

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПОВОГО РОЗПОДІЛУ ЛІМФОЦИТІВ ТА ЇХ АКТИВІЗАЦІЙНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЄЮ СПРИЧИНЕНОЮ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ТА СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Горбаль Н. М., Чомяк В. В., Синенький О. В., Гайдучок І. Г.

Вступ. Вірус простого герпесу має здатність до позитивної персистенції в нервових гангліях та клітинах імунної системи з періодичною реактивацією та розвитком широкого спектру клінічних проявів. Клінічні прояви, які залежать від стану імунної системи хазяїна, можуть бути надзвичайно різноманітними – від типових везикулярних висипань на червоній облямівці губ, до розвитку серйозних неврологічних ускладнень, часом з летальними наслідками (зазвичай у імунокомпрометованих осіб). До осіб, яких вважають імунокомпрометованими відносять хворих з вродженими імунодефіцитами, ВІЛ-інфекцією, ятрогенною імуносупресією після трансплантації, а також пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, які змушені тривало отримувати імуносупресивну терапію. З іншої сторони, герпесвіруси відносять до тригерів, під впливом яких може відбуватися зрив селф-толерантності в генетично схильних осіб. Таким чином, виникає своєрідне «хибне коло», коли на тлі існуючого імунодефіциту герпес набуває рецидивуючого характеру, а потім вірус сам по собі підтримує цей стан шляхом персистенції та реплікації в нервових гангліях та імуноцитах.

Мета. Оцінити стан лімфоцитарної ланки шляхом проведення фенотипування лімфоцитів та визначення активності активізаційних маркерів у хворих із активованою ВПГ 1/2 інфекцією у поєднанні з СЗСТ та порівняти із групами хворих лише на СЗСТ, хворими лише на активовану ВПГ 1/2 інфекцію та практично здоровими особами.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилися 110 пацієнтів: 34 особи з реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу, 40 осіб з системними захворюваннями сполучної тканини (ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією та анкілозуючим спондилоартритом) та 36 осіб з поєднанням реактивованої інфекції спричиненою вірусом простого герпесу та СЗСТ (з відповідними вищезгаданими аутоімунними патологіями).

Результати. У пацієнтів із СЗСТ було відзначено зростання кількості CD3+CD4+ та CD19+CD45+ лімфоцитів, що було вірогідно більше ніж у здорових осіб та одночасне вірогідне зниження рівня CD16+56+ (як порівнюючи із здоровими особами, так і з хворим з ВПГ 1/2 типу інфекцією) та CD4+CD25+ лімфоцитів. У групі хворих із СЗСТ та реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією спостерігали вірогідне збільшення кількості CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+56+ та CD19+CD45+ лімфоцитів, а також CD8+CD28-, на противагу вираженому зниженню кількості CD8+CD28+. Щодо групи пацієнтів із реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією, то показники лімфоцитарного пулу характеризувалися зростанням CD3+CD8+, CD16+56+ та CD4+CD25+ з паралельним зменшенням кількості CD3-HLA+ та CD8+CD28+ лімфоцитів.

Висновки. Дефекти в роботі гуморальної і клітинної ланок імунної системи у пацієнтів із СЗСТ можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів (вірусу простого герпесу в тому числі), а позитивна персистенція ВПГ 1/2 типу в клітинах імунної системи може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунодефіцитних станів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус простого герпесу, системні захворювання сполучної тканини, лімфоцитарний пул

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Горбаль Наталя Миронівна, асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69-б, Львів, Україна, 79010, e-mail: n.horbal@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-1539>

Чомяк Валентина Володимирівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69-б, Львів, Україна, 79010, e-mail: choryakv@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Синенький Омелян Володимирович, к.мед.н., асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР «ЛОКЛ», вул. Чернігівська, 7, Львів, Україна, 79010, e-mail: synenkyu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Гайдучок Ігор Григорович, к.мед.н., доцент, генеральний директор ТзОВ «Львівський медичний інститут», вул. Поліщука, 76, Львів, Україна, 79018, e-mail: Ihor.Hayduchok@gmail.com , ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6179>

ВСТУП

Віруси простого герпесу належать до родини *Herpesviridae*, підродина альфа-герпесвірусів. Окрім них, ще одним представником цієї групи є вірус вітряної віспи [1]. Рисами, які об'єднують альфа-герпесвіруси, є найкоротший шлях репродукції і виражений цитопатичний вплив, які в клінічній картині проявляються високою швидкістю маніфестації інфекції та появою характерних висипань у разі типового перебігу, або виникнення вогнищ некрозу, якщо захворювання уражає внутрішні органи (органи ШКТ, нервової системи, орган зору та ін.) [2].

