



**У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович,  
С. І. Гута**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків)

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – аутоімунне захворювання, яке спричиняє дія багатьох поліклональних аутоантител [4, 82]. Частота захворювання становить 6–35 нових випадків на 100 000 населення за рік, зазвичай переважає у жінок репродуктивного віку (90,0 % випадків) [82, 37, 97], часто призводить до інвалідизації та втричі частіше, ніж у загальній популяції, до смерті [14, 59].

Етіологія і патогенез СЧВ залишаються досі недостатньо зрозумілі [55, 63, 95]. Досліджується роль генетичних чинників, ультрафіолетового випромінювання, деяких лікарських засобів (ЛЗ) і хімічних речовин, а також впливу куріння, вакцинації та інших чинників навколишнього середовища, зокрема, різноманітних інфекційних агентів у виникненні та загостренні СЧВ [7, 37, 38, 74, 89, 95, 117].

За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), значна частина населення інфікована одним або кількома сероваріантами герпесвірусів [13]. У хворих на СЧВ інфікованість цитомегаловірусом (ЦМВ) становить понад 90,0 % [33, 83], вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр (ЕБВ) близько 99,5 % [39, 54]. Тому сьогодні увага дослідників прикута, й не безпідставно, до з'ясування їх ролі у виникненні, патогенезі, здатності впливати на клінічно-лабораторні ознаки, перебіг і наслідки захворювання.

**Мета дослідження.** Зробити огляд сучасної літератури стосовно ролі герпесвірусів у хворих на системний червоний вовчак та описати клінічні випадки інфікованих пацієнтів із власної практики.

**Матеріали й методи дослідження.** Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно ролі герпесвірусів у хворих на СЧВ. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами: «герпесвіруси», «системний червоний вовчак», «вірус простого герпесу»,

«вірус вітряної віспи», «цитомегаловірус», «Епштейна – Барр вірус», «вірус герпесу 6-го типу», «вірус герпесу 7-го типу», «вірус герпесу 8-го типу» (англ. herpesviruses, systemic lupus erythematosus, herpes simplex, herpes zoster, cytomegalovirus, Epstein - Barr virus, herpesvirus type 6, herpesvirus type 7, herpesvirus type 8). Усього проаналізовано 118 джерел англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлена роль герпесвірусів у хворих на СЧВ. Критеріями виключення були публікації іншими іноземними мовами, дослідження на тваринах.

**Результати дослідження та описи клінічних випадків.**

**Огляд літератури.** Як відомо, герпесвірусні інфекції належать до найбільш поширених у людини [6, 11]. За спектром клінічних проявів захворювання, спричинених цими вірусами, не поступаються жодному іншому захворюванню і стійко утримують друге місце в структурі летальності від інфекційних хвороб, що й визначає не лише медичне, а й соціальне їх значення [11]. Герпесвіруси можуть ушкоджувати практично всі органи та системи в організмі людини. Розрізняють гостру (первинна інфекція) та хронічну форми герпесвірусних інфекцій, яка своєю чергою, поділяється на латентну (наявність вірусного геному в тканинах організму без утворення елементів вірусу), персистивну (в інфікованій клітині відбуваються звичайні процеси обміну та одночасно підтримується відтворення збудника), і реактивацію вірусу (реплікація вірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та інтенсивне утворення нових віріонів після латентної чи персистивної форм) [10, 62]. До групи герпесвірусів належать близько 100 представників, із яких лише вісім є патогенними для людини [6, 11, 13]. Виокремлюють три підродини:  $\alpha$ -герпесвіруси (вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го та 2-го типу, вірус вітряної віспи (ВВВ)),  $\beta$ -герпесвіруси (ЦМВ, або вірус герпесу 5-го типу, вірус герпесу 6-го типу, вірус герпесу 7-го типу), гамма-герпесвіруси (лімфотропні – ЕБВ та вірус герпесу 8-го типу) [13, 62].

Інфікованість герпесвірусами становить близько 90,0 % населення і не має тенденції до зниження [5, 6]. Роль герпесвірусів у виникненні хвороб людини почали вивчати у першій чверті нашого століття. У 1912 р. W. Grutter уперше знайшов вірусні вклучення у рідині герпесних везикул, таким чином довівши герпесвірусну природу кератиту [2, 12]. У 1920 р. отримано першу культуру ВПГ *in vitro*. Відтоді відкрито вісім антигенних серотипів вірусу герпесу та доведено їх роль у етіології понад 40 хвороб людини [12].

**ВПГ** – один із ДНК-вмісних представників родини герпесвірусів. Розрізняють два серотипи: ВПГ 1-го типу та ВПГ 2-го типу. Передавання вірусу можливе як від особи з активними виразковими пошкодженнями шкіри, так і від особи без клінічних проявів інфекції, яка поширює віруси зі слизових оболонок. Інкубаційний період становить від 1 до 26 днів. Після того як вірус потрапляє на слизові оболонки чи пошкоджену шкіру, він проникає в клітини епідермісу та дерми, ініціюючи в них вірусну реплікацію, яка зазвичай перебігає субклінічно. Далі вірус потрапляє у чутливі чи автономні нервові закінчення, поширюється у нейрональних клітинах, а згодом і в автономних нервових гангліях. Для ВПГ 1-го типу найчастіше характерне ураження ганглія трійчастого нерва, а також поширення на верхній і нижній шийні ганглії. ВПГ 2-го типу найчастіше уражає ганглії крижового нерва ( $S_2-S_5$ ). Інфекція може виникати неодноразово впродовж року. Відомо також, що обидва серотипи вірусу можуть спричинити орально-фаціальну та генітальну інфекції, проте ВПГ 1-го типу частіше викликає орально-фаціальну форму, а ВПГ 2-го типу – генітальну. Найчастіші клінічні прояви оро-фаціальної форми інфекції – гарячка, міалгія, неможливість їсти через утворення виразок, шийна лімфаденопатія, гінгівостоматит, фарингіт, виразкування губ, герпесна екзема. Генітальна форма виявляється лихоманкою, болем голови, міалгією, загальною слабкістю, дизуричними проявами, паховою лімфаденопатією, везикуло-пустульозними висипаннями чи виразкуванням геніталій [12, 62]. Можуть також виникати інші варіанти інфекції, а саме: герпесний панарицій (ускладнення оро-фаціальної чи генітальної форм герпетичної інфекції через інокуляцію вірусу крізь пошкоджену шкіру, що супроводжується припуханням, почервонінням, болючими везикулярними чи пустульозними ураженнями, лімфаденопатією); герпесний кератит; герпесний енцефаліт [5, 118] (гостра лихоманка, фокальні неврологічні симптоми), герпесний менінгіт [5]; вісцеральні ураження, зокрема, езофагіт, пневмоніт [114, 88], інтерстиціальна пневмонія; моноартикулярний артрит, ідіопатична тромбоцитопенія тощо [62].

**ВВВ** спричинює дві клінічні форми захворювання: вітряна віспа та оперізувальний герпес. Вітряна віспа – висококонтагіозне захворювання, зазвичай виникає у дитинстві (близько 50,0 % випадків трапляється у віці 5–9 років) і супроводжується екзантемним везикулярним висипом на шкірі, рідше – на слизових оболонках

глотки та піхви [62]. Можливі ускладнення: вторинна бактерійна суперінфекція, постгерпетична невралгія, асептичний менінгіт, енцефаліт, синдром Ж. Гієна – Ж. А. Барре, пневмонія [23, 25, 50, 62].

Оперізувальний герпес є симптоматичною реактивацією ВВВ, часто набутої в дитинстві інфекції [26, 62, 70]. Вірус перебуває в латентній стадії у спінальних гангліях тривалий час; понад 90,0 % дорослого населення старше 60 років мають серологічні ознаки попереднього інфікування ВВВ. Контроль латентного вірусу в гангліях забезпечують гуморальні та клітинні механізми; його реактивації передують зміна балансу системи імунітету [16].

Оперізувальний герпес виявляється шкірним везикулярним висипом за ходом нервів, що часто супроводжується вираженим болем [30, 62, 70]. Основні ускладнення оперізувального герпесу – вісцеральна дисемінація з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), гострий нефрит, герпетична невралгія, а також нерідко ураження легенів і печінки [62, 114]. Найбільш вагомі чинники ризику для оперізувального герпесу – вік пацієнта, використання імунодепресантів [30, 102].

**ЦМВ** належить до  $\beta$ -вірусів родини герпесвірусів [36]. Вірус може інфікувати епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти, мононуклеарні клітини периферійної крові, а також нервові клітини [29, 96]. Поширеність ЦМВ інфекції становить, за різною інформацією, 30,0–100,0 % [18, 29, 36, 40, 100], він уражає головним чином пацієнтів із ослабленим імунітетом [36, 43]. ЦМВ виявляють у слині, грудному молоці, фекаліях, сечі [24, 62].

Вірус може передаватися також статевим шляхом, під час переливання крові (0,14–10,0 %). Первинне інфікування ЦМВ призводить до значної Т-лімфоцитарної відповіді й може супроводжуватися синдромом мононуклеозу, що подібний до мононуклеозу в разі ЕБВ-інфекції. Поліклональна активація В-клітин ЦМВ призводить до виникнення ревматоїдного фактора та інших антитіл у разі мононуклеозу [62]. Можливі різноманітні клінічні прояви ЦМВ інфекції: лихоманка, загальне нездужання, біль голови, пневмонія й альвеолярні кровотечі, виразкування шкіри, протеїнурія і ниркова недостатність, тромбоцитопенія, панцитопенія, гепатит, васкуліт, ретиніт, енцефаліт [62]. У дослідженні В. І. Мороз описано погіршення слуху у пацієнтів із ЦМВ-інфекцією [13].

