



Памяти Сучкова Игоря Юрьевича посвящается

М.Л. Черницкая, Ю.Л. Набока, И.А. Гудима

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ОРГАНИЗМЕ – РЕАЛЬНЫЕ ФАКТЫ И ЗАГАДКИ ПЕРСИСТЕНЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра микробиологии и вирусологии № 1*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: nagu22@mail.ru

Цель: изучить возможность персистенции герпетических вирусов в некоторых тканях здоровых людей и больных с хронической патологией.

Материалы и методы: обследованы 105 детей с хронической ЛОР-патологией, 34 ребенка с обструктивным пиелонефритом, 150 взрослых с хронической патологией желудка и контрольные группы. Герпетические вирусы определяли (ПЦР) в эпителии небных миндалин, ткани почки, стенки желудка.

Результаты: на фоне низкой частоты контаминации герпетическими вирусами тканей условно-здоровых людей у больных с хронической патологией присутствие этих вирусов варьировало от 53% до 88%. Вирусная инфекция сопровождалась интенсивной колонизацией тканей условно-патогенными бактериями.

Выводы: длительная персистенция герпетических вирусов в тканях может отягощать течение хронического процесса, создавать условия для развития бактериальной инфекции. Вирусный компонент микст-инфекции остается неуязвимым при использовании стандартных схем антибактериальной терапии.

Ключевые слова: герпетические вирусы, персистенция, хронические заболевания, микст-инфекция.

M.L. Chernitskaya, Y.L. Naboka, I.A. Gudima

HERPES VIRUSES IN THE ORGANISM – REAL FACTS AND PERSISTENCE ENIGMAS

*Rostov State Medical University,
Department of Microbiology and Virusology No.1.*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru

Purpose: To study possible persistence of herpes viruses in certain tissues of healthy humans and patients with chronic pathologies.

Materials and methods: We examined 105 children with chronic throat, ear or nose pathologies, 34 children with obstructive pyelonephritis, 150 adults with chronic stomach pathologies, and control groups. Herpes viruses were found (by PCR) in the epithelium of the palatine tonsils, the renal tissue, and the stomach wall tissue.

Results: A low frequency of tissue contamination with herpes viruses in conditionally healthy subjects contrasted with that in patients with chronic pathologies, the latter showing 53% to 88% presence of viruses. The viral infection was accompanied with intensive colonization of tissues with conditionally pathogenic bacteria.

Summary: Prolonged persistence of herpes viruses in tissues may aggravate the course of a chronic process and create the conditions for development of a bacterial infection. The viral component of a mixed infection remains invulnerable when standard antibacterial therapy schemes are used.

Keywords: herpes viruses, persistence, chronic diseases, mixed infections.



Введение

Общеизвестно, что органы человека, контактирующие с внешней средой, уже в момент рождения контаминируются различными микробами. Большинство из них проходит транзитом, но есть и такие, которые задерживаются навсегда, находя благоприятные условия для обитания. Размножаясь, они создают то, что принято называть понятием «нормальная микрофлора». Многие из них настолько эволюционно приспособлены к обитанию в организме и зависимы от него, что, оказавшись во внешней среде, быстро погибают. Количественный и видовой состав микробов, населяющих человека, во много раз превосходит число и виды собственных клеток хозяина. Сложная система взаимоотношений между макроорганизмом и бактериями позволяет этой микрорасположенной корпорации работать согласованно, в том числе и в интересах организма хозяина. Колонизационная резистентность, антагонистическая роль, иммуномодулирующие функции – вот самый скромный перечень полезных эффектов, которые производит симбиотная микрофлора [1].

Вместе с тем, при всей изученности бактериальных микроценозов человека, не стоит забывать об огромном количестве других важных объектов микромира – вирусов. Они контактируют с организмом непрерывно, но об их присутствии мы в подавляющем большинстве случаев узнаем по симптомам той или иной вирусной инфекции.