Вірус простого герпесу 1/2 типів здатний до пожиттєвої персистенції в нервових гангліях, та згідно останніх даних літератури і в клітинах імунної системи [4, 5]. Під впливом зовнішніх та внутрішніх чинників, таких як переохолодження, інсоляція, стрес, медикаментозно-індукована імуносупресія та інші, можливою стає реактивація вірусу із розвитком широкого спектру клінічних проявів, які залежать від стану імунної організму хазяїна [5, 6]. У імунокомпрометованих пацієнтів дисеміновані і важкі форми інфекції, в тому числі із ураженням нервової системи, печінки та органа зору, зустрічаються набагато частіше. В першу чергу, це хворі з порушенням Т-клітинної ланки імунітету (вроджені імунодефіцити, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія після трансплантації чи у пацієнтів із аутоімунними захворюваннями та ін.) [7, 8].

Найбільш поширеним проявом інфекції є герпетичне ураження шкіри – від невеликого за площею везикулярного висипання, переважно в області межі шкіри та червоної облямівки губ, до розповсюджених уражень з вираженим регіонарним лімфаденітом та інтоксикацією. У розвитку герпетичних везикул виділяють чотири стадії: еритемну, везикулярну, кіркову та клінічного одужання [8].

Окрім класичного, типового перебігу, герпетична інфекція часто рецидує в

атиповій формі. До атипових форм відносять: набрякову, зостериформний простий герпес, герпетиформну екзему Капоші, виразково-некротичну, геморагічну, геморагічно-некротичну [9]. Найчастіше такі форми, так званий «недіагностований герпес», зустрічаються в осіб з проявами імунодефіцитних порушень різного генезу [10] (за статистикою у чотирьох з п'яти осіб, інфікованих ВПГ-2, інфекція за лишається недіагностованою). Цьому є два пояснення. По-перше, у 20 % йдеться про істинно асимптомну інфекцію, коли прояви і симптоми захворювання не виникають ніколи; по-друге, у трьох з п'яти пацієнтів інфекція маніфестує нетиповою клінічною картиною, тому, її прояви трактуються помилково. Цих пацієнтів можна вважати такими, що мають симптоматично недіагностовану інфекцію. Тому кількість інфікованих осіб набагато більша, ніж тих, хто має встановлений клінічний діагноз ВПГ-інфекції [11, 12, 13]. Саме з цією формою герпесу пов'язують зростання більш ніж на 30 % серопозитивних осіб в США протягом минулих двох десятиліть [12, 14, 15].

В організмі людини постійно здійснюється контроль за індивідуальним клітинно-молекулярним складом. При порушенні імунобіологічного нагляду може розвинути стан посиленої реактивності імунної системи, при якому імунна відповідь розвивається відносно власних клітин, тканини і молекул організму [16]. Аутоімунний характер уражень при ревматологічних захворюваннях вважається доведеним, проте, окремий етіологічний фактор захворювань не встановлений [17]. Зрив толерантності до власних антигенів можливий в генетично схильних осіб під впливом так званих тригерів, які можуть бути як екзогенного, так і ендогенного походження (збудники інфекційних захворювань (віруси, бактерії, гриби, паразити), гормональний дисбаланс, стрес, інсоляція, переохолодження, медикаменти, вакцинація тощо) [18, 19]. Проте, з вище

перерахованих тригерів провідну роль в розвитку аутоагресії, як пускових факторів, відіграють лімфотропні віруси, до яких перш за все належать герпесвіруси [20–22]. Дослідники вважають, що аутоімунні процеси при СЗСТ вірогідніше всього асоційовані з персистуючою чи латентною вірусною інфекцією, що викликає поліклональну активацію В-лімфоцитів, супресію лімфоцитарної та інтерфероніндукуючої здатності лімфоцитів, що призводить до порушення елімінації патогенів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити стан лімфоцитарної ланки шляхом проведення фенотипування лімфоцитів та визначення активності активізаційних маркерів у хворих із активованою ВПГ 1/2 інфекцією у поєднанні з СЗСТ та порівняти із групами хворих лише на СЗСТ, хворими лише на активовану ВПГ 1/2 інфекцію та практично здоровими особами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилися 110 пацієнтів: 34 особи з реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу, 40 осіб з системними захворюваннями сполучної тканини (ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією та анкілозуючим спонділоартритом) та 36 осіб з поєднанням реактивованої інфекції спричиненою вірусом простого герпесу та СЗСТ (з відповідними вищезгаданими аутоімунними патологіями). Усі пацієнти знаходилися на амбулаторному або стаціонарному лікуванні у Львівському обласному клінічному діагностичному центрі та у ревматологічному відділенні КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» – клінічних базах кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2016–2019 років.

