

УДК 616-022.7:578.825.1]:[616.233-002.2+616.24-007.63+616.12-008.331.1+616-056.52]-039.36

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246697>Бичкова С.А.¹, Степаненко Р.Л.², Бичков О.А.²¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Роль герпетичної інфекції в прогресуванні коморбідної соматичної патології

Резюме. *Мета роботи:* визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) груп В та С, GOLD 2–3, які мають ознаки метаболічного синдрому (МС), із наявністю ознак інфікування вірусами групи *Herpesviridae*. **Матеріал та методи.** Були обстежені 42 хворі на ХОЗЛ груп В та С, GOLD 2–3, поєднане із МС. 18 осіб мали поєднання ХОЗЛ та МС і були інфіковані вірусами *Herpesviridae*. Середній вік пацієнтів становив $51,3 \pm 4,2$ роки. У групу порівняння ввійшли 24 пацієнти з ХОЗЛ та МС без герпесвірусної інфекції. Усім хворим було проведено визначення антигенів вірусу простого герпесу (ВПГ) I типу та цитомегаловірусу (ЦМВ) у крові та слині, титру специфічних IgG- та IgM-антитіл до ВПГ I типу та ЦМВ, комплексне імунологічне обстеження з дослідженням показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи, цитокінового статусу. **Результати.** При дослідженні активності вірусів родини герпесу в крові пацієнтів основної групи не було виявлено активної реплікації вірусів ВПГ I-го типу та ЦМВ, а в слині в 15 хворих (83,3 %) була виявлена активна реплікація ВПГ I-го типу, а у 12 осіб (66,7 %) — ЦМВ. У всіх пацієнтів основної групи відмічався тяжкий перебіг герпесвірусної інфекції з частотою загострень більше 6 разів на рік. В імунологічному статусі хворих основної групи спостерігалися імунодефіцит переважно Т-клітинної ланки імунної системи та НК-клітин, значне підвищення відносної кількості Т- та В-лімфоцитів із раннім та пізнім маркерами активації на тлі автоімунних проявів та запальних змін у периферичній крові. **Висновки.** Наявність хронічної персистуючої інфекції ВПГ I-го типу та ЦМВ обумовлює тяжкий перебіг ХОЗЛ, поєднаного з МС, індукує розвиток інфекційних загострень ХОЗЛ та більш виражені прояви системного запалення при атеросклерозі як морфологічному субстраті МС.

Ключові слова: герпетична інфекція; вірус простого герпесу; цитомегаловірус; хронічне обструктивне захворювання легень; метаболічний синдром

Вступ

Герпетична інфекція характеризується надзвичайно значною поширеністю в людській популяції, різноманітністю клінічних проявів хвороби, можливістю поширення збудників практично всіма відомими шляхами передачі, що надало підставу Європейському регіональному бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я віднести герпетичні вірусні інфекції до групи найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини у світі [2, 6]. На сьогодні відомо вісім антигенних серотипів вірусу простого герпесу: віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (ВПГ-1 та -2), вітряної віспи — опе-

різуючого герпесу, цитомегаловірусу (ЦМВ), вірус Епштейна — Барр, віруси герпесу людини 6, 7 та 8-го типу (ВГЛ-6, -7, -8). Віруси герпесу значно поширені в людській популяції, вони здатні вражати практично всі органи та системи організму хазяїна, викликаючи гостру, латентну чи хронічну форми інфекції [4, 5].

Віруси герпесу вражають лейкоцити, тромбоцити, еритроцити та макрофаги, здатні тривалий час персистувати в організмі, формуючи розвиток нестерильного імунітету. При герпетичній інфекції, як і при інших хронічних захворюваннях із персистенцією вірусу, формується імунодефіцитний стан, обумовлений недо-

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бичкова С.А., Українська військово-медична академія, вул. Ілленка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: svetlana_bichkova@yahoo.com

For correspondence: S. Bychkova, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: svetlana_bichkova@yahoo.com