Среди многообразия вирусных заболеваний существует группа так называемых латентных (скрытых) инфекций, возбудители которых проникают в человеческий организм в раннем возрасте и персистируют в нем пожизненно. Это герпетические вирусы, которыми инфицированы около 90% населения планеты. После проникновения в организм они ведут себя по-разному. Так, например, вирусы простого герпеса (HSV) размножаются в эпителиальных клетках ворот инфекции, а затем через нервные окончания мигрируют в паравертебральные ганглии, ганглии сплетений и некоторых нервов. В нейронах этих образований они способны длительно сохраняться без репликации. При действии различных активирующих факторов (переохлаждение, УФ-излучение, эмоциональный стресс и др.) такая латентная инфекция переходит в острую: вирус обнаруживает себя в эпителиальных клетках входных ворот стремительным размножением. Это сопровождается различными клиническими проявлениями, зависящими от локализации процесса: герпес кожи, герпетический стоматит, офтальмогерпес, генитальный герпес и др. Заболевание принимает рецидивирующий характер, проявляясь всякий раз при активации HSV [2,3].

Другим герпетическим вирусом, для которого также характерна пожизненная персистенция в организме человека, является цитомегаловирус (CMV). Проникая в организм самыми разными путями, этот вирус, имея тропизм к эпителию слюнных желез, сохраняется в них. Клетки лимфоидных органов и тканей также могут длительно сохранять вирус. При иммуносупрессии происходит его активация, что сопровождается развитием различных клинических симптомов, вплоть до генерализованной инфекции. Она протекает, как правило, очень тяжело с поражением различных органов и тканей: легких, почек, печени, головного мозга [2,4].

Еще один представитель семейства герпетических вирусов – вирус Эпштейна-Барр (EBV) – также встречается

повсеместно и способен персистировать и репродуцироваться в лейкоцитах, мононуклеарах и В-лимфоцитах. Находясь в подвижных, перемещающихся клетках, вирус способен к миграции в организме, формированию вторичных иммунодефицитных состояний и активации условно-патогенной микрофлоры [2,3,5].

Наличие нейрогенного и гематогенного путей распространения герпетических вирусов делает возможным появление этих патогенов в самых разных тканях инфицированного организма.

Пребывание герпетических вирусов в любом биотопе, даже в латентном состоянии, представляет серьезную опасность для организма. Под действием самых различных экзо- и эндогенных факторов может произойти снижение общей и местной резистентности, ослабление иммунологического контроля, что приведет к активации вирусов. В условиях хронической патологии какого-либо органа активированный вирус, вероятно, может взаимодействовать с клетками по типу как острой, так и хронической продуктивной инфекции. Результатом в любом случае является уничтожение клеток либо под действием самого вируса, либо факторов клеточного иммунитета (естественные киллеры, распознающие и уничтожающие зараженные вирусом клетки). Это может приводить к выраженным патогенетическим изменениям в зоне хронического воспаления ткани, к развитию новых очагов воспаления, или к утяжелению течения уже имеющихся процессов.

Цель исследования: изучение возможности персистенции герпетических вирусов в нетипичных для их присутствия тканях условно здоровых людей и пациентов, страдающих хронической патологией.

Материалы и методы

Все обследованные были разделены на 3 группы. I группа: 105 детей (3-15 лет) с хронической ЛОР-патологией, которым была проведена тонзилэктомия (75 – с диагнозом гипертрофия лимфоидного кольца глотки, 30 – с диагнозом хронический тонзиллит) и 58 условно здоровых детей того же возраста без хронической ЛОР-патологии в анамнезе, которым исследовали мазки со слизистой оболочки небных миндалин. II группа: 34 ребенка (3-10 лет) с обструктивным хроническим пиелонефритом (ОХП), которым по жизненным показаниям была проведена нефрэктомия и 10 условно здоровых детей такого же возраста, которым была выполнена нефрэктомия в связи с травмой почки. Биоптаты коркового и мозгового слоев почек иссекали сразу после нефрэктомии. III группа: 150 пациентов (17-72 года) с хронической патологией желудка (хронический гастрит, язвенная болезнь) в период обострения и 30 условно здоровых добровольцев (18-62 года). Биоптаты слизистой оболочки желудка (СОЖ) были получены при эндоскопическом исследовании с помощью фиброгастродуоденоскопа и биотома фирмы «Olympus».

Биоптаты тканей миндалин, почек и желудка помещали в пластиковую пробирку «Eppendorf», содержащую 1 мл тиогликолевого буфера. ДНК герпетических вирусов определяли с помощью стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя при этом коммерческие ПЦР-диагностические наборы производства АО «ДНК-технология», «ДиаЛат», «Литех» (Москва).