Група пацієнтів із реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу була сформована із 75 % жінок та 25 % чоловіків (середній вік $18,3 \pm 3,7$). Серед хворих на СЗСТ жіноча частка складала 72,5 %, а чоловіча – 27,5 % (середній вік $23,3 \pm 2,8$). У групі пацієнтів із

СЗСТ та реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу статевий розподіл був схожим – 73,5 % жінок та 26,5 % чоловіків (середній вік $20,4 \pm 3,1$). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз реактивованої інфекції спричиненої вірусом простого герпесу був підтверджений враховуючи типове ураження шкіри і слизових у вигляді герпетичних висипань на шкірі обличчя і/або слизовій оболонці порожнини рота, вуст, носа, статевих органів, сідниць, наявність хоча б одного епізоду реактивації ВПГ 1/2 лабіального та генітального герпесу протягом останнього року підтвердженого виявленням ДНК ВПГ 1/2 типу методом ПЛР хоча б в одному із досліджуваних біологічних середовищ (кров, слина, зішкряб з місця ураження) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням набору реагентів «AmpliSens HSV-typing-FER») та/або підвищеним рівнем IgM та IgG до ВПГ-1/2 типу в сироватці крові (з допомогою імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів «ВекторВПГ-IgM» та «ВекторВПГ-IgG» («Вектор Бест», Росія).

Визначення популяції та субпопуляції лімфоцитів та їх активізаційних маркерів ґрунтувалося на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюорисцентними мітками, з поверхневими антигенами лімфоцитів і наступним аналізом зразків на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», США).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Microsoft Excel, Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані, які ми отримали є свідченням кількісних змін та, відповідно, функцій лімфоцитів периферичної крові у хворих досліджуваних груп. У таблиці 1 наведений порівняльний аналіз особливостей показників лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у пацієнтів із реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією, пацієнтів із СЗСТ, пацієнтів із поєднанням вірусної та аутоімунної патологій у порівнянні із здоровими особами.

Як зазначено у таблиці 1, збільшення кількості Т-лімфоцитів було відзначено у всіх досліджуваних групах: у пацієнтів із

СЗСТ рівень Т-лімфоцитів мав тенденцію до збільшення, проте без ознак вірогідності і становив $71,2 \pm 2,25$ %, при реактивованій ВПГ 1/2 типу інфекції – $72,8 \pm 1,61$ % ($p < 0,05$) та у пацієнтів із СЗСТ на тлі активованої ВПГ 1/2 типу інфекції – $73,5 \pm 2,07$ % ($p < 0,05$) у порівнянні із практично здоровими особами

($68,3 \pm 1,56$ %). Кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів складала $30,7 \pm 2,08$ % у хворих з реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією та $28,4 \pm 1,02$ % у хворих із СЗСТ на тлі ВПГ 1/2 типу інфекції, що було вірогідно вище у порівнянні із здоровими особами ($25,8 \pm 0,8$) у цих двох групах досліджуваних ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Особливості показників лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у хворих досліджуваних груп та здорових осіб

Показники	Здорові особи (n = 20)	СЗСТ (n = 40)	ВПГ 1/2 типу (n = 34)	СЗСТ+ВПГ 1/2 типу (n = 36)	Показники
CD 3+CD45+ T lymphocytes	$68,3 \pm 1,56$	$71,2 \pm 2,25$	$72,8 \pm 1,61^*$	$73,5 \pm 2,07^*$	CD 3+CD45+ T lymphocytes
CD3+CD8+ lymphocytes	$25,8 \pm 0,8$	$26,8 \pm 1,05$	$30,7 \pm 2,08^*$	$28,4 \pm 1,02^*$	CD3+CD8+ lymphocytes
CD3+CD4+ lymphocytes	$42,5 \pm 0,81$	$45,6 \pm 1,04^*$	$43,1 \pm 1,48$	$45,1 \pm 1,01^*$	CD3+CD4+ lymphocytes
CD16+56 lymphocytes	$9,67 \pm 0,98$	$7,16 \pm 0,75^*$	$14,8 \pm 2,11^{*\#}$	$12,7 \pm 1,02^{*\#}$	CD16+56 lymphocytes
CD19+CD45+ lymphocytes	$12,3 \pm 1,03$	$16,2 \pm 1,10^*$	$12,1 \pm 1,18^\#$	$15,2 \pm 1,01^{*\wedge}$	CD19+CD45+ lymphocytes
CD3+HLA+ lymphocytes	$8,58 \pm 0,7$	$7,4 \pm 1,33$	$7,75 \pm 1,36$	$6,8 \pm 0,53^*$	CD3+HLA+ lymphocytes
CD4+, CD25- lymphocytes	$25,2 \pm 1,50$	$28,3 \pm 1,53^*$	$27,6 \pm 1,96$	$30,6 \pm 2,71^*$	CD4+, CD25- lymphocytes
CD8+/28+ lymphocytes	$15,3 \pm 1,22$	$11,6 \pm 1,38^*$	$10,7 \pm 0,92^*$	$10,1 \pm 1,78^*$	CD8+/28+ lymphocytes
CD8+/28- lymphocytes	$9,32 \pm 1,63$	$14,2 \pm 1,8^*$	$13,6 \pm 1,34^*$	$15,7 \pm 2,32^*$	CD8+/28- lymphocytes
CD45+/56+/69+ lymphocytes	$2,16 \pm 0,43$	$2,95 \pm 0,65$	$4,91 \pm 0,71^{*\#}$	$3,86 \pm 0,73^*$	CD45+/56+/69+ lymphocytes
CD45+/56+/69- lymphocytes	$14,3 \pm 1,36$	$13,6 \pm 1,26$	$9,69 \pm 1,51^{*\#}$	$11,8 \pm 0,09^*$	CD45+/56+/69- lymphocytes

