

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Панасюк О.Л., Матяш В.І., Лисяний М.І., 2006  
УДК 616.523-08+616.8

**О.Л. Панасюк, В.І. Матяш, М.І. Лисяний**

# ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З ГЕРПЕСВІРУСНИМ УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

*Представлено результати аналізу імунного статусу у 93 пацієнтів з герпесвірусною (ГВ) інфекцією (ГВІ). Встановлено, що у таких осіб порушується клітинна й гуморальна ланки імунітету: знижується кількість НК-клітин, пригнічується активність мононуклеарів і нейтрофілів на фоні підвищення більш ніж у 2 рази, порівняно з нормою, кількості імунних комплексів і автоантитіл до основного білка мієліну і показників сенсibiliзації лімфоцитів до нейроспецифічних білків. Виявлено певну залежність між характером імунологічних порушень, клінічною формою й етіологічним фактором.*

ГВІ відіграють важливу роль у патології людини. Поліорганність ураження, можливість прогресування захворювання навіть після багаторічного латентного періоду, висока вірогідність хронізації процесу, збереження вірусів в організмі людини протягом всього життя, розвиток вірусіндукованого імунодефіцитного стану дозволяють розглядати цю групу інфекцій як найбільш непередбачувані й складні [1]. До особливо тяжкої патології належать випадки ГВ ураження нервової системи. Останнім часом спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ГВІ, одночасно збільшилася кількість випадків ураження нервової системи в імунокомпетентних осіб.

Встановлено, що у хворих на ГВІ спостерігаються зміни в імунній системі, які пов'язані як з первинним імунодефіцитом, так і з впливом вірусу на імунні клітини [2]. Використання сучасних методів молекулярної імунології дозволило встановити 4 основні механізми формування імуносупресії внаслідок ГВІ [3-9]: 1) пряма пошкоджувальна дія повної чи абортивної репродукції вірусу на структурну й функціональну повноцінність лімфоцитів, макрофагів і натуральних кілерів (CMV – на Т- і В-лімфоцити, НК-клітини і макрофаги; EBV – на Т- і В-лімфоцити; ВПГ – на Т- і В-лімфоцити й макрофаги); 2) пригнічення імунної системи різними чинниками вірусного або клітинного походження, що

вивільняються з пошкоджених клітин; 3) зменшення експресії HAL1 на ураженій клітині, що призводить до формування менш напруженої антигерпесвірусноспецифічної CD8-відповіді; 4) неспецифічна імунодепресія глікопротеїнами ГВ (gE, gI), які здатні безпосередньо зв'язуватися з FMC-частиною молекули IgG на ураженій клітині або віріоні й призводити до ослаблення опсонізації внаслідок екранування FMC-г. Крім того, глікопротеїн gC може зв'язуватися з C3-компонентом комплементу, що запобігає активації системи комплементу за альтернативним і класичним шляхом.

Безперечно, характер імунної відповіді особливе значення відіграє при ГВ ураженні нервової системи (НС), тому що в цих випадках імунна система контролює не тільки інфекційний процес, але й вірус-індуковані зміни в мозковій тканині. На тлі значних досягнень в імунодіагностиці цієї патології, багато питань ГВ нейроінфекції залишаються маловідомими і вимагають ще вивчення й аналізу.

### Матеріали і методи

Об'єктом вивчення були пацієнти з ГВІ, що перебували на лікуванні в клініці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, відділеннях нейроінфекції, інтенсивної терапії і детоксикації. З 2002 по 2005 рр. було обстежено 93 пацієнти, зокрема чоловіків 32, жінок 61, віком від 18 до 66 років. Діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження соматичного й неврологічного статусу пацієнтів, результатів вірусологічних та інструментальних методів дослідження (МРТ головного, спинного мозку, ЕЕГ, УЗДГ). Були виділені такі форми ГВ ураження НС: менінгоенцефаліт (МЕ) – 6 (6,4 %), арахноенцефаліт (АЕ) – у 55 (59,1 %) хворих, розсіяний енцефаломієліт (РЕМ) – у 14 (15,1 %), енцефаломієлополірадикулоневрит (ЕМПР) – у 18 (19,4 %) хворих. У 48 (51,6 %) пацієнтів був хронічний перебіг (більше 6 міс.) з рецидивами, у 29 (31,2 %) – підгострий (від 3 до 6 міс.), у 16 (17,2 %) – гострий (тривалість

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хвороби до 3 міс.). У більшості (75,4 %) пацієнтів захворювання мало середній ступінь тяжкості, у 24,6 % – тяжкий. Хвороби легкого ступеня ми не реєстрували.

