

УДК 616.9-092:578.825

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: МИФЫ И РЕАЛИИ (ОБЗОР)

Макаренко В. Д.

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Герпесвирусная инфекция (ГВИ) известна более двух тысячелетий, и основные её симптомы описаны ещё Гиппократом. Но и до нашего времени ГВИ остается загадочной и ещё до конца непознанной. В числе недостаточно выясненных являются вопросы латентности инфекционного процесса и персистенции герпесвирусов, причины частого протекания заболевания в виде субклинических форм, высокая инфицированность населения мира и др. [1-3].

По данным ВОЗ, герпесвирусные ГВИ входят в число наиболее распространенных и до сих пор трудно контролируемых инфекций человека.

Конец XX и начало XI столетия отмечены значительным ростом герпесвирусных инфекций во всем мире [4, 5].

Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют в последние 20 лет к ГВИ, связано со всевозрастающей разнообразной ролью вирусов семейства *Herpesviridae* в инфекционной патологии человека и социальной значимостью вызываемых ими заболеваний [6].

В многочисленных исследованиях показано, что к 18 годам более 90 % населения мира инфицируются одним или несколькими из известных в настоящее время штаммов герпесвирусов (простого герпеса 1 и 2 типа, варицелла зостер, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр (EBV), герпеса человека 6, 7 и 8 типов (HHV 6, 7, 8)) и имеют к ним в крови специфические антитела [7-12]. В большинстве случаев первичное и повторное инфицирование происходит воздушно-капельным путем, при прямом контакте или через предметы обихода и гигиены (общие полотенца, носовые платки и т. п.). Доказаны также оральный, генитальный, трансфузионный и трансплантационный пути передачи герпесвирусной инфекции. Подтверждена возможность вертикальной передачи герпесвирусов от инфицированной матери плоду, а также новорожденному [13-16].

Инфицирование человека герпесвирусами сопровождается клиническими симптомами острого инфекционного заболевания в среднем не более чем у 50% людей, в основном у детей: внезапная эритема (вирус герпеса 6 типа), афтозный стоматит (вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (HSV 1, 2)), ветряная оспа, опоясывающий лишай (HZV), инфекционный мононуклеоз (EBV), мононуклеозоподобный синдром (цитомегаловирус (CMV)). У многих пациентов инфекция протекает бессимптомно, что особенно характерно для подростков и взрослых [16-18].

Высокий уровень инфицированных лиц (до 90–100 %) и больных клинически манифестными,

субклиническими и латентными формами позволяет считать, что ГВИ имеют эпидемическое распространение среди населения земного шара. Однако надо отметить трудность борьбы с ГВИ, которые протекают не только в виде локализованных или генерализованных форм, но в большинстве случаев в виде латентных форм с пожизненной персистенцией возбудителя в организме и выделением его в окружающую среду. Известно, что в 70% случаев инфицирование происходит от бессимптомных носителей герпесвирусов. Активация латентного вируса и возникновение манифестных форм заболеваний происходит в результате воздействий разнообразных экзо- и эндогенных факторов, чаще при снижении неспецифической и специфической защиты макроорганизма [19, 20].

Герпесвирусы (от греческого слова *herpes* — ползучий, и латинского слова *virus* — яд) входят в семейство *Herpesviridae*.

В настоящее время известно 8 герпесвирусов, патогенных для человека (табл. 1). Вследствие различия по ряду биологических свойств, характеру репликации в клеточных культурах, клинической картине и патогенезу вызываемых заболеваний все герпесвирусы распределены, согласно рекомендаций Международного Комитета по таксономии вирусов, в три подсемейства (α , β , γ).

Представители подсемейства α -герпесвирусов (HSV 1, 2, HZV) характеризуются широким спектром поражаемых хозяев, коротким репродуктивным циклом, преимущественным поражением клеток и способностью к существованию в латентной форме в ганглиях чувствительных нервов [5, 13, 16, 17].

Представители подсемейства β -герпесвирусов (CMV, HHV 6, 7) характеризуются ограниченным кругом поражаемых хозяев, длительным репродуктивным циклом; развитием персистенции инфекции с увеличением размеров инфицированных клеток преимущественно железистых, паренхиматозных и лимфопролиферативных тканей организма [20, 21].

