УДК 616.98:576.858.1]-039-036

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МІКСТ-ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

С.О. Зубченко, Н.М. Горбаль

Резюме. *У статті наведено результати обстеження 110 хворих, які знаходились на амбулаторному лікуванні та спостереженні у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології. Визначено, що реактивація герпесвірусної інфекції супроводжувалась формуванням виражених імунодефіцитних порушень. Найчастіше вірус герпесу людини 6 типу зустрічався в асоціації з вірусом Епштейна-Барр та в комбінації з цитомегаловірусом, що супроводжувалось тяжким клінічним перебігом захворювань з порушенням функціонування імунної системи за лімфоцитарно-фагоцитарно-комплементарним типом.*

Ключові слова: *вірус герпесу людини 6 типу, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, клінічні особливості.*

На сьогодні вважається, що 80–90% населення інфіковано хоча б одним вірусом сімейства Herpesviridae. Тому існують підстави вважати що герпетичні агенти є найбільш поширеними вірусами у людській популяції [2, 5, 9]. Відомо майже 100 представників герпесвірусів, із яких лише вісім патогенні для людини [11]. Останнім часом серед групи герпесвірусів епідемічного значення набули інфекції, викликані цитомегаловірусом (ЦМВ), Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ) і вірусом герпесу людини 6-го типу (ВГЛ-6). При нормальній функції імунної системи внаслідок інфікування герпесвірусами утворюється міцний довготривалий або навіть пожиттєвий, але нестерильний імунітет. Багаторазове потрапляння нових штамів герпес вірусів в організм імунологічно повноцінної (імунокомпетентної) людини, як правило, не зумовлює патології, а лише збагачує репертуар протигерпетичного імунітету. Проте, за наявності будь-якого ізольованого або комбінованого дефекту компонентів специфічного протигерпетичного імунітету, перебіг хвороб трансформується у маніфестні форми. Доведено, що в основі цього явища лежить унікальна можливість активних і реплікуючих вірусів із сімейства Herpesviridae виробляти білки, які блокують рецептори I та II класів молекул HLA, що призводить до переривання каскаду передачі сигналів проліферації та диференціювання у всій системі специфічної імунної відповіді, включаючи підсистеми антитілогенезу, продукції γ-інтерферону та гаплотипоспецифічних цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD8+ [4]. Визначено також, що деякі особи (або сім’ї у випадку спадкових дефектів) схильні до формування рецидивуючих герпесвірусних захворювань у зв’язку з

генетичними (спадковими або вродженими) особливостями (аномаліями) епітопів клітинних рецепторів. За несприятливих умов відбувається реплікація вірусів, у першу чергу, в імунокомпетентних клітинах і клітинах нейроглії, що дає підстави називати їх лімфотропними інфекціями [7]. Реплікація вірусів призводить до селективної імуносупресії Т-клітинної, фагоцитарної і комплементарної ланок, сприяючи розвитку вторинного імунодефіциту, аутоімунної та алергічної патології [6].

Щодо вірусу Епштейна-Барр, то захворюваність на гостру форму ЕБВ-інфекції в різних країнах коливається від 4 до 45 випадків на 100 тис. населення [3]. Основою патоморфологічних змін при ЕБВ-інфекції є проліферація елементів системи мононуклеарних фагоцитів, дифузна або вогнищева інфільтрація тканин «атиповими мононуклеарами» [1]. Рідше при гістологічному дослідженні виявляються вогнищеві некрози в печінці, селезінці, нирках. Твердження, що ЕБВ є лише «найпоширенішою» причиною гострого інфекційного мононуклеозу чи назофарингеальної карциноми вже давно спрощується. На думку провідних спеціалістів України, сьогодні первинна EBV-інфекція є первинно хронічним захворюванням, для якого гострий епізод є скоріше винятком. Іншими, не менш важливими фактами, на які необхідно звертати увагу як сімейним лікарям, так і високоспеціалізованим фахівцям, є асоціація EBV з низкою онкологічних, лімфопроліферативних, аутоімунних захворювань, синдромом хронічної втоми, алергопатологією, вторинними імунодефіцитами, неврологічними синдромами, а також стертими та атиповими формами захворювань різного ґенезу, які не піддаються традиційним методам лікування [5, 7].

