

Биолог. журн. Армении, 1-2 (57), 2005

УДК 616-002.5, 576-8

## РОЛЬ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА

М.А. КАРАЛЯН

*Противотуберкулезный клинический диспансер МЗ РА, 378510, Абовян*

В работе обобщена возможная роль активации инфекции герпеса вируса человека в развитии туберкулезного менингоэнцефалита.

Աշխատանքում ամփոփվել է տուբերկուլյոզային մենինգոէնցեֆալիտի առաջացման ժամանակ մարդու հերպես վիրուս (ՄՀԿ) ինֆեկցիայի ակտիվացման հնարավոր դերը այդ պաթոլոգիայում:

In article was shown the possible role of an activation of the human herpes virus (HHV) infection in the tuberculous meningoencephalitis development.

*Туберкулезный менингоэнцефалит - вирус простого герпеса*

Острые энцефалиты представляют собой сборную группу заболеваний с различной этиологией, эпидемиологией, клиникой и патоморфологией. Термин «острый энцефалит» характеризует синдром воспалительного поражения головного мозга, вызванный разными возбудителями и, следовательно, относящийся к разным нозологическим формам. Однако в связи с трудностями выяснения этиологии процесса в каждом отдельном случае этот синдром часто фигурирует в качестве окончательного клинического диагноза. Тем не менее этиологическая направленность в изучении проблемы острых энцефалитов является ведущей [3].

Туберкулезный менингоэнцефалит (ТМЭ) является наиболее тяжелой формой туберкулезного менингита. При этом специфическое воспаление локализуется на оболочках основания мозга, а также распространяется на его вещество и сосуды. Для клинической картины, помимо выраженных мозговых и менингеальных расстройств, характерны очаговые расстройства ЦНС [9]. Практически всегда, даже после успешной терапии, развиваются неврологические нарушения [7, 10]. Большинство исследователей считает случаи атипичного ТМЭ результатом инфекции устойчивых штаммов микобактерий, либо иммунодефицитом. Действительно, за последние десятилетия многими исследователями показан рост числа устойчивых штаммов микобактерий, и соответственно в последнее время регистрируется значительное число случаев ТМЭ даже в благополучных странах Европы [11,13]. Определенную роль в этом играют и различные нарушения иммунной

системы. Так, показано, что клеточный противотуберкулезный иммунитет, тестируемый как *in vivo* (туберкулиновые пробы), так и *in vitro* (как правило, реакция бласттрансформации), наиболее выражен в тех ситуациях, когда можно говорить о высокой (относительно) резистентности к инфекции: у иммунизированных людей и животных, на ранних стадиях вирулентной инфекции у животных и при тех моделях (например, у кроликов), у которых инфекция протекает благоприятно.

У человека наиболее высокий клеточный противотуберкулезный иммунитет обнаруживается также при благоприятном течении процесса, успешном его лечении и ограниченных формах заболевания.

Клеточному иммунитету отводится ведущая роль в сопротивляемости к туберкулезу, что было подтверждено в опытах на животных. Так, с помощью введения взвесей лимфоидных клеток от иммунных животных удается усилить их резистентность к последующему заражению микобактериями туберкулеза. Противотуберкулезный иммунитет удается подавить с помощью введения антилимфоцитарной сыворотки и иммунодепрессантов. Замечено также, что у тимэктомированных животных снижается устойчивость к туберкулезу.

В настоящее время практически не вызывает сомнения, что центральным звеном в проявлении резистентности к микобактериям являются Т-лимфоциты, специфически сенсибилизированные к микобактериальным антигенам. В частности, показано развитие туберкулезной инфекции у больных СПИДом, при котором, как известно, происходит подавление хелперного звена клеточного иммунитета.

Известно также, что Т-лимфоциты непосредственно не действуют на микобактерии. Эффективным звеном противотуберкулезной резистентности служат макрофаги. Только в клетках этого типа размножаются и гибнут микобактерии туберкулеза.

Известно, что иммунодефицитные состояния характерны для туберкулезного процесса. При наиболее тяжелом течении его наблюдается подавление как Т-клеточного (вообще), так и специфического клеточного противотуберкулезного иммунитета.

Учитывая роль Т-клеточного иммунитета в сопротивляемости к туберкулезной инфекции, необходимо понять, почему развивающийся Т-клеточный иммунитет оказывается не всегда эффективным, несмотря на то что общее число Т-лимфоцитов очень редко существенно уменьшается при этой патологии.