Представители подсемейства γ -герпесвирусов (EBV, HHV 8) характеризуются тропностью к клеткам иммунной системы (В- и Т-лимфоциты), способностью вызывать литическую и персистентную инфекцию, а также интегрироваться с геномом клетки хозяина. Интеграция ДНК герпесвирусов с геномом клетки-хозяина часто ведет к злокачественной трансформации инфицированных клеток [12, 20].

Важной особенностью ГВИ, вызванной ВПГ, является установление после первичной инфекции в раннем детском возрасте латентной персистентной инфекции с сохранением герпесвирусов на протяжении всей жизни человека в ганглиях чувствительных нервов. При отсутствии реактивации герпесвирусы в организме существуют в латентном состоянии, при котором вирусный геном находится в транскрипционно инертном виде и экспрессии вирусных протеинов не происходит. Тем не менее, как уже отмечалось, риск передачи латентной инфекции сохраняется [20, 22].

Активаторами вирусов простого герпеса могут быть эндогенные и экзогенные факторы:

снижение иммунореактивности организма (иммунодефицит, интерфероновая недостаточность), физический и эмоциональный стресс, перегревание или переохлаждение, гормональные нарушения, ультрафиолетовое облучение, употребление кортикостероидов, цитостатиков и других препаратов.

Важно понимать, что ГВИ является заболеванием всего организма с поражением в той или иной степени всех органов и систем (иммунной,

кровенотворной, лимфатической, ЦНС и др.), которые отвечают за гомеостаз организма человека. Эти данные дают основание считать ВПГ-инфекцию системным заболеванием с преимущественным поражением того или иного органа (таблица 1). Однако ещё до сих пор широко применяется не этиопатогенетический, а «топический» диагноз, указывающий на поражение какого-либо одного органа [23, 24].

Таблица 1

Герпесвирусы и вызываемые ими основные клинические формы заболеваний человека

Герпесвирусы человека	Латинское обозначение	Цитопатология	Основные заболевания, обусловленные данным типом герпесвируса
Вирус простого герпеса 1-го типа	HSV-1	Цитолиз эпителия	Герпес кожи, слизистых оболочек (лабиальный, генитальный, офтальмогерпес) Герпетический энцефалит Герпетический пневмонит
Вирус простого герпеса 2-го типа	HSV-2		Генитальный герпес Неонатальный герпес
Герпес зостер вирус или вирус герпеса человека 3-го типа	HZV		Ветряная оспа-опоясывающий лишай (герпес зостер)
Цитомегаловирус или вирус герпеса человека 5-го типа	CMV	Цитомегалия	Врожденные и приобретенные поражения ЦНС Ретинопатии Поражение ЖКТ Синдром хронической усталости
Вирус Эпштейна-Барр или вирус герпеса человека 4-го типа	EBV	Лимфопролиферативное действие	Инфекционный мононуклеоз Назофарингеальная карцинома Лимфома Беркитта Синдром хронической усталости
Вирус герпеса человека 6-го типа	HHV-6		Лимфотропный вирус (возбудитель внезапной экзантемы у детей) Синдром хронической усталости
Вирус герпеса человека 7-го типа	HHV-7		Лимфотропный вирус (возбудитель внезапной экзантемы у детей) Синдром хронической усталости
Вирус герпеса человека 8-го типа	HHV-8 или KSHV-8		В-клеточная лимфома, саркома Капоши, болезнь Кастильмана

Клинические проявления герпетической инфекции чрезвычайно многообразны как по локализации, так и по тяжести поражений.

Прежде всего заболевания, вызванные ВПГ подразделяют на первичную и вторичную рецидивирующие герпетические инфекции. Первичный простой герпес возникает после

первичного заражения, преимущественно у детей. Характеризуется выраженностью клинических проявлений, так как в результате гематогенной диссеминации вируса возможно поражение внутренних органов. Одна из частых форм — афтозный стоматит, herpes labialis. После клинического выздоровления элиминации вируса из организма не происходит, наблюдается его персистенция в тканях на протяжении всей жизни. Под влиянием неблагоприятных факторов, способствующих возникновению иммунодефицита, происходит активация вируса, что сопровождается рецидивом клинической симптоматики. Рецидивирующий простой герпес может возникать

несколько раз в год. При этом высыпания локализуются как в местах первичного поражения, так и на новых участках [5, 25, 26].