Етіологію захворювання визначали шляхом виявлення маркерів реплікативної активності 7 клінічно значущих типів ГВ (HSV1/2, CMV, EBV, VZV, HHV6, HHV8) методами ПЛР та ІФА. Визначальним для встановлення етіології захворювання вважалося виявлення фрагментів ДНК вірусів у лікворі та в крові методом ПЛР і/або антитіл класу IgM до ГВ антигенів методом ІФА в діагностичних титрах, за умови сероконверсії в майбутньому. Діагностичним також вважали наявність у лікворі підвищених титрів антитіл класу IgG до ГВ (більше 1:20), за умови наявності відповідних клініко-неврологічних проявів. Активна моно-ГВ інфекція була виявлена у 37 (39,8 %) пацієнтів, у структурі якої найчастіше траплявся HSV1/2 (22,6 %), рідше – EBV(12,9 %) і CMV(4,3 %). У 56 (60,2 %) хворих в одному і/або двох біологічних середовищах визначали фрагменти ДНК і/або діагностичні титри специфічних антитіл класу IgM та IgG до кількох типів герпетичних вірусів, на підставі чого у цієї групи пацієнтів припустили наявність асоційованої ГВІ.

Об'єм імунологічного дослідження включав визначення кількісних показників Т- (CD3), В-лімфоцитів (CD20), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4), Т-супресорів (CD8), натуральних кілерів (CD16) методом імунофлюоресцентної мікроскопії з використанням набору моноклональних антитіл виробництва «Клоноспектр» (Росія). Функціональну активність імунних клітин визначали за показниками проліферативної активності лімфоцитів у реакції бластної трансформації (РБТЛ) з різними мітогенами, цитотоксичної активності мононуклеарів (спонтанної й антитілозалежної), фагоцитарної активності нейтрофілів НСТ-тест. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5 % розчином поліетиленгліколю, автоімунних реакцій до нейроспецифічних антигенів загального білку мієліну (ЗМБ), нейроспецифічної енолази (NSE) – методом імуоферментного аналізу (ІФА).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statistica».

### Результати досліджень та їх обговорення

Імунологічне дослідження крові було проведене 93 хворим (табл. 1). Для всіх пацієнтів з ГВІ було притаманним збільшення максимального рівня загальної кількості лімфоцитів на 10 %, підвищення більш ніж у 2 рази таких показників, як спонтанна проліферація лімфоцитів у РБТЛ, рівень ЦІК, сенсibilізація нейтрофілів до альбуміну, рівень автоантитіл до ЗМБ. Одночасно спостерігалось зниження індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів на 20 %. Значних відхи-

лень від норми в кількості лімфоцитів з маркерами CD4 і CD8 не виявлено. Отримані результати дозволили виділити загальні механізми імунологічних порушень при ГВ нейроінфекції: функціональна й кількісна недостатність клітинної ланки імунітету і розвиток нейроавтоімунних реакцій. Результати наших досліджень і висновки узгоджуються з даними інших авторів. Але, незважаючи на виявлені загальні механізми імунологічних порушень, під час детальнішого аналізу були виявлені статистично значущі ( $P<0,05$ ) особливості зв'язку між характером імунологічних порушень з клінічною формою і між етіологічними чинниками.

Так, встановлено, що у пацієнтів з діагнозом АЕ, окрім вище перелічених змін, спостерігається помірне зниження кількості NK-клітин (CD16) на 17 % і пригнічення антитілозалежної цитотоксичності мононуклеарів (ЦМ) ( $P<0,05$ ).

