

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616-053.2-02: 616.98: 578.825.11

©О. Р. Боярчук

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

РОЛЬ ВІРУСІВ СІМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

РОЛЬ ВІРУСІВ СІМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ – У статті розглянуто питання щодо ролі вірусів сімейства Herpesviridae, зокрема вірусу герпесу I–II типів, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна–Барр у виникненні та перебігу ряду хронічних захворювань, в тому числі аутоімунних.

РОЛЬ ВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ – В статье рассмотрен вопрос о роли вирусов семейства Herpesviridae, в частности вируса герпеса I–II типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в возникновении и течении ряда хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных.

ROLE OF HERPESVIRIDAE VIRUSES IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF CHRONIC PATHOLOGY – The article deals with the issue of the role of Herpesviridae viruses, including Herpes virus type I and II, Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus, in the occurrence and progression of chronic diseases, including autoimmune.

Ключові слова: віруси, сімейство Herpesviridae, хронічна патологія.

Ключевые слова: вирусы, семейство Herpesviridae, хроническая патология.

Key words: viruses, Herpesviridae viruses, chronic pathology.

На сьогодні велике значення в патогенезі ряду захворювань надається внутрішньоклітинним вірусам, тобто тим збудникам, які позбавлені прямої цитопатичної дії та їх внутрішньоклітинне перебування не зумовлює загибелі клітини [1]. Особливе значення надається вірусам родини Herpesviridae та виявленню їх впливу на розвиток захворювань [2–4].

Метою роботи було провести аналіз літературних джерел та визначити значення вірусів герпесу в розвитку та перебігу соматичної та хронічної патологій у дітей.

На сьогодні відкрито більше 80 представників даного сімейства [5], з них 8 типів патогенні для людини, серед яких важливе значення надається вірусу Епштейна–Барр (ВЕБ), цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусам простого герпесу. Дані віруси належать до повільних вірусних інфекцій людини, для яких характерний тривалий інкубаційний період (місяці, роки), повільно прогресуючий перебіг, нетиповий характер ураження органів і тканин. Імуноглобуліни можуть зв'язувати і знешкоджувати вірусні частинки тільки тоді, коли вони перебувають поза клітиною. Тобто внутрішньоклітинні збудники стають мішенню для гуморальних факторів протягом короткого моменту переходу з однієї клітини в іншу [1]. При деяких вірусних інфекціях (герпес, цитомегалія) збудник переходить з клітини в клітину по цитоплазматичних містках, не руйнуючи інфікованих клітин. Тому основним механізмом захисту організму в даному випадку є клітинна

ланка імунітету. Збудник, який не піддається знищенню та елімінації, змінює імунні реакції, знижуючи або припиняючи запальний процес, який направлений на їх знищення, що призводить до хронізації запального процесу та визначає розвиток конфлікту між організмом і власними тканинами з можливим формуванням аутоімунного процесу [6]. Існує і протилежна думка щодо ролі герпесвірусних інфекцій, яка вказує на їх стимулюючий вплив на імунну систему [7]. Так, як дані віруси є інгібіторами апоптозу, вони не зацікавлені в загибелі імунокомпетентних клітин, в яких вони персистують. Продовження їх життя дає можливість на повну силу реалізуватись антибактеріальному імунітету завдяки виробленню антитіл, підвищуючи тим самим антимікробну резистентність.

Одним із найбільш непередбачуваних є ВЕБ, який може мати різноманітні прояви [2, 8]. Особливістю цього збудника є те, що він не тільки не має цитопатичної дії, а й стимулює клітинний поділ [1], що робить його ще більш непередбачуваним та збільшує настороженість по відношенню до нього [4]. Даний вірус характеризується тропністю до В-лімфоцитів та, паразитуючи в цих клітинах імунної системи, призводить до порушення їх функції [9]. Інфіковані В-клітини набувають можливості необмеженої проліферації та синтезують велику кількість антитіл.

Поширеність ВЕБ-інфекції, як й інших інфекцій, зумовлених Herpesviridae, становить до 90–100 % у дорослих та до 50–80 % в дітей [8, 10, 11]. Виділяють первинну інфекцію або гостру форму та хронічну інфекцію [2, 12]. Клінічними варіантами хронічної ВЕБ-інфекції можуть бути як хронічна активна інфекція, генералізована інфекція, так і атипова форма, латентна форма та синдром хронічної втоми [10]. Окрім того, ВЕБ може бути чинником розвитку ряду злоякісних новоутворень, доброякісних лімфопроліферативних процесів та аутоімунних захворювань. Після інфікування та гострих проявів хвороби вірус у латентному стані перебуває в клітинах епітелію слизової носогорла та В-лімфоцитах [8]. З персистенцією вірусу в організмі людини пов'язують субфебрильні стани, артралгії, ураження печінки. Стан імунної системи організму визначає шляхи реалізації персистенції ВЕБ [9, 10].

Показано значення персистенції вірусів, особливо ВЕБ та вірусу герпесу 6 типу в розвитку синдрому хронічної втоми [13]. При цьому спостерігалися комбіновані дефекти імунної системи.

