

Вирусы группы герпеса и поражения печени

☞ Г.Г. Тотолян¹, Г.И. Сторожаков¹, И.Г. Федоров^{1, 3},
И.А. Морозов², Л.Ю. Ильченко¹

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета

Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН

³ Городская клиническая больница № 12, Москва

В последние годы возросло значение герпетических инфекций среди других инфекционных заболеваний, что объясняется их широким распространением и трудностями диагностики. Вирусы группы герпеса обладают гепатотропностью и могут вызывать тяжелый гепатит у лиц с нарушением иммунной функции. Распространенность иммунодефицитных состояний постоянно возрастает, поэтому изучение особенностей клинических проявлений, а также диагностика, профилактика и терапия герпесвирусных инфекций является весьма актуальной проблемой.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, герпетический гепатит, цитомегаловирусная инфекция, инфекция вирусом Эпштейна—Барр, иммунодефицитные состояния.

Герпетическая инфекция — это группа антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека, протекающих в виде интаппарантных, субклинических или клинически манифестных форм (последние в основном возникают в условиях первичного или вторичного иммунодефицита). **Герпесвирусы** — это семейство ДНК-содержащих вирусов *Herpesviridae*, встречающихся в естественных условиях у человека и животных. Из многочисленного семейства герпесвирусов, объединяющего более 100 сходных по морфологии вирусов, лишь 8 видов инфицируют человека (таблица).

По данным Всемирной организации здравоохранения среди вирусных инфекций по заболеваемости герпетические инфекции уступают только гриппу, в структуре смертности эти инфекции также занимают лидирующее место. В России герпесвирусами инфицированы около 15 млн. человек. Среди взрослого городского населения в

разные периоды жизни 60–90% лиц инфицируются хотя бы одним, а чаще — несколькими видами герпесвирусов, при этом у 50% из них отмечаются рецидивы заболевания.

Цитомегаловирусная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций человека и встречается повсеместно. Частота выявления антител к цитомегаловирусам (ЦМВ) повышается с возрастом, хотя темп приобретения инфекции широко варьирует в разных популяциях. Первичное инфицирование чаще происходит в детском возрасте, поэтому большинство взрослого населения уже инфицировано ЦМВ. Частота выявления антител к ЦМВ среди женщин детородного возраста в разных странах варьирует от 40 до 100%, составляя в России примерно 90%. Первичное инфицирование во время беременности происходит примерно у 2% женщин, при этом в 35–50% случаев инфекция передается плоду. Принято различать врожденную и приобретенную ЦМВ-инфекцию. Врожденная ЦМВ-инфекция — это результат, как правило, трансплацентарной передачи вируса от матери с первич-

Контактная информация: Тотолян Гаяне Гургеновна, e-mail: tgg03@mail.ru

Классификация вирусов семейства Herpesviridae (адаптировано по И.Н. Шаровой, Н.В. Яшиной, 2007)

Подсемейство	Тип вируса	Клинические проявления
α	Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1)	Лабиальный герпес, герпес кожи и слизистых, офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетические энцефалиты, пневмонии, внутриутробные уродства плода, мертворождения, гепатит
α	Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2)	Генитальный герпес, неонатальный герпес, рак шейки матки, гепатит
α	Вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая (varicella-zoster virus, вирус герпеса человека 3-го типа – ВГЧ-3)	Ветряная оспа, опоясывающий лишай, гепатит
γ	Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ, ВГЧ-4)	Инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, волосатая лейкоплакия, первичная лимфома ЦНС, гепатит
β	Цитомегаловирус человека (ЦМВ, ВГЧ-5)	Поражение ЦНС, ретинопатии, пневмониты, гепатит
β	Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)	Внезапная экзантема и синдром хронической усталости
β	Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7)	Внезапная экзантема и синдром хронической усталости
γ	Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8)	Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Обозначения: ЦНС – центральная нервная система.

ной или реактивированной инфекцией. В различных странах мира частота врожденной ЦМВ-инфекции колеблется от 0,06 до 14,0%. Постнатальная ЦМВ-инфекция (в первые годы жизни ребенка) широко распространена в мире. Ее частота в развивающихся странах достигает 42–55%, в некоторых развитых странах (Япония, Финляндия) – 35–56%. Для США и Великобритании характерна низкая частота постнатального инфицирования (8–13%).