Примітка: * - показник вірогідності між пацієнтами досліджуваних груп та здоровими особами ($p \leq 0,05$)

№ - показник вірогідності поміж групами хворих на СЗСТ з іншими групами ($P \leq 0,05$);

∧ - показник вірогідності поміж групами хворих на активовану ВПГ 1/2 типу та іншими групами) ($p \leq 0,05$)

Субпопуляція Т-хелперів характеризувалась збільшенням їх кількості у всіх групах досліджуваних, але в порівнянні із практично здоровими особами ($42,5 \pm 0,81$ %) ця різниця була вірогідною лише у групах осіб із СЗСТ у поєднанні із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією ($45,1 \pm 1,01$ %, $p < 0,05$), пацієнтів із СЗСТ ($45,6 \pm 1,04$ %, $p < 0,05$), на відміну від пацієнтів із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією ($43,1 \pm 1,48$ %, $p > 0,05$).

Кількість натуральних кілерних у групі пацієнтів із реактивованою ВПГ 1/2 інфекцією та у пацієнтів із СЗСТ+ВПГ 1/2 типу вірогідно відрізнялася як від здорових осіб ($9,67 \pm 0,98$ %), так і від хворих із СЗСТ і становила $14,8 \pm 2,11$ % та $12,7 \pm 1,02$ % відповідно ($p < 0,05$). Щодо рівня натуральних кілерних клітин у осіб із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією, то нами було відзначено вірогідне зменшення їх кількості в порівнянні із здоровими особами ($7,16 \pm 0,75$ та $9,67 \pm 0,98$ відповідно,

$p < 0,05$), та іншими групами досліджуваних.

Спостерігалось достовірне зростання популяції В-лімфоцитів у пацієнтів із аутоімунною патологією – $16,2 \pm 1,10$ % та у випадку поєднання аутоімунної патології та герпесвірусної інфекції – $15,2 \pm 1,01$ % ($p < 0,05$). Варто відзначити, що у пацієнтів із ВПГ-1/2 типу кількість В-лімфоцитів практично не відрізнялася від здорових осіб – $12,1 \pm 1,18$ % та $12,3 \pm 1,22$ % відповідно, проте була вірогідно нижчою ніж у пацієнтів із СЗСТ без та у поєднанні з інфекцією ВПГ-1/2 типу ($p < 0,05$).

Активовані Т-лімфоцити становили у хворих на СЗСТ $7,4 \pm 1,33$ %, у групі хворих із реактивованою ВПГ-1/2 інфекцією – $7,75 \pm 1,36$ %, що не несло ознак вірогідності порівнюючи з здоровими особами, та у осіб із СЗСТ та супутньою ВПГ-1/2 інфекцією – $6,8 \pm 0,53$ %, що було вірогідно нижчим порівняно із здоровими особами ($8,58 \pm 0,70$ %). Щодо кількісного складу регуляторних Т-лімфоцитів, то вірогідне підвищення даного пулу клітин у порівнянні із здоровими особами ($7,63 \pm 0,71$ %) було відмічено у групі СЗСТ+ВПГ-1/2 типу – $11,2 \pm 0,84$ % ($p < 0,05$), у групі пацієнтів із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією мала місце тенденція до зростання даного пулу клітин. У пацієнтів із СЗСТ нами було виявлено зниження CD4+CD25+ лімфоцитів – $5,76 \pm 0,58$, що вірогідно відрізнялося від здорових осіб ($p < 0,05$).

Результати наших досліджень показали, що у хворих усіх досліджуваних груп відносна кількість Т-лімфоцитів з фенотипом CD8+CD28+ виявилась вірогідно меншою порівняно із здоровими особами ($15,3 \pm 1,22$ %) і становила $11,6 \pm 1,38$ % при СЗСТ, $10,7 \pm 0,92$ % при активованій ВПГ-1/2 типу інфекції та $10,1 \pm 1,78$ % у випадку поєднання цих патологій. Число CD8+CD28- Т-лімфоцитів було в 1,5 рази більшим ($14,2 \pm 1,8$ %, $p > 0,05$) у хворих з СЗСТ та у 1,7 рази більшим у хворих з СЗСТ на тлі ВПГ-1/2 типу інфекції ($15,7 \pm 2,32$ %) порівняно із здоровими особами ($9,32 \pm 1,63$ %, $p < 0,05$).