В связи с тем, что клинические формы ГВИ характеризуются выраженным полиморфизмом, своевременное установление этиологического диагноза представляет собой трудную задачу и основывается на использовании специальных молекулярно-генетических, вирусологических, иммунологических и серологических методов исследования [6, 27-29]. На рис. 1 представлен алгоритм диагностики герпетической инфекции.

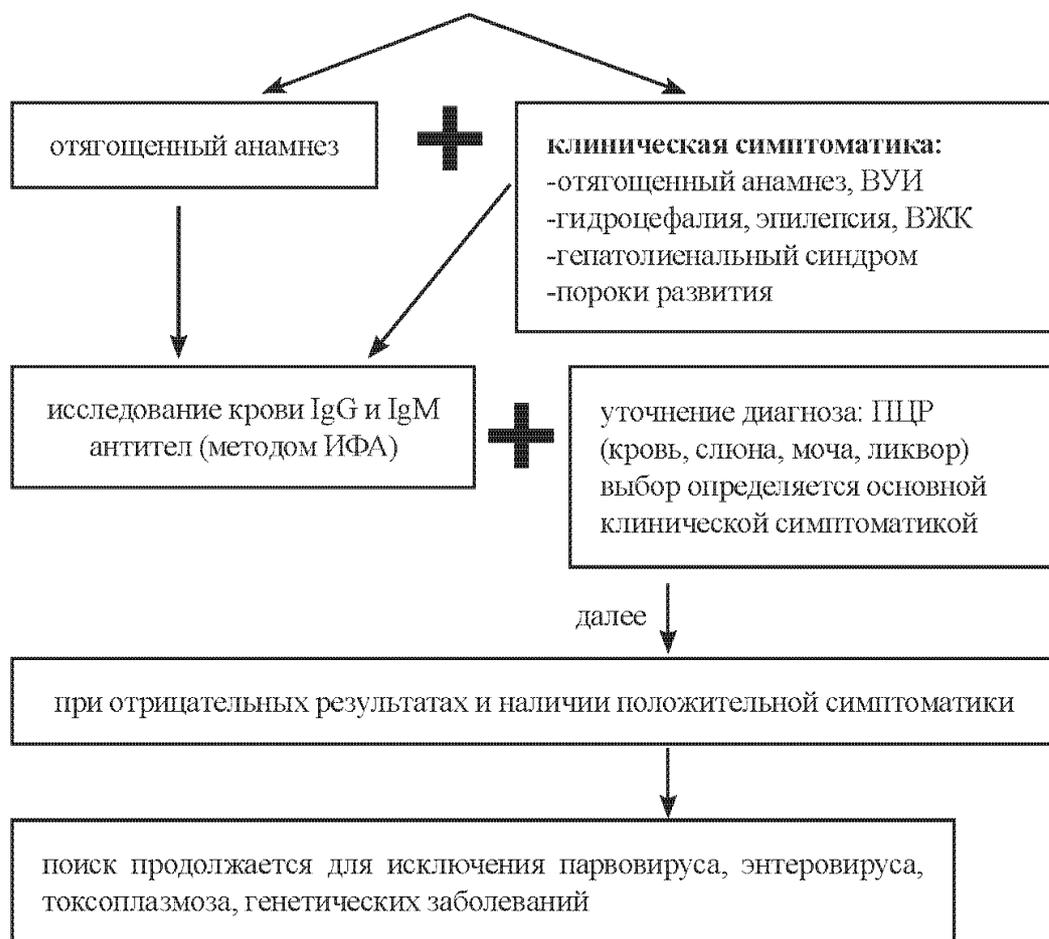


Рисунок 1. Алгоритм диагностики герпетической инфекции.

Применяемые в настоящее время различные диагностические методы для установления этиологического диагноза варьируют по основным критериям — специфичности и чувствительности, имеют как свои достоинства, так и недостатки. В каждом конкретном случае выбор диагностических методов во многом зависит от форм и тяжести

течения ГВИ, а также профессиональной осведомленности врача в отношении современных методов диагностики. Тактика ведения больных ГВИ во многом зависит от правильной интерпретации результатов анализа. В табл. 2 представлены маркеры EBV, характерные для разных периодов заболевания.