У пацієнтів з РЕМ, на відміну від інших груп, відмічене підвищення загальної кількості лімфоцитів, В-лімфоцитів (CD20) на 30 % і підвищення в 2 рази стимульованої активності лімфоцитів у РБТЛ з різними мітогенами, у тому числі і з автоантигенами, що є віддзеркаленням вираженої специфічної сенсibilізації організму з автоімунним спрямуванням і з можливістю додаткового тривалого невірусного ураження НС ( $P<0,05$ ). У пацієнтів з діагнозом ЕМПР підвищувався рівень Т-супресорів (CD8) на 15 % й одночасно знижувалась кількість NK-клітин на 15 % ( $P<0,05$ ). Ці зміни, як і у пацієнтів з РЕМ, виникають на тлі підвищення більш ніж удвічі стимульованої активності лімфоцитів і нейтрофілів до різних мітогенів та автоантигенів (ЗМБ, NSE), що свідчить про гіперреактивність імунної системи, з одночасною недостатністю клітинної ланки імунітету, відповідальної за противірусний контроль. У пацієнтів з діагнозом МЕ встановлене помірне підвищення рівня В-лімфоцитів на 13 %, стимульованої активності лімфоцитів у РБТЛ з різними мітогенами і зниження загальної кількості NK-клітин (CD16) на 10 %. Це є віддзеркаленням запальної й гуморальної відповіді організму, що розвивається на вірусну інфекцію, з одночасною недостатністю клітинної ланки імунітету. Характерним було те, що рівень ЦІК і показники сенсibilізації нейтрофілів до альбуміну й автоантигенів (ЗМБ, NSE) у цієї групи пацієнтів були в 1,5 разу менше ( $P<0,05$ ) порівняно з іншими клінічними формами.

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники клітинного і гуморального імунітету пацієнтів з різними клінічними формами  
ГВ ураження нервової системи

Показник	Норма	АЕ			РЕМ			ЕМГР			МЕ		
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Лімфоцити, %	30-36	41,0	35,0	45,0	39,5	34,0	45,0	44,0	40,0	45,0	35,5	35,0	36,5
CD3, %	56-65	56,9	50,0	66,0	47,3	40,3	58,6	57,7*	52,6	58,6	52,5	48,0	66,8
CD4, %	25-35	31,2	26,2	37,0	30,7	24,7	43,4	31,8	25,9	43,4	34,2	25,1	44,0
CD8, %	22-26	25,8	22,5	28,6	24,5	18,9	32,4	29,2*	26,8	32,4	22,2	18,4	24,9
CD20, %	8-10	9,4	7,7	13,9	13,3*	7,6	13,7	8,4	6,9	13,7	12,6	12,2	13,9
CD16, %	17-20	13,5*	10,3	17,8	19,1	10,1	23,1	13,4*	11,4	23,1	16,0	12,1	17,0
Спонтанна проліферація лімфоцитів у РБТЛ, %	0-2	5,0	2,0	8,0	5,5*	2,0	11,0	4,0	2,0	11,0	5,0	3,0	7,0
Т-мітоген проліферація лімфоцитів, %	55-65	58,5	48,0	67,0	54,5	40,0	59,0	54,2	39,0	59,0	65,5	48,5	76,5
Простагландинозалежна проліферація лімфоцитів, %	65-75	64,5	50,0	76,0	61,0	49,0	72,0	48,0*	40,0	72,0	59,0	37,5	80,0
В-мітоген проліферація лімфоцитів, %	30-45	50,5	38,0	60,0	46,0	35,0	55,0	45,5	32,0	55,0	43,5	37,5	49,0
Спонтанна ЦМ, %	26-34	27,5	22,0	34,0	31,0	25,0	38,0	26,0*	18,0	38,0	26,0	20,0	31,5
Антигілозалежна ЦМ, %	42-50	36,0*	27,0	45,0	37,5	27,0	61,5	44,0	33,5	61,5	34,0*	24,0	54,0
Спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів, ум. од.	255	258	215	290	267	232	296	267	211	296	258	242	264
Індукована фагоцитарна активність нейтрофілів, %	60-70	52,0	44,0	57,9	47,1*	57,5	53,5	49,8*	41,0	53,5	47,2*	38,5	56,7
Адгезивна активність нейтрофілів, %	35-55	41,0	35,0	53,0	43,5	31,0	54,0	41,0	32,0	54,0	30,0*	25,0	32,0
ЦІК, ум. од.	70-80	120,0*	95,0	140,0	145,0*	105,0	200,0	100,0	65,0	200,0	97,5	82,5	105,0
Автоантиген (ЗБМ) індукована проліферація у РБТЛ, %	0-3	8	5,0	11,0	11,5*	6,0	14,5	8,0	7,0	14,5	5,5	5,0	8,0
Сенсибілізація нейтрофілів до альбуміну, %	5-10	14,0	8,0	23,0	19,5*	13,5	23,5	19,5*	12,0	23,5	16,0	9,0	30,5
Сенсибілізація нейтрофілів до ЗБМ, %	5-7	15,5	11,0	25,0	22,0*	19,5	42,0	23,0*	5,0	42,0	14,0	5,0	25,0
Сенсибілізація нейтрофілів до NSE, %	3-6	18,0	12,0	34,0	31,5*	12,0	55,0	29,0*	12,0	55,0	12,0	5,0	38,0
ІФА-рівень автоантитіл (ЗБМ), ум. од.	25-27	29,1	19,8	34,9	26,7	23,1	32,0	24,6	22,0	32,0	30,7*	27,8	34,5