Кількість кілерних клітин CD56+CD69+ з експресованими ранніми

активізаційними антигенами була вірогідно вищою у хворих з ВПГ-1/2 типу інфекцією ($4,91 \pm 0,71$ %, $p < 0,05$) порівняно із здоровими особами ($2,16 \pm 0,43$ %) та із хворими на СЗСТ ($2,95 \pm 0,65$ %, $p < 0,05$). Ознаки вірогідного підвищення рівня даного пулу клітин також були притаманними хворим із СЗСТ+ВПГ-1/2 типу інфекцією порівнюючи з здоровими особами $3,86 \pm 1,73$ %, ($p < 0,05$). При аналізі числа CD56+CD69–клітин було виявлено їх зниження у всіх групах досліджуваних хворих, проте вірогідним воно було у групах хворих з ВПГ-1/2 типу $9,69 \pm 1,51$ % ($p < 0,05$) та у хворих з СЗСТ на тлі ВПГ-1/2 типу інфекції – $11,8 \pm 1,09$ % ($p < 0,05$). У пацієнтів із СЗСТ ми спостерігали тенденцію до зниження рівня CD56+CD69– клітин – $13,6 \pm 1,26$ %, хоча їх кількість була вірогідно вищою ніж у осіб з ВПГ-1/2 типу ($p < 0,05$).

Достовірне зростання кількості Т-хелперів у хворих на СЗСТ може свідчити про стимуляцію імунної системи, зумовленої впливом аутоантигенів і служити підтвердженням гіперреактивних синдромів, що характерні для аутоімунних захворювань. Так як CD8-клітини являються Т-цитотоксичними лімфоцитами і виконують важливу роль в елімінації з організму чужерідних клітин, в тому числі вірусінфікованих, зростання вмісту CD8-лімфоцитів в периферичній крові хворих із реактивованою інфекцією зумовленою ВПГ-1/2 типів та у групі ВПГ-1/2+СЗСТ відображає загальну стимуляцію цієї клітинної популяції вірусом і являється важливою ланкою в патогенезі розвитку інфекції зумовленою ВПГ-1/2 типів.

Зростання кількості NK-клітин у хворих із інфекцією спричиненою ВПГ-1/2 типів та у пацієнтів групи СЗСТ+ВПГ-1/2 типу зумовлене їх участю в ранній фазі імунної відповіді на вірусну інфекцію. А зниження кількості NK-клітин, яке було відмічено у пацієнтів із СЗСТ, може бути ознакою імунорегуляторної ролі даних клітин в патогенезі цих захворювань. При цьому розвиваються порушення як цитотоксичної, так і імунорегуляторної функції NK-лімфоцитів. Ступінь зниження цитотоксичної активності NK-клітин у разі

СЗСТ (наприклад, СЧВ) зростає зі збільшенням активності захворювання. Наші результати є схожими із колегами, які встановили, що зниження кількості і функціональної активності НК-клітин корелює з періодами активності системного червоного вовчаку і системної склеродермії.

Активация гуморальної ланки імунної системи, що проявилася збільшенням кількості В-лімфоцитів у групі пацієнтів із СЗСТ та СЗСТ+ ВПГ-1/2 типу зумовлена їх поліклональною активацією та продукцією антитіл, що реагують із широким спектром аутоантигенів та зумовлюють полісистемний спектр патологічних уражень, які характерні для аутоімунних захворювань.

Функція лімфоцитів із фенотипом CD4+CD25+ направлена на пригнічення запалення та аутоімунних реакцій і визначається генетичними факторами, зокрема, фактором транскрипції FoxP3, який грає ключову роль в розвитку їх функцій. У пацієнтів із СЗСТ на фоні високої активності запального процесу спостерігалось достовірне зниження клітин із вищезгаданим фенотипом, що демонструвало функціональну неповноцінність в роботі CD4+CD25+, що може служити прогностичним тестом для оцінки передбаченого загострення. А достовірне зростання CD4+CD25+, що спостерігалось у групі хворих із реактивованою інфекцією вірусу герпесу 1/2 типів обмежує силу імунної відповіді ефекторних Т-лімфоцитів, що не дозволяє їм здійснювати контроль над вірусом.

CD28 – мембранний білок, експресований на тимоцитах, на всіх CD4+-лімфоцитів (Т-хелперах) і на 50 % лімфоцитах CD8+-лімфоцитів (Т-цитотоксичних), активованих В-лімфоцитах і являє собою основну молекулу коstimуляції для Т-клітинної активації. Під час активації деякі Т-лімфоцити втрачають CD28, що може слугувати

прогностичним показником для активації вірусних інфекцій. Достовірне зниження кількості CD8+CD28+-клітин у групах пацієнтів із СЗСТ та СЗСТ+ВПГ-1/2 типів є ознакою порушення формування ефективного клітинного імунітету, а підвищення рівня CD8+28- клітин вказує на посилення супресії як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи, формування неадекватного противірусного захисту за Т-клітинним типом та ризик формування аутоімунних реакцій у пацієнтів персистоючою інфекцією.