К факторам риска возникновения герпесвирусных инфекций относятся переохлаждение организма, избыточная инсоляция, резкая смена климата, эмоциональный стресс, психические расстройства, физическое перенапряжение, постоянное недосыпание, голодание, злоупотребление алкоголем и др. Важными факторами риска служат также иммунодефицитные состояния (у пациентов с ВИЧ-инфекцией, онкоге-

матологических больных, при иммуносупрессивной терапии и др.).

Органы-мишени при герпетической инфекции

Представители подсемейства α-герпесвирусов имеют относительно короткий продуктивный цикл развития в эпителиальных клетках и способны к латентному инфицированию сенсорных ганглиев тройничного нерва и ганглиев поясничного отдела спинного мозга. Репликация подсемейства β-герпесвирусов происходит в различных типах клеток, включая эпителиальные. В латентном состоянии эти вирусы могут находиться в клетках лимфоретикулярных скоплений, желез, почек. Для представителей подсемейства γ-герпесвирусов характерен тропизм к гемопоэтическим, лимфоидным, эпителиальным клет-

кам и фибробластам, пролиферацию которых они способны стимулировать *in vivo*, вызывая транзиторные или хронические лимфопротективные процессы.

Особенности иммунитета при герпетической инфекции

Герпесвирусная инфекция, развивающаяся при иммунодефицитных состояниях (больные СПИД, пациенты после трансплантации органов, онкологические больные, новорожденные), может протекать тяжело, в некоторых случаях приводя к летальному исходу. С другой стороны, при герпесвирусной инфекции развивается недостаточность различных звеньев иммунной системы и ее неспособность элиминировать вирус, вследствие чего герпесвирусы сохраняются в организме в течение всей жизни, а присутствующие пожизненно вируснейтрализующие антитела не обладают протективным действием и не предупреждают возникновение рецидивов.

В случае иммунодефицита любой природы герпесвирусы начинают активно размножаться, заболевание принимает рецидивирующий характер и нередко возникает генерализация процесса. Причины рецидивирования для каждого типа герпесвирусов свои: например, рецидивирование инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, нередко наблюдается на фоне стрессов, эндокринных нарушений, смены климата, гиперинсоляции и др. У пожилых людей, перенесших в детском возрасте ветряную оспу, рецидив инфекции протекает в форме опоясывающего лишая. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, рецидивируют крайне редко и только у больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Субклинические рецидивы ЦМВ-инфекции чаще наблюдаются у беременных и больных, получающих иммуносупрессивную терапию. В целом герпесвирусные инфекции являются частыми причинами снижения качества жизни.

Диагностика герпетической инфекции

В лабораторной диагностике герпетической инфекции используются вирусологические, серологические, молекулярно-биологические и микроскопические методы (световая и электронная микроскопия).

Вирусологический метод основан на заражении исследуемым материалом (слезная жидкость, соскоб с конъюнктивы, ликвор, кровь, моча, слюна, бронхиальный аспират, секционный материал и др.) монослойных культур фибробластов эмбриона человека.

С помощью **серологических методов** (реакции нейтрализации, реакции торможения гемагглютинации, реакции пассивной гемагглютинации, иммуноферментного анализа) выявляют специфические иммуноглобулины (Ig) классов М и G в сыворотке крови. Наличие IgM свидетельствует о начальной фазе первичной инфекции, а повышение титра IgG – о текущей инфекции или ее рецидиве.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является высокочувствительной и высокоспецифичной. С помощью ПЦР определяют наличие ДНК герпесвирусов в биологическом материале (кровь, слезная жидкость, ликвор и др.), как активных, так и латентных.