В настоящее время имеются данные, позволяющие в определенной мере разъяснить причины этого явления. В частности, показано, что при тяжелом течении туберкулеза у людей уменьшается число лимфоцитов, несущих маркеры Т-хелперов и изменяется соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров в сторону последних [5]. Показано также, что у больных

активным легочным туберкулезом во много раз снижено число Т- и CD4-лимфоцитов, а число В- и CD8-клеток (супрессоров) у больных и здоровых лиц не отличается. Выраженность CD4-лимфоцитопении не зависит от тяжести туберкулезного процесса и интенсивности туберкулиновых проб.

В норме сосуды головного мозга практически непроницаемы для микобактерий туберкулеза. Многочисленные морфологические и экспериментальные исследования, касающиеся патогенеза туберкулезного менингита, убедительно показали три необходимых условия для развития этого заболевания: общая неспецифическая сенсибилизация организма; местная сенсибилизация; микобактериемия, вызывающая на фоне местного гиперергического воспаления мягких мозговых оболочек типичную картину туберкулезного менингита. Проникновение туберкулезной инфекции возможно из очагов имеющегося туберкулеза в легких или других органах и может происходить гематогенным, лимфогенным или лимфо-гематогенным путями.

Помимо иммунодефицитного состояния, одной из причин атипичного течения туберкулезного менингита и менингоэнцефалита является его связь с другими заболеваниями [3]. В последнее десятилетие все большую роль в этой связи играют вирусные заболевания, прежде всего хронические и (или) вызывающие иммунодефицитные состояния [8]. Показано, что не только туберкулез при воздействии вирусных инфекций принимает более тяжелое и атипичное течение, но и вирусные инфекции в сочетании с туберкулезом приобретают более осложненную и затяжную форму [8]. Надо заметить, что при сочетании вирусной и туберкулезной инфекции состояние иммунной системы зависит от степени действия вируса.

В работе Киселенко [1] показано чрезвычайно широкое распространение антигенов (АГ) к вирусу простого герпеса (ВПГ)-2 у больных с различными формами туберкулеза, а также частота активизации инфекции ВПГ-1 у этого же контингента. В связи с этим представляет интерес сосуществование инфекции различных герпесвирусов с туберкулезной патологией и возможным влиянием ее на формирование наиболее опасной формы туберкулеза - ТМЭ.

Персистирующие вирусы семейства герпесвирусов (от греческого слова *herpes*, что значит «ползучий») включают три подсемейства. Вирусы герпеса являются наиболее распространенными вирусами человека, особенно 1 подсемейства ( $\alpha$ -вирусы) – ВПГ, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (герпес зостер ВГЗ) и 2 подсемейства ( $\beta$ -герпесвирусы) – цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ).

Известно более 40 вирусов герпеса, они – убиквитарные, т.е. поражают как человека, так и животных, птиц, пресмыкающихся, земноводных и рыб. На протяжении почти 100 лет ученые исследовали роль герпесвируса (ГВ) в патологии человека, в результате чего изучена его структура, репродукция

в культурах клеток человека и животных, диагностика, клиническое проявление, лечение и профилактика этих инфекций.

Характерной особенностью ВПГ, определяющей его значение в патологии человека, является пожизненное присутствие (персистенция) в организме — в клетках чувствительных нервных ганглиев (тройничного нерва, поясничных, крестцовых, дорзальных) в виде неполного вируса или же генома вируса в форме двунитчатых кольцевидных форм ДНК — плазмид, в связи с чем инфицированные нервные клетки не разрушаются. Интеграции генома вирусов с геномом клетки не происходит, т.к. нервные клетки не делятся.

Другой характерной чертой герпесвирусных инфекций является полиморфизм клинических проявлений. Для ВПГ и ВГЗ наиболее излюбленным местом репродукции являются клетки слизистых ротовой полости, верхних дыхательных путей, гениталий, кожи лица, шеи, головы, туловища, иннервируемые соответствующими чувствительными нервами. Важную роль в патологии человека играют офтальмогерпес, менинго-энцефалиты, поражения печени, мочеполовых органов.

Еще одной особенностью являются рецидивы ГВ-инфекций, обнаруживаемые при разнообразных стрессах, снижающих иммунореактивность организма.