Таблица 2 – Серологические маркеры Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Период заболевания	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA-IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования			
Очень ранняя первичная инфекция	+	—	—
Ранняя первичная инфекция	+	+	—
Поздняя первичная инфекция	±	+	± (ОП < 0,5)*
Атипичная первичная инфекция	+	—	+(ОП<0,5)
Ранняя паст-инфекция	—	+	+
Поздняя паст-инфекция	—	—	+
Хроническая инфекция	+	+	—
Реактивация	+	+	+(ОП > 0,5)
Атипичная реактивация	+	—	+

* ОП — оптическая плотность

Общепризнано, что лечение больных герпесом представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента [17, 29, 30].

Данные литературы по лечению хронической герпетической инфекции оставляет двойственное впечатление. С одной стороны — удивительная простота достижения ближайшего положительного клинического результата лечения, с другой — полное отсутствие противорецидивного эффекта после отмены виростатических препаратов и пессимистический взгляд на перспективу специфической и неспецифической иммуностимулирующей терапии [31, 32, 33].

Практические данные представлены на основе наблюдений за больными. В областную детскую инфекционную клиническую больницу г. Харькова за 8 месяцев 2014 г. обратились за консультативной помощью по направлению из различных детских лечебных учреждений города и области 350 детей, из них — 111 (31,1 %) по поводу герпесвирусной инфекции. Из 111 детей мальчиков было 58, девочек — 53. По возрасту, дети распределились следующим образом: до 1 года — 4 (3,6 %), 1–3 года 31 (27,9 %), 4–7 лет — 41 (36,9%), 8–11 лет — 13 (11,7 %), 12–15 лет — 16 (14,4 %), старше

15 лет — 6 (5,4 %). Таким образом, преобладающую часть наблюдаемых составляли дети первых 7 лет жизни — 76 (68,4 %).

До обращения на консультацию дети были обследованы каким-либо одним методом, чаще ИФА крови на наличие IgM и IgG, реже — слюны на наличие ДНК герпесвирусов. Обнаружение IgM в сочетании с различными клиническими проявлениями (поражение слизистых, кожи, ЦНС, длительный субфебрилитет, полилимфаденопатия и др.) свидетельствовали об остром процессе и требовали назначения противовирусной терапии препаратами ацикловира в дозе 30 мг/кг в сутки, продолжительностью 7–14 дней.

Детям, у которых были обнаружены только IgG назначалось дополнительное исследование крови методом ПЦР, цитоскопия (ЦМК в слюне и моче). Положительный результат свидетельствовал о репликации вируса и остроте инфекционного процесса. Наличие только IgG и отрицательная ПЦР без клинических проявлений свидетельствовали об инфицировании, или персистирующей герпесвирусной инфекции.

Использование комплекса лабораторных исследований позволило распределить детей по нозологическим формам следующим образом: герпетическая инфекция, обусловленная ВПГ 1 и 2 типа — 49 детей (44,1 %); инфекционный мононуклеоз - 26 детей (25,3 %), из них EBV+ - 20

детей; ЦМВИ — 15 детей (13,5 %), ГВИ, обусловленная ВГЧ 6 типа — 19 детей (17,1 %), причем ассоциация различных герпесвирусов была у 39 детей (35,1%).

При этом активная ГВИ, требующая назначения противовирусных препаратов отмечалась только у 21 (18,1 %) ребенка, у остальных детей - персистирующая ГВИ.

Таким образом, ГВИ сохраняет свою актуальность в связи с высокой инфицированностью детей (больше 30 % всех детей, обратившихся за консультативной помощью); необходимостью использования комплекса лабораторных методов исследования; возможностью персистирующего течения без клинических проявлений, а также течения с активной репликацией вирусов, требующей назначения противовирусных препаратов.

Выводы

Сегодня невозможно оказание качественной медицинской помощи без знаний по диагностике и терапии ГВИ. Обладая свойствами пантропизма эти агенты способны поражать все органы и системы человеческого организма.

Способность герпесвирусов к латенции и реактивации с развитием манифестных форм заболевания обуславливает необходимость разработки стратегии контроля за ГВИ и более эффективному использованию супрессивной антивирусной терапии и вакцинопрофилактики.