статністю різних ланцюгів імунної системи та її неспроможністю елімінувати вірус з організму [5, 6]. Окрім звичайних добре відомих уражень шкіри, слизових оболонок та нервової системи, в літературі з'являються дані про все нові точки ураження вірусів герпетичної групи. Вкрай важливим та небезпечним для людини є те, що віруси родини *Herpesviridae* в асоціації з іншими збудниками беруть участь у розвитку неопластичних процесів, а саме доведена етіологічна роль ВПГ-2 у формуванні дисплазії та раку шийки матки. Показана роль ВПГ 1-го типу та ЦМВ у виникненні тяжких небактеріальних пневмонітів [4]. Віруси герпесу індукують процеси атеросклерозу, при цьому ВПГ виступає в асоціації з ЦМВ. Підтвердженням даного факту є значне підвищення в сироватці крові рівня антитіл до ВПГ-1 та ЦМВ при загостреннях атеросклерозу з явищами гострого запалення та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [2]. Атеросклероз, зі свого боку, виступає єдиним патогенетичним ланцюгом, що пов'язує між собою такі захворювання серцево-судинної системи, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, а також інші соматичні захворювання: ожиріння, дисліпідемії, неалкогольну жирову хворобу печінки.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, надлишкова маса тіла та ожиріння, різноманітні гіперліпідемії, цукровий діабет 2-го типу та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набули такого значного поширення в усьому світі, що були об'єднані в так звані захворювання, асоційовані з атеросклерозом (за винятком ХОЗЛ), або «хвороби цивілізації», в які увійшли всі вищепераховані патологічні стани. Провідними чинниками їх розвитку є малорухомий спосіб життя, вживання в їжу великої кількості жирів тваринного походження та простих вуглеводів, забруднення навколишнього середовища та паління [1, 3]. Усі захворювання, асоційовані з атеросклерозом, крім того, є компонентами метаболічного синдрому (МС). МС — це глобальна хвороба цивілізації та прогресу, що становить собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння з артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом 2-го типу. Ключовим моментом, що пов'язує ХОЗЛ та компоненти МС, є розвиток субклінічного запалення [7].

Аналіз скарг, даних анамнезу пацієнтів із поєднаною патологією показав, що в анамнезі обстежених хворих є часті герпетичні висипання на губах та шкірі обличчя, які з'являються з частотою 6–10 разів на рік, часто супроводжують інфекційні загострення ХОЗЛ. У зв'язку з цим було проведено комплексне клініко-імунологічне та вірусологічне обстеження даної категорії пацієнтів.

Мета роботи: визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане з МС, із наявністю ознак інфікування вірусами групи *Herpesviridae*.

Матеріали та методи

Були обстежені 42 хворі на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане з МС. Середній вік пацієнтів становив $51,3 \pm 4,2$ року. Основну групу становили 18

осіб із поєднанням ХОЗЛ та МС, які були інфіковані вірусами *Herpesviridae*. У групу порівняння увійшли 24 пацієнти з ХОЗЛ та МС без герпесвірусної інфекції. Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали згідно з Наказом № 555 МОЗ України [7]. Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF), 2005 [3]. Контрольну групу становили 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ.

Імунологічне обстеження включало визначення основних та активованих популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, вмісту у сироватці крові імуноглобулінів — IgG, IgA, IgM, циркулюючих імунних комплексів різної молекулярної маси (ЦІК) та рівня про- та протизапальних цитокінів. Усім хворим було проведено вірусологічне обстеження з визначенням рівня IgG-, IgM-антитіл до ВПГ 1-го типу та ЦМВ, а також антигенів вищезазначених вірусів у крові та слині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP Excel, а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

Результати та їх обговорення

Аналіз даних анамнезу пацієнтів основної групи показав, що частота появи елементів герпетичної висипки на шкірі обличчя та слизовій оболонці губ в основній групі становить $8,6 \pm 2,5$ разів на рік, тобто наявний тяжкий перебіг захворювання (більше 6 рецидивів на рік, епізоди рецидивів до 2 разів на місяць), що може обумовлювати разом з основними захворюваннями значну соціальну дезадаптацію пацієнтів [4].