**Вірус герпесу 6-го типу** вперше виділено в 1986 р. з лейкоцитів периферійної крові осіб із різними лімфопроліферативними захворюваннями [62]. Первинне інфікування зазвичай відбувається у дитячому віці (до 2-3 років). У країнах Європи антитіла до вірусу виявляють у майже 90,0 % осіб [15]. Персистування після первинного інфікування відбувається у крові, сечі та інших фізіологічних секретарях із подальшим формуванням нестерильного пожиттєвого імунітету [9, 11].

Вірус передається через слину та, ймовірно, секретів статевих органів [9, 62]. У немовлят і дітей інфікування може виявлятися висипанням, гарячкою, діареєю,

рідше – судомами [11]. В осіб старше 16 років вірус у деяких випадках може бути причиною синдрому мононуклеозу, гарячки, енцефаліту, пневмоніту, синцитіального гігантоклітинного гепатиту, синдрому хронічної втоми (міалгічний енцефаломієліт), гістіоцитарного некрозного лімфаденіту [6, 11, 15, 62].

**Вірус герпесу 7-го типу** виділений у 1990 р. з Т-лімфоцитів [62]. Більша частина населення (близько 75,0 %) інфікується вірусом у дитячому віці [11]. Найбільше концентрація вірусу виявляється у слині, рідше – у грудному молоці. Вірусемія може бути проявом первинного інфікування чи реактивації інфекції [62]. Цей вірус може бути ко-фактором у виникненні герпесу 6-го типу асоційованих патологічних станів, а також інших імунодефіцитів [9, 11].

Можливими клінічними проявами інфекції є лихоманка чи судоми, менінгоенцефаліт, симптоми порушення дихальної чи шлункової систем, синдром хронічної втоми [9, 11, 62].

**ЕБВ**, також відомий як вірус людини герпесу 4-го типу (ЛВГ4 – HHV4), складається з лінійного двоспірального дезоксирибонуклеїнового (ДНК) геному в корпусі ікосаедричного капсиду [38, 62]. ЕБВ є поширеним інфекційним агентом, латентна інфікованість становить близько 90,0–95,0 % населення земної кулі [3, 62, 108]. Вірус передається через слину й розмножується спочатку на поверхні слизової оболонки в епітеліальних клітинах ротоглотки і носоглотки [3, 38]. Далі вірус проникає в прилегли тканини, а також інфікує В-клітини [47, 76]. Центральне місце в розумінні біології захворювання ЕБВ належить здатності вірусу до переходу з активного літичного циклу в латентний стан, із якого вірус реактивує [3, 38, 107]. Первинна інфекція ЕБВ у дитинстві часто є мало- чи асимптомною, але інфекція в підлітковому віці спричинює інфекційний мононуклеоз (ІМ) в 30,0–70,0 % випадків, де вірус заражає до 20,0 % В-клітин організму [38, 64, 106]. Інкубаційний період становить близько 4–6 тижнів. Вірус поширюється через контакт зі слиною інфікованих осіб (90,0 % випадків інфікування), рідше – через переливання крові чи трансплантацію кісткового мозку [62].

Найбільш поширеними симптомами і клінічними маніфестаціями ІМ є висип на шкірі, біль у горлі, піднебінна екзантема, артралгії, ураження нирок, анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, атиповий лімфоцитоз; фарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, порушення функції печінки (понад 90,0 % випадків), втома, біль у м'язах, лихоманка, втрата апетиту, біль голови і загальна слабкість [3, 8, 62, 65]. Крім цього, можливе ураження ЦНС, в тому числі із виникненням енцефаліту або менінгіту, виявлено також зв'язок із деякими пухлинами [1, 6, 8, 62].

**Герпесвірус 8-го типу** – вперше виділений у 1994–1995 рр. із тканини саркоми М. Капоші та інших лімфом осіб із синдромом набутого імунодефіциту людини (СНІД). Вірус уражає В-лімфоцити, макрофаги, андотеліальні та епітеліальні клітини і виявляється у пацієнтів із лімфомами, саркомою М. Капоші у разі інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ),

лімфопроліферативних захворювань В-клітинної ланки імунної системи. Передається через слину, статеві контакти, пересадку органів [6, 9, 86]. Можливими клінічними проявами є саркома М. Капоші, лихоманка, спленомегалія, енцефаліт, фарингіт, лімфоїдна гіперплазія, панцитопенія [6, 9, 62].

В останні десятиліття зусилля дослідників зосереджені на з'ясуванні ролі вірусної інфекції у хворих на СЧВ, тобто створення так званої вірусної гіпотези [80, 81], у якій намагаються дати відповіді на принципово важливі клінічні питання [17, 44, 85, 115].

Деякі автори стверджують, що вірусні інфекції можуть провокувати виникнення захворювання у генетично схильних осіб [82, 94, 109, 116].

М. Ramos-Casals та його колеги [80] висловили припущення, що віруси можуть відігравати патогенетичну роль у виникненні СЧВ, бути тригерним чинником чи сприяти загостренню захворювання.

Взаємозв'язок між зміненою імунною функцією та інфекцією у випадку СЧВ надзвичайно складний, оскільки інфекційні агенти можуть взаємодіяти з імунною системою декількома способами, та й власне імунна система працює як складний механізм [16].

На думку багатьох дослідників, важливу роль може відігравати молекулярна мімікрія, тобто подібність антигенів вірусів із антигенами на поверхні власних клітин, що може запустити каскад автоімунних реакцій [46, 44, 85].

Відомо також, що у хворих на СЧВ є дефекти гуморальної і клітинної ланок імунної системи. Деякі з цих дефектів можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів [16, 62, 85].

Важливим чинником імунної системи, який відіграє важливу роль у захисті організму від патогенів, є система комплементу. Автори [16, 79] стверджують, що у пацієнтів із підвищеною інфікованістю є часткові дефекти системи комплементу, які своєю чергою часто фіксують у хворих на СЧВ. Вважають, що генетичні дефекти ранніх компонентів класичного шляху активації системи комплементу, зокрема недостатність C1q, є основними чинниками ризику для виникнення СЧВ, оскільки C1q відіграє важливу роль у активації комплементу через розпізнавання і кліренс апоптозного матеріалу, антитіл і структурних білків на бактеріях та вірусах. Водночас використання компонентів системи комплементу імунними комплексами обмежує кількість доступних компонентів для використання у разі проникнення патогенних мікроорганізмів. Доведено [16], що й лектиновий шлях активації системи комплементу бере участь у патогенезі СЧВ і, ймовірно, посилює схильність до інфекцій.

Дослідники вважають, що одним із найбільш поширених кількісних порушень у крові у хворих на СЧВ є Т-клітинна лімфопенія, яка корелює із загостреннями захворювання і відповіддю на імуносупресивне лікування. Вважається, що це є одним із чинників посилення схильності таких хворих до інфекцій. Т-клітини також виявляють важливий функ-

ціональний дефіцит. Недоліки Т-клітинної цитолітичної активності значною мірою пояснюються зниженням продукції інтерлейкіну-2 та гамма-інтерферону [16].

Давно відомо, що для герпесвірусів характерна пожиттєва персистенція вірусу в клітинах нервових гангліїв, що зумовлює перебіг із періодами загострення та ремісії. В останні роки з'являються повідомлення у літературі про те, що герпесвіруси персистують не тільки у нервових клітинах, а й у клітинах імунної системи, що може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунodefіцитних станів, які підтримують тривалу персистенцію вірусу [12]. Важливим також є чергування періодів загострення та ремісії СЧВ, які можуть нагадувати періоди гострої і прихованої герпесвірусної інфекції [20, 58].

У хворих на СЧВ описано випадки таких важких форм ВПГ, як пневмоніт, пневмонія, бронхіоліт, виникнення легеневої гіпертензії [80, 88].

Дослідники вважають, що у хворих на СЧВ частіше виникає оперізувальний герпес порівняно зі здоровими особами [28, 90]. Важливими чинниками виникнення оперізувального герпесу у хворих на СЧВ на початку захворювання, на думку інших дослідників [45], є лімфопенія та імуносупресивні ЛЗ. З'ясовано також, що у хворих на СЧВ оперізувальний герпес перебігає у важчій формі [16, 23, 25], у них частіше виникають ураження очей [75], люпус-нефрит і підвищується вміст антитіл до Smith-антигену [61].

На думку багатьох авторів [29, 42, 44, 46, 98], заслуговує на увагу також вивчення у хворих на СЧВ ролі ЦМВ. Відомо, що ЦМВ може уражити різні органи та системи людського організму і системне інфікування ним, а чи окремих органів, може виявлятися ознаками, подібними до проявів СЧВ.

