СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ З АКТИВОВАНОЮ ХРОНІЧНОЮ ПРОСТОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ГАЙДУЧОК І.Г.², ФЕДОРОВ Ю.В.¹,
ЛІЩУК-ЯКИМОВИЧ Х.О.¹, ПУКАЛЯК Р.М.¹

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

² ТЗОВ «Львівський медичний інститут», м. Львів, Україна

Вступ

Системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) – це патологічні процеси, які характеризуються розвитком стійкої гуморальної і/або клітинної відповіді, спрямованої проти власних антигенів, та призводять до ураження цілої системи або навіть всього організму [1, 2]. Як правило, ці захворювання мають затяжний (хронічний) характер через постійне знаходження антигену в організмі, оскільки він є нормальним компонентом клітин.

Етіологія СЗСТ досі залишається нез'ясованою. Вважають, що однією із причин розвитку аутоімунних патологій є зростання активності імунотропних інфекцій [3, 4, 5]. Найбільш поширеними в людській популяції є герпесвірусні інфекції, які спричиняють хронічні інфекційні захворювання, викликані ДНК-вмісними опортуністичними вірусами з родини *Herpesviridae*, типовими представниками яких є віруси простого герпесу 1 та 2 типу (HSV ^{1/2}) [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Вони пригнічують клітинний і гуморальний імунітет, знижують функціональну активність натуральних кілерів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, гальмують антитілоутворення, зумовлюють дефіцит інтерферонів – зменшують здатність лейкоцитів, фібробластів та лімфоцитів виробляти інтерферони [12, 13, 114, 15, 16]. Про неефективність гуморального імунітету свідчить часта реактивація HSV ^{1/2} інфекції [17, 18, 19, 20].

Не дивлячись на те, що сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу СЗСТ, відсутнє чітке розуміння існування патогенетичного зв'язку між наявністю простої герпесвірусної інфекції та розвитком системної аутоімунної патології. Для виявлення патологічних змін імунного статусу у хворих на СЗСТ з хронічним HSV ^{1/2} був проведений аналіз показників гуморальної ланки імунітету у цих хворих, що і визначило мету нашої роботи.

Матеріали та методи

Обстежено 380 хворих на СЗСТ з хронічною HSV ^{1/2} інфекцією, віком 21-67 років. У 45 (11,8 %) із них при використанні сучасної молекулярно-генетичної діагностики простого герпесу на основі результатів полімеразної ланцюгової реакції була верифікована активна фаза хронічної HSV ^{1/2} інфекції [21], а у інших 335 (88,2%) хворих HSV ^{1/2} перебував у латентній фазі. Для підтвердження основного діагнозу (СЗСТ) хворим проводились клінічні, загально-лабораторні, імунологічні та інструментальні дослідження, на основі результатів яких, згідно міжнародних та вітчизняних критеріїв діагностики з використанням міжнародних протоколів, були діагновані наступні СЗСТ: системний червоний вовчак [22], системні васкуліти [23], ревматоїдний артрит [24] і псоріаз [25]. Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб, відповідного віку та статі.

Вивчення стану неспецифічної та специфічної набутої гуморальної ланки імунітету проводили шляхом дослідження рівнів сироваткових імуноглобулінів: IgG, IgA, IgM – методом радіальної імунодифузії [26]; загального IgE – імуноферментним методом твердофазного аналізу з використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax® 303 Plus та реактивів фірми Вектор-Бест (РФ); специфічних IgG HSV ^{1/2} та IgM HSV ^{1/2} – непрямым 2-ступеневим хемілюмінесцентним аналізом (CLIA) на аналізаторі LIAISON®, з використанням тест-систем фірми Dia Sorin (Італія); циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – методом селективної преципітації у присутності поліетиленгліколю-6000 [27]; кріог-

лобулінів – преципітаційним методом з використанням веронал-мединалового буфера [28]; кріофібриногену – преципітаційним методом з додаванням тромбіну [28].

Для аналізу показників природженої ланки імунітету досліджували рівні С3 компоненту комплексу – імуноферментним методом з використанням набору реактивів «ІФА-С3» (ТОВ «Цитокін») [29], інтерферону-альфа (ІФН- α) – імуноферментним методом з використанням набору реактивів « α -ІФН-ІФА-БЕСТ» («Вектор Бест», РФ).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою статистичного пакету прикладних програм «Microsoft Office Excel-2011» і «Statistica for Windows» з використанням t-критерію Ст'юдента. Для оцінки достовірності відмінностей виборок застосовували непараметричний метод за критерієм Wilcoxon. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$ [30].