К микроскопическим методам исследования относят цитологическую диагностику, заключающуюся в исследовании тканевых препаратов, окрашенных по методу Райта–Гимзы или Папаниколау. При инфицировании ВПГ в материале выявляются увеличение отдельных клеток, формирование гигантских многоядерных клеток и акцентирование зоны ядерной оболочки, в некоторых случаях – внутриядерные включения. Первые из указанных проявлений могут быть обнаружены при первичной и хронической рецидивирующей инфекции, а внутриядерные включения – при рецидивах. Пораженные ЦМВ клетки резко увеличены по сравнению с интактными клет-

ками, имеют диаметр 25–40 мкм. Для них характерно увеличение ядра, наличие цитоплазматических и ядерных включений. Хроматин ядра собирается на ядерной оболочке, темные ядерные включения окружены светлой зоной, что придает клеткам характерный вид “птичьих (совиных) глаз”. В цитоплазме клеток содержатся базофильные включения в виде зерен от 0,5 до 8 мкм, часто встречаются вакуоли, что придает ей крупнозернистый вид. Гигантские клетки, выявленные в осадке мочи или слюны, выглядят менее типично, чем при микроскопии биопсийного или секционного материала. Цитологический метод является малоспецифичным, чувствительность его невелика (около 50%). Исследование окрашенных препаратов не позволяет идентифицировать тип герпесвируса.

Электронная микроскопия также используется для выявления вирусов в биологических средах, секционном материале или зараженных индикаторных культурах (рис. 1 и 2). Однако обнаружить вирус можно лишь при высокой концентрации вирионов, поэтому диагностическое значение имеет только положительный результат.

Гепатотропность вирусов группы герпеса

Вирусы группы герпеса (ВПГ, вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, ЦМВ, ВЭБ) обладают гепатотропностью. У лиц с сохранным иммунитетом эти вирусы вызывают гепатит редко и, как правило, в легкой форме, однако у больных с расстройствами иммунологических функций (в частности, с подавлением клеточного иммунитета) присоединение данной инфекции ведет к развитию тяжелого гепатита, часто со смертельным исходом. В этих случаях гепатит является частью генерализованного процесса. Системные поражения, включая морфологические изменения в печени, несут все черты, свойственные герпесвирусным инфекциям. Их

отличительным признаком могут служить характерные внутриядерные включения, определяемые в эпителии желчных путей, гепатоцитах и клетках Купфера. Выявлена причастность ВГЧ-6 к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в том числе с фульминантным течением и быстрым летальным исходом.

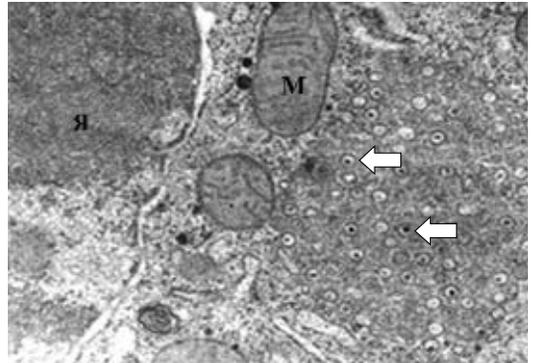


Рис. 1. ЦМВ-вирионы (указаны стрелками) в цитоплазме гепатоцита у ребенка после внутриутробного заражения от матери. Электронная микроскопия, $\times 25000$. Я – ядро, М – митохондрия.

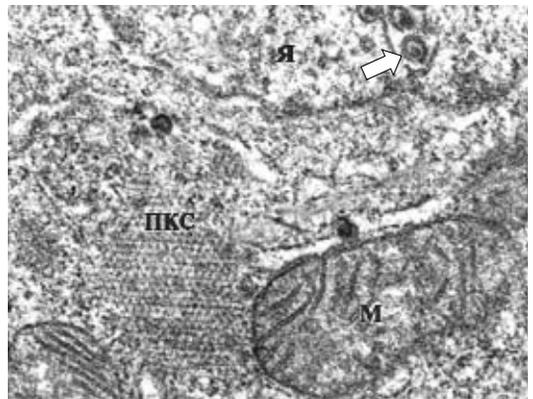


Рис. 2. Внутриядерное расположение ЦМВ-вирионов (стрелка). Характерные для вирусных поражений печени паракристаллические структуры в цитоплазме гепатоцита. Электронная микроскопия, $\times 40000$. Я – ядро, М – митохондрия, ПКС – паракристаллические структуры.