Результаты и обсуждение

Исследование мазков со слизистой оболочки небных миндалин 58 условно здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет показало полное отсутствие цитомегаловирусов. Вместе с тем, вирус Эпштейна-Барр выявлен у 10,3%, а вирус простого герпеса – у 5,2% детей с отсутствием острой и хронической ЛОР-патологии [6]. Исследование биоптатов почек, полученных от 10 условно здоровых детей в возрасте от 3 до 10 лет, которым была выполнена нефрэктомия в связи с травмой почки, выявило полное отсутствие всех трех типов герпетических вирусов [7]. Исследование биоптатов СОЖ, полученных при фиброгастроскопии от 30 условно здоровых добровольцев в возрасте от 18 до

62 лет выявило присутствие только HSV в 3,3% случаев [8].

Таким образом, низкую частоту контаминации некоторыми типами герпетических вирусов наблюдали в биотопах, открытых для контакта с окружающей средой, при полном отсутствии этих патогенов в почках.

Вместе с тем, при исследовании аналогичного материала, взятого от больных с хронической патологией изучаемых органов, были получены результаты иного характера (рис.1). У 105 детей с хронической ЛОР-патологией в тканях небных миндалин герпетические вирусы присутствовали в 87,6% случаев: EBV – у 54,3%, HSV – у 24,8%, CMV – у 8,6% детей [6].

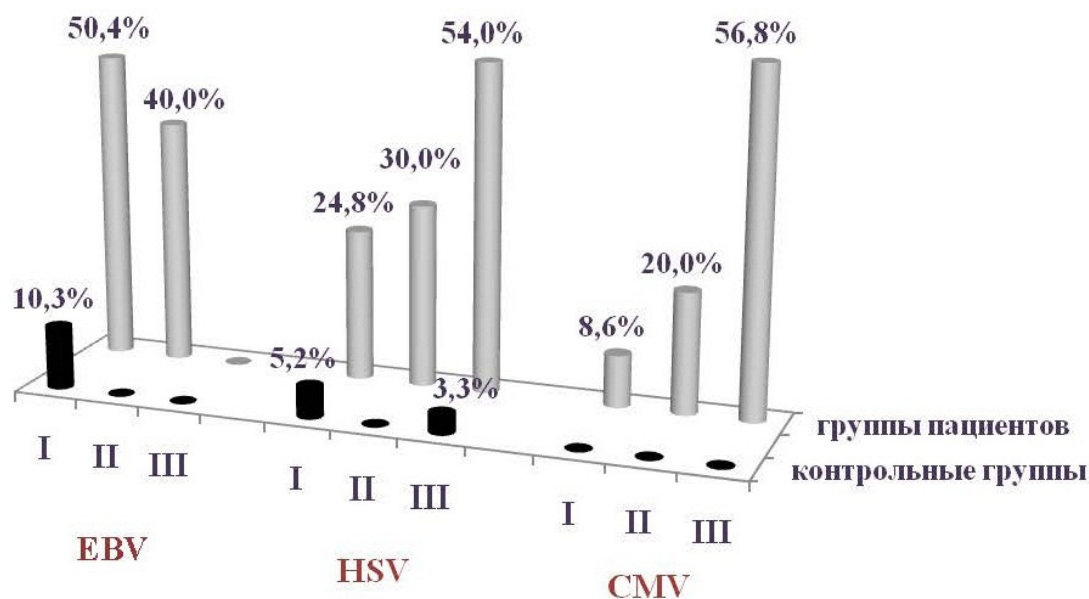


Рис. 1. Частота обнаружения герпетических вирусов у условно здоровых людей и детей с хронической ЛОР-патологией (I), хроническим пиелонефритом (II), у взрослых с хронической гастродуоденальной патологией.

При исследовании 34 биоптатов почек, полученных при нефрэктомии от детей в возрасте от 1 года до 14 лет с ОХП, герпетические вирусы обнаружены в 52,9% случаев: EBV – в 40,0%, HSV – в 30,0%, CMV – в 20,0% [7].

Изучение 150 биоптатов стенки желудка больных в возрасте от 17 до 72 лет с хронической патологией желудка в период обострения выявило герпетические вирусы в 55,4% образцов: CMV – в 56,7%, HSV – в 54,0% случаев. Причем 100% частота обнаружения HSV наблюдалась при сочетании у пациентов язвенной болезни желудка с хроническим гастритом. Наибольший процент выявления CMV (92,3%) был связан с язвенной болезнью желудка [8].