Результати

Результати дослідження рівня специфічних імуноглобулінів класів М (IgM HSV $^{1/2}$) та G (IgG HSV $^{1/2}$) у сироватці крові хворих на СЗСТ з хронічною інфекцією HSV $^{1/2}$ представлені у таблиці 1 та протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R).

Таблиця 1

Рівні специфічних імуноглобулінів класів М та G у сироватці крові здорових осіб та хворих на СЗСТ з латентною та активною фазою хронічної HSV $^{1/2}$ інфекції (M $\pm$ m)

Показники				
		-ДНК HSV $^{1/2}$ (n = 335)		+ДНК HSV $^{1/2}$ (n = 45)
IgG HSV $^{1/2}$	R/ум. од.	2,74 $\pm$ 0,97	5,02 $\pm$ 1,15*	15,0 $\pm$ 3,87*^

Примітка: * – $p < 0,05$ (достовірна різниця у порівнянні з контролем);
^ – $p < 0,05$ (достовірна різниця між групами хворих).

З отриманих даних видно, що рівні IgM HSV $^{1/2}$ та IgG HSV $^{1/2}$ достовірно відрізнялись від значень здорових осіб у пацієнтів з хронічним HSV $^{1/2}$ у латентній фазі лише за IgG HSV $^{1/2}$ у 1,8 разів ($p < 0,05$). У хворих з активною фазою хронічної HSV $^{1/2}$ виявлено значне посилення антитілогенезу, як IgM так і IgG. Рівень IgM перевищував такий у здорових у 4,9 разів (1,38 $\pm$ 0,18 ум. од., здорові – 0,21 $\pm$ 0,15 ум. од.; $p < 0,05$) а IgG – у 5,5 разів (15,0 $\pm$ 3,87 ум. од., здорові – 2,74 $\pm$ 1,07 ум. од.; $p < 0,05$).

Рівні IgM HSV $^{1/2}$ та IgG HSV $^{1/2}$ у сироватці крові хворих з активною хронічною HSV $^{1/2}$ інфекцією були особливо підвищені, порівняно з хворими з латентною фазою інфекції – IgM у 4,9 разів ($p < 0,05$), IgG – у 3,0 разів ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на СЗСТ з хронічною інфекцією HSV $^{1/2}$ посилений антитілогенез специфічних імуноглобулінів класів М (у 4,9 разів, $p < 0,05$) та G (у 5,5 разів, $p < 0,05$), що проявляється при активній фазі простого герпесу, а при латентній – лише специфічних імуноглобулінів класу G (у 1,8 разів, $p < 0,05$), у порівнянні зі здоровими та відповідно відрізняє ці групи хворих між собою.

Результати дослідження показників гуморального імунітету ЦІК, компоненту комплексу С3, кріоглобулінів, кріофібриногену та ІФН- α у хворих на СЗСТ з хронічною HSV $^{1/2}$ інфекцією представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівні імуноглобулінів класів М, -G, -A та -E, циркулюючих імунних комплексів, компоненту комплексу С3, кріоглобулінів, кріофібриногену та інтерферону альфа у здорових осіб та

хворих на СЗСТ з латентною та активною фазою хронічної HSV ¹/₂ інфекції (М ± m)

Продовження таблиці 2					
Показники		Одиниці виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
				– ДНК HSV 1/2 (n =335)	+ ДНК HSV 1/2 (n = 45)
				1	2
				– ДНК HSV 1/2 (n =335)	+ ДНК HSV 1/2 (n = 45)
Ig	M	г/л	1,12 ± 0,31	1,95 ± 0,51	2,12 ± 0,31*
	A	г/л	2,02 ± 0,38	2,92 ± 0,64	3,47 ± 0,82*
ЦІК		ум. од.	4,52 ± 0,48	5,70 ± 0,24*	6,65 ± 0,94*
Кріоглобуліни		г/л	0,48 ± 0,10	0,89 ± 0,10*	1,13 ± 0,17***^
ІФН-α	кров	пг/мл	2,00 ± 0,31	3,35 ± 1,16	5,35 ± 1,72*

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01 (достовірна різниця у порівнянні з контролем);
^ – p<0,05 (достовірна різниця між групами хворих).

Аналіз отриманих даних показав, що титр імуноглобулінів у пацієнтів з активною фазою хронічної HSV ¹/₂ інфекції був підвищений, у порівнянні зі здоровими особами, зокрема, IgM – у 1,9 разів (2,12 ± 0,31 г/л, здорові – 1,12 ± 0,31 г/л; p<0,05), IgA – у 1,7 разів (3,47 ± 0,82 г/л, здорові – 2,02 ± 0,38 г/л; p<0,05), IgE – у 1,9 разів (91,7 ± 12,4 МО/мл, здорові – 48,3 ± 9,18 МО/мл; p<0,05). У цих хворих титр IgG також зростав, але недостовірно (p>0,05). У хворих з латентною інфекцією HSV ¹/₂ титр IgM, IgG та IgA не змінювався, на відміну від IgE, титр якого був підвищений, порівняно зі здоровими у 1,6 разів (78,7 ± 9,27 МО/мл, здорові – 48,3 ± 9,18 МО/мл; p<0,05).