При дослідженні активності вірусів родини герпесу в крові пацієнтів основної групи не було виявлено активної реплікації ВПГ 1-го типу та ЦМВ. Проте в 15 хворих (83,3 %) у слині була виявлена активна реплікація ВПГ 1-го типу, а у 12 осіб (66,7 %) — ЦМВ. Згідно з даними сучасних літературних джерел [2, 4, 5], сам факт виявлення ДНК герпесвірусів у слині не є достатньою підставою для встановлення діагнозу, оскільки можлива їх безсимптомна персистенція, при якій не спостерігається клінічної симптоматики та органічних уражень. Однак у хворих основної групи при клінічному обстеженні були виявлені різні клінічні форми ураження верхніх дихальних шляхів (хронічна лімфаденопатія, хронічний фарингіт, хронічний тонзиліт). Дослідження рівня IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу виявило, що у хворих здебільшого були наявні високі рівні антитіл IgG до ВПГ 1-го типу (рис. 1).

Одночасно також були встановлені і високі рівні специфічних IgG до ЦМВ (рис. 2). Як видно з даних, наведених на рис. 1 та 2, переважна кількість хворих мала рівні специфічних IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу та ЦМВ у максимальних титрах 1 : 6400.

Аналіз рівня специфічних IgM-антитіл до ВПГ 1-го типу виявив їх у мінімальному титрі 1 : 100 у 5 осіб (27,78 %), а IgM-антитіл до ЦМВ також у титрі 1 : 100 — у 4 осіб (22,2 %), що обумовлено, на наш погляд, тим, що всі обстеження були проведені у фазу ремісії основного захворювання (ХОЗЛ), а прояви герпетичної інфекції в пацієнтів з'являлися безпосередньо до або під час інфекційного загострення ХОЗЛ.

Основні показники клітинної ланки імунної системи у хворих на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане із МС, які інфіковані вірусами родини герпесу, наведені в табл. 1.

Як видно із даних, наведених у табл. 1, у хворих основної групи була виявлена вірогідно нижча відносна кількість CD3⁺- та CD4⁺-лімфоцитів порівняно з показниками групи порівняння відповідно на 17,06 % ($p < 0,05$) та 22,78 % ($p < 0,05$). У той же час процентна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів не мала вірогідних відмінностей між групами хворих ($p > 0,1$). У хворих із хронічною персистенцією ВПГ було виявлене явище В-лімфоцитозу, вміст CD22⁺-клітин перевищував показник групи порівняння на 30,09 % ($p < 0,05$) на фоні значного зниження загальної кількості NK-клітин — на 29,21 % ($p < 0,05$). Суттєві

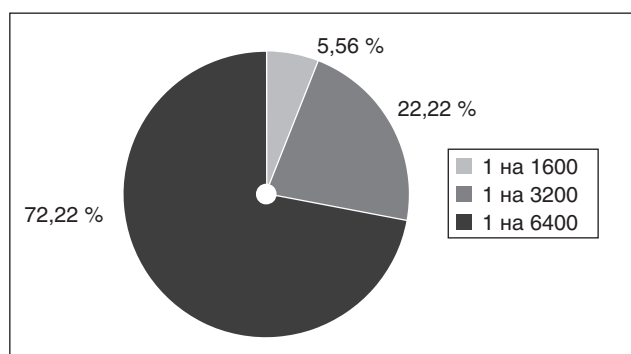


Рисунок 1. Рівень IgG-антитіл до ВПГ 1-го типу в сироватці крові хворих основної групи