Дальнейшее изучение присутствия герпетических вирусов в биоматериале больных выявило его инфицирование как моновариантами вирусов, так и различными их комбинациями (рис.2). Так, в ткани миндалин преобладали ассоциации EBV и HSV, а в 9,0% случаев обнаружено присутствие всех трех типов герпетических вирусов. В почечной ткани HSV обнаружен в ассоциации с EBV (10,0%). В СОЖ герпетические вирусы чаще встречались в моновариантах, но и здесь в 11,4% случаев выявлено сочетание HSV+CMV.

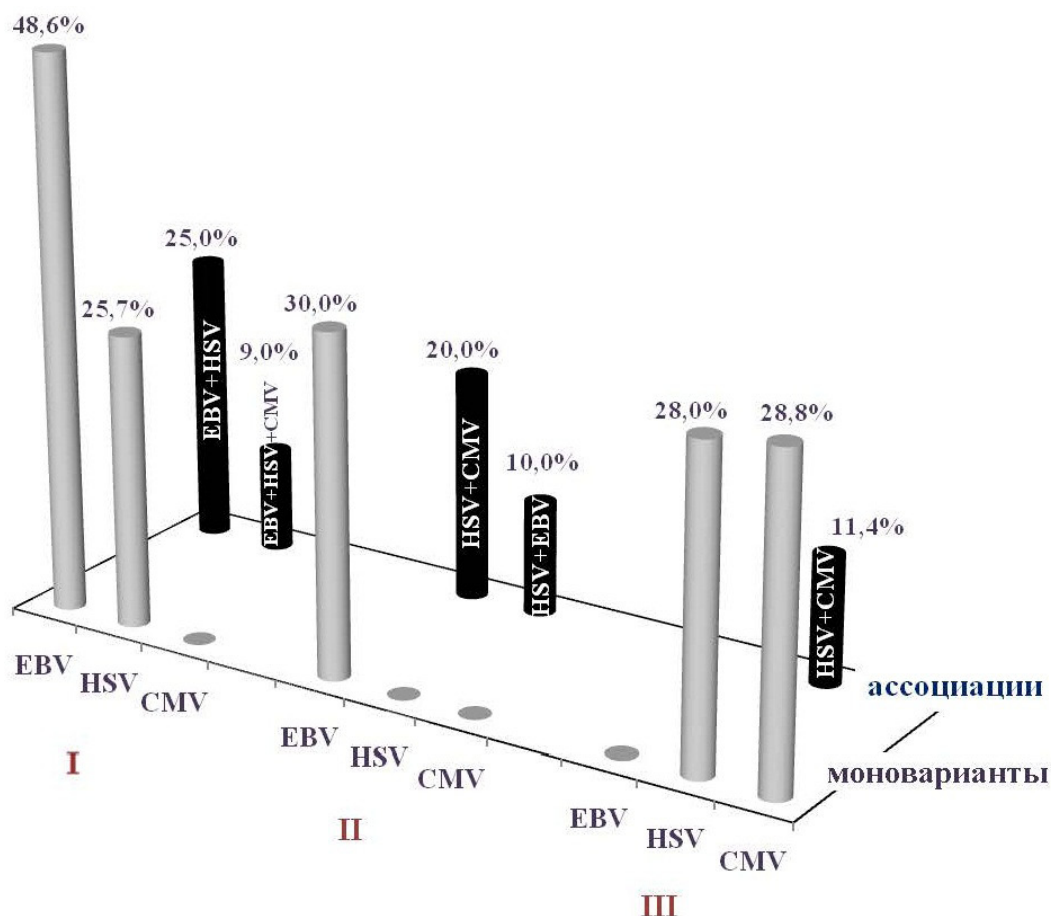


Рис. 2. Частота инфицирования герпетическими вирусами в моновариантах и в ассоциациях слизистой оболочки небных миндалин (I), биоптатов почек (II) и желудка (III).