Герпетический гепатит

Герпетический гепатит представляет собой одно из проявлений генерализованной инфекции. Заболевание характеризуется острым началом, выраженной интоксикацией, коротким преджелтушным периодом, быстрым развитием желтухи и тяжелым течением с развитием острой печеночной энцефалопатии, внезапным подъемом уровня билирубина и аминотрансфераз в сыворотке и лейкопенией. При генерализации процесса развивается менингит и сепсис. Исход болезни, как правило, летальный.

С возможностью изолированного поражения печени ВПГ у взрослых согласны не все исследователи. В редких случаях диагностируют гепатит низкой степени активности (рис. 3).

Поражение печени ВЭБ

При системной виремии в случаях как первичной ВЭБ-инфекции, так и ее реактивации отмечено возникновение вирусного гепатита. Ведущими клиническими проявлениями этой инфекции служат прогрессирующая слабость, головная боль, лихорадка, фарингит, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Выявляется относительный и абсолютный лимфоцитоз. До 40% периферических лимфоцитов являются атипичными большими клетками с широкой цитоплазмой и большим плеоморфным ядром (атипичные мононуклеары). Эти «атипичные» лимфоциты являются активированными Т-клетками. Лабораторные и гистологические исследования указывают, как правило, на легкое или среднетяжелое поражение паренхимы печени, характеризующееся умеренным цитолитическим синдромом, незначительной гипербилирубинемией и повышением активности ферментов холестаза. Крайне редко возникает выраженный некроз гепатоцитов с развитием печеночной недостаточности. Вирусный гепатит при ВЭБ-инфекции у детей часто сопро-

вождается холестатическим синдромом. Нередко заболевание печени протекает тяжело и может закончиться летальным исходом. ВЭБ — наиболее значимый представитель герпетических вирусов, способных вызывать клинически выраженный гепатит, а также гепатит с фатальным исходом. Поражение печени, как правило, возникает к 5-му дню заболевания и достигает максимальной выраженности к 10–30-му дням. При морфологическом исследовании печени выявляются портальная, перипортальная и синусоидальная лимфомоноцитарная инфильтрация, пролиферация клеток Купфера и желчных канальцев на фоне изолированного или сливного гепатоцеллюлярного некроза и гранулематозного поражения. Печеночные дольки или портальные поля могут быть инфильтрированы мононуклеарными клетками. Обсуждается возможность хронического поражения печени ВЭБ.

Цитомегаловирусная инфекция

При ЦМВ-инфекции патология печени занимает особое место. При **острой форме врожденной ЦМВ-инфекции** часто наблюдается желтуха, которая может быть связана с поражением печени ЦМВ либо с усиленным гемолизом. Характерны гепатоспленомегалия, синдром цитолиза и холестаза, снижение белково-синтетической функции печени. Следует проводить дифференциальный диагноз с гемолитической анемией, поскольку в первые дни жизни выявляются гепатолиенальный и геморрагический синдромы, сопровождающиеся желтухой, непрямой гипербилирубинемией, нормобластозом, ретикулоцитозом, анемией и тромбоцитопенией. При **хронической форме врожденной ЦМВ-инфекции** поражение печени может протекать в виде хронического гепатита, в редких случаях с исходом в цирроз печени.