Цитомегаловірусна інфекція – вірусна хвороба, яка характеризується надзвичайним клінічним розмаїттям і перебігає у вигляді локалізованих чи генералізованих форм, але частіше – в латентній формі з пожиттєвою персистенцією вірусу в організмі. ЦМВ можна виявляти в біопатах практично всіх тканин організму [13]. За частотою вірусоносійства та переважанням інапарантних форм над гострими, клінічно вираженими варіантами хвороби, ЦМВ-інфекція займає особливе положення щодо рівня інфікування і розповсюдженості. Однак, незважаючи на майже загальне інфікування вірусом цитомегалії, клінічні прояви інфекції з’являються досить рідко – майже виключно при наявності достатньо глибокого імунодефіциту [4]. Відтак, ця патологія не лише є СНІД-маркерною (в усіх хворих на СНІД виявляють наростання титру антитіл до вірусу цитомегалії), тобто проявляється не тільки на тлі імунодефіциту, але й сама поглиблює вже наявні імунологічні розлади. Реактивація цитомегаловірусної інфекції може бути свідченням достатньо глибоких імунодефіцитів – як первинних, так і вторинних. Однією з

найрозповсюдженіших «мішеней» для вірусу є центральна і периферична нервова система. Клінічно ураження цих структур може проявлятися розвитком енцефалітів, менінгітів, менінгоенцефалітів, вентрикулітів, полімієлорадикулітів, мієлітів, радикулітів тощо [9].

Патогенний для людини герпесвірус 6-го типу був відкритий лише наприкінці минулого століття. Через це сьогодні досить обмежена інформація про патогенез і клінічні особливості захворювань, викликаних цим інфекційним агентом. Окрім цього, ВГЛ-6 не викликає специфічних клінічних ознак під час реактивації, тому діагностика сугубо за клінічними ознаками (наприклад, як при ВГЛ $^1/_2$ типів чи ВГЛ 3 типу) є часто складною і потребує проведення сучасних лабораторних досліджень [10]. Практично у всіх інфікованих ВГЛ-6 визначається латентна стадія інфекції. Реактивація вірусу проходить як в імунокомпрометованих, так і в імунокомпетентних осіб за невідомих причин. За сучасними клінічними даними окрім екзантеми, ВГЛ-6 викликає гарячку і енцефаліт у новонароджених, а також реактивується у пацієнтів після пересадки органів і тканин, викликаючи ускладнення у вигляді енцефаліту, пневмоніту, печінкової недостатності тощо [11, 13].

За нашими спостереженнями, останнім часом все рідше зустрічається інфекція викликана лише одним вірусом із описаних вище. Найчастіше зустрічається так звана мікст-інфекція, що супроводжується певними клінічними особливостями, відповідно – потребує особливих підходів до лікування таких пацієнтів. Дані проблеми диктують необхідність достатньої інформованості практичних лікарів про клінічну картину інфекцій, раціональні шляхи сучасної діагностики і лікування подібних уражень.

Мета дослідження. Проаналізувати клініко-імунологічні особливості перебігу моноінфекції ВГЛ-6 та мікст-інфекції ВГЛ-6+ ЕБВ і ВГЛ-6+ ЕБВ+ ЦМВ.

Матеріали та методи

Проведено аналіз амбулаторних карт 110 пацієнтів 85(77,2%) жінок і 25 (22,8%) чоловіків, віком від 25 до 56 років, які знаходились на лікуванні в Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології протягом 2013–2014 років. Пацієнтам виконані загально-клінічні, лабораторні, імунологічні та інструментальні дослідження. Для верифікації реплікації вірусів виконувались серологічні та молекулярно-генетичні дослідження. Визначення ДНК ЕБВ, ЦМВ та ВГЛ-6 типу в крові, слині та зішкрібах слизової задньої стінки глотки виконували методом полімеразної ланцюгової реакції на діагностикумах «AmpliSens» (Росія) при використанні «Rotor Geen 6000» (Corbett Recearch, Австралія).