Показані зміни як специфічного, так і неспецифічного імунітету в дітей, які часто хворіють та інфіковані ВЕБ [4]. Вказується, що тривала персистенція ВЕБ в організмі призводить до імунного зриву, який прояв-

ляється підвищенням синтезом прозапальних цитокінів та веде до формування хронічного системного запалення, у тому числі й до аутоімунних процесів.

Відмічається, що навіть у дітей, які інфікувалися внутрішньоутробно, збудники мають вплив на стан здоров'я дитини і в подальшому [6], що може призвести до клітинно-опосередкованої гіперчутливості сповільненого типу або до аутоімунного процесу. Проведені автором дослідження аутопсій дітей, які померли у віці з 6 місяців до 2-х років від захворювань, які за клінічними даними можна було попередити, показали як генералізовані, так і оліго- чи моноорганні цитомегаловірусні ураження органів. У дітей раннього віку переважали запальні процеси, які в подальшому трансформувалися в дистрофічні та некротичні зміни з утворенням кіст та кальцифікатів.

Виявлені підвищення рівнів Т-хелперів, В-лімфоцитів, прозапальних цитокінів на фоні зниження активності протизапальних цитокінів при латентному перебігу цитомегаловірусної інфекції у часто і тривало хворіючих дітей дали змогу віднести цих пацієнтів до групи ризику розвитку аутоімунних захворювань [14]. Є. І. Юліш та співавт. роблять висновок, що рецидивний перебіг персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій у дітей раннього віку може формувати не тільки структурні зміни та функціональні порушення в органах і системах, а й призводить до імунного дисбалансу – зниження імунореактивності та неспецифічної резистентності, направленої на видалення інфекційного збудника та неадекватних імунних реакцій з можливим розвитком аутоімунних та хронічних запальних захворювань.

Важливе значення надається внутрішньоклітинним збудникам у розвитку хронічних соматичних захворювань [6]. У хворих, які померли внаслідок хронічних соматичних захворювань, антигени ЦМВ і вірусу простого герпесу зустрічалися частіше, ніж у людей, що загинули від нещасних випадків [15].

Н. В. Нагорна та співавт. [16] вивчали значення герпесвірусної інфекції в кардіальній патології у дітей, зокрема при уроджених вадах серця та порушеннях ритму і провідності. Інфікування вірусами родини герпес спостерігалось у всіх дітей з вказаною патологією, частіше виявляли асоціації кількох збудників. Клінічно активна фаза герпесвірусної інфекції у дітей з уродженими вадами серця не проявлялася, хоча морфологічно у 95,7 % дітей були ознаки запалення в тканинах серця. У дітей з аритміями персистенція внутрішньоклітинних збудників спостерігалася у 10 разів частіше, ніж у здорових дітей, а активний перебіг інфекції мав місце у 70 % пацієнтів. Було встановлено, що тяжкість перебігу аритмій корелювала з характером асоціацій збудників [14].

Важливе значення надається персистенції вірусів у розвитку аутоімунних захворювань [14]. У ряді робіт показано роль мімікрії вірусів у розвитку аутоімунних процесів [17]. Подібність між нуклеарним антигеном ВЕБ та колагеном призводить до розпізнавання колагену господаря як чужорідного білка з відповідним виробленням антитіл до колагену [18]. З іншого боку, взаємодія збудників з клітинами сполучної тканини призводить до зміни їх антигенної будови та провокує аутоімунні процеси [14].

Виявлено вірогідно частіше, ніж у здорових осіб, персистенцію вірусів родини Herpesviridae в мононуклеарних лейкоцитах у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) [19], зокрема, в дебюті захворювання найчастіше виявлявся вірус герпесу, що дало підставу зробити висновок про можливість його ролі як тригера розвитку хвороби. Інші дослідники частіше спостерігали антитіла до ЦМВ у таких хворих [18]. Антигени ЦМВ були виявлені в синовіальній рідині пацієнтів із РА, що дало можливість висунути ряд гіпотез: пацієнти були раніше інфіковані вірусом, який проник в запальний суглоб та не має впливу на розвиток запалення; загострення синовіту пов'язано з активацією ЦМВ, який як "ад'ювант" може слугувати причиною посилення запального процесу в суглобі; ЦМВ може слугувати етіологічним чинником РА.