References

1. Lanari M. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome [Text]/ M. Lanari, I. Papa, V. Venturi, T. Lazzarotto et al. // J Med Virol. 2003 Aug; 70(4): 628-632.
2. Griffiths P.D. Progress with diagnostic tests and vaccines for alpha-herpesviruses [Text]/ P. D. Griffiths, A. Volpi //Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 5th Annual Meeting.-1997.-p.1-68.
3. Malkin J-E. The continuing spread of HSV infection. Worldwide epidemiology [Text]/ J-E. Malkin //Herpes.-2005.-12:3-p.77.
4. Vaughan P.J. DNA-binding protein associated with herpes simplex virus DNA polymerase [Text]/ P.J. Vaughan, D.J. Purifoy, K.L. Powell // J. Virol. 1985. Vol.53. P.501-508.
5. Wildy P. Portraits of viruses. Herpes virus [Text]/ P. Wildy // Intervirology. 1986. Vol.25. P.117-140.
6. Herpes. Role in human pathology. Antiviral drugs [Text] // ed. L. A. Panchenko. - Kharkov: Planet-Print, 2014. - 204 p.
7. Whitley, R. J. Herpes Zoster: Risk Categories for Persistent Pain [Text] /R. J. Whitley et al.// Journ. of Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 179. — P.9 — 15.
8. Fowler K. W. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status [Text]/ K. W. Fowler, S. Stagno, R. F. Pass et al. // N Engl J Med; 1992; 326: 663-667.
9. Hall C. B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7)

[Text] / C. B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel, C. Boettrich et al. //J Pediatr. 2004 Oct; 145(4): 472-477.

10. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection [Text]/ R. Whitley // Curr Opin Infect Dis. 2004 Jun; 17(3): 243-246.
11. Kazmirchuk V. V. Herpetic infection in the structure of the critical states in infectious diseases among children [Text]/ V. V. Kazmirchuk //: Authoref. dis. cand. med. sciences. Kiev, 2000. - 18 p.
12. Istaas A. S. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A Report from the National Cytomegalovirus Disease Registry [Text]/ A. S. Istaas, G. J. Demmler, J. G. Dobbins et al. //Clin Inf Dis. 1995. 20. C. 665-670.
13. Noyola D. E. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection [Text]/ D. E. Noyola, G. J. Demmler, C. T. Nelson et al. //J. Pediatr. 2001; 38; 3: 325-331.
14. Jackson, J.L. The effect of treating Herpes zoster with oral acyclovir in preventing posttherapeutic neuralgia. A metaCanalysis [Text]/ J.L. Jackson, R. Gibbons, G. Meyer et al. // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 157. P.909E912.
15. Fields Virology, 5 th, edn. [Text]/ D.M. Knipe, P.M. How, D.E. Griffin et al (eds) // - 2007. - 3177 p.
16. Sandström E. The increasing importance of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and the human Herpesviruses types 6, 7 and 8 [Text]/ E. Sandström, R.J. Whitley //Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual meeting.-1995.-p.1-29.
17. Management of varicella zoster virus infection and the clinical implications of heresvirus latency. Building international congress. IHMF 1995; 37.
18. Whitley, R. J. Herpes Zoster: Risk Categories for Persistent Pain [Text]/R. J. Whitley et al.// Journ. of Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 179. — P.9 — 15.
19. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. [Text] /Remington J. S., Klein J. O., eds.// 5th ed., Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001: 389-424.
20. Liberek A. Cytomegalovirus disease in neonates and infants - clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems - own experience [Text]/ A. Liberek, M. Rytlewska, A. Szlagatys - Sidorkiewicz et al. //Med Sci Monit. 2002; 8 (12): 815-820.
21. Numazaki K. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection [Text]/ K. Numazaki, T. Fujikawa, H. Asanuma //Congenit Anom (Kyoto). 2002 Sep; 42(3): 181-186.
22. Mahy B.W.J. and M.H.V. van Regenmortel Encyclopedia of Virology. - 3th, end. - 2008. - 3233 p.
23. Ashley R.L. Premarket evaluation of a commercial glycoprotein G -based enzyme immunoassay for Herpes simplex virus type-specific antibodies [Text]/ R.L. Ashley, L. Wu, J.W. Piscering et al. //J. Clin. Microbiol. 1998;36:294-295.
24. Whitley R. J. Neonatal HSV-infections: a role of immunoglobulins in disease prevention and therapy [Text]/ R. J. Whitley // Pediatric Infectious Disease Journal. 13(15): 432-8, 1994 May.

