепной реакции («АмплиСенс» и НПФ «Литех») исследовали кровь, ликвор, мазок из ротоглотки, уретры, цервикального канала, области высыпаний на наличие генетического материала ЦМВ, вирусов простого герпеса, ВЭБ, вируса герпеса человека 6-го типа и токсоплазм. Методом проточной

цитофлюорометрии (Ortum spectrum) с использованием моноклональных антител против CD определяли содержание различных групп лимфоцитов.

В 48 случаях заболевания закончилось летальным исходом. В зависимости от содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови все пациенты были условно разделены на три группы. Первую составили 159 человек с содержанием CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови менее 200 в 1 мкл. Среднее количество CD4<sup>+</sup>-клеток у больных 1-й группы составило 78,55±9,21 в 1 мкл (у здоровых – 998,76±98,51 в 1 мкл). Во 2-ю группу вошли 148 человек с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 200 до 500 в 1 мкл (в среднем – 371,22±11,97 в 1 мкл). Третью группу сформировали 46 пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 500 в 1 мкл крови (в среднем – 597,25±17,63 в 1 мкл). Статистический анализ проведен методами параметрической статистики с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и обсуждение полученных данных.** При анализе распределения частоты нозологических форм герпесвирусных инфекций с клинико-лабораторной манифестацией у пациентов с ВИЧ-инфекцией обнаружено, что наиболее часто данные заболевания обострялись в клинически выраженных стадиях ВИЧ-инфекции при уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл (табл.). При этом наиболее часто встречались обострения инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-го типа (88,5%), и опоясывающий герпес (86,5%). По результатам полимеразной цепной реакции у 96% больных с вирусом простого герпеса в различных средах обнаружены другие вирусы этой группы. В половине случаев выявлялась микст-инфекция – три вируса: вирус простого герпеса, ВЭБ и вирус герпеса 6-го типа. Также достаточно часто регистрировали микст-инфицирование двумя возбудителями: вирус простого герпеса и ВЭБ, вирус простого герпеса и вирус герпеса 6-го типа (22 и 15% случаев соответственно). Чаще всего обнаруживали ВЭБ (в 61,5% случаев, в основном в эпителиальных клетках ротоглотки, реже – в слюне и лимфоцитах периферической крови) и вирус герпеса 6-го типа – в 58,2% случаев. ЦМВ выявлялся только в 27% случаев в эпителиальных клетках цервикального канала, уретры, ликвора и лимфоцитах периферической крови. Следует отметить, что у 9,1% больных ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов была обнаружена в нескольких пробах, в частности при аногенитальных высыпаниях ее выявляли в эпителиальных клетках ротоглотки и лимфоцитах периферической крови.

У пациентов 1-й группы наблюдали наиболее тяжелые и разнообразные проявления оппортунистических инфекций. Так, вирус простого герпеса вызывал кожно-слизистые поражения привычной локализации (крылья носа, красная кайма губ, кожа подбородка, половые губы, лобковая и паховая области, половой член, ягодичная область), которые носили часто рецидивирующий, распространенный характер и длительно (более 1 месяца) не заживали. Эти процессы характе-

Таблица

Частота герпесвирусных заболеваний в стадии обострения у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, %

Возбудитель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Вирус простого герпеса 1	88,5	57,2	33,5
Вирус простого герпеса 2	69,7	38,2	21,8
Вирус Varicella-Zoster	86,5	25,9	12,8
Вирус Эпштейна–Барр	44,2	15,9	5,5
Цитомегаловирус	51,0	–	–

ризовались язвенно-некротическими изменениями, когда на месте герпетических везикул образовывались глубокие язвы с неровными краями, диаметром 2 см и более. Их инволюция с отторжением корок, эпителизацией и рубцеванием проходила очень медленно. У подавляющего большинства больных (70%) высыпания локализовались на лице (herpes labialis et nasalis), в 30% случаев диагностировалась распространенная форма. Частота рецидивов инфекции у этих больных доходила до 20 в год, т.е. практически она носила непрерывно-рецидивирующий характер. Обострения заболевания характеризовались жалобами на общее недомогание, головную боль, слабость, лихорадку. Клиническое ухудшение сопровождалось негативной иммунологической динамикой: резким снижением количества Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, натуральных киллеров и снижением их функциональной активности.