Сьогодні дослідники працюють над з'ясуванням основних особливостей зв'язку ЦМВ інфекції та СЧВ [92, 93]: а) чи ЦМВ є лише опортуністичною інфекцією у хворих на СЧВ, яка значно частіше виявляється у таких хворих, що вживають глюкокортикостероїди чи інші імуносупресивні ЛЗ; б) чи виникнення СЧВ спричинене ЦМВ; в) чи ЦМВ інфекція є «тригером» СЧВ; г) чи ЦМВ є одним із патогенетичних механізмів СЧВ. Так, у хворих із початковими симптомами СЧВ виявлено [51, 73] анти-ЦМВ IgM або ЦМВ-ДНК, що, на думку авторів, гіпотетично може вказувати на ЦМВ як причину СЧВ. S. Yamazaki та інші [115] вважають, що ЦМВ-інфекція може бути «спусковим гачком» для СЧВ. Канадські дослідники [87] стверджують, що більшість педіатричних пацієнтів із СЧВ, інфікованих ЦМВ, мають лихоманку, нефротичний синдром, гепатомегалію, пневмоніт, анемію, значну лімфопенію порівняно із хворими на СЧВ, не інфікованими ЦМВ. У дослідженні J. Chen та інших [29] описано, що частота виявлення Ig G та Ig M до ЦМВ суттєво не відрізнялася між дорослими хворими з СЧВ та здоровими особами контрольної групи, проте вміст Ig G та Ig M антитіл до хворих на СЧВ був значно вищим ніж у

здорових осіб. Окрім цього, у хворих із наявністю антитіл Ig M до ЦМВ, які свідчать про гостру інфекцію або загострення хронічної, виявлено вищий рівень активності за SLEDAI порівняно з хворими на СЧВ з негативним результатом. Описано також достовірно частіше підвищення титру антитіл Ig M до ЦМВ [19, 20, 103], позитивного Ig G до ЦМВ [68, 17], а також наявність ДНК ЦМВ і число копій геному вірусу [52] у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Інші автори стверджують [101], що ЦМВ-інфекція має стосунок до «судинних» проявів СЧВ, зокрема, що інфіковані хворі на СЧВ частіше мають ознаки синдрому А. Г. М. Рейно і рідше – типові ураження нирок.

Подібність клінічних проявів СЧВ та ЦМВ-інфекції значно ускладнює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми у хворих на СЧВ спричинені гострим інфікуванням ЦМВ, загостренням хронічної інфекції, чи загостренням СЧВ, бо ЦМВ може призвести до системного інфікування, яке нагадує СЧВ [34, 80, 105].

Антигени ЦМВ, які імітують аутоантигени, можуть бути відповідальні за імунологічні порушення у пацієнтів із СЧВ [29, 31]. Крім цього, ЦМВ-інфекція може пригнічувати продукцію еритропоетину і спонукати або призводити до загострення анемії [23, 41]. Проте не досить зрозуміло, чи є ці імунологічні порушення, гематологічні аномалії і ниркові прояви через власне ЦМВ-інфекцію або внаслідок загострення СЧВ, спричиненого ЦМВ-інфекцією, що потребує подальшого з'ясування [29].

У наш час вивчають роль герпесвірусів 6-го та 7-го типів у виникненні захворювань людини [11], проте їх роль у хворих на СЧВ з'ясована недостатньо [82].

Зв'язок ЕБВ і СЧВ широко описаний у медичній літературі [37, 38, 55, 65, 84, 85, 116]. Деякі дослідження показали, що поширеність ЕБВ інфекції у молодих хворих на СЧВ становить 99,0 % порівняно з 70,0 % у контрольній групі здорових осіб [53]. Дослідженням, проведеним у 2001 р. [54], виявлено, що всі 192 хворих на СЧВ, окрім одного, були інфіковані ЕБВ, що стало підставою вважати ЕБВ причиною виникнення СЧВ.

Кілька груп дослідників [20, 39, 82] описують достовірно вищі показники Ig G до ЕБВ у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами. Виявлено також зворотний кореляційний зв'язок із вмістом антитіл до раннього антигену (РА/ЕА) до ЕБВ та рівнем лімфоцитів у хворих на СЧВ [82].

I. Kang та його колеги [60] описали збільшення вірусного навантаження ЕБВ в моноцитах периферійної крові, що, ймовірно, зумовлено неадекватною відповіддю CD8+ Т-клітин (Т-кілери) на ЕБВ, а також 40-разове зростання ЕБВ-навантаження порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Водночас U. Y. Moon і його колеги [69] виявили, що ЕБВ-вірусне навантаження в моноцитах периферійної крові у хворих на СЧВ у 15 разів більше, ніж у здорових осіб контрольної групи.

G. Zandman-Goddard із колегами [116] виявили достовірний кореляційний зв'язок підвищеного титру антитіл до ЕБВ зі шкірними та суглобовими проявами у хворих на СЧВ.

Італійські вчені [35], обстежуючи пацієнтів із підвищеним вмістом антинуклеарних антитіл, зафіксували значно вищі рівні антитіл Ig G до капсидного антигену (КА/VCA) та РА/ЕА, ніж у здорових осіб. Антитіла Ig M до КА/VCA частіше виявляються у хворих зі збільшеним вмістом антинуклеарних антитіл. Учені припускають, що активна ЕБВ-інфекція чи її реактивація можуть брати участь в утворенні антинуклеарних антитіл.

Група американських дослідників [49] виявила частішу інфікованість ЕБВ хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також більшу кількість інфікованих клітин у них порівняно з пацієнтами з іншими автоімунними захворюваннями. Вони також припускають, що велика кількість ЕБВ-інфікованих клітин у хворих на СЧВ асоційована із загостренням захворювання.

J. Y. Lu із колегами [67] констатували збільшений вміст ДНК ЕБВ в сироватці крові 41,9 % обстежених хворих на СЧВ порівняно лише з 3,2 % у здорових осіб контрольної групи. Це свідчить про те, що хворі на СЧВ у 13,1 разу частіше інфіковані ЕБВ з ознаками реплікації. Окрім цього, висловлено припущення, що ЕБВ-інфіковані В-клітини можуть також виділяти вірус-закодовані антиапоптозні молекули, стаючи, таким чином, стійкими до апоптозу [44, 48]. Декілька груп дослідників [44, 60, 117] висловили думку, що збільшення продукції інтерферонів Т-клітинами, опосередковане ЕБВ, є ще одним механізмом, який бере участь у патогенезі автоімунних процесів. Різноманітні антигени ЕБВ можуть виявляти структурну, молекулярну або функціональну мімікрію з СЧВ-антигенами або іншими імунно-регулятивними компонентами [44]. Повторення або реактивація інфекції ЕБВ, що призводить до збільшення вмісту ЕБВ Ig A й Ig G сироватки, може мати стосунок до СЧВ [78]. Інші дослідники вважають, що ЕБВ та його реактивація може бути причиною виникнення СЧВ [57, 111]. Проте не досить зрозумілі механізми, асоційовані з вірусною інфекцією, які призводять до аномальних автоімунних реакцій [80]. Вважають [76], що взаємодія між ЕБВ і СЧВ є складною – ЕБВ може спричинити автоімунні процеси, які призводять до виникнення СЧВ, але й хворим на СЧВ властиві дисрегуляція відповіді на ЕБВ і ненормальний вірусний латентний період.

У дослідженнях, проведених в останні роки, з'ясовують роль вірусу герпесу 8-го типу та його значення у хворих на СЧВ, у яких виявлено високу частоту поширення вірусу та висловлено припущення щодо значимості цього вірусу [104, 110].

**Діагностика СЧВ** у хворих, інфікованих вірусами, зокрема герпесгрупи, ускладнена. Часто розуміння причини виникнення таких неспецифічних клінічних проявів СЧВ, як лихоманка, лімфаденопатія, легеневі

інфільтрати, висипання на шкірі та слизових оболонках, порушення зсідання крові, тромбо- та лейкоцитопенії, гемолітична анемія і в тому числі аплазії еритроцитів, становить проблему для клініцистів [34].

Проведений аналіз сучасної літератури свідчить про різноманітні можливості клінічних ситуацій поєднання вірусних інфекцій та СЧВ.

Зокрема, у пацієнтів із гострими вірусними інфекціями, які відповідають критеріям класифікації СЧВ 1997 р., можливі такі варіанти: 1) наявна гостра вірусна інфекція, що імітує СЧВ (зникнення симптомів СЧВ і нормалізація імунологічних маркерів після лікування); 2) наявний СЧВ, викликаний гострими вірусними інфекціями (активні клінічні чи лабораторні порушення і/або необхідність щоденного глюкокортикостероїдного лікування для контролю симптомів). У пацієнтів зі з'ясованим діагнозом СЧВ та гострими вірусними інфекціями можливі: 1) мімікрія загострення СЧВ: у хворих клінічні та / або лабораторні зміни, які нагадують загострення СЧВ за відсутності зміненого імунологічного профілю (низькі рівні комплементу і високий рівень антитіл до двоспіральної ДНК), що усувається без зміни базового лікування СЧВ; 2) органоспецифічні гострі вірусні інфекції; 3) системні гострі вірусні інфекції [80].

У своїй клінічній практиці ми зіткнулися з численними випадками наявності у хворих на СЧВ також і хронічних вірусних інфекцій, які в різних констеляціях у одних випадках були в фазі реплікації, в інших – у фазі інтеграції.

Запропоновано рекомендації щодо обстеження хворих на СЧВ з підозрою на інфікування, з лихоманкою [80]. Потрібно: 1) виявляти не тільки загальні бактеріальні інфекції (звичай інфекції сечових і дихальних шляхів), але й опортуністичні вірусні інфекції, особливо у хворих із важким перебігом СЧВ (з нирковою недостатністю, ураженням ЦНС), які отримують імуносупресивне лікування; 2) проводити обстеження осіб із підозрою на СЧВ для виявлення насамперед найбільш поширених вірусних інфекцій, описаних у хворих із наявністю хвороби, або в осіб із підтвердженим СЧВ, які виявляються лихоманкою без будь-яких чітких ознак його загострення; 3) провести комплексне клінічно-лабораторне, а за потреби, й інструментальне обстеження з метою виключити інфекцію.

Зауважмо, що в арсеналі клініциста немає специфічних клінічних ознак інфікування хворих на СЧВ, які б дали змогу констатувати її наявність у хворого, а в разі виявлення інфекційного агента – з'ясувати його роль.