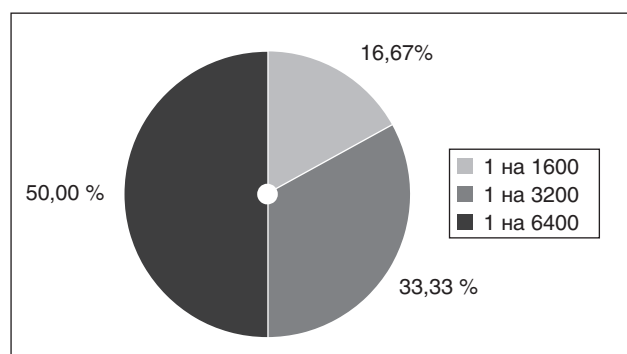


Рисунок 2. Рівень IgG-антитіл до ЦМВ в сироватці крові хворих основної групи

Таблиця 1. Рівень основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, які інфіковані вірусами родини герпесу ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Основна група, n = 18	Група порівняння, n = 24	Контрольна група, n = 35
CD3 ⁺ -лімфоцити, %	41,80 ± 1,73*	50,40 ± 1,28*.x	65,85 ± 6,55
CD4 ⁺ -лімфоцити, %	26,10 ± 1,15*	33,80 ± 1,72*	33,23 ± 3,90
CD8 ⁺ -лімфоцити, %	10,80 ± 1,06*	12,60 ± 1,03*	21,50 ± 2,01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,36 ± 0,12*	2,68 ± 0,15*	1,55 ± 0,29
CD22 ⁺ -лімфоцити, %	52,30 ± 1,84*	40,20 ± 1,65*.x	24,03 ± 1,50
CD16 ⁺ -лімфоцити, %	12,60 ± 1,04*	17,80 ± 1,41*	18,85 ± 2,30
CD25 ⁺ -лімфоцити, %	24,90 ± 1,16*	19,30 ± 1,02*.x	8,96 ± 0,39
HLA-DR ⁺ -лімфоцити, %	28,70 ± 1,05*	23,82 ± 1,21*.x	12,30 ± 1,27
CD95 ⁺ -лімфоцити, %	15,41 ± 0,32*	9,77 ± 0,23*	3,04 ± 0,09
CD54 ⁺ -лімфоцити, %	19,80 ± 0,93*	19,40 ± 1,05*	11,07 ± 1,65

Примітки: * — вірогідність різниці показника з контрольною групою ($p < 0,05$); x — вірогідність різниці показника між групами ($p < 0,05$); n — кількість хворих.

Таблиця 2. Сироватковий рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС, які інфіковані ВПГ 1-го типу та ЦМВ ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Основна група, n = 18	Група порівняння, n = 24	Контрольна група, n = 35
ФНП-α, пг/мл	175,12 ± 8,50*	142,37 ± 6,10*.x	42,3 ± 4,9
ІЛ-1β, пг/мл	162,39 ± 7,80*	126,86 ± 5,20*.x	39,42 ± 4,50
ІЛ-6, пг/мл	70,28 ± 3,70*	69,49 ± 2,40*	10,31 ± 2,30
ІЛ-4, пг/мл	13,43 ± 1,10*	12,61 ± 0,96*	25,42 ± 3,30
ІЛ-8, пг/мл	38,29 ± 1,80*	36,57 ± 1,10*	12,7 ± 1,5

Примітки: * — вірогідність різниці показника з контрольною групою ($p < 0,05$); x — вірогідність різниці показника між групами ($p < 0,05$); n — кількість хворих.

відмінності були виявлені і в кількісному складі активованих субпопуляцій лімфоцитів: відносний вміст CD25⁺-лімфоцитів був вищим від аналогічного показника групи порівняння на 29,02 % ($p < 0,05$), а HLA-DR⁺-клітин — відповідно на 20,49 % ($p < 0,05$), активованих лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор та готові вступити в апоптоз, — на 57,73 % ($p < 0,05$).