Цитопатологічна характеристика герпетичної інфекції нагадує гігантські клітини Ашоффа, які були описані в клітинних структурах при ревматичній хворобі серця (РХС), що дало підставу запідозрити втягнення HSV-1-типу при даному захворюванні [20]. Автори визначили HSV-1 в тканинах клапана, отриманого при хірургічному втручанні з приводу вад серця у пацієнтів із РХС. Наявність вірусного антигену в структурі клапана було виявлено у 65,6 %, а ДНК вірусу спостерігалось у 46,9 % хворих із РХС проти 20 % та 0 % відповідно пацієнтів контрольної групи. Дослідники роблять припущення, що стрептококова інфекція може бути вторинною відносно герпетичної, з локальними пошкодженнями тканин та цитокіновою запальною відповіддю на стрептококову інфекцію, яка є потенційним чинником реактивації латентної герпетичної інфекції. Залишається незрозумілим, через які механізми HSV-1 спричинює пошкодження клапанів: аутоімунні чи неімунні. Інші дослідження [21] також показали роль вірусів герпесу I–II типів у розвитку не тільки ревматичних вад серця, а й аневризми аорти. Експресію вірусів герпесу знаходили в ендотеліоцитах, фібробластах, клітинах гладкої мускулатури клапанів та аорти у всіх випадках, що супроводжувалися мезенхімальною дисплазією.

Показано значення ВЕБ у розвитку РХС у дітей та його вплив на клінічний перебіг захворювання [22].

Таким чином, численні літературні дані вказують на вплив вірусів родини Herpesviridae на розвиток та перебіг хронічної патології в дітей і дорослих, у тому числі й аутоімунних захворювань.

Перспективи подальших досліджень Визначення ролі вірусів як тригерних факторів розвитку ряду захворювань дозволить визначити напрямки їх ефективного лікування та профілактики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – С. 5–132.
2. Волоха А. П. Епштейн–Барр вірусна інфекція у дітей / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3–4. – С. 121–124.
3. Значение герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии детского возраста / Н. В. Нагорная, Е. И. Юлиш, Е. В. Пшеничная, К. В. Виноградов // Современная педиатрия. – 2007. – № 3 (17). – С. 153–157.
4. Чернышева О. Е. Характер изменений здоровья детей

раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра / О. Е. Чернышева, Е. И. Юлиш, Л. А. Иванова // *Врачебная практика*. – 2007. – № 1 (55). – С. 24–28.

5. Шульженко А. Е. Герпетические инфекции человека. Перспективы диагностики и противовирусной терапии / А. Е. Шульженко // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 76–81.

6. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. – 2010. – № 6. – С. 97–103.

7. Богадельников И. В. Герпесвирусные инфекции в организме – недостаток или утонченное совершенство? / И. В. Богадельников, Ю. В. Вяльцева, Л. В. Березина // *Современная педиатрия*. – 2006. – № 2 (11). – С. 96–98.

8. Покровська Т. В. Гостра і хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція у підлітків / Т. В. Покровська, О. Б. Надрага, О. М. Зінчук // *Современная педиатрия*. – 2008. – № 5 (22). – С. 132–134.

9. Самарин Д. В. Современные подходы к диагностике Эпштейна-Барр вирусной инфекции // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2008. – № 2 (13). – С. 15–18.

10. Крамарев С. О. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // *Современная педиатрия*. – 2008. – № 2. – С. 103–109.

11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.

12. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малышенкова, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания [и др.] // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 13 (219). – С. 20–21.

13. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями:

клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / И. В. Нестерова, И. П. Балмасова, В. А. Козлов [и др.] // *Цитокины и воспаление*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3–14.

14. Юлиш Е. И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е. И. Юлиш, Н. В. Нагорная // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 2 (5). – С. 53–59.

15. Смелянская М. В. Персистирующие герпес-вирусы как потенциальный триггер-фактор соматических заболеваний / М. В. Смелянская, С. Д. Перемот, А. В. Мартынов // *Annals of Mechnicov Institute*. – 2006. – № 4. – С. 29–33.

16. Роль герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии у детей / Н. В. Нагорная, Е. И. Юлиш, К. В. Виноградов, Е. В. Пшеничная // *Современная педиатрия*. – 2007. – № 2 (15). – С. 115–118.

17. Cantor H. "Viral Mimicry" in autoimmune disease / H. Cantor // *Science*. – 1998. – N 279. – P. 1344–1347.

18. Горячев Д. В. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита / Д. В. Горячев, О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова // *Терапевтический архив*. – 2001. – № 2. – С. 72–75.

19. Петров А. В. Клінічне значення персистенції вірусів Herpesviridae в мононуклеарних лейкоцитах хворих на ревматоїдний артрит / А. В. Петров // *Український ревматологічний журнал*. – 2005. – № 2 (20). – С. 26–31.

20. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease / Y. Li, Z. Pan, Y. Ji [et al.] // *Heart*. – 2005. – N 91. – P. 87–88.

21. Mesenchymal dysplasia of heart valves, cystic medianecrosis of the aorta and herpetic infection / L. B. Mitrofanova, V. E. Karev, E. V. Shliakhto, G. B. Kovalskii // *Arkh. Patol.* – 2005. – N 67(5). – P. 20–23.

22. Боярчук О. Р. Перебіг хронічної ревматичної хвороби серця у дітей на тлі реактивації Епштейна-Барр вірусної інфекції / О. Р. Боярчук, Н. В. Банадига, І. Р. Сагаль // *Сучасна педіатрія*. – 2013. – № 3 (51). – С. 100–104.

Отримано 29.05.14