Серед рутинних показників загострення СЧВ розрізняють визначення вмісту компонентів комплементу (С3 і С4), титру антитіл до двоспіральної ДНК, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), які мають значення для прогнозування захворювання та ефективності лікування [91]. Однак навіть разом вони не завжди дають змогу розрізнити прояви загострення захворювання та інфекцію [91, 92]. На думку авторів,

фактично їх зростання часто може бути послаблене імуносупресивними ЛЗ, особливо глюкокортикостероїдами [71]. І навпаки, постійно високий титр антитіл до двоспиральної ДНК або низький уміст компонентів комплементу С3 і С4 можуть виявлятися у деяких хворих з низькою активністю захворювання [21].

На думку авторів [17, 34, 80] у хворих на СЧВ із підозрою на загострення захворювання, які не відповідають на специфічне лікування СЧВ, варто проводити ретельну оцінку вірус-специфічних особливостей разом із дослідженнями найбільш поширених вірусів.

До найпоширеніших лабораторних методів діагностики герпесвірусів відносять серологічну діагностику – виявлення антитіл до вірусу (методами реакції нейтралізації, зв'язування комплементу, гемаглютинації, імунофлюоресценції тощо). Виявлення Ig M свідчить про активність вірусу (первинне інфікування, реінфекція, реактивація вірусу). У разі первинної герпесвірусної інфекції Ig M з'являються на 7–14-й день після інфікування і виявляються впродовж 1–3 місяців. Специфічні Ig G є антитілами вторинної імунної відповіді, їх виявляють у другій половині інфекційного процесу в разі первинного зараження, а також за наявності латентних інфекцій (імуна пам'ять), персистенції чи реактивації вірусу. Метод «парних сироваток» – 4-разове підвищення титрів специфічних антитіл за двотижневий період використовують у разі первинного інфікування чи реактивації вірусу. Швидка зміна титру специфічних антитіл Ig G можлива в разі переходу вірусу з однієї форми в іншу (значне збільшення концентрації протигерпетичних антитіл у сироватці можливе в разі реактивації інфекції після тривалого латентного періоду або незначне зниження титру специфічних антитіл IgG виявляють у разі формування прихованої інфекції після певного періоду реактивації). Серологічні методи найчастіше варто використовувати для визначення стану противірусного гуморального імунітету, а також для виявлення вірусу лише в разі первинного інфікування, коли фіксують феномен сероконверсії та появи специфічних Ig M [10].

Можна також використовувати цитологічні та гістологічні дослідження, які дають змогу виявити характерні ознаки інфікування клітин, органів чи тканин. Наприклад, феномен цитомегалії (клітини збільшуються у розмірах, ядро розташоване ексцентрично і містять центральне нуклеарне тіло), який виявляють у випадку ЦМВ; клітини А. Тцанка у випадку інфекцій, зумовлених  $\alpha$ -герпесвірусами; виявлення атипичних мононуклеарів [10].

Для виявлення вірусу використовують також методи: вірусологічний (виділення вірусу з культури клітин, метод дороговартісний і результати очікують від 2 до 20 днів); електронна мікроскопія (виявлення вірусних частин із досліджуваного середовища, дає змогу виявити морфологічні ознаки віріонів, частіше використовується із науковою метою); біологічна проба (інфікування чутливих лабораторних тварин,

застосовують у разі сумнівних результатів). Провідну роль для діагностики герпесвірусної інфекції відіграє технологія полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [9, 10] (визначення ДНК вірусу в різних середовищах методом напівкількісного (+, ++, +++, +++) та кількісного (кількість копій вірусу) визначення).

Для виявлення вірусних антигенів (імуноморфологічні методи) найчастіше використовують специфічні моноклональні антитіла, проте чутливість методу значно нижча, ніж у разі використання ПЛР (55,0–75,0 %) [10].

Для лікування пацієнтів із герпесвірусними інфекціями застосовують противірусні ЛЗ, зокрема, ациклічні аналоги гуанозину (рівень доказовості А); інтерферони та імуноглобуліни [6]. Так, для лікування інфекцій, спричинених  $\alpha$ -герпесвірусами, ефективні ЛЗ, що інгібують вірусну ДНК. Найчастіше застосовують ацикловір: 200,0–400,0 мг 5 разів на добу (у разі оро-фасіального чи генітального герпесу); по 800,0 мг 5 разів на добу 5–10 днів (у разі оперізувального герпесу); 400,0 мг двічі на добу більше 6 місяців у разі дисемінованого шкірного герпесу; у разі ураження ЦНС, пневмоніту, гепатиту рекомендоване внутрішньовенне введення ацикловіру (5,0–10,0 мг/кг/день у вигляді інфузій із 8-годинним інтервалом). За наявності шкірно-слизової форми ВПГ використовують також валацикловір дозою 1000,0 мг на добу близько 7–14 днів чи фамцикловір дозою 250,0 мг тричі на добу 7 днів. Лікування оперізувального герпесу передбачає застосування противірусних ЛЗ, зокрема, ацикловіру чи валацикловіру (1500 мг/добу) чи фамцикловіру (250,0–500,0 мг тричі на добу) впродовж 7–14 днів. Для лікування хворих, інфікованих ЦМВ, можна застосовувати ганцикловір (5,0–7,5 мг/кг через кожних 12 годин) чи валганцикловір (900,0 мг двічі на добу), курсом упродовж 14–21 дня, відтак можна перейти на підтримувальне лікування. Використовують також фоскарнет (60,0 мг/кг тричі на добу 10–14 днів) для інгібування вірусної ДНК полімерази. Для лікування герпесвірусної інфекції використовують нові препарати – цидофовір і бривудин (у разі оперізувального герпесу 125,0 мг на добу 7 днів) [6, 62].

У сучасній імунотерапії пацієнтів із герпесвірусними інфекціями застосовують інтерферони (найчастіше препарати інтерферону  $\alpha$  дозою 1,0–6,0 млн МО через день) та імуноглобуліни, які є додатковими, проте важливими складовими етіотропного лікування (рівень доказовості В), та у поєднанні з противірусними ЛЗ підвищують ефективність лікування і зменшують його тривалість, зокрема, у хворих на СЧВ [6].

Труднощі лікування герпесвірусної інфекції у хворих на СЧВ полягають у тому, що класичні схеми лікування СЧВ включають використання різноманітних ЛЗ (більшість із яких імуносупресивні чи імуномодулювальні [59]), що клінічно поліпшують стан пацієнтів, проте, саме вони збільшують ризик інфікувань, у тому числі опортуністичними інфекціями [26, 56, 66].

Одним із ймовірних напрямів профілактики герпесвірусних інфекцій є вакцинація [26, 92, 72]. За

рекомендаціями Європейської Антираевматичної Ліги (European League against Rheumatism / EULAR), хворим на СЧВ, які отримують імуносупресивні ЛЗ, безпечно призначити «вбиті» чи субодиничні вакцини і не рекомендовано – «живі» вакцини [112, 92]. Доцільність вакцинації хворих на СЧВ є контрверсійною – отримано підтвердження, що вакцинація знижує ризик оперізувального герпесу та постгерпетичної невралгії у пацієнтів старше 60 років [72, 112, 113]. Проте деякими дослідженнями виявлено, що імуногенність у разі вакцинації може бути не досить ефективною [50] чи вакцинація може супроводжуватися загостренням захворювання [27, 99, 112].

Для підтвердження важливої ролі герпесвірусів у хворих на СЧВ наводимо **приклади клінічних випадків**.

Пацієнтка Л., 1988 року народження, звернулася зі скаргами на біль у променезап'яткових, ліктювих, колінних суглобах, дрібних суглобах кистей рук, що посилюється на холоді та під час фізичного навантаження, послаблюється від застосування нестероїдних протизапальних ЛЗ локально (мазі), набряк навколосуглобових тканин кистей, синюшність шкіри пальців верхніх кінцівок; висип на обличчі за типом «метелика»; підвищення температури тіла до 37,0–38,0 °С, періодично відчуття поколювання у правому підребер'ї, що посилюється під час дихання; випадіння волосся; відчуття утруднення під час ковтання і осиплість голосу, періодичне порушення зору (нечітке зображення), періодичний мігреноподібний біль голови, втрату маси тіла на 4 кг за 1 місяць.

Із анамнезу захворювання: вважає себе хворою з весни 2009 року, коли вперше помітила висип на обличчі й звернулася до дерматолога, який поставив діагноз «демодекоз»; отримане лікування покращення не принесло. Цього ж року виявлено лейкопенію (лейкоцити  $3,4 \times 10^9$ /л). У 2010 році (після перенесеного тонзиліту) почав турбувати біль у великих суглобах мігруючого характеру, а навесні того ж року повторно з'явилися висип на обличчі, підвищення температури тіла, біль у суглобах. У медичному закладі за місцем проживання виявлено лейкопенію (лейкоцити  $3,1 \times 10^9$ /л). Через відсутність ефекту від лікування ушпиталена в ревматологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ). Із анамнезу життя: перенесені захворювання – тонзиліт, фурункульоз. Туберкульоз, венеричні захворювання, паразитози у себе та в сім'ї, у рідних пацієнтка заперечує. Не курить, алкоголем не зловживає. Спадковість: не обтяжена. Непереносимості ЛЗ не спостерігала.