У взрослых ЦМВ-гепатит характеризуется повреждением эпителия желчных путей

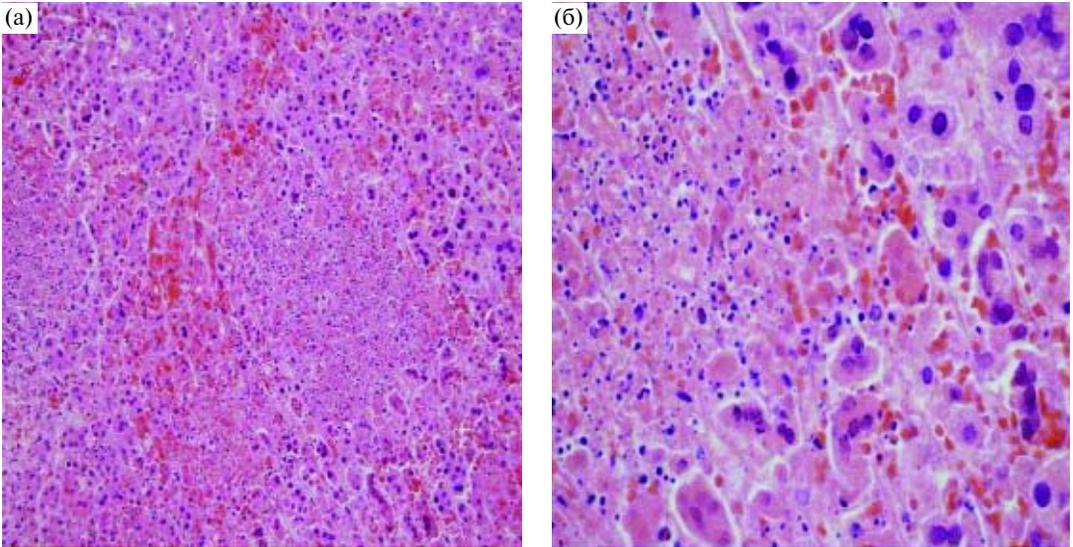


Рис. 3. Герпетический гепатит: а — единичные некрозы гепатоцитов; б — лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

и гепатоцитов, иногда звездчатых клеток и эндотелия сосудов. Формируются цитомегалические клетки (ЦМК), в окружении которых располагаются воспалительные мононуклеарные инфильтраты (рис. 4). ЦМК — это гигантские клетки, образующиеся в эпителиальной ткани, реже — в соединительной, мышечной и нервной тканях. ЦМК имеют внутриядерные и цитоплазматические включения и содержат размножающийся вирус. ЦМК сливаются и заполняют просветы желчных протоков, становясь причиной “механического” холестаза. В то же время поврежденные ЦМВ гепатоциты деструктивно изменены вплоть до некроза, что обуславливает синдром цитолиза. ЦМВ-гепатит имеет подострое или хроническое течение, ведущее значение в клинической картине принадлежит выраженности синдрома холестаза. При гепатите длительно сохраняется гепатоспленомегалия, субиктеричность кожи и слизистых оболочек.

В диагностике ЦМВ-гепатита большое значение имеют пункционная биопсия печени (выявляют ЦМК с огромным ядром и узкой каймой цитоплазмы), цитологичес-

кий (обнаружение ЦМК в осадке мочи) и серологический метод (определение IgM к ЦМВ). Дифференциальную диагностику ЦМВ-гепатита необходимо проводить с другими вирусными гепатитами, в том числе вызванными ВЭБ, ВПГ и др.

Описан **постперфузионный синдром**, развивающийся через 3–6 нед после переливания содержащей ЦМВ свежей донорской

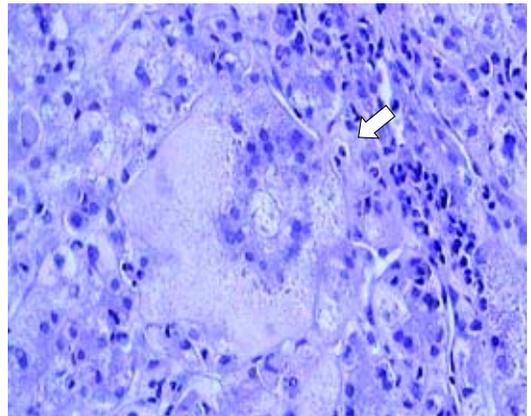


Рис. 4. Цитомегаловирусный гепатит. Окраска по Райту—Гимзе. $\times 500$. Стрелкой указана цитомегалическая клетка.

крови. Он протекает с лихорадкой, длится 2–3 нед, клиникой гепатита различной тяжести (с желтухой или без нее), “атипичным” лимфоцитозом, иногда с геморрагической сыпью.

У больных после трансплантации органов или аллогенного костного мозга клиническое течение ЦМВ-инфекции чаще бывает тяжелым. Симптомы заболевания возникают через 4–8 нед после операции. Острое отторжение органа может способствовать возникновению манифестной формы ЦМВ-инфекции, или, наоборот, ЦМВ-инфекция может усилить отторжение. ЦМВ-инфекция – основная причина летальных исходов у реципиентов органов.