Паралельно із зростанням титру імуноглобулінів зростав і рівень ЦІК у хворих на СЗСТ з латентною (5,70 ± 0,24 ум. од.; p<0,05) та активною фазою хронічної HSV ¹/₂ інфекції (6,65 ± 0,94 ум. од.; p<0,05), у порівнянні із відповідними значеннями здорових (4,52 ± 0,48 ум. од.).

Рівні компоненту комплементу С3 у пацієнтів з хронічним HSV ¹/₂ достовірно не відрізнялись від відповідних значень здорових осіб.

Концентрація білків кріопреципітації – кріоглобулінів (0,89 ± 0,12 г/л, p<0,05; здорові – 0,48 ± 0,10 г/л) і кріофібриногену (1,52 ± 0,14 ум. од., p<0,05; здорові – 1,36 ± 0,01 г/л) у хворих на СЗСТ з латентним простим герпесом була підвищеною, порівняно із відповідними значеннями здорових. Перехід HSV ¹/₂ в активний стан призвів до наростання кількості кріоглобулінів (1,13 ± 0,17 г/л; p<0,05), порівняно з цими ж показниками хворих з латентним герпесом (0,89 ± 0,10 г/л, p<0,05) та особливо здорових осіб (0,48 ± 0,10 г/л, p<0,01). Рівень кріофібриногену (1,94 ± 0,21 ум. од.) у цієї групи пацієнтів мав тенденцію до підвищення, у порівнянні з хворими з латентною фазою HSV ¹/₂.

Аналіз показників рівня ІФН-α у крові і слині хворих на СЗСТ з хронічною HSV ¹/₂ інфекцією

показав, що вони у них були підвищені, порівняно зі здоровими особами, але достовірним це підвищення було тільки у крові пацієнтів з активною фазою HSV $^{1/2}$ ($5,35 \pm 1,72$ пг/мл; здорові – $2,00 \pm 0,31$ пг/мл; $p < 0,05$).

Отже, у хворих на СЗСТ з латентною фазою HSV $^{1/2}$ інфекції виявлено зростання, у порівнянні зі здоровими, титру IgE у 1,6 разів ($p < 0,05$); рівнів ЦІК у 1,3 разів ($p < 0,05$); і кріофібриногену у 1,1 разів ($p < 0,05$); кріоглобулінів – у 1,8 разів ($p < 0,05$). Пацієнтам з активованим HSV $^{1/2}$ було характерне зростання, у порівнянні зі здоровими, концентрації IgM та IgE у 1,9 разів ($p < 0,05$), IgA у 1,7 разів ($p < 0,05$) та рівнів ЦІК у 1,5 разів ($p < 0,05$) і кріофібриногену у 1,3 разів ($p < 0,05$); збільшення концентрацій кріоглобулінів у 2,4 разів ($p < 0,01$) і ІФН- α в крові у 2,7 разів ($p < 0,05$).

Обговорення

Важливу роль у формуванні набутого гуморального імунітету при HSV $^{1/2}$ інфекції відіграють специфічні антитіла – IgM HSV $^{1/2}$ та IgG HSV $^{1/2}$, які сприяють пригніченню виходу вірусу простого герпесу з інфікованих клітин до оточуючого середовища, приймаючи участь в антитілозалежній цитотоксичності [7, 9, 10, 31]. Але, незважаючи на наявність специфічних антитіл, гуморальні імунні механізми не здатні попередити процес активації латентного HSV $^{1/2}$ та виникнення рецидивів. Негативна роль протигерпетичних антитіл у підтримці латенції HSV $^{1/2}$ полягає в тому, що, зв'язуючись з Fc-рецепторами інфікованих клітин, антитіла самостійно або в комплексі з антигеном порушують розпізнавання цих клітин та лізис їх ефektorними клітинами і сенсibiliзованими лімфоцитами [17, 18, 32]. Таким чином, специфічні IgM HSV $^{1/2}$ та IgG HSV $^{1/2}$ сприяють не тільки обмеженню інфекції та нейтралізації вірусу, але й підтримують інфекцію у латентному стані.