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі проведених досліджень у 20% осіб діагностовано хронічну персистенцію ВГЛ-6 типу в стадії реплікативної активності (1 група), у 50% – ВГЛ-6+ЕБВ (2 група), в 21% осіб – мікст ВГЛ-6+ЕБВ+ЦМВ (3 група), виявлені також інші комбінації герпес вірусів – 9%. У пацієнтів 1 групи клінічна картина характеризувалась наступною симптоматикою: тривалий субфебрилітет, рецидивуючі захворювання органів дихання та ЛОР-органів (часті бронхіти, тонзиліти, ГРЗ більше 6 разів на рік), алергопатологія з гіпер-IgE-синдромом (22,7% – гостра кропив'янка, бронхоспазм, алергічний риніт, медикаментозна алергія). При цьому в 75,0% осіб верифікували імунодефіцитні порушення за лімфоцитарним типом. У пацієнтів 2 групи частіше виявлялись неврологічні синдроми (цефалгії, невралгії, епілептичні напади), розлади травної системи (дисбіоз, хронічний панкреатит, гастрит), синдром хронічної втоми, гіпер- IgE-синдром (21,8%). У більшості (65,0%) цих пацієнтів верифіковано імунодефіцитні порушення за лімфоцитарно-фагоцитарним типом. У 3 групі переважали ураження нервової системи, психопатичні стани та алергопатологія з гіпер-IgE-синдромом (21,7%), однак, частіше з тяжчим перебігом порівняно з пацієнтами 2 групи. У 70% осіб виявлено імунодефіцитні порушення за лімфоцитарно-фагоцитарно-комплементарним типом.

Висновки

1. Реактивація герпесвірусної інфекції супроводжується формуванням виражених імунодефіцитних порушень з дефіцитом однієї або декількох ланок імунної системи, що характеризувалася частими хворобами органів дихання, ЛОР-органів, алергопатологією з гіпер-IgE-синдромом, тривалим субфебрилітетом, неврологічними та психічними розладами, синдромом хронічної втоми.
2. Самостійно ВГЛ-6 зустрічається рідко, частіше в асоціації ЕБВ+ВГЛ-6, ВГЛ-6+ЕБВ+ЦМВ.
3. Тяжкий перебіг захворювань найчастіше спостерігається при мікст-інфекції 3-х вірусів і проявляється імунодефіцитними порушеннями за лімфоцитарно-фагоцитарно-комплементарним типом.

Література

1. Глей А.І. Ускладнення EBV-інфекційного мононуклеозу у дорослих / А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 21–25.
2. Господарський І.Я. Цитомегаловірусна інфекція / І.Я.Господарський, Х.О. Господарська // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 3 (4). – С. 44–49.
3. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Епштейна-Барр вирусом / В.Е. Казмирчук., Д.В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2. – С. 30–36.
4. Каражас Н. В. Современная диагностика цитомегалии / Н.В. Каражас // Клин. лаб. діагност. – 2007. – № 5. – С. 44.

5. Інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей: клінічні прояви, лікування із застосуванням ліпосомальних препаратів інтерферону / С.О. Крамарєв, О.В. Виговська, О.В. Головач [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 330. – С. 27–30.

6. Мальцев Д.В. Ефективність противірусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневою епілепсією / Д.В. Мальцев, В.Є. Казмірчук // Міжнарод. неврол. журн. – 2011. – № 4 (42). – С. 21–28.

7. Чопяк В.В. Ефективність застосування гропринозину у хворих з хронічною інфекцією, зумовленою вірусом Епштейна-Барр у стадії реплікації вірусу / В.В. Чопяк, Г.О. Потьомкина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2011. – № 4. – С. 60–68.

8. Abdel-Haq N. M. Human herpesvirus 6 (HHV 6) infection / N.M. Abdel-Haq, B.I. Asmar // Indian. J. Peiatr. – 2004. – Vol. 71 (1). – P. 89–96.

9. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections / L. Bao, M.J. Cowan, K. Dunham [et al.] // J. Immunother. – 2012. – Vol. 35 (3). – P. 293–298.

10. Human herpesvirus 6 (HHV 6) DNA persistence and reactivation in healthy children / M.T. Caserta, M.P. Mc Dermott, S. Dewhurst [et al.] // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 145 (4). – P. 478–484.

11. Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsent / M. Guerreiro, A. Letsch, D. Haase [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 40, N 6. – P 1566–1576.

12. Szczepura A. Evaluation of molecular techniques in prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in immunocompromised patients / A. Szczepura, D. Westmoreland // Health Technol. Asses. – 2006. – Vol. 10, N 10. – P. 165.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С.О. Зубченко, Н.М. Горбаль

Резюме. *В статье приведены результаты обследования 110 больных, которые находились на амбулаторном лечении и наблюдении во Львовском региональном медицинском центре клинической иммунологии и аллергологии. Определено, что реактивация герпесвирусной инфекции сопровождалась формированием выраженных иммунодефицитных нарушений. Более часто вирус герпес человека 6-го типа встречался в ассоциации с вирусом Эпштейна-Барр и в комбинации с цитомегаловирусом. Клинические проявления микст-инфекции сопровождались тяжелым клиническим течением болезней с нарушением функционирования иммунной системы за лимфоцитарно-фагоцитарно-комплементарным типом.*

Ключевые слова: *вирус герпеса человека 6 типа, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус.*

THE FEATURES OF MIXED HERPES VIRUS INFECTION DISEASE

S. A. Zubchenko, N.M. Horbal

Summary. *The results of the survey of 110 patients which were treated and observed in Lviv Regional Medical Center of Clinical Immunology and Allergology are presented in the*

article. Reactivation of herpes viral infection accompanied with the formation of severe immunodeficiency disorders has been detected. Most cases of human herpes virus infection type 6 are associated with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. Clinical manifestations of mixed infection have been accompanied with severe clinical course of disease and immunodeficiency by lymphocyte- phagocytic –complementary type.

Key words: *human herpes virus type 6, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, clinical features.*

УДК 616.424-002.5-07:[612.017.1:616-008

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

Л.А. Климанська, О.О. Подолюк, Г.Ф. Марченко, А.І. Городецька, О.В. Юрченко, А.Б. Анікеєва

Резюме. *Основною опортуністичною хворобою у хворих з ВІЛ залишається туберкульоз (ТБ), який на тлі імунодефіциту набуває нетипового та швидко прогресуючого характеру. Частою формою туберкульозу при коінфекції з ВІЛ є туберкульоз лімфатичної системи. Нами були обстеженні 86 пацієнтів з ТБ лімфатичної системи з підтвердженою ВІЛ-інфекцією. Всім хворим визначалась кількість CD4+Т-лімфоцитів в 1 мм^3, проводилися загальноклінічні дослідження. Для виявлення МБТ використовувалися мікробіологічні, молекулярно-генетичні методи для детекції збудника по ДНК. Для подтвердження ТБ використовувалися променеві, гістологічні методи діагностики. У хворих з конфекцією ВІЛ/ТБ часто спостерігаються позалегеневі форми ТБ, серед яких переважає ТБ лімфатичної системи з ураженням внутрішньогрудних л/в. Клінічно ТБ лімфатичної системи характеризується переважанням інтоксикаційного синдрому, схудненням, відсутністю специфічних симптомів. Серед методів дослідження більш інформативними є КТ, дослідження (мікробіологічне, гістологічне) біоптатів лімфатичних вузлів.*

Ключові слова: *коінфекція ВІЛ/туберкульоз, туберкульоз лімфатичної системи, периферичні, внутрішньогрудні лімфатичні вузли, біопсія лімфатичних вузлів, CD4+Т-лімфоцити.*

ВІЛ-інфекція залишається на сучасному етапі одною з головних проблем світової медицини. За оцінкою ВООЗ/ЮНЕЙДС Україна продовжує залишатись регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ серед країн Центральної Європи та Східної Азії [1]. Станом на 01.07.2015 р. у закладах охорони здоров’я служби профілактики та боротьби зі СНІДом на обліку перебувало 124279 ВІЛ-позитивних пацієнтів. З них 31509 хворих з діагнозом СНІД. Слід зазначити, що наведені дані не містять статистичні дані АР Крим та м. Севастополь, та по тимчасово окупованій території Донецької області [1].