Примітки: наведено кількісні ознаки, розподіл яких відрізняється від нормального; Me – медіана; LQ – верхній кuartиль; UQ – нижній кuartиль. \* – P<0,05 між групами.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід зазначити, що підвищення рівня ЦІК і сенсифілізація нейтрофілів до альбуміну та до специфічних мозкових антигенів (ЗБМ, NSE) були найбільш значними ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів з такими клінічними формами, як РЕМ, ЕМПР, тобто в тих випадках, коли в патогенезі провідною є автоімунна демієлінізація.

При аналізі взаємозв'язку між імунологічними порушеннями й етіологічним чинником було встановлено, що у пацієнтів з герпетичною інфекцією найчастішими є помірні зміни кількісних і функціональних показників клітинного імунітету у вигляді зниження кількості натуральних кілерів на 10 % ( $P > 0,05$ ), антитілозалежної цитотоксичності мононуклеарів – на 12 %, індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів – на 30 % ( $P < 0,05$ ) на тлі перевищення рівня ЦІК у крові в 1,5 разу ( $P < 0,05$ ). Для імунного статусу пацієнтів з CMV-інфекцією було характерним підвищення рівня В-лімфоцитів (CD20) на 14 % вище від максимального значення норми, з одночасною недостатньою фагоцитарною активністю нейтрофілів на 20 % ( $P < 0,05$ ) і мононуклеарів на 20 % ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів з EBV-інфекцією також спостерігалось незначне збільшення кількості В-лімфоцитів (CD20) на 10 % ( $P > 0,05$ ), Т-супресорів (CD8) – на 12 % вище за норму ( $P > 0,05$ ). Зміни в клітинній ланці імунітету не відрізнялися від показників CMV-інфекції. Найзначніші нейроавтоімунні реакції ( $P < 0,05$ ) у вигляді підвищення в крові рівня ЦІК, сенсифілізації лімфоцитів до нейроспецифічних білків виявлені у пацієнтів з HSV- і CMV-інфекцією. У пацієнтів з асоційованою ГВІ в імунному статусі суворо специфічних рис не виявлено ( $P > 0,05$ ). Так само, як і для моновірусної інфекції, у цієї групи хворих пригнічувалась функціональна активність мононуклеарів на 13 % і нейтрофілів – на 20 %, на тлі підвищення рівня нейросенсифілізації лімфоцитів у 1,5 разу ( $P < 0,05$ ).

Отже, представлені дані клініко-етіологічних відмінностей в імунологічних показниках пацієнтів свідчать, можливо, про поліморфізм імунопатогенезу і про складні причинно-наслідкові зв'язки імунопатології при ГВІ. Але вони, безумовно, не є остаточними і потребують подальшого вивчення.

### Висновки

1. У пацієнтів з ГВІ спостерігаються складні вірус-індуковані імунологічні порушення, які виявляються в кількісній і функціональній недостатності клітинної ланки імунітету і в розвитку нейро-

автоімунних реакцій. У хворих на РЕМ, ЕМПР з EBV-, CMV-інфекцією встановлені максимальне підвищення рівня ЦІК і сенсифілізація нейтрофілів до альбуміну та до специфічних мозкових антигенів, що, можливо, відіграє важливу роль у патогенезі демієлінізації.

2. У пацієнтів з ГВ ураженням нервової системи необхідно застосовувати диференційований підхід до вибору імуномодуляторів з обов'язковим урахуванням показників імунного статусу та таких факторів, як клінічна форма і етіологічний чинник.