Отже, наявність хронічної персистуючої інфекції ВПГ та ЦМВ проявляється такими порушеннями в клітинній ланці імунної системи: дефіцитом Т-лімфоцитів, зокрема переважно Т-хелперів, NK-клітин при підвищеному вмісті В-лімфоцитів та Т- та В-лімфоцитів із раннім та пізнім маркером активації. У той же час нами не було виявлено вірогідної різниці в кількості CD54⁺-клітин, які експресують молекулу адгезії ICAM-1.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у хворих основної групи в сироватці крові були виявлені вірогідно вищі показники ІЛ-1 β та ФНП- α відповідно на 28,07 % ($p < 0,05$) та 23,24 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи порівняння, що відображає ключову роль даних прозапальних цитокінів в ініціації та підтримці запального процесу вірусно-бактеріальної етіології. У той же час рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 не залежав від наявності супутньої інфекції ВПГ, оскільки переважно їх роль полягає у формуванні імунних механізмів атеросклеротичного запалення, розвитку дисфункції ендотелію, ремоделюванні міокарда та формуванні запалення в бронхіальному дереві.

Висновки

1. У хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ, поєднаного з МС, виявлений високий ступінь інфікування вірусами родини герпесу — ВПГ 1-го типу та ЦМВ, які відіграють значущу етіологічну роль у виникненні інфекційних загострень ХОЗЛ та тяжких проявів атеросклеротичного системного запального процесу.

2. В імунній системі хворих на ХОЗЛ групи В та С, GOLD 2–3, поєднане з МС, які інфіковані вірусами

родини герпесу, виявлені значні порушення з переважанням проявів імунodefіциту Т-клітинної ланки та NK-клітин, наявністю запального процесу та незначно вираженим аутоімунним компонентом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск. *Український медичний часопис*. 2009. № 2(70). С. 12–18.
2. Богдельников И.В. Герпесвирусы в организме человека: наказание или благо? *Новости медицины и фармации*. 2007. № 1. С. 12–15.
3. Диагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. *Методичні рекомендації*. 2009. 40 с.
4. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Сарсания Ж.Ш. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых. *Лечащий врач*. 2006. № 9. С. 8–13.
5. Исаков В.А., Сельков С.А., Моштова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.; М., 2004. 168 с.
6. Латышева Т.В., Хутиева Л.М. Герпесвирусная инфекция в конце XX века. ГИЦ РФ «Институт иммунологии МЗ РФ». Москва, 2006. 72 с.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.). К., 2013. 146 с.

Отримано/Received 01.10.2021

Рецензовано/Revised 11.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2021 ■

S.A. Bychkova¹, R.L. Stepanenko², O.A. Bychkov²

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of Herpesviridae infection in the progression of comorbid somatic pathology

Abstract. Background. The objective was to study the peculiarities of cellular and humoral immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) group B and C, GOLD 2–3, who have signs of metabolic syndrome (MS) and Herpesviridae infection. **Materials and methods.** Forty-two patients with B and C groups of COPD, GOLD 2–3, associated with MS were examined. Eighteen individuals had COPD combined with MS, and Herpesviridae infection. The average age of patients was 51.3 ± 4.2 years. The comparison group included 24 people with COPD and MS without signs of Herpesviridae infection. All patients underwent determination of herpes simplex virus (HSV) type 1 and cytomegalovirus (CMV) antigens in the blood and saliva, titer of specific immunoglobulin (Ig) G and IgM antibodies to HSV type 1 and CMV, a comprehensive immunological examination with a study of cellular and humoral immunity indexes, cytokine status. **Results.** The study of the activity of herpes viruses in the blood of patients of the main group did not reveal active replication of HSV type 1 and

CMV; in the saliva of 15 individuals (83.3 %), an active replication of HSV type 1 was detected, and in 12 people (66.7%) — of CMV. All patients in the main group had a severe course of Herpesviridae infection with an exacerbation rate of more than 6 times a year. The immunological status of patients of the main group showed immunodeficiency mainly of T-cell immune system and NK-cells, a significant increase in the relative number of T- and B-lymphocytes with early and late markers of activation on the background of autoimmune manifestations and inflammatory changes in peripheral blood. **Conclusions.** The presence of chronic persistent infection of HSV type 1 and CMV causes a severe course of COPD associated with MS, induces the development of infectious exacerbations of COPD and more significant manifestations of systemic inflammation in atherosclerosis as a morphological substrate of MS.

Keywords: Herpesviridae infection; Herpes simplex virus; cytomegalovirus; chronic obstructive pulmonary disease; metabolic syndrome