Об'єктивне обстеження: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Хода не порушена. Зріст 165,0 см, маса тіла 55,0 кг. Будова тіла – неправильна (сколіоз грудного відділу хребта). Конституція – нормостенічна. Шкіра – бліда, висип за типом «метелика», еластична, суха; ретикулярне ліведо (livedo retic.) на нижніх кінцівках; дифузна алопеція волоссяної частини голови. Слизові оболонки не змінені. Набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені, не болючі. Тонус м'язів добрий. Дефігурація, деформація суглобів не візуалізується; активні й пасивні рухи в повному обсязі; сила кистей

рук задовільна. Температура тіла 37,3 °С (аксіяльно). Дихання через ніс вільне; частота дихальних рухів 18/хв; грудна клітка правильної форми, під час пальпації еластична, голосове тремтіння середньої інтенсивності; перкуторно – над легенями ясний легеневий, межі легенів у нормі; аускультативно – ослаблене дихання, хрипи відсутні. Ділянка серця без змін; верхівковий поштовх пальпується у V міжребер'ї на 1,0 см досередини відлівої середньоключичної лінії. Пульс 92/хв, задовільного наповнення та напруження, дефіциту пульсу немає. Артеріальний тиск (АТ) зліва – 110/80 мм рт. ст., справа – 110/80 мм рт. ст. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі. Тони серця ритмічні, чисті; частота серцевих скорочень (ЧСС) – 92/хв. Язик вологий, обкладений білими нашаруваннями; зуби сановані; живіт – овальної форми, під час пальпації м'який, не болючий, перкуторно – тимпанічний звук; нижній край печінки – гладкий, не виступає з-під реберної дуги; її розміри за М. Г. Курловим 9,0–8,0–7,0 см; селезінка не пальпується. Ділянка нирок не змінена; нирки не пальпуються, симптом Ф. І. Пастернацького негативний з обох боків. Поведінка хворої адекватна, орієнтація в часі та просторі правильна. Пальпується перешийок щитоподібної залози.

Пацієнтці проведено лабораторні та інструментальні обстеження:

1) загальний аналіз крові – нормохромна анемія (еритроцити –  $3,5/3,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 101/114 г/л), лейкопенія (лейкоцити –  $3,2/4,1 \times 10^9$ /л), прискорення ШОЕ (43/36 мм/год.); 2) загальний аналіз сечі – еритроцитурія (4–5 у полі зору); 3) копрограма – відхилень не виявлено; 4) біохімічний аналіз крові – підвищення рівня трансаміназ (аспартатамінотрансфераза – 97 од./л; аланінамінотрансфераза – 100,0 од./л), підвищення рівня С-реактивного білка (48,1 мг/л), у протеїнограмі – підвищення рівня гамма-глобулінів (27,2 %); 5) імунологічний аналіз – підвищення рівнів середніх (520 од.) і малих циркулюючих імунних комплексів (760 од.), клітини червоного вовчка (lupus erythematoses) LE-клітини – виявлено поодинокі; компоненти комплементу (C3, C4-2) – в межах норми; підвищення антинуклеарних антитіл – 8,0 (норма менше 1,0 од./л), підвищення рівня антитіл до двоспиральної ДНК (більше 200,0 МО/мл), антифосфоліпідні антитіла – в межах норми; інфекційна панель: антитіла Ig M до ЦМВ 1,0 МО/мл (норма); ЦМВ Ig G > 80,0 (менше 9,0 АО/л), антитіла Ig G до нуклеарного антигену вірусу ЕБВ 551,0 од./мл (менше 9,0); ЕБВ Ig M-VCA – 34,9 (до 10,0); антитіла Ig G до капсидного антигену вірусу ЕБВ 165,0 од./л (менше 9,0); антитіла Ig G до хламідії <1/5 (норма); ПЛР вірус ЕБВ (кров) – виявлений; ЕБВ (щічний зскрібок) – виявлений, ЕБВ (слина) – виявлений, ПЛР ЦМВ (сеча) – не виявлено; ЕБВ (слизова ротоглотки) – виявлений, ПЛР герпес 6-го типу (щічний зскрібок) – не виявлений; 6) аналіз крові на ВІЛ, маркери гепатитів В і С, RW – негативний результат.

Серед відхилень у результатах інструментальних досліджень: 1) капіляроскопія – локальний набряк, спазм капілярів; 2) рентгенографія органів грудної

клітки – легеневої малюнок помірно підсилений, склерозно змінений, деформований унаслідок помірного, інтерстиціального пневмосклерозу; праве склепіння діафрагми розташоване трохи вище від звичайного, відносно сплюснене; 3) рентгенографія кистей – помірне звуження суглобових щілин променезап'яткових суглобів, незначне ущільнення суглобових поверхонь, помірний параартикулярний набряк м'яких тканин; 4) спірограма – порушення вентиляційної здатності легенів за рестриктивним типом другого ступеня, дихальна недостатність (ДН) II ступеня; 5) езофагогастроуденофіброскопія – поверхневий гастрит; 6) магнітно-резонансна томографія головного мозку – ознак органічних змін головного мозку під час обстеження не виявлено. За шкалою SLEDAI – 14 балів. Пацієнтка також отримала консультацію офтальмолога – синдром «сухого ока» обох очей; невропатолога – мігрень; астено-невротичний синдром; наслідки перенесеної нейроінфекції.

Взявши до уваги скарги пацієнтки, інформацію з анамнезу, відхилення, виявлені під час об'єктивного обстеження, в результатах лабораторних і інструментальних досліджень, поставлено клінічний діагноз: «СЧВ: підгострий перебіг; активна фаза, активність II ступеня; SLEDAI – 14 балів; із ураженням шкіри («метелик», фотосенсибілізація), суглобів (поліартрит із переважним ураженням променезап'яткових, ліктьових, колінних суглобів, дрібних суглобів кистей, функціональна недостатність суглобів 0-I ступеня), судин (синдром А. Г. М. Рейно, ретикулярне ліведо), легенів (інтерстиціальний пневмосклероз, ДН II ступеня за рестриктивним типом), нервової системи (мігреноподібний біль голови, астено-невротичний синдром), очей (синдром «сухого ока» обох очей), із гематологічними (лейкопенія) та імунологічними (антинуклеарні антитіла, антитіла до двоспіральної ДНК – позитивні) порушеннями; із тригерною ЕБВ- та ЦМВ-хронічною інфекцією у фазі загострення. Анемія: хронічних захворювань; легкого ступеня важкості. Хронічний гастрит: поверхневий, фаза неповної ремісії, недостатність травлення I. Сколіоз грудного відділу хребта. Функціональний клас терапевтичного хворого III».

Пацієнтці окрім стандартної схеми лікування СЧВ були призначені противірусні ЛЗ (валацикловір 2,0 г/добу впродовж 10 днів, ізопринозин 2,0 г/добу 7 днів, протфенолозид по 16 крапель/день упродовж 1 місяця) та інтерферон (інтерферон  $\alpha$  3 млн через день упродовж 14 днів).

Після проведеного лікування пацієнтка відчула поліпшення стану, нормалізувалась температура тіла, знизилась інтенсивність болю у суглобах, зник біль голови. Аналіз лабораторно-інструментальних досліджень: зниження ШОЕ до 25 мм/год.; нормалізація рівнів трансаміназ, зниження С-реактивного білка до 8,2 мг/л; зниження рівня антинуклеарних антитіл до 3,2 (норма <1,0); ЦМВ Ig G – 4,0 (норма <0,4); ЕБВ Ig M-VCA – 1,7 (нег: <8,0), герпес Ig M – не виявлено, ПЛР ЦМВ (сеча) – не виявлено, ПЛР ЕБВ (кров; щічний скрібок) – не виявлено. За шкалою SLEDAI – 5 балів.

Наводимо ще один клінічний випадок:

Пацієнтка М., 1973 року народження, звернулася зі скаргами на біль у дрібних суглобах кистей і стіп, плечових, колінних суглобах, появу висипання на обличчі, в «зоні декольте», біль у поперековому відділі хребта; періодичне відчуття серцебиття, випадіння волосся, виражену загальну слабкість.

Із анамнезу захворювання: вважає себе хворою близько 10 років, відколи вперше помітила появу висипань на нижніх кінцівках. Лікувалась у дерматологів без поліпшення стану. З'явилися еритематозні висипання на обличчі, температура – до 38,0–39,0 °С, біль у суглобах, лейкопенія, ендокардит, міокардит, протеїнурія. Після дообстеження, проведення біопсії шкірно-м'язового клапця і нирки (вовчаковий гломерулонефрит) діагностовано СЧВ. Відтоді постійно лікується амбулаторно, періодично стаціонарно. Вживає: метилпреднізолон (16,0 мг/добу), мофетил мікофенолат (2,0 г). Із огляду на недостатній ефект від лікування ушпиталена в ревматологічне відділення ЛОКЛ. Анамнез життя: перенесені захворювання в дитинстві – хвора не пам'ятає, у дорослому віці – у 2013 р. тонзилектомія. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусні гепатити, паразитози у себе та рідних заперечує. Шкідливі звички заперечує. Спадковість не обтяжена. Непереносимість медикаментів – зі слів пацієнтки алергія на йод. Гінекологічний анамнез – обтяжений (III вагітності, II пологи).

Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Хода не порушена. Зріст 170,0 см, маса тіла 86,3 кг. Будова тіла – правильна. Конституція – гіперстенічна. Шкіра – еритематозні висипання за типом «метелика», висипання в «зоні декольте», вологість звичайна; дифузна алопеція; слизові оболонки, доступні огляду, рожеві, звичайної вологості. Помірні набряки на нижніх кінцівках. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені, не болючі. Скелетні м'язи: тонус добрий. Дефігурація дрібних суглобів кистей; обсяг рухів: активні та пасивні трохи обмежені в суглобах, що болять; сила кистей рук знижена. Температура тіла 36,5 °С. Дихання через ніс вільне; частота дихальних рухів 20/хв, дихання ритмічне; тип дихання – грудний; грудна клітка правильної форми, пальпаторно – еластична; голосове тремтіння – середньої інтенсивності; перкуторно над легенями – ясний легеневий звук; межі легенів – у нормі; аускультативно – везикулярне дихання над усією поверхнею легенів, хрипи не вислуховуються. Ділянка серця без змін; верхівковий поштовх пальпується у V міжребер'ї на 1,0 см досередини від лівої середньоключичної лінії; ритм серцевих скорочень – правильний, тони серця – ритмічні, звучні. Пульс – 88/хв. Дефіцит пульсу відсутній. Артеріальний тиск 130/100 мм рт. ст. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі. ЧСС – 88/хв. Язик – чистий, вологий; зуби збережені; живіт овальної форми, під час пальпації м'який, не болючий, перкуторно – тимпанічний звук; нижній край печінки не виступає з-під нижнього краю реберної дуги; розміри печінки за М. Г. Курловим 9,0–8,0–



7,0 см; селезінка не пальпується. Ділянка нирок не змінена; нирки не пальпуються, симптом Ф. І. Пастернацького: зліва – позитивний, справа – позитивний. Поведінка – адекватна, орієнтація в часі та просторі правильна. Пальпується перешийок щитоподібної залози.

Пацієнтці проведено лабораторні та інструментальні обстеження: у загальному аналізі крові – лімфоцитоз (лімфоцити – 46,0 %), прискорення ШОЕ до 25 мм/год.; у загальному аналізі сечі – протеїнурія (білок – 0,66 г/л), у біохімічному аналізі крові – поява С-реактивного білка (37,3 мг/л (норма <5,0)); серед імунологічних досліджень: антинуклеарні антитіла – більше 3,0 (норма <1,0); антитіла до двоспиральної ДНК – більше 200,0 МО/мл (норма <25,0 МО/мл); антифосфоліпідні антитіла Ig M – 9,6 (менше 10,0); LE-клітини виявлені в значній кількості. Проведено аналіз крові на визначення маркерів гепатитів В і С – негативний результат. Дослідження ПЛР ВПГ (кров) – не виявлений, ПЛР ЦМВ (сеча) – не виявлений, ПЛР ЕБВ (кров) – виявлений, ПЛР вірус герпесу 6-го типу (щічний зскрібок) не виявлений. Серед відхилень у результатах інструментальних досліджень: 1) ультразвукове дослідження внутрішніх органів – паренхіми нирок підвищеної ехогенності; 2) рентгенографія кистей – помірні, епіфізарні, остеопорозні зміни, відносно звуження суглобових щілин міжфалангових суглобів; помірне, параартикулярне ущільнення м'яких тканин; 3) капіляроскопія – ангіодистонічні зміни, спазм капілярів. За шкалою SLEDAI – 4 бали. Пацієнтка також отримала консультацію офтальмолога – синдром «сухого ока» обох очей, ангіопатія сітківки обох очей; кардіолога – артеріальна гіпертензія: II стадія (гіпертензивна ангіопатія сітківки), I ступінь ризику 3 (високий), серцева недостатність (СН) I стадія.

Поставлено клінічний діагноз: «СЧВ: хронічний перебіг із наростанням важкості; активна фаза, активність II ступінь, SLEDAI 4 бали; з ураженням шкіри і придатків (еритема – «метелик», алопеція), суглобів (поліартрит із переважним ураженням дрібних суглобів кистей і стіп, плечових, колінних суглобів, рентгенологічна стадія 0-I, функціональна недостатність суглобів II), судин (синдром А. Г. М. Рейно), серця (ендокардит Е. Лібмана – Б. Закса в анамнезі, міокардит у анамнезі); нирок (хронічна хвороба нирок: I стадія: вовчаковий гломерулонефрит (нефробіопсія)), очей (синдром «сухого ока» обох очей), з імунологічними (антинуклеарні

антитіла, антитіла до двоспиральної ДНК – позитивні) та з гематологічними порушеннями (лейкопенія в анамнезі). Хронічна ЕБВ-інфекція, фаза загострення. Симптоматична артеріальна гіпертензія: змішаного генезу (медикаментозна + ренопаренхіматозна), II стадія (ангіопатія сітківки), I ступінь; ступінь ризику 3 (високий); СН I стадія. Стан після тонзилектомії (2013 р.). Функціональний клас терапевтичного хворого II».

До лікування пацієнтці додано противірусні (ацикловір 400,0 мг 5 разів на добу впродовж 15 днів) та дезінтоксикаційні ЛЗ.

Після проведеного лікування зменшилась інтенсивність висипань на обличчі, зникли висипання в «зоні декольте», зменшилась інтенсивність болю у суглобах; нормалізувався рівень лімфоцитів, сповільнилась ШОЕ до 16 мм/год. та знизився вміст С-реактивного білка до 14,2 мг/л; ПЛР ЕБВ (кров) – не виявлений.

В описаних нами обидвох клінічних випадках у хворих на СЧВ діагностована раніше не виявлена вірусна інфекція, яка негативно впливала на перебіг захворювання, а оптимізація комплексного лікування з включенням у нього противірусних ЛЗ дала позитивний ефект.

**Висновки.** Огляд сучасної літератури та представлені клінічні випадки з власної практики дають змогу припустити, що герпесвіруси, зокрема й насамперед цитомегаловірус і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, можуть бути чинником ризику виникнення системного червоного вовчак, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб. Подібність клінічних проявів полісиндромного системного червоного вовчак, з ураженням різних органів, та герпесвірусних інфекцій значно ускладнює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує системний червоний вовчак, чи клінічні симптоми у вже хворих на системний червоний вовчак спричинені гострим інфікуванням, загостренням хронічної інфекції чи екзацербациєю системного червоного вовчак, а це вимагає поглиблення знань про роль вірусів герпесгрупи у хворих на системний червоний вовчак, передусім, у виникненні коморбідних, виокремивши синтропічні, уражень внутрішніх органів.

#### Список літератури

1. Глей АІ. Хронічні форми Епштейна – Барр вірусної інфекції. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009;2. Режим доступу: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-298>. (Glej AI. Chronic forms of Epstein-Barr viral infection. Klinichna Immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2009;2). (Ukrainian).
2. Дранник ГМ, Свідро ОВ. TORCH-інфекції: герпес. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2006;1:68–72. (Dran-nik HM, Svidro OV. TORCH-infections: herpes. Klinichna Immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2006;1:68-72). (Ukrainian).
3. Дуда ОК, Колесник РО, Округнов МВ, Бойко ВО. Клінічні форми хронічної Епштейна – Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування. Актуальна інфектологія. 2015;1(6):15–20 (Duda OK, Kolesnik RO, Okruz-nov MB, Bojko VO. Clinical forms of chronic Epstein-Barr viral infection: issues of modern diagnosis and treat-ment. Aktualna Infektologiya. 2015;1(6):15-20). (Russian).
4. Дядык АІ, Багрий АЭ. Системная красная волчанка. Донецк: КП «Регион», 2003. 464 с. (Djaduk AI, Bahrij AE. Systemic lupus erythematosus. Donetsk: ME "Region", 2003. 464 p.). (Russian).