Результати наших досліджень показали, що у хворих на СЗСТ з активною HSV $^{1/2}$ інфекцією спостерігається різке підвищення титру специфічних IgG HSV $^{1/2}$ ($p < 0,01$) у сироватці крові у 5,5 разів з повторною появою IgM HSV $^{1/2}$ з підвищеним титром у 6,6 разів ($p < 0,05$). Виявлене зростання кількості IgM HSV $^{1/2}$ і IgG HSV $^{1/2}$ характерне для реактивації герпесвірусної інфекції [17, 20, 33, 34] і є сприятливим фактором для переходу інфекції у латентний стан. Латентна інфекція HSV $^{1/2}$ у хворих на СЗСТ протікала при підвищеному рівні IgG HSV $^{1/2}$ ($p < 0,05$), що свідчить про постійну антигенну стимуляцію організму хворих на СЗСТ [12, 15].

Нами виявлені певні закономірності зміни рівня антитіл класів IgM, IgG, IgA та IgE у хворих на СЗСТ з хронічним HSV $^{1/2}$. Активна фаза простого герпесу характеризувалась підвищеними рівнями IgM, IgA та особливо IgE. Збільшення синтезу IgM і IgA вказує на активацію фагоцитозу. Крім того, підвищений титр IgM та IgE є однією із ознак набутого імунодефіцитного порушення цих хворих з ризиком розвитку реактивного синдрому, а в подальшому і гіперсенситивного васкуліту [35, 36, 37, 38]. Важливо, що підвищений рівень імуноглобуліну Е, ймовірно, може бути компенсаторним фактором неактивного імуноглобуліногенезу при рецидивуючому хронічному перебігу HSV $^{1/2}$, що створює умови розвитку вторинних шкірних васкулітів, в подальшому і системних [23].

Обов'язковою умовою у ланцюгу патогенезу вірусної інфекції є утворення імунних комплексів (ІК). Частота виявлення ІК залежить від типу вірусної інфекції, ступеня активності процесу і реактивності імунної системи. Одним з індикаторів стану імунного статусу організму і розвитку аутоімунних процесів є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в крові. Нами було виявлено, що паралельно із зростанням титру імуноглобулінів зростає і рівень ЦІК у хворих на СЗСТ з активною фазою хронічної HSV $^{1/2}$ інфекції ($p < 0,05$). Утворення ЦІК і їх підвищений вміст в крові може свідчити про розвиток гуморальної імунної відповіді організму на надходження антигенів, що співпадає з даними інших авторів [39] і створює умови для розвитку аутоімунного синдрому з подальшим можливим формуванням аутоімунних ускладнень з пошкодженням судин, нирок, легень тощо [40].

Серед ЦІК певна частина припадає на ІК, що містять кріоглобуліни, які окремо або при взаємодії з антигенами (у складі імунних комплексів) утворюють кріопреципітати. У хворих на СЗСТ з латентною і активною фазою HSV S інфекції у сироватці крові виявлено підвищену концентрацію білків кріопреципітації – кріоглобулінів ($p < 0,01$) і кріофібриногену ($p < 0,05$), що може бути одним із критеріїв ризику формування кріоглобулінемічного васкуліту з осіданням кріопреципітатів на ендотелії судин [23, 41, 42].

Особлива роль у протигерпетичній імунній відповіді на всіх етапах її розвитку належить інтерферонам (ІФН), зокрема ІФН- α та - β , які пригнічують транскрипцію вірусного геному в клітинах гос-

подаря, перешкоджають трансляції вірусної мікроРНК, а також інгібують синтез оболонкових білків, що зменшує вірусемію і сприяє швидкій елімінації збудника [43, 44]. Крім того, інтерферони є активними стимуляторами як фагоцитозу, так і лімфоцитарно опосередкованої імунної відповіді, щодо забезпечення протівірусного захисту [45].

ІФН- α відноситься до провідного компоненту гуморальної природженої імунної відповіді [33, 34]. Під час гострої фази вірусних інфекцій рівень концентрації ІФН- α підвищується і корелює із наростанням копій вірусу, а в період реконвалесценції концентрація ІФН- α знижується до рівня норми [45]. Нами встановлено зростання концентрації ІФН- α у крові хворих на СЗСТ, яке спостерігалось при активації HSV $^{1/2}$, проте наростання його рівня в слині не було виявлено. Відсутність активного синтезу цього цитокіну може створювати умови для реактивації інфекції і впливати на частоту рецидивів у хворих на СЗСТ.

Висновки

1. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною інфекцією HSV $^{1/2}$ виявлено посилення антитілогенезу специфічних IgM HSV $^{1/2}$ у 4,9 разів ($p < 0,05$) та IgG HSV $^{1/2}$ у 5,5 разів ($p < 0,05$), що проявляється при активній фазі простого герпесу, а при латентній – лише IgG HSV $^{1/2}$ (у 1,8 разів, $p < 0,05$).