CD69 належить до суперсімейства С-лектинів. Ця функціональна тригерна молекула на активованих НК-клітинах є одним із найбільш ранніх експресованих маркерів активації клітинної поверхні. Вона здатна індукувати цитотоксичність та стимулювати продукцію цитокінів. Таким чином, у хворих з рецидивуючою ВПГ-1/2-інфекцією встановлено активацію цитотоксичності за рахунок збільшення кількості CD56+CD69+-клітин на тлі зменшення кількості натуральних кілерних CD56+клітин.

ВИСНОВКИ

Дефекти в роботі гуморальної і клітинної ланок імунної системи у пацієнтів із СЗСТ можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів, а пожиттєва персистенція ВПГ-1/2 типів в клітинах імунної системи може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунодефіцитних станів.

Таким чином, питання яке неодноразово було обговореним вже протягом більше десятиріч, все ж залишається відкритим до теперішнього часу – являються герпесвіруси пасивними свідками аутоімунних порушень чи, навпаки, антигенними стимуляторами імунного захисту організму людини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hammer M. M., Gosangi B., Hatabu H. Human Herpesvirus Alpha Subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) Viral Pneumonias: CT Findings. *J Thorac Imaging*. 2018; 33 (6): 384–389. doi: 10.1097/RTI.0000000000000364
2. Dilnessa T., Zeleke H. Cell Culture, Cytopathic Effect and Immunofluorescence Diagnosis of Viral Infection. *Journal of Microbiology and Modern Techniques*. Volume 2. Issue 1: 1–8.

3. Дьяченко П. А., Дьяченко А. Г. Иммуный ответ на HSV-инфекцию и причины персистенции вируса. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011; № 5: 26–28.
4. Карсонова А. В., Шульженко А. Е., Караулов А. В. Функциональные типы ответа NK-клеток на действие интерферона альфа у пациентов с часто рецидивирующим простым герпесом. Цитокины и воспаление. 2013; Т. 12, № 1/2: 52–56.
5. Tognarelli E. I., Palomino T. F., Corrales N. et al. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 127. doi: 10.3389/fcimb.2019.00127
6. Suazo P. A., Ibañez F. J., Retamal-Díaz A. R., Paz-Fiblas M. V. et al. Evasion of Early Antiviral Responses by Herpes Simplex Viruses. *Mediators Inflamm*. 2015: 593757. doi: 10.1155/2015/593757
7. Melanie A. Ruffner, Kathleen E. Sullivan, Sarah E. Henrickson Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies *Frontiers Immunology* 2017; Vol. 8: 665. doi: 10.3389/fimmu.2017.00665
8. Chad J. Cooper, Sarmad Said, Mohamed Teleb, Paola Rosa, and S. Claudia Didia An Immunocompetent Patient with a Vesicular Rash and Neurological Symptomatology Hindawi Publishing Corporation. Case report In *Medicine* Volume 2013. Article ID 168943. doi.org/10.1155/2013/168943
9. Weed D. J., Nicola A. V. Herpes simplex virus Membrane Fusion. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017; 223: 29–47. doi: 10.1007/978-3-319-53168-7_2
10. Kennedy Peter G. E., Rovnak J., Badani H., Cohrs R. J. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol*. 2015; 96 (Pt7): 1581–1602. doi: 10.1099/vir.0.000128
11. Vasantachart J. M. , Mentern A. Recurrent lumbosacral herpes simplex virus infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jan; 29 (1): 48–49.
12. Agelidis A. M., Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol*. 2015; 10 (10): 1145–1154. doi: 10.2217/fvl.15.85
13. Jenks J. A., Goodwin M. L., Permar S. R. The Roles of Host and Viral Antibody Fc Receptors in Herpes Simplex Virus (HSV) and Human Cytomegalovirus (HCMV) Infections and Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2019; Volume 10. Article 2110: 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2019.02110
14. Katzene S.I., Leib D.A. Herpes Simplex Virus and Interferon Signaling Induce Novel Autophagic Clusters in Sensory Neurons. *Journal of Virology*. 2016; Volume 90. Number 9: 4706–4719. doi: 10.1128/JVI.02908-15
15. Takeuchi O., Akira S. Innate Immunity to Virus Infection. *Immunol Rev*. 2009; 227 (1): 75–86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x
16. Варламова Т. В., Доршакова Н. В., Карапетян Т. А. Вирусы как кофакторы процесса нарушений аутоиммунной толерантности. *ученые записки петрозаводского государственного университета*. 2016; № 8 (161): 14–19.
17. Чопяк В. В. Лекції з клінічної імунології та алергології для практичних лікарів. 2018. С. 622.
18. Toussiroit E., Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22 (5): 883–96. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.007.
19. Ramos-Casals M., Cuadrado M. J., Alba P., Sanna G. Et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov; 87 (6): 311–8. doi: 10.1097/MD.0b013e31818ec711.
20. Su, C.; Zhan, G.; Zheng, C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update recruitment of the downstream adaptor TBK1. *Viol. J*. 2016; 13, 38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5
21. David M. Koelle, Peter Norberg, Matthew P. Fitzgibbon, Ronnie M. Russell et al. Worldwide circulation of HSV-2 × HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep*. 2017; 7: 44084. doi: 10.1038/srep44084
22. Ibañez F. J., Farías M. A., Gonzalez-Troncoso M. P. et al. Experimental Dissection of the Lytic Replication Cycles of Herpes Simplex Viruses *in vitro*. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2406. doi: 10.3389/fmicb.2018.02406