При генитальном герпесе, который наблюдался у большинства больных 1-й группы (69,7%), в каждом десятом случае наряду с перианальной областью в процесс вовлекалась дистальная часть прямой кишки, что сопровождалось болью при дефекации и запорами. При этом наблюдались лихорадка, увеличение паховых лимфатических узлов и симптомы крестцовой нейропатии, что сопровождалось неврастеническими (44,5%) и депрессивными (39,7%) расстройствами.

Диссеминированное поражение вирусом простого герпеса диагностировано у 7,4% больных 1-й группы и, вероятно, было связано с вирусемией, сопровождавшейся лихорадкой, слабостью, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и органными поражениями (гепатит, менингоэнцефалит, пневмония). Известно, что в общей заболеваемости людей серозным менингитом доля герпетического менингита составляет 0,5–3%, а среди ВИЧ-инфицированных в активной стадии заболевания – 10–12% [1, 2]. Возможно, проникновение вируса простого герпеса в мозг происходит гематогенным и/или невральным путем. Не исключено первичное размножение вирусов в ганглиях с последующим распространением в мозг [6]. Следует отметить, что особенностью клиники герпетических менингоэнцефалитов у ВИЧ-инфицированных (5,7%) являлось наличие широкого спектра психопатических расстройств – от грубоорганических до функционально-реактивных. При диагностике учитывали не только клинические проявления заболевания, его динамику, тяжесть состояния, но и

наличие магнитно-томографических признаков очагового энцефалита, а также результаты серологического исследования и полимеразной цепной реакции крови и цереброспинальной жидкости.

Летальность при тяжело протекающем генерализованном простом герпесе составляла, по нашим данным, у пациентов 1-й группы 80%, при этом регистрировались генерализованные формы туберкулезной инфекции (25%), кандидоз с висцеральными поражениями. Во 2-й и 3-й группах диагностировалась только кандидозная инфекция слизистых оболочек без висцеральных проявлений.

Все обследованные, независимо от уровня CD4<sup>+</sup>-клеток, были серопозитивны в отношении токсоплазм. При этом маркеры активации токсоплазменной инфекции обнаружены в большинстве случаев у больных 1-й группы (72%) и у трети больных 2-й группы. У больных 3-й группы она встречалась реже всего – 11% случаев. Генерализованный токсоплазмоз диагностирован у 5 больных только 1-й группы, что подтверждалось обнаружением характерных очагов поражения головного мозга, выявлением ДНК *Toxoplasma gondii* в ликворе и крови. Все случаи закончились летальным исходом. В соответствии с критериями ВОЗ у 76 пациентов 1-й группы (48%) была установлена V стадия ВИЧ-инфекции, что было достоверно чаще, чем у пациентов 2-й группы – 10 человек (6,8%).

В 1-й группе преобладали больные с опоясывающим герпесом (86,5%). В 43% наблюдений высыпания локализовались на лице по ходу ветвей тройничного нерва и в 35,7% наблюдений – в области грудной клетки и поясницы. Лишь у 3% пациентов 2-й и 3-й групп это заболевание протекало без осложнений. В большинстве же случаев (87,3%) оно осложнялось ганглионевритами. При локализации герпетических высыпаний на лице отмечались поражение глаз, парезы лицевого нерва. Обращал на себя внимание тот факт, что у всех пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена впервые в лечебном учреждении, где проводилась терапия опоясывающего герпеса.