Столь высокая частота инфицирования герпетическими вирусами тканей организма, находящимися в состоянии хронического воспаления при полном отсутствии или низкой частоте встречаемости вирусов в этих же тканях у здоровых людей, позволяет предположить определенную роль данных патогенов в формировании патологических реакций в очагах хронического воспаления тканей. Нельзя исключить и роль вирусов как пускового фактора в развитии и дальнейшей хронизации бактериальной инфекции. Как уже говорилось, результатом взаимодействия вируса с клеткой в большинстве случаев является ее гибель. Поврежденные клетки являются отличными мишенями для колонизации и размножения условно-патогенных аэробно-анаэробных бактерий, для развития нового воспалительного процесса. Так, при сопоставлении частоты и интенсивности колонизации СОЖ условно-патогенными бактериями с частотой обнаружения в ней герпетических вирусов при хронической патологии желудка в подавляющем большинстве случаев ($75,0 \pm 2,2\%$) выявлено сочетание вирусной инфекции с интенсивной колонизацией данного биотопа различными видами условно-патогенных бактерий ($\lg 8,5 \pm 0,5$ КОЕ/биоптат). Значительно реже ($9,5 \pm 1,0\%$) вирусы выявлены при нормальных показателях присутствия в СОЖ

условно-патогенных бактерий ($\lg 3,7 \pm 0,3$ КОЕ/биоптат). Отсутствие вирусного инфицирования на фоне высокой обсемененности бактериями ($\lg 6,5 \pm 0,5$ КОЕ/биоптат) наблюдали у 11,5% пациентов. И только у 4,5% больных установлено полное отсутствие бактерий и вирусов в биоптате СОЖ.

При сопоставлении полученных результатов с клиникой язвенной болезни и хронического гастрита выявлена взаимосвязь между инфицированностью вирусами очага поражения (язвенный дефект, эрозия и т.д.) и тяжестью течения патологического процесса. Присутствие HSV и CMV в СОЖ отягощало течение язвенной болезни, в некоторых случаях осложняя ее кровотечением. Удлинялись сроки рубцевания, повышалась вероятность рецидивов.

У детей с ОХП в 29,4% случаев вирусно-бактериальная микст-инфекция отличалась высоким удельным весом неклостридиальных анаэробных бактерий, микро- и уре-аплазм, что также предполагает участие вирусов как пускового фактора в развитии пиелонефрита бактериальной природы.

У детей с хронической ЛОР-патологией во всех случаях микст-инфекции (83,8% пациентов) герпетические вирусы обнаружены также в ассоциациях с хламидиями, микоплазмами, стафило- и стрептококками.



Заключение

Таким образом, длительная персистенция герпетических вирусов в клетках ткани миндалин, почек, желудка может отягощать течение хронического процесса и создавать благоприятные условия для развития бактериальной инфекции.

Следует подчеркнуть, что при использовании для лечения хронической патологии стандартных схем

антибактериальной терапии вирусный компонент инфекции, как реальный этиологический фактор, остается неуязвимым. Выявление у пациентов вирусно-бактериальной микст-инфекции определяет необходимость применения расширенного микробиологического исследования с использованием ПЦР. Такая диагностика открывает возможности для разработки более эффективных методов лечения, включающих противовирусную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский А.Н. Микробиология для врачей.- Н.Новгород: издательство НГМА, 1999.- 400с.
2. Исаков В.А., Борисова В.В. с соавт. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика.- СПб, 1999.- 190с.
3. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infections. Repord. toxicol.- 2006.- Vol.21.- №4.- P. 436-495.
4. Tortorella P., Gewurz B.E., Furman M.H. Viral subversion of the immune system. Annu. Rev. Immunol.- 2009.- Vol.18.- №1.- P.861-926.
5. Бухарин О.В., Лобанова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз.- Екатеринбург, 2007.- 260 с.
6. Гудима И.А. Микробные биоценозы при гипертрофии лимфоидного кольца глотки и хроническом тонзиллите у детей: Дис. ... канд. мед. наук.- Ростов-на-Дону, 2002.- 127с.
7. Набока Ю.Л. Вирусно-бактериальные ассоциации при пиелонефрите у детей: Дис. ... докт. мед. наук.- Ростов-на-Дону, 2006.- 216с.
8. Черницкая М.Л. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хронической гастродуоденальной патологии: Дис. ... канд. мед. наук.- Ростов-на-Дону, 2000.- 116с.

ПОСТУПИЛА: 28.09.2012