При ГВ-инфекциях, вызывающих гуморальный и клеточный иммунитет, наличие антигерпетических антител не препятствует возникновению рецидивов, поскольку вирус распространяется от клетки к клетке через цитоплазматические мостики, минуя внеклеточное пространство, а специфический клеточный иммунитет при этом нарушен. Вследствие нарушения клеточного иммунитета ГВ-инфекция особенно часто и в тяжелой форме проявляется при ВИЧ-инфекции, трансплантации органов и тканей, при интенсивном химиолучевом лечении злокачественных опухолей. ВПГ, ЦМВ, ГВЗ признаны оппортунистическими инфекциями при ВИЧ-инфекции, когда убыль Т-хелперов приводит к дезорганизации иммунных реакций.

В целом, с одной стороны, иммунодепрессия является фоном для рецидивов ВГ, с другой стороны, активация вирусов и лимфотропность усугубляют имеющуюся иммунодепрессию. Интересно, что как и ТМЭ энцефалит, вызванный инфекцией ВПГ-1, также ассоциируется с иммуносупрессивным состоянием [16]. В работе [14] показано, что иммуносупрессия играет триггерную роль при развитии ВПГ-1 индуцированного энцефалита на животных моделях.

Судя по наличию антител (АТ), ВПГ-1 типа присутствует у 80-90% населения. Заражение имеет место в основном в раннем возрасте при тесном контакте детей со взрослыми, а также воздушно-капельным путем. Вирус

первоначально развивается в клетках кожи и слизистой, откуда проникает в кровь и лимфу, что в ряде случаев может привести к поражению ЦНС (большинство спорадических менинго-энцефалитов вызвано ВПГ), респираторного отдела и желудочно-кишечного тракта. ВПГ-2 типа, как правило, поражает гениталии и мочеполовые органы, передается половым путем и считается четвертым венерическим заболеванием. Этим серотипом заражаются в более зрелом возрасте, когда антитела (АТ) к ним обнаруживаются у 40-60% населения.

После первичной инфекции ВПГ-1 транспортируется ретроградным путем вдоль тройничного нерва. Реактивация латентной вирусной инфекции в ганглиях приводит к вирусному энцефалиту. Энцефалит, индуцированный инфекцией ВПГ-1, может также быть результатом первичной инфекции либо от интраназальной инъекции вируса с прямым вторжением в обонятельную луковицу, либо от распространения вируса по ходу тройничного нерва от первичной инфекции в ротовой полости. При обследовании пациентов в различных странах выявлено, что почти одна треть энцефалитов, вследствие ВПГ-1 инфекции, развивается при первичной вирусной инфекции. В остальных случаях энцефалит вызван оживлением скрытой инфекции в нервном узле тройничного нерва. При этом патанатомическая картина в целом одинаковая. Является ли инфекция результатом реактивации или первичной инфекции, воспалительные и некротические повреждения замечены в нижнем и среднем височных отделах, орбитально-лобной коре. Большинство случаев ВПГ энцефалита у взрослых вызвано ВПГ-1, только от 6% до 15% случаев он вызван ВПГ-2. Многочисленными исследованиями отмечена сопутствующая иммунодепрессия. Она четко коррелирует с увеличенным риском реактивации латентных ВПГ инфекций в ЦНС [6].

У новорожденных в большинстве случаев ВПГ энцефалита вызван ВПГ-2. При этом инфекция обычно приобретаетс контактом ребенка или зародыша с материнскими генитальными выделениями. При этом первичная материнская генитальная инфекция ВПГ-2 имеет намного большую опасность для новорожденного, чем рецидивирующая половая герпетическая инфекция. Риск передачи инфекции от матери к зародышу – 30%-50% при материнской первичной инфекции, по сравнению с менее чем 3% при текущей инфекции. Инфицирование зародыша может изредка происходить и внутриматочно.

В последние 10 лет часто появляются работы, фиксирующие сочетание атипичного течения различных форм туберкулеза и активацию некоторых форм ГВ, например, ВГЗ либо ЦМВ [4]. В работе [1] было показано значительное повышение случаев активизации герпесвирусной инфекции у больных легочным туберкулезом. Так, титр АТ > 0,9 Ед/мл наблюдается у 92% больных туберкулезом различных форм, тогда как в контрольной группе только у 39% лиц (без туберкулезной инфекции).

Энцефалит, этиологически связанный с вирусом простого герпеса I типа (ВПГ-I), относится к наиболее тяжелым формам поражения головного мозга. При этом наблюдаются деструктивные процессы с образованием некрозов в коре, в основном в передних отделах мозга (теменно-височные и лобные доли). Это определяет неблагоприятное течение заболевания, часто заканчивающееся либо летальным исходом, либо выздоровлением с дефектом ЦНС [3].