### Література

1. Исаков В.А., Борисова В.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. – СПб: Лань, 1999. – 192 с.
2. Сухих Г.Т., Марченко А.А., Шуршалина А.В. Состояние иммунной системы при генитальном герпесе // Проблемы репродукции. – 2000. – № 6. – С. 16-20.
3. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. – Москва: Триада-Х, 2004. – 144 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 604 с.
5. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32-38.
6. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – Москва: Триада-Х, 2004. – 80 с.
7. Adams O., Besken K., Oberdorfer C. et al. Inhibition of human herpes simplex virus type 2 by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase // Microbes Infect. – 2004. – V. 6, N 9. – P. 806-812.
8. Gonzalez J.C., Kwok W.W., Wald A. et al. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen and E-selectin ligand by circulating human memory CD4+ T lymphocytes specific for herpes simplex virus type // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 191, N 2. – P. 243-254.
9. Johannsen E., Luftig M., Chase M.R. et al. Proteins of purified Epstein-Barr virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V. 101, N 46. – P. 16286-16291.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### IMMUNOLOGICAL VIOLATIONS AT PATIENTS WITH THE HERPES VIRUS AFFECTION OF THE NERVOUS SYSTEM

O.L. Panasyuk, V.I. Matyash, M.I. Lysyany

*SUMMARY. The results of the analysis of immune status are presented at 93 patients with herpes virus infection. It is set that at patients with herpes virus infection are revealed violations of cellular and humoral*

*segment of immunity: decline of amount of NK-cells, oppressing of activity of mononuclears and neutrophiles, against a background of increasing more than in 2 times, as compared to a normal values, amount of immune complexes and autoantibodies to the basic albumen of myelin and indexes of sensibilization of lymphocytes to the neurospecific albumens. Certain dependence between character of immunological violations, clinical form and etiologic factors is revealed.*

© Васильєва Н.А., Жил'яєв М.І., Ковальчук М.Т., 2006  
УДК 618.3-06:616.98/.99

**Н.А. Васильєва, М.І. Жил'яєв, М.Т. Ковальчук**

## ВПЛИВ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Проаналізовано перебіг вагітності у 176 жінок, в яких діагностовано хронічну цитомегаловірусну інфекцію. Показано доцільність застосування специфічного протицитомегаловірусного імуноглобуліну за наявності клінічних та/або імунологічних ознак реактивації процесу.*

Актуальність проблеми цитомегаловірусної інфекції на сьогодні не викликає сумнівів. З одного боку, вона становить реальну загрозу для виникнення серйозної акушерської і педіатричної патології при анте- і перинатальному інфікуванні плода; з іншого – інфікування цитомегаловірусом (CMV) дорослих велика – від 50 до 100 % жінок дітородного віку [1-3]. На даний час немає переконливих доказів того, що CMV-інфекція є важливою причиною викидня чи мертвородження [4]. Нехтування клінічними проявами хвороби, а тим більше їх відсутністю призводить до гіпердіагностики і не виправданого лікування.

У вагітних CMV-інфекція часто перебігає безсимптомно у вигляді носійства або з нечіткою гриппоподібною симптоматикою, субфебрилітетом, генералізована форма на тлі імунодефіциту проявляється пневмонією з млявим перебігом, гепатомегалією, збільшенням у крові числа мононуклеарів. Хронічні форми інфекції можуть за-

гострюватись під впливом таких факторів, як стрес, різні інші захворювання, білкове голодування, несприятливі екологічні чинники, що спричиняють порушення імунного статусу вагітної, а сама вагітність, навіть нормальна, через гормональні зміни підвищує сприйнятливості жінки до інфекції [5]. TORCH-інфекції, у тому числі спричинена CMV, звичайно розвиваються на несприятливому фоні – у хворої жінки часто виявляються різноманітні ускладнення вагітності та пологів: токсикоз, нефропатія, фетоплацентарна недостатність, мало- і багатоводдя, передчасні пологи, викидні.

Внутрішньоутробне або перинатальне інфікування можливе трансплацентарно, трансцервікально, під час пологів, а також при тісному контакті з хворою матір'ю, через пошкоджену шкіру, мацеровані слизові оболонки, через материнське молоко – як при первинному зараженні матері під час вагітності, так і при реактивації латентної інфекції [3, 4].

Ступінь ураження плода залежить від вірулентності збудника, масивності інфекції, строків гестації. Найбільш інтенсивно тератогенна дія збудників проявляється у перші 12 тижнів вагітності, тобто у період органогенезу плода, внаслідок чого виникають вади розвитку. Вже