5. Зозуля ІС, Муравська ЛВ. Ураження нервової системи герпетичної етіології. Український медичний часопис. 2011;2:30–34 (Zozulya IS, Muravska LV. Disorders of the nervous system of herpetic etiology. *Ukrainskij Medichnij Chasopis*. 2011;2:30-34). (Ukrainian).
6. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Рекомендації по лечению герпесвирусных инфекций человека. Український медичний часопис. 2012;5:94–106. (Kazimirchuk VE, Malcev DV. Recommendations for the treatment of herpesvirus infections in humans. *Ukrainskij Medichnij Chasopis*. 2012;5:94-106). (Russian).
7. Коваленко ВН, Шуба НМ, Борткевич ОП, Белявська ЮВ. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична та терапевтична тактики ведення хворих. Український ревматологічний журнал. 2010;1(39):13–23 (Kovalenko VM, Shuba NM, Bortkevych OP, Belyavska UV. Systemic lupus erythematosus: pathogenetic features of clinical symptomatology, modern diagnostic and therapeutic tactics of management of patients. *Ukrainsky Revmatologichny Zhurnal*. 2010;1(39):13-23). (Ukrainian).
8. Крамарев СА, Выговская ОВ. Епштейна–Барр вирусна інфекція у дітей. Актуальна інфектологія. 2013;1(1) (Cramarev SA, Vuhovska OV. Epstein-Barr Virus infection in children. *Actual Infectology*. 2013;1). (Russian).
9. Крамарев СА, Выговская ОВ, Евтушенко ВВ, Дорошенко ВА. Герпесвирусные инфекции, вызванные герпесвирусами 6, 7 и 8 типов. Здоров'я України. 2006;19:23–28 (Cramarev SA, Vuhovska OV, Jevtyshenko VV, Doroshenko VA. Herpesvirus infections caused by herpesviruses of 6, 7 and 8 types. *Zdorovya Ukrainy*. 2006;19:23-28). (Ukrainian).
10. Мальцев ДВ. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций человека и принципы интерпретации их результатов. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2010;1. Режим доступу: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-407> (Malcev DV. Modern methods of diagnosis of herpesvirus infections and principles for the interpretation of their results. *Klinichna Immunologhiia. Alerholohiia. Infektologhiia*. 2010;1). (Russian).
11. Меленко СР, Богачик НА, Венгловська ЯВ, Ранджук ЮО, Тимошук ОВ. Клінічно-епідеміологічні особливості інфекцій, викликаних вірусами герпесу 6-го та 7-го типів (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):151–154 (Melenko SR, Bohachuk NA, Venhlovskaya YV, Randjuk YO, Tumochshuk OV. Clinical and epidemiological features of infections caused by herpes viruses of the 6th and 7th types (literature review). *Bukovinian Medical Herald Journal*. 2013;17(2):151-154). (Ukrainian).
12. Міхеев ОГ. Простий герпес: патогенез, клініка та лікування. Здоров'я України. 2015. Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/713> (Miheev OH. Herpes simplex: pathogenesis, clinic and treatment. *Zdorovya Ukrainy*. 2015). (Ukrainian).
13. Мороз ІВ, Гарюк ГІ. Лечение нарушений слуха герпесвирусного генеза. Международный медицинский журнал. 2011;1:68–71. (Moroz IV, Harjuk HI. Treatment of hearing impairment of herpesvirus genesis. *International Medical Journal*. 2011;1:68-71). (Russian).
14. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Москва: НИИ ревматологии РАМН. 2011; 4–12. (Popkova TV, Lusucuna TA. Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European antiretroviral league - EULAR). Moscow: Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. 2011; 4-12). (Russian).
15. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejeana A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):313-335. <https://doi.org/10.1128/CMR.00122-14>
16. Arce-Salinas CA, Villasecor-Ovies P. Infections and Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus. Almoallim H, editor. InTech, 2012. 407-428.
17. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:567-577. <https://doi.org/10.1196/annals.1422.059>
18. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439-1447. <https://doi.org/10.1086/652438>
19. Bendiksen S, Van Ghelue M, Rekvig OP, Gutteberg T, Haga HJ, Moens U. Alongitudinal study of human cytomegalovirus serology and viraemia fails to detect active viral infection in 20 systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2000;9(2):120-126. <https://doi.org/10.1191/096120300678828118>
20. Berkun Y, Zandman-Goddard G, Barzilai O, Boaz M, Sherer Y, Larida B et al. Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2009;18(13):1129-1135. <https://doi.org/10.1177/0961203309345729>
21. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*. 2010;19:1272-1280. <https://doi.org/10.1177/0961203310371154>
22. Borba EF, Ribeiro AC, Martin P, Costa LP, Guedes LK, Bonfá E. Incidence, risk factors, and outcome of Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(3):119-122. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181d52ed7>
23. Butler LM, Dzabic M, Bakker F, Davoudi B, Jeffery H, Religa P et al. Human cytomegalovirus inhibits erythropoietin production. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1669-1678. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101125>
24. Cannon MJ, Hyde TB, D. Scott Schmid Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2011;21(4):240-255. <https://doi.org/10.1002/rmv.695>
25. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(3):238-244. <https://doi.org/10.1177/0961203312470186>
26. Chakravarty EF. Incidence and prevention of herpes zoster reactivation in patients with autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):111-121. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.010>
27. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F et al. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):865-873. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.021>
28. Chen HH, Chen YM, Chen TJ, Lan JL, Lin CH, Chen DY. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics*. 2011;66(7):1177-1182. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000700009>
29. Chen J, Zhang H, Chen P, Lin Q, Zhu X, Zhang L et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):691-698. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2868-3>

30. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42(2):325-334. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0550-8>
31. Cheng HM, Khairullah NS. Induction of antiphospholipid autoantibody during cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1493-1494. <https://doi.org/10.1086/517010>
32. Cohen JI. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-263. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1302674>
33. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, Rodrigues T, Yildirim-Toruner C, Starr A et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149(3):442-449. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.08.009>
34. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):75-93. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.03.003>
35. Cuomo L, Cirone M, Di Gregorio AO, Vitillo M, Cattivelli M, Magliocca V et al. Elevated antinuclear antibodies and altered anti-Epstein-Barr virus immune responses. *Virus Res*. 2015;195:95-99. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.014>
36. Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A et al. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage. *Lupus*. 2015;24(4-5):419-432. <https://doi.org/10.1177/0961203314558677>
37. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic Lupus Erythematosus. *Clin Develop Immunology*. 2012;2012:1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/370516>
38. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/535738>
39. Draborg AH, Jorgensen JM, Muller H, Nielsen CT, Jacobsen S, Iversen LV et al. Epstein-Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D) directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:280-289. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.665944>
40. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. *Rev Med Virol*. 2016;26(2):75-89. <https://doi.org/10.1002/rmv.1862>
41. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Rostami Z, Kalantar E, Afshar R, Beiraghdar F. Anemia after kidney transplantation in adult recipients: Prevalence and risk factors. *Transplant Proc*. 2011;43:578-580. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.065>
42. Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:17. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-8-17>
43. Engin DÖ, Türkmen F, Bağcı BA, Erdem İ, İnan A, Özyürek S. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Infect Dis*. 2011;1(2):80-83. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.02.2011.02.0020>
44. Esposito S, Bosis S, Semino M, Rigante D. Infections and systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1467-1475. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2098-7>
45. Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, Gormezano NW, Terreri MT, Pereira RM et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus*. 2016;25(7):754-759. <https://doi.org/10.1177/0961203315627203>
46. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5(1):59-74. <https://doi.org/10.2217/ijr.09.72>
47. Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015;6(1 Suppl):38-48. <https://doi.org/10.1111/cen3.12263>
48. Goddard GZ, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38:473-438. <https://doi.org/10.1080/08916930500285352>
49. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol*. 2005;174(11):6599-6607. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.6599>
50. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1875-1880. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130170>
51. Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus*. 1998;7:561-564. <https://doi.org/10.1191/096120398678920596>
52. Hrycek A, Kuśmierz D, Mazurek U, Wilczok T. Human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38(7):487-449. <https://doi.org/10.1080/08916930500285667>
53. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997;15:100(12):3019-3026.
54. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1122-1126. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200105\)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D)
55. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):383-388. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283535801>
56. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JIH et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):268-274. <https://doi.org/10.1080/00365540902744741>
57. Ji-bo W, Lin P. The possible role of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in inducing or promoting systemic lupus erythematosus. *African J Microbiol*. 2012;6(9):2044-2047.
58. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare Korean. *J Intern Med*. 2017;32:429-438. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.234>
59. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1501-1514. <https://doi.org/10.1185/03007990902929104>
60. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park SH, Hong MS, Crouch J et al. Defective Control of Latent Epstein-Barr Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol*. 2004;172:1287-1294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1287>
61. Kang, TY, Lee HS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH. Clinical and genetic risk factors of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2005;25(2):97-102. <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0403-3>

62. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL et al. Harrison's principles of internal medicine: 19 ed. McGraw Hill Professional, 2015;1,2. 3000 p.
63. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity - friends or foes? *Trends Immunol.* 2009;30:409-414. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.005>
64. Longnecker RM, Kieff E, Cohen JI. Epstein-Barr virus. Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA et al., editors. *Fields Virology*, 5th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013. 1898-1959.
65. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. *Viruses.* 2012;4(12):3701-3730. <https://doi.org/10.3390/v4123701>
66. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(2):319-342. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.05.010>
67. Lu JJY, Chen DY, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ, Lin SH. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus.* 2007;16(3):168-175. <https://doi.org/10.1177/0961203306075800>
68. Mohamed AE, Hasen AM, Mohammed GF, Elmaraghy NN. Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(4):452-458. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12261>
69. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:295-302. <https://doi.org/10.1186/ar1181>
70. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008;26:675-697. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.011>
71. Muller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol.* 2002;72:643-649.
72. Murdaca G, Orsi A, Span F, Faccio V, Puppo F, Durando P et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(3):632-643. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1107685>
73. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:360-362. <https://doi.org/10.1080/030097401317148570>
74. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. Viruses as potential pathogenic agents in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus.* 2014;23(6):596-605. <https://doi.org/10.1177/0961203314531637>
75. Neto NSR, Muniz LF, Costa LP. Herpes zoster ophthalmicus in a patient with Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(4):273-274.
76. Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: Implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2008;41:298-328. <https://doi.org/10.1080/08916930802024772>
77. O'Neill S, Cervera R. Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):841-855. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.006>
78. Parks CG, Cooper GS, Hudson LL, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW et al. Association of Epstein-Barr virus with Systemic Lupus Erythematosus: effect modification by race, age, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 genotype. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1148-1159. <https://doi.org/10.1002/art.20997>
79. Pickering MC, Walport MJ. Links between complement abnormalities and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology.* 2000;39:133-141. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.133>
80. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L et al. Acute viral infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(6):311-318. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31818ec711>
81. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus.* 2008;17:163-165. <https://doi.org/10.1177/0961203307086268>
82. Rasmussen NS, Draborg AH, Nielsen CT, Jacobsen S, Houen G. Antibodies to early EBV, CMV, and HHV6 antigens in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(2):143-149. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.973061>
83. Rider JR, Ollier WE, Lock RJ, Brookes ST, Pamphilon DH. Human cytomegalovirus infection and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(4):405-409.
84. Rigante D, Esposito S. Infections and Systemic Lupus Erythematosus: Binding or Sparring Partners? *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17331-17343. <https://doi.org/10.3390/ijms160817331>
85. Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S. The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.09.004>
86. Rohner E, Wyss N, Trelle S, Mbulaiteye SM, Egger M, Novak U et al. HHV-8 seroprevalence: a global view Rohner et al. *Systematic Reviews.* 2014;3:11. Available from: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/3/1/11>
87. Rozenblyum EV, Levy DM, Allen U, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Cytomegalovirus in pediatric Systemic Lupus Erythematosus: prevalence and clinical manifestations. *Lupus.* 2015;24(7):730-735. <https://doi.org/10.1177/0961203314565443>
88. Sabugo F, Espinoza-Araya R, Meneses MF, Cuchacovich M. Acute herpes simplex virus 1 pneumonitis in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(1):42-44. <https://doi.org/10.1097/RHU.000000000000060>
89. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Laccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity.* 2005;38:465-472. <https://doi.org/10.1080/08916930500285394>
90. Sayeeda A, Al Arfaj H, Khalil N, Al Arfaj AS. Herpes Zoster Infections in SLE in a University Hospital in Saudi Arabia: Risk Factors and Outcomes. *Autoimmune Dis.* 2011:174891.
91. Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, Karim Y, Cuadrado MJ. Systemic Lupus Erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):157-163. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.009>
92. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):377-389 <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.002>

93. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H. Cytomegalovirus infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(4):559-564.
94. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y et al. The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(1):8-12.
95. Simard JF, Costenbader KH. What can epidemiology tell us about Systemic Lupus Erythematosus? *Int J Clin Pract*. 2007;617:1170-1180. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01434.x>
96. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:63-83. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_4)
97. Smith PP, Gordon C. Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):43-45. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.016>
98. Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):101. <https://doi.org/10.1186/ar3525>
99. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic Lupus Erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus*. 2012;21(2):158-161. <https://doi.org/10.1177/0961203311429556>
100. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1143-1151. <https://doi.org/10.1086/508173>
101. Stratta P, Canavese C, Ciccone G, Santi S, Quaglia M, Ghisetti V et al. Correlation between cytomegalovirus infection and Raynaud's phenomenon in lupus nephritis. *Nephron*. 1999;82:145-154. <https://doi.org/10.1159/000045391>
102. Studahl M, Pletzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden—predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:586. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-586>
103. Su BY, Su CY, Yu SF, Chen CJ. Incidental discovery of high systemic lupus erythematosus disease activity associated with cytomegalovirus viral activity. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(3):165-170. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0040-7>
104. Sun Y, Sun S, Li W, Li B, Li J. Prevalence of human herpesvirus 8 in systemic lupus erythematosus. *Virology*. 2011;8:210. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-210>
105. Takei M, Yamakami K, Mitamura K, Kitamura N, Matsukawa Y, Sawada S. A case of Systemic Lupus Erythematosus complicated by alveolar hemorrhage and cytomegalovirus colitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):274-277. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0139-4>
106. Tattevin P, Le Tulzo Y, Minjolle S, Person A, Chaplain JM, Arvieux C et al. Increasing incidence of severe Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1873-1874. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1873-1874.2006>
107. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2001;1(1):75-82. <https://doi.org/10.1038/35095584>
108. Toussirot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):883-896. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.007>
109. Tsao BP. The genetics of human Systemic Lupus Erythematosus. *Trends Immunol*. 2003;24:595-602. <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.09.006>
110. Tung YC, Ke LY, Tsai SM, Lu PL, Tsai WC. High seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):709-714. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12193>
111. Us T, Cetin E, Kaşifoğlu N, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Investigation of Epstein-Barr virus and herpes simplex virus markers by serological and molecular methods in patients with rheumatoid arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(4):677-683.
112. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-422. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137216>
113. Winthrop K, Curtis JR. Safety and Effectiveness Study of the Live Zoster Vaccine in Anti-TNF Users (VERVE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02538757>.
114. Witt MN, Braun GS, Ihrler S, Schmid H. Occurrence of HSV-1-induced pneumonitis in patients under standard immunosuppressive therapy for rheumatic, vasculitic, and connective tissue disease. *BMC Pulm Med*. 2009;9:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-22>
115. Yamazaki S, Endo A, Iso T, Abe S, Aoyagi Y, Suzuki M et al. Cytomegalovirus as a potential trigger for Systemic Lupus Erythematosus: a case report. *BMC Res Notes*. 2015;8:487. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1520-2>
116. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Blank M, Ram M et al. Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild Systemic Lupus Erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:658-663. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04754.x>
117. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus*. 2012;21(3):241-250. <https://doi.org/10.1177/0961203311426568>
118. Zhang L, Liu JJ, Li MT. Herpes simplex virus type 1 encephalitis and unusual retinitis in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2013;22(13):1403-1408. <https://doi.org/10.1177/0961203313502112>

Стаття надійшла до редакції журналу 3 липня 2017 р.

## Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків)

У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, С. І. Гута

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунне захворювання нез'ясованої етіології. В останні роки дослідники приділяють значну увагу з'ясуванню ролі герпесвірусів у виникненні, патогенезі, здатності впливати на клінічно-лабораторні ознаки, перебіг і наслідки цього захворювання.

**Мета.** Зробити огляд сучасної літератури стосовно ролі герпесвірусів у хворих на системний червоний вовчак, описати клінічні випадки інфікованих хворих з власної практики.

**Матеріали й методи дослідження.** Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно ролі герпесвірусів у хворих на СЧВ.

**Результати.** Аналіз сучасної літератури свідчить про важливу роль герпесвірусів у ініціації, патогенетичних механізмах, загостренні та перебігу СЧВ. В описаних нами обидвох клінічних випадках у хворих на СЧВ діагностована раніше не виявлена вірусна інфекція, яка негативно впливала на перебіг захворювання, а оптимізація нами комплексного лікування з включенням у нього противірусних лікарських засобів дала позитивний ефект.

**Висновки.** Огляд сучасної літератури та представлені клінічні випадки з власної практики дають змогу припустити, що герпесвіруси, зокрема й насамперед цитомегаловірус і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, можуть бути чинником ризику виникнення СЧВ, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб. Подібність клінічних проявів значно ускладнює діагностично-лікувальну тактику, а це вимагає поглиблення знань про роль вірусів герпесгрупи у хворих на СЧВ, зокрема, у виникненні коморбідних, виділивши синтропічні, уражень внутрішніх органів.

**Ключові слова:** герпесвіруси, цитомегаловірус, вірус простого герпесу, М. Е. Епштейна – І. Барр вірус, системний червоний вовчак, коморбідні захворювання, синтропічні захворювання.

## Herpesviruses in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (Literature Review and Clinical Cases Description)

U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta

**Introduction.** Systemic lupus erythematosus is one of the autoimmune diseases prevailing in women of reproductive age and is, quite often, the cause of their disability. In recent years, the attention of researchers has been focused on clarifying the role of herpesviruses in origin, pathogenesis, the ability to influence the clinical and laboratory signs, course and prognosis of the disease.

The **aim** of our study was to make an overview of the modern literature on the role of herpesviruses in patients with systemic lupus erythematosus and describe two clinical cases from our own practice.

**Materials and methods.** The content analysis, method of the system and comparative analysis, the bibliosemantic method of study of the actual scientific researchers concerning the role of herpesviruses in the patients with systemic lupus erythematosus were used.

**Results.** The analysis of the modern literature shows the important role of herpesviruses in the initiation, pathogenetic mechanisms, exacerbation and the course of systemic lupus erythematosus. The herpesviruses that are pathogenic to humans are the herpes simplex virus type 1 and type 2, the chicken pox virus, cytomegalovirus, the herpesvirus type 6, the herpesvirus type 7, M. I. Epstein - I. Barr virus and herpesvirus type 8.

Viral infections cause the significant immunological disorders that contribute to the occurrence of various, often nonspecific clinical signs, which in turn are of the complex diagnostic problems for the clinicians, since they can be considered as symptoms of exacerbation of systemic lupus erythematosus or clinical manifestations of infections. Herpesviruses infections in such patients in many cases cause the deterioration of the course of the disease, lead to the increase of the frequency of the disease exacerbation and the increase of the doses of the immunosuppressive drugs. Additional laboratory and instrumental investigations of the presence of herpesviruses in patients with systemic lupus erythematosus are not often used in practice, and the prescribing of the immunosuppressive treatment often worsens the prognosis of such patients.

For the examination of the patients with systemic lupus erythematosus with suspected infections and fever, it is necessary to detect not only the general bacterial infections (usually urinary and respiratory tract infections) but also the opportunistic viral infections, especially in those receiving immunosuppressive treatment; to carry out a survey of persons suspected of having systemic lupus erythematosus, to detect, in the first place, the most common viral infections described in the patients with the presence of the disease or in the persons with confirmed systemic lupus erythematosus, which are manifested by a fever without any clear indication of its exacerbation; to conduct a complex clinical and laboratory, and, if necessary, an instrumental examination in order to exclude the infection. The appropriate use of antiviral drugs, interferons and immunoglobulins are recommended for the complex treatment of patients with systemic lupus erythematosus with herpesviruses.

In both our clinical cases, we have not previously detected viral infections that negatively affected the course of the disease, and our optimization of the complex treatment with the inclusion of antiviral drugs has had a positive effect.

**Conclusions.** An overview of the modern literature and clinical presentations from our own practice suggest that herpesviruses, in particular, cytomegalovirus and the M. E. Epstein - I. Barr virus may be as risk factors for the systemic lupus erythematosus, its causes, triggers, one of the pathogenetic mechanisms, especially in those who are genetically predisposed. The similarity of clinical manifestations of polysyndromic disease, with a lesion of various organs in a patient with systemic lupus erythematosus, and herpesviruses infections significantly complicates the determination whether there is only an infection that is primary or chronic in the phase of exacerbation and clinically similar to systemic lupus erythematosus, or clinical symptoms in the patients with already diagnosed systemic lupus erythematosus are caused by the acute infection, exacerbation of chronic infection, or exacerbation of the systemic lupus erythematosus, which requires us to deepen our knowledge about the role of herpesviruses in patients with systemic lupus erythematosus, especially in the occurrence of comorbidities, isolating from them syntropic lesions of internal organs.

**Keywords:** herpesviruses, cytomegalovirus, herpes simplex virus, M. E. Epstein - I. Barr virus, systemic lupus erythematosus, comorbid diseases, syntropic diseases.