Выяснение этиологии воспалительных поражений головного мозга всегда является довольно затруднительным. Затруднительна диагностика как ТМЭ, так и постановка этиологического диагноза энцефалита, вызванного ВПГ. Если для диагностики ТМЭ считалось достаточным выделение микобактерий, то сейчас показано, что они примерно в половине случаев могут не определяться. На сегодняшний день более значимым диагностическим критерием является компьютерная томография. Большие надежды связывались с широким использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), однако в значительном числе случаев ТМЭ она ложно отрицательна [12]. Таким образом, на сегодняшний день одним из основных критериев в постановке диагноза туберкулезного менингита и ТМЭ является постоянное динамическое наблюдение за изменениями в спинномозговой жидкости.

Трудности имеются и в диагностике вирусных форм энцефалита, в частности вызываемого ВПГ. Клинически выявляются головная боль, лихорадка, поведенческие отклонения, судороги центрального происхождения. Электроэнцефалограмма выявляет периодичные быстрые и замедленные волновые комплексы [10]. При лабораторных методах диагностики надо учитывать, что наиболее доступные иммунологические исследования из-за широкой циркуляции вируса и наличия антител у значительной части популяции вызывают затруднения в их трактовке. Выделение вируса из мозговой ткани связано с необходимостью прижизненной биопсии мозга. Большинство авторов на сегодняшний день считает достаточным подтверждением результаты определения специфических АТ и АГ в цереброспинальной жидкости [3]. Однако и против подобной практики есть многочисленные возражения. Подтверждение герпесвирусной этиологии энцефалита можно связать лишь с ПЦР, однако выявление вируса ПЦР в спинномозговой жидкости необходимо дополнить исключением других этиологических факторов энцефалита. При этом следует учитывать, что другие клинические проявления, характерные для инфекции ВПГ, могут отсутствовать. Так, например, у пациентов без иммунодефицита при индуцированном ВПГ энцефалите почти всегда отсутствуют кожные проявления инфекции — пузырьки в оролабиальном регионе.

Таким образом, в развитии ТМЭ инфекция ВПГ может играть

несколько ролей. Первая – на фоне ослабленной туберкулезом иммунной системы активизируется инфекция ВПГ и возникает поражение ЦНС – энцефалит. Вторая – ослабление иммунитета относится к инфекции ВПГ и на этом фоне развивается ТМЭ. Третье – сочетанное действие обеих инфекций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Каралян М.А., Степанян С.М.* Биолог. журн. Армении, 3-4, 54, 301-303, 2002.
2. *Киселевич О.К.* Медицин. научный и учебно - методич. журн., 12, 19-31, 2003.
3. *Лецинская Е.В., Мартыненко И.И.* Острые вирусные энцефалиты у детей. М., Медицина, 256 с., 1990.
4. *d'Arminio Monforte A., Cinque P., Vago L., Rocca A., Castagna A., Gervasoni C., Terreni M.R., Novati R., Gori A., Lazzarin A., Moroni M.* J. Neurol. Jan, 244 (1):35-9, 1997.
5. *Barnes P.F., Modlin R.L.* Human cellular immune responses to Mycobacterium tuberculosis. Curr-Top-Microbiol-Immunol. 215:197-219, 1996.
6. *Barnett E.M., Jacobsen G., Evans G. J.* Infect. Dis. 169:782, 1994.
7. *Els T., Serr A., Klisch J., Oehm E., Lucking C.H., Kassubek J.* Med. Klin. Oct 15; 97 (10):579-87, 2002.
8. *Friedman L.N., Williams M.T., Singh T.P.* N. Engl. J. Med. Mar 28; 334(13): 828-33, 1996.
9. *Garg R.K.* Tuberculosis of the central nervous system. Postgrad Med. J. Mar; 75(881): 133-40, 1999.
10. *Karen L., Roos M.D.* Neurologic Clinics, 17, 4, November, 1999.
11. *Kepa L., Oczko-Grzesik B.* Tuberculous meningoencephalitis: a case report. Pol Merkuriusz Lek. Aug;11(62):173-4, 2001.
12. *Piekarska A., Kuydowicz J.* Pneumonol Alergol Pol. 70(9-10):504-8, 2002.
13. *Rolinck-Werninghaus C., Kotz K., Magdorf K., Bunikowski R., Staab D., Wahn U.* Eur. J. Pediatr. Nov;160(11):645-8, 2001.

Поступила 05.XII.2003