2. Активна фаза простого герпесу у хворих на системні захворювання сполучної тканини характеризувалась зростанням рівнів IgM (у 1,9 разів, $p < 0,05$), IgA (у 1,7 разів, $p < 0,05$) та особливо IgE (у 1,9 разів, $p < 0,05$), а латентна – IgE (у 1,6 разів, $p < 0,05$), у порівнянні зі здоровими.

3. Латентна та активна фаза хронічної HSV $^{1/2}$ інфекції у хворих на системні захворювання сполучної тканини супроводжувалась одночасним зростанням рівнів ЦІК ($p < 0,05$), кріофібриногену ($p < 0,05$) та особливо кріоглобулінів в активній фазі HSV $^{1/2}$ ($p < 0,01$), що може бути однією із ознак формування кріоглобулінемічного синдрому при активації HSV $^{1/2}$.

4. У сироватці крові хворих на системні захворювання сполучної тканини з активною фазою HSV $^{1/2}$ інфекції виявлено збільшення концентрації ІФН- α в крові у 2,7 разів ($p < 0,05$) та відсутність наростання його в слині, що підвищує ризик виникнення рецидивів HSV $^{1/2}$ інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

- Parnes O. Autoimmune disease / O. Parnes // The Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 389.
- Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна, М. Ю. Синенька [та ін.] // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 2 (36). – С. 15 – 21.
- Казмірчук В. Є. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і лікування аутоімунних хвороб людини / В. Є. Казмірчук., Д. В. Мальцев // Клінічна. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 4 (23). – С. 23 – 32.
- Инфекционные болезни / [укл. О. А. Голубовская и др.; науч. ред. О. А. Голубовская и др.]. – К.: ВСИ "Медицина", 2014. – 784 с.
- Макаренко В. Д. Герпесвирусная инфекция: мифы и реалии (обзор) / В. Д. Макаренко // Анналы Мечниковского института. – 2015. – № 1. – С. 8 – 13.
- Богадельников И. В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека / И. В. Богадельников // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 3. – С. 57 – 61.
- Widener R.W. Herpes simplex virus / R. W. Widener, R. J. Whitley // Handb. Clin. Neurol. – 2014. – Vol.123. – P. 251 – 263.
- Heldwein E. E. Up close with herpesviruses / E. E. Heldwein // Science. – 2018. – Vol. 360 (6384). – P. 34 – 35.
- Hirsch M. S. Herpes simplex virus / M. S. Hirsch // Principles and practice of infectious diseases. – Hivington, 2015. – P. 317.
- Kawaguchi Y. Herpes simplex virus (HSV) / Y. Kawaguchi // Uirusu. – 2010. – Vol. 60 (2). – P. 187 – 196.
- Марданлы С. Г. Герпетическая инфекция (простой герпес) / С. Г. Марданлы, Г. И. Кир-пичникова, В. А. Неверов. – 2-е изд. – Электрогорск: ЗАО "ЭКОлаб", 2010. – 56 с.
- Immunological control of herpes simplex virus infections / K. P. Egan, S. Wu, B. Wigdahl [et al.] // J. Neurovirol. – 2013. – Vol. 19 (4). –

P. 328 – 345.

Su C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update / C. Su, G. Zhan, C. Zheng // *Viol. J.* – 2016. – N 8. – P.13 – 38.

Takakubo Y. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases / Y. Takakubo, Y. T. Kontinen // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 37. – P. 341 – 346.

Соколенко М. О. Вплив герпесвірусів на імунний статус пацієнтів, неінфікованих ВІЛ-інфекцією / М. О. Соколенко, В. Д. Москалюк, А. А. Соколенко // *Буковинський медичний вісник.* – 2016. – № 1. – С. 161 – 166.

Zhang J. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection / J. Zhang, H. Liu, B. Wei // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2017. – Vol. 18 (4). – P. 277 – 288.

Roizman B. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation / B. Roizman, R. J. Whitley // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 67. – P. 355 – 374.

Aranda A. M. Herpes simplex virus type 1 latency and reactivation: an update / A. M. Aranda, A. L. Epstein // *Med. Sci.* – 2015. – Vol. 3 (5). – P. 506 – 514.

Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response / B. Grinde // *J. Oral. Microbiol.* – 2013. – N 5. – P. 4 – 10.

Thellman N. M. Herpes simplex virus. Establishment, maintenance and reactivation: in vitro modeling of latency / N. M. Thellman, S. J. Triezenberg // *Pathogens.* – 2017. – Vol. 6 (3). – E28.