REFERENCES

1. Hammer MM, Gosangi B, Hatabu H. Human Herpesvirus Alpha Subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) Viral Pneumonias: CT Findings. *J Thorac Imaging*. 2018; 33 (6): 384–389. doi: 10.1097/RTI.0000000000000364
2. Dilnessa T, Zeleke H. Cell Culture, Cytopathic Effect and Immunofluorescence Diagnosis of Viral Infection. *Journal of Microbiology and Modern Techniques*. Volume 2. Issue 1: 1–8.
3. Dyachenko PA, Dyachenko AG. Immune response to HSV infection and causes of persistence of the virus. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2011; № 5: 26–28 . [in Russian]

4. Karsonova AV, Shulzhenko AE, Karaulov AV. Functional types of response of NK cells to the action of interferon alpha in patients with frequent recurrent herpes simplex. *Cytokines and inflammation*. 2013; T. 12, № 1/2: 52–56. [in Russian]
5. Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N. et al. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 127. doi: 10.3389/fcimb.2019.00127
6. Suazo PA, Ibañez FJ, Retamal-Díaz AR, Paz-Fiblas M.V. et al. Evasion of Early Antiviral Responses by Herpes Simplex Viruses. *Mediators Inflamm*. 2015: 593757. doi: 10.1155/2015/593757
7. Melanie A. Ruffner, Kathleen E. Sullivan, Sarah E. Henrickson Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies *Frontiers Immunology* 2017; Vol. 8:665. doi: 10.3389/fimmu.2017.00665
8. Chad J. Cooper, Sarmad Said, Mohamed Teleb, Paola Rosa, and S. Claudia Didia An Immunocompetent Patient with a Vesicular Rash and Neurological Symptomatology Hindawi Publishing Corporation. Case report *In Medicine* Volume 2013. Article ID 168943. doi.org/10.1155/2013/168943
9. Weed DJ, Nicola AV Herpes simplex virus Membrane Fusion. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017; 223: 29–47. doi: 10.1007/978-3-319-53168-7_2
10. Kennedy Peter GE, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol*. 2015; 96 (Pt 7): 1581–1602. doi: 10.1099/vir.0.000128
11. Vasantachart JM, Mentern A. Recurrent lumbosacral herpes simplex virus infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jan; 29 (1): 48–49.
12. Agelidis AM, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol*. 2015; 10 (10): 1145–1154. doi: 10.2217/fvl.15.85
13. Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The Roles of Host and Viral Antibody Fc Receptors in Herpes Simplex Virus (HSV) and Human Cytomegalovirus (HCMV) Infections and Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2019; Volume 10. Article 2110: 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2019.02110
14. Katzene SL, Leib DA. Herpes Simplex Virus and Interferon Signaling Induce Novel Autophagic Clusters in Sensory Neurons. *Journal of Virology*. 2016; Volume 90. Number 9: 4706–4719. doi: 10.1128/JVI.02908-15
15. Takeuchi O, Akira S. Innate Immunity to Virus Infection. *Immunol Rev*. 2009; 227 (1): 75–86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x
16. Varlamova TV, Dorshakova NV, Karapetyan TA. Viruses as a cofactors in the process of disorders of autoimmune tolerance. *Scientific notes of Petrozavodsk State University*. 2016; № 8 (161): 14–19. [in Russian]
17. Chopyak VV. Lectures on clinical immunology and allergology for general practitioners. 2018. P. 622. [in Ukrainian].
18. Toussiroit E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22 (5): 883–96. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.007.
19. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ., Alba P, Sanna G. Et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov; 87 (6): 311–8. doi: 10.1097/MD.0b013e31818ec711.
20. Su C, Zhan G., Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update recruitment of the downstream adaptor TBK1. *Virol. J*. 2016; 13, 38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5
21. David M. Koelle, Peter Norberg, Matthew P. Fitzgibbon, Ronnie M. Russell et al. Worldwide circulation of HSV-2 × HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep*. 2017; 7: 44084. doi: 10.1038/srep44084
22. Ibañez FJ, Fariás MA, Gonzalez-Troncoso M P et al. Experimental Dissection of the Lytic Replication Cycles of Herpes Simplex Viruses *in vitro*. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2406. doi: 10.3389/fmicb.2018.02406

PECULIARITIES OF PHENOTYPIC DISTRIBUTION OF LYMPHOCYTES AND THEIR ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH INFECTION-BASED INFLAMMATORY

Horbal N. M., Chopyak V. V., Synenky O. V., Hayduchok I. H.