25. Kimberlin D.W. Herpes Simplex Virus Meningitis and Encephalitis in Neonates [Text]/ D.W. Kimberlin //Herpes.-2004.-N11.Suppl.2.-p.65A-76A.
26. Kimberlin D.W. Neonatal HSVinfections: the Global Picture [Text]/ D.W. Kimberlin //Herpes.-2004.-11:2-p.31-32.
27. John, W. VaricellaEZoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications [Text]/ W. John, Jr Gnann // Journ. of Infectious Diseases. 2006. Vol.186. - P.91 - 98.
28. Sandström E. Genital and orofacial Herpes simplex virus infections — clinical implications of latency [Text]/ E. Sandström, R. J. Whitley //Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 6th Annual meeting.-1998.-p.1-36.
29. Walf A. Frequency of HSV shedding as measured by PCR[Text]/ A. Walf //Herpes.- 2005.-12:3/-p.77.
30. Spangler J. G. Uses and safety of acyclovir in pregnancy [Text]/ J. G. Spangler, J.K. Kirk, M.P. Knudson //Journal of Family Practice. 38(2): 186-91, 1994 Feb.
31. Perry C.M. Famcyclovir: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in Herpes virus infections [Text]/ C.M. Perry, A. J. Wagstaff //Drugs.50 (2): 396-415,1995 Aug.
32. Mindel A. Genital herpes-the “forgotten epidemic” [Text]/ A. Mindel //Herpes. - 1994. - V.1.- N2.-p.39-48.
33. Prober C.G. Preventing neonatal herpes [Text]/ C.G. Prober, J.A. Kolhanijan // N. Engl. J. Med.-1992.-327,9 - P. 647-648.

UDC 616.9-092: 578,825

HERPESVIRUS INFECTIONS: MYTHS AND REALITIES.

Makarenko V. D.

Herpesvirus infections (HVI) is known for more than two millennia, and its main symptoms described by Hippocrates more. But our time HVI remains mysterious and before the end of the unknown. Among the issues are not sufficiently clarified latency of infection and persistence of herpes viruses, the causes of the frequent occurrence of the disease in the form of subclinical forms, high infection rate of the world population, and others. Note that virologists and clinicians are showing in the last 20 years to the HVI, is associated with a variety of ever-increasing role Herpesviridae in infectious pathology of human and social importance of diseases caused by them. It is now known 8 herpesviruses pathogenic for humans. Because of the difference in a number of biological properties, the nature of replication in cell cultures, the clinical picture and the pathogenesis of diseases caused by all herpesviruses are distributed according to the recommendations of the International Committee on Taxonomy of Viruses, in three subfamilies (α , β , γ). Activators of herpes simplex virus can be endogenous and exogenous factors: reduction of immunoreactivity of the organism (immunodeficiency, interferon failure), physical and emotional stress, overheating or overcooling, hormonal disorders, ultraviolet irradiation, corticosteroids treatment, cytotoxic drugs. It is important to understand that the HVI is a disease of the whole body with lesions in varying degrees, all organs and systems (immune, hematopoietic, lymphatic, CNS), which is responsible for

the homeostasis of the human body. These data give reason to believe HVI systemic disease, mainly affecting a particular organ. However, more is still not widely used etiopathogenetical and "topical" diagnosis, indicating the loss of any one body. Due to the fact that the clinical forms of HVI are characterized by marked polymorphism, the timely establishment of the etiologic diagnosis is a difficult task and is based on the use of specific molecular genetic, virological, immunological and serological methods. It is generally recognized that the treatment of patients with herpes is quite a challenge for practitioners, it requires professional skills in these patients, a differentiated approach depending on the clinical form of the disease, as well as the condition of the patient's immune system. Data of own observations have shown that HVI retains its relevance due to the high infection and morbidity in children (more than 30% of all children referred for advice); the need to use complex laboratory studies; the possibility of persistent currents without clinical manifestations and course of active viral replication, requiring the appointment of antiviral drugs.

Conclusions. In order to provide quality health care to patients with HVI requires knowledge of modern principles of diagnosis and therapy. Ability to herpesvirus latency and reactivation of the development of manifest forms of the disease necessitates the development of control strategies for the HVI and more efficient use of suppressive antiviral therapy and vaccine prevention.

Keywords: herpesvirus infection, etiology, clinical features in children, diagnostics