Diagnosis of human herpes virus 1 and 2 (HHV-1 and HHV-2): use of a synthetic standard curve for absolute quantification by real time polymerase chain reaction / L. R. Lima, A. P. Silva, J. Schmidt-Chanasit [et al.] // *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* – 2017. – Vol. 112 (3). – P. 220 – 223.

Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактика ведення хворих / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба, О. П. Борткевич [та ін.] // *Укр. ревматол. журн.* – 2010. – № 39 (1). – С. 13 – 23.

Чоп'як В. В. Системні васкуліти / В. В. Чоп'як. – Львів, 2014. – 320 с.

Коваленко В. М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба // К.: Зовнішторгвидав України. – 2004. – 156 с.

Корсакова Ю.Л. Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы / Ю. Л. Корсакова // *Современная ревматология.* – 2012. – № 3. – С. 28 – 32.

Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике / А. А. Кишкун // М.: МИА, 2009. – 712 с.

Осипов С. Г. Методы определения иммунных комплексов / С. Г. Осипов, В. В.Еремеев, В. И. Руднев // *Лаб. дело.* – 1983. – № 11. – С. 3 – 7.

Ляпин С.В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний / С. В. Ляпин, А. А. Тотолян // *Пособие для врачей.* – СПб., 2010. – 270 с.

Синельникова Н. А. Особенности системы комплемента у детей с хронической крапивницей / Н. А. Синельникова, Н. М. Калинина, Н. Д. Савенкова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – № 4. – С. 98 – 104.

Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Нестерова Н. В. Герпетичні інфекції і специфічні імуноглобуліни / Н. В. Нестерова, К. В. Курищук, С. Д. Загородня // *Журнал практичного лікаря.* – 2004. – № 5 – 6. – С. 81 – 84.

Stevens J. G. Human herpesviruses a consideration of the latent state / J. G. Stevens // *Microbiol. Rel.* – 2014. – Vol. 53. – P. 318 – 332.

Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник // – К.: Полиграфплюс, 2010. – 552 с.

Клінічна імунологія та алергологія / [О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан та ін.]; за ред. О. М. Біловола, П. Г. Кравчуна, В. Д. Бабаджана, Л. В. Кузнецової. – Х.: Гриф, 2011. – 620 с.

Бардова Е. А. Герпетическая инфекция: патогенез, клиника, лечение / Е. А. Бардова // *Medix Anti-Agent.* – 2011. – № 2 (20). – С. 44 – 50.

Herpes simplex virus type 2 infection increases human immunodeficiency virus type 1 entry into human primary macrophages / E. Sartori, A. Calistri, C. Salata [et al.] // *J. Virolog.* – 2011. – Vol. 8. – P. 166.

- Chakravarty K.* Secondary vasculitis in autoimmune connective tissue diseases / K. Chakravarty, H. O. Voon, P. D. Christopher // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 28 (1). – P.60 – 65.
- Connective tissue disorder-associated vasculitis / A. Sharma, A. Dhooria, A. Aggarwal [et al.] // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2016. – Vol. 18 (6). – P. 31.
- Черкасова В. С.* Імунокомплексні та аутоімунні реакції при герпетичній інфекції / В. С. Черкасова, Н. І. Хомутянська, І. В. Деалюк // *Укр. мед. альманах.* – 2010. – № 3. – С. 219 – 221.
- Гіперімунокомплексний синдром в експерименті та клініці / Чоп'як В. В., Вальчук І. В., Гайдучок І. Г. [та ін.] // *Вісн. наук. дослідж.* – 2007. – № 1. – С. 5 – 6.
- Lee H. H.* Cryoglobulins / H. H. Lee, Ch.H. Hui // *Med. J. Australia.* – 2008. – Vol. 188. – P. 158 – 160.
- The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 348 – 360.
- Gianni T.* Type I interferon and NF- κ B activation elicited by herpes simplex virus gH/gL via α v β 3 integrin in epithelial and neuronal cell lines / T. Gianni, V. Leoni, G. Campadelli-Fiume // *J. Virolog.* – 2013. – Vol. 87 (24). – P. 13911 – 13916.
- Stock A. T.* Type I IFN suppresses Cxcr2 driven neutrophil recruitment into the sensory ganglia during viral infection / A. T. Stock, J. M. Smith, F. R. Carbone // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211 (5). – P. 751 – 759.
- Karsonova A. B.* The immunological disorders in the "IFN-alpha/NK-cell" system in patients with frequently recurrent herpes simplex / A. B. Karsonova, A. E. Shulzhenko, A. B. Karaulov // *J. Microbiol. Epidemiol. Immunol.* – 2014. – N 3. – P. 27 – 34.