Introduction. Herpes simplex virus has the ability to persist during all the life in the nervous ganglia and cells of the immune system with periodic reactivation and the development of a wide range of clinical manifestations. Clinical manifestations depend on the immune status of the host- from typical vesicular rashes on the red border of the lips, to the development of serious neurological complications, sometimes fatal (usually in immunocompromised people). Immunocompromised patients include patients with congenital immunodeficiencies, HIV infection, iatrogenic immunosuppression after transplantation, as well as patients with systemic connective tissue diseases who receive long-term immunosuppressive therapy. On the other

hand, herpesviruses are triggers, under the influence of which there may be a failure of self-tolerance in genetically predisposed individuals. Thus, there is a kind of «vicious circle», when herpes becomes recurrent in people with the existing immunodeficiency, and then the virus itself maintains this condition by persistence and replication in the nerve ganglia and immunocytes.

Aim. Assessment of lymphocyte status by lymphocyte phenotyping and determination of activation markers activity in patients with activated HSV 1/2 infection in combination with Connective Tissue Disease (CTD) and compare with groups of patients with CTD only, patients with only activated HSV 1/2 infection and practically healthy individuals.

Materials and methods. We monitored 110 patients: 34 individuals with reactive herpes simplex virus infection, 40 individuals with systemic connective tissue disease, and 36 individuals with a combination of reactive herpes simplex virus infection and CTD.

Conclusions. Defects in the humoral and cellular parts of the immune system in patients with CTD can provoke inadequate immune protection against pathogenic microorganisms, and lifelong persistence of HSV type 1/2 in immune system cells can lead to death or decreased functional activity of immune system cells and secondary immunodeficiency.

KEY WORDS: herpes simplex virus, systemic connective tissue diseases, lymphocyte pool

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Horbal Natalya, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69-b, Pekarska street, Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: n.horbal@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-1539>

Chopyak Valentyna, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69-b, Pekarska street, Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: chopyakv@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Sylenky Omelyan, PhD, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Head of the Rheumatology Department of the Lviv Regional Clinical Hospital, 7, Chernihivska Street, Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: sylenky@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Gayduchok Ihor, PhD, Associate Professor, General Director of Lviv Medical Institute, 76, Polishchuka street, Lviv, Ukraine, 79018, e-mail: Ihor.Hayduchok@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6179>

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ АКТИВИЗАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА И СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький Е. В., Гайдучок И. Г.

Вступление. Вирус простого герпеса обладает способностью к пожизненной персистенции в нервных ганглиях и клетках иммунной системы с периодической реактивацией и развитием широкого спектра клинических проявлений. Клинические проявления, которые зависят от состояния иммунной системы хозяина, могут быть чрезвычайно различными – от типичных везикулярных высыпаний на красной кайме губ, до развития серьезных неврологических осложнений, иногда с летальным исходом (обычно у иммунокомпроментированных лиц). К лицам, которых считают иммунокомпроментированными, относят больных с врожденными иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией, ятрогенной иммуносупрессией после трансплантации, а также пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, которые вынуждены длительно получать иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, герпесвирусы относят к триггерам, под влиянием которых может происходить срыв селф-толерантности у генетически предрасположенных лиц. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг», когда на фоне существующего иммунодефицита течение герпесвирусной инфекции приобретает рецидивирующий характер, а затем вирус сам по себе поддерживает это состояние путем персистенции и репликации в нервных ганглиях и иммуноцитах.

Цель. Оценить и сравнить состояние лимфоцитарного звена путем проведения фенотипирования лимфоцитов и определения активности активизационных маркеров среди больных с СЗСТ и активированной ВПГ-1/2 инфекцией, пациентов с СЗСТ, больными с активированной ВПГ-1/2 инфекцией и практически здоровыми лицами.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 110 пациентов: 34 человека с реактивированной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, 40 человек с системными заболеваниями соединительной ткани и 36 человек с сочетанием реактивированной инфекции вызванной вирусом простого герпеса и СЗСТ.

Выводы. Дефекты в работе гуморального и клеточного звеньев иммунной системы у пациентов с СЗСТ могут провоцировать неадекватность иммунной защиты от патогенных микроорганизмов, а пожизненная персистенция ВПГ-1/2 типа в клетках иммунной системы может приводить к гибели или снижению функциональной активности клеток иммунной системы и возникновению вторичных иммунодефицитных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус простого герпеса, системные заболевания соединительной ткани, лимфоцитарный пул

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Горбаль Наталья Мироновна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69-б, Львов, Украина, 79010, e-mail: n.horbal@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-1539>

Чопяк Валентина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69-б, Львов, Украина, 79010, e-mail: choryakv@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Синенький Емельян Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, заведующий ревматологическим отделением КНС ЛОР «ЛОКБ», ул. Черниговская, 7, Львов, Украина, 79010, e-mail: synenkyu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Гайдучок Игорь Григорьевич, к.м.н., доцент, генеральный директор ООО «Львовский медицинский институт», ул. Полищука, 76, Львов, Украина, 79018, e-mail: Ihor.Hayduchok@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6179>