Генотоксичность и канцерогенность вирусов группы герпеса

ВПГ могут быть причиной внутриутробных мальформаций плода и мертворождений, а также приводить к неонатальному герпесу – редкому тяжелому заболеванию, протекающему с высокой летальностью.

Некоторые из вирусов группы герпеса вызывают онкологические заболевания: ВПГ-2 – рак шейки матки, ВЭБ – первичную лимфому центральной нервной системы, назофарингеальную карциному, лимфому Беркитта, ВГЧ-8 – саркому Капоши у ВИЧ-инфицированных лиц.

Заключение

Герпесвирусные инфекции имеют широкое распространение во всем мире, чему способствует рост числа пациентов с иммунодефицитными состояниями. В связи с этим сохраняется актуальность исследований, касающихся особенностей течения, клинических проявлений, методов диагностики, профилактики и лечения этих инфекций, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией, онкогематологической патологией или получающих иммуносупрессивную терапию.

Целесообразно продолжить изучение влияния герпесвирусов на развитие и течение хронических заболеваний печени, что у взрослых пациентов пока исследовано недостаточно. Между тем данные свидетельствуют о значительной роли герпесвирусов в этой патологии. Так, в исследовании Н.Д. Юшука и соавт. (1999 г.) в сыворотке крови больных парентеральными гепатитами в 20% случаев выявлена ДНК Herpesviridae, у 82% определялись IgG к ЦМВ, у 86% – к ВПГ-1 и 2, у 91% – к ВЭБ. В ряде исследований отмечена высокая частота выявления ДНК герпесвирусов в ткани печени: ДНК ВЭБ методом ПЦР в биоптате печени была обнаружена у 10% больных с криптогенным гепатитом (Drebber U. et al., 2006).

Литература

- Волчкова Е., Пак С., Пархоменко Ю. и др. Тяжелое поражение печени у больных инфекционным мононуклеозом // *Врач*. 2004. № 12. С. 28–31.
- Каражас Н.В., Малышев Н.А., Чешик С.Г. и др. Герпесвирусная инфекция: Метод. рек. М., 2007. С. 3–5.
- Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Герпетическая инфекция (простой герпес). Электрогорск, 2007. С. 20–31.
- Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Цитомегаловирусная инфекция. Электрогорск, 2007. С. 16–27.
- Михайлов М.И. Вирусы гепатитов // Сб. тр. ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН: Мед. вирусол. М., 2007. Т. 24. С. 205–223.
- Шарова И.Н., Яшина Н.В. Герпесвирусные заболевания человека. М., 2007. С. 1–43.
- Drebber U., Kasper H.U., Krupacz J. et al. The role of Epstein–Barr virus in acute and chronic hepatitis // *Hepatology*. 2006. V. 44. P. 879–885.
- Kieff E.D. Infectious mononucleosis: Epstein–Barr virus infection // *Cecil Textbook of Medicine*. W.B. Saunders Co., 1996. P. 1176–1179.
- Markin R.S. Manifestations of Epstein–Barr virus-associated disorders in liver // *Liver*. 1994. V. 14. P. 1–13.

Petrova M., Muhtarova M., Nikolova M. et al.
Chronic Epstein–Barr virus-related hepatitis in

immunocompetent patients // World J. Gastro-
enterol. 2006. V. 12. P. 5711–5716.

Viruses Herpes Group and Liver Defeat

G.G. Totolyan, G.I. Storozhakov, I.G. Fedorov, I.A. Morozov, and L.Yu. Ilchenko

Last years value of herpes infections has increased in comparison with other infectious diseases, that speaks their wide circulation and difficulties of diagnostics. Viruses herpes group possess hepatopetal and in the event of persons with infringement by immune function can cause a heavy hepatitis. The cohort of patients with immunodeficiency constantly increases, therefore studying of features of clinical displays, and also diagnostics, preventive maintenance and therapy herpes viruses infections is rather actual problem.

Key words: viruses herpes infection, herpes hepatitis, CMV-infection, EBV-infection, immunodeficiency conditions.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.