РЕЗЮМЕ

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ З АКТИВОВАНОЮ ХРОНІЧНОЮ ПРОСТОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Гайдучок І.Г.², Федоров Ю.В.¹,
Ліщук-Якимович Х.О.¹, Пукаляк Р.М.¹

¹ Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

² ТОВ «Львівський медичний інститут», м. Львів, Україна

Мета дослідження – провести аналіз показників гуморальної ланки імунної системи у хворих на системні захворювання сполучної тканини з активованою хронічною HSV $1/2$ інфекцією та оцінити вплив виявлених порушень на розвиток аутоімунної патології.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 380 хворих на системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріаз) з хронічною HSV $1/2$ інфекцією, віком 21-67 років. У 45 із них при використанні сучасної молекулярно-генетичної діагностики простого герпесу на основі результатів полімеразної ланцюгової реакції була верифікована активна фаза хронічної HSV $1/2$ інфекції, а у інших 335 – латентна. Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб, відповідного віку та статі. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV $1/2$ інфекцією досліджували показники гуморальної ланки природженого імунітету: рівні C3 компоненту комплементу та ІФН- α в слині та крові і набутого: концентрацію загальних основних імуноглобулінів: IgG, IgM, IgA, IgE; специфічних IgM та IgG до HSV $1/2$; рівні кріоглобулінів, кріофібриногену, ЦІК у сироватці крові. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики.

Результати. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV S інфекцією виявлено активацію гуморальної ланки імунітету, що особливо проявлялось у активній фазі інфекції і характеризувалось посиленням антитілогенезу специфічних IgM HSV $1/2$ та IgG HSV $1/2$, зростанням рівнів ЦІК, IgM, IgA і IgE, білків кріопреципітації, ІФН- α у крові. У латентній фазі HSV $1/2$ інфекції зростали рівні продукції IgG HSV $1/2$, IgE, ЦІК, кріофібриногену та кріоглобулінів у сироватці крові цих хворих.

Висновки. Присутність активованої хронічної HSV $1/2$ інфекції у хворих на системні захворювання сполучної тканини спричиняє активацію гуморальної ланки імунітету, що створює умови для розвитку аутоімунних процесів.

Ключові слова: системні захворювання сполучної тканини, хронічна активована HSV $1/2$ інфекція, гуморальний імунітет.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С АКТИВИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПРОСТОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Гайдучок И.Г.², Фёдоров Ю.В.¹,

Лищук-Якимович К.А.¹, Пукаляк Р.М.¹

¹ Львовский национальный медицинский университет
им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

² ООО «Львовский медицинский институт»,
г. Львов, Украина

Цель исследования – проанализировать показатели гуморального звена иммунной системы у больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ¹/₂ инфекцией и оценить влияние выявленных нарушений на развитие аутоиммунной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 380 больных системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, системные васкулиты, ревматоидный артрит, псориаз) с хронической HSV ¹/₂ инфекцией в возрасте 21-67 лет. В 45 из них при использовании современной молекулярно-генетической диагностики простого герпеса на основании результатов полимеразной цепной реакции была верифицирована активная фаза хронической HSV ¹/₂ инфекции, а в других 335 – латентная. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц, соответствующего возраста и пола. У больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической HSV ¹/₂ инфекцией исследовали показатели гуморального звена врожденного иммунитета: уровни С3 компонента комплемента и ИФН-α в слюне и крови и приобретенного: концентрацию общих основных иммуноглобулинов: IgG, IgM IgA, IgE; специфических IgM и IgG к HSV ¹/₂; уровни криоглобулинов, криофибриногена, ЦИК в сыворотке крови. Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты. У больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической HSV ¹/₂ инфекцией выявлено активацию гуморального звена иммунитета, что особенно проявлялось в активной фазе инфекции и характеризовалось усилением антителогенеза специфических IgM HSV ¹/₂ и IgG HSV ¹/₂, увеличением уровней ЦИК, IgM, IgA и IgE, белков криопреципитации, ИФН-α в крови. В латентной фазе HSV ¹/₂ инфекции увеличивались уровни продукции IgG HSV ¹/₂, IgE, ЦИК, криофибриногена и криоглобулинов в сыворотке крови этих больных.

Выводы. Присутствие хронической активированной HSV ¹/₂ инфекции у больных системными заболеваниями соединительной ткани вызывает активацию гуморального звена иммунитета, создает условия для развития аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, активированная хроническая HSV ¹/₂ инфекция, гуморальный иммунитет.