Известно, что сочетанное инфицирование ЦМВ и ВИЧ приводит к дополнительной иммуносупрессии, диссеминации возбудителей и генерализации инфекционного процесса [1, 3]. Среди больных 1-й группы зарегистрирован 81 случай манифестной ЦМВ-инфекции. ДНК ЦМВ обнаруживалась в крови и ликворе, при исследовании биопсий пораженных органов визуализировались специфические гигантские клетки. В клинике наблюдались лихорадка, гранулоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, макулопапулезная сыпь, интерстициальная пневмония, энцефалит, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта. У остальных пациентов 1-й группы (49%) и практически у всех обследованных 2-й и 3-й групп в иммуноферментном анализе определялись маркеры латентной ЦМВ-инфекции.

Особый интерес представляли пациенты, получавшие высокоактивную антиретровирусную тера-

пию. В этих случаях реактивация герпесвирусной инфекции происходила в более поздний период (позже 4 недель). От общего числа пациентов, получающих данное лечение, это произошло в 8,8% случаев, что соответствует литературным данным [2, 3]. Вероятно, здесь имела место так называемая парадоксальная реакция на антиретровирусную терапию, когда в начале лечения может происходить обострение оппортунистических инфекций.

Таким образом, изменения в системе иммунитета нарастали по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции за счет присоединения или активации оппортунистических заболеваний. При снижении в крови больных уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл преобладали тяжелые формы герпесвирусных инфекций, причем в 25% случаев патологический процесс приобрел генерализованный характер. Более чем у половины пациентов с ВИЧ-инфекцией при низком уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов наблюдалось сочетание простого герпеса с другими оппортунистическими инфекциями (туберкулез, токсоплазмоз и др.), что способствовало увеличению частоты летальных исходов.

#### Литература

1. Бутыльский А.Н., Кузник Б.И., Розенберг В.Я. Динамика показателей иммунитета у больных в различных стадиях ВИЧ-инфекции // *Мед. иммунол.* 2005. Т. 7, № 2–3. С. 153–154.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека / под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2006. 300 с.
3. Калинина Н.М., Кетлинский С.А. Иммунология ВИЧ-инфекции // *Иммунодефицитные состояния* / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдин. СПб.: Фолиант, 2000. С. 411–445.
4. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 128 с.
5. Онищенко Г.Г. Приоритеты противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа в Российской Федерации на современном этапе // *ИППП.* 2004. № 3. С. 3–5.
6. Халдин А.А., Самгин М.А. Клинические особенности и полиморфизм дерматологического синдрома герпетической болезни // *Дальневосточный вестник дерматовенерол., дерматокосметол. и сексопатол.* 2008. № 3. С. 21–26.

Поступила в редакцию 25.02.2010.

#### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF HERPESVIRAL DISEASES IN CASE OF HIV-INFECTION

L.F. Sklyar<sup>1</sup>, E.V. Markelova<sup>1</sup>, N.A. Borovskaya<sup>1</sup>, L.G. Zima<sup>2</sup>, E.K. Gaponenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), <sup>2</sup> Regional Clinical Centre of AIDS Prevention and Treatment (50 Borisenko St. Vladivostok 690016 Russia), <sup>3</sup> Regional Diagnostic Centre 'Vivea' (83 Zaporina St. Khabarovsk 680000 Russia)

**Summary** – The paper discusses a range of clinical manifestation of herpesviral affections in 353 HIV-patients. As the HIV infection progressed, the authors have recorded changes in the immune system that caused associated diseases or activation of opportunistic infections. The lowering of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes down to 200 in 1 mkl of blood resulted in the severe course of herpesviral infections. In 25% of cases the pathological process was generalized. More than a half of patients had simple herpes associated with other opportunistic infections (tuberculosis, toxoplasmosis, candidiasis) that led to an increase of the lethality rate.

**Key words:** HIV-infection, herpes, immunity.

Pacific Medical Journal, 2010. No. 3, p. 62–64.