SUMMARY

CONDITION OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE WITH ACTIVATED CHRONIC SIMPLE HERPETIC INFECTION

Gaiduchok I.², Fedorov Yu.¹, Lishuk-Yakimovich K.¹, Pukalyak R.¹

¹ Lviv National Medical University Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

² LLC «Lviv Medical Institute», Lviv, Ukraine

The aim - to study and to analyze the indicators of the humoral link of the immune system in patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV ¹/₂ infection and to assess the effect of the revealed disorders on the development of autoimmune pathology.

Materials and methods. We examined 380 patients with systemic diseases of the connective tissue (systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis, psoriasis) with chronic HSV ¹/₂ infection at the age of 21-67 years. In 45 of them, using the modern molecular genetic diagnosis of herpes simplex, the active phase of chronic HSV ¹/₂ infection was verified based on the results of the polymerase chain reaction, and in the other 335, the latent phase was verified. The control group consisted of 20 healthy individuals of the appropriate age and gender. In patients with systemic connective tissue diseases with chronic HSV ¹/₂ infection, the humoral immunity indices were studied: levels of complement component C3 and IFN-α in saliva and blood and acquired: concentration of common major immunoglobulins: IgG, IgM IgA, IgE; specific IgM and IgG to HSV ¹/₂; levels of cryoglobulins, cryofibrinogen, CIC in serum. Statistical processing of the results of the study was carried out using generally accepted methods of variation statistics.

Results. In patients with systemic diseases of connective tissue with chronic HSV ¹/₂ infection, activation of the humoral immunity was detected, it was especially evident in the active phase of the infection and was characterized by an increase in the antibody production of specific IgM HSV ¹/₂ and IgG HSV ¹/₂, an increase in the levels of CIC, IgM, IgA and IgE, cryoprecipitation proteins, IFN-α in the blood. In the latent phase of HSV ¹/₂ infection the levels of

IgG production of HSV $1/2$, IgE, CEC, cryofibrinogen and cryoglobulins in the blood serum of these patients increased.

Conclusions. The presence of chronic activated HSV $1/2$ infection in patients with systemic diseases of the connective tissue causes activation of the humoral immunity, creates the conditions for the development of autoimmune processes.

Key words: systemic diseases of the connective tissue, activated chronic HSV $1/2$ infection, humoral immunity.

аксьротва Ақдівод

Гайдучок Ігор Григорович

кандидат медичних наук, доцент, генеральний директор ТзОВ «Львівський медичний інститут»,
м. Львів, Україна
тел.: (032) 239-37-01
E-mail: lvivmedinst@gmail.com

Гайдучок Ігорь Григорьевич

кандидат медичних наук, доцент,
генеральний директор ОсОО «Львовський медичний інститут»,
г. Львів, Україна
тел.: (032) 239-37-01
E-mail: lvivmedinst@gmail.com

Gaiduchok Igor

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, General director of LLC «Lviv Medical Institute»,
Lviv, Ukraine
Tel.: (032) 239-37-01
E-mail: lvivmedinst@gmail.com

Федоров Юрій

Володимирович

доктор медичних наук, професор,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна
тел.: (032) 258 75 07
E-mail: kaf_therapy_1_FPGE@meduniv.lviv.ua

Федоров Юрий

Владимирович

доктор медичних наук, професор,
Львовський національний медичний університет ім. Даниїла Галицького,
г. Львів, Україна
тел.: (032) 258 75 07
E-mail: kaf_therapy_1_FPGE@meduniv.lviv.ua

Fedorov Yuriy

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Lviv National Medical University
Danylo Halytsky,
G. Lviv, Ukraine
Tel.: (032) 258 75 07
E-mail: kaf_therapy_1_FPGE@meduniv.lviv.ua

Ліщук-Якимович

Христина Олександрівна

кандидат медичних наук, доцент,
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна
Моб. телефон: +380671512468
E-mail: k_yakymovych@ukr.net

Лищук-Якимович

Кристина Александровна

кандидат медицинских наук, доцент,
Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого,
г. Львов, Украина
Моб. телефон: +380671512468
E-mail: k_yakymovych@ukr.net

Lishchuk-Yakymovych

Khrystyna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Lviv National Medical
University Danylo Halytsky,
Lviv, Ukraine
Mob.tel.: +380671512468
E-mail: k_yakymovych@ukr.net

Пукаляк Роман Михайлович

кандидат медичних наук, асистент,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна
Моб. телефон: +380677153318
E-mail: rpukaljak@gmail.com

Пукаляк Роман Михайлович

кандидат медицинских наук, ассистент,
Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого,
г. Львов, Украина
Моб. телефон: +380677153318
E-mail: rpukaljak@gmail.com

Pukalyak Roman

candidate of medical sciences, assistant,
Lviv National Medical University.
Danylo Halytsky,
Lviv, Ukraine
Mob.tel.: +380677153318
E-mail: rpukaljak@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 24.02.2020 р.