

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ З ХРОНІЧНОЮ АКТИВОВАНОЮ ПРОСТОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І.Г. Гайдучок², Ю.В. Федоров¹, Х.О. Лищук-Якимович¹, Р.М. Пукаляк¹

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

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

Ключові слова:

системні захворювання сполучної тканини, хронічна активована HSV ½ інфекція, клітинний імунітет.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 46-53.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.7

E-mail: lvivmedinst@gmail.com., docilnist@gmail.com

Резюме. Формування імунної відповіді у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією є складним та багатокомпонентним процесом, що визначає стан природженого та набутого клітинного імунітету, який значною мірою зумовлений характером перебігу цієї інфекції та інтенсивністю її активації.

Мета - виявити зміни показників клітинної ланки імунної системи у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією та оцінити вплив цих порушень на розвиток аутоімунної патології.

Матеріал і методи. Обстежено 380 хворих на системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріаз) із хронічною активованою HSV ½ інфекцією. У 45 із них на основі результатів полімеразної ланцюгової реакції верифікована активна фаза хронічної HSV ½ інфекції, а в інших 335 – латентна. Для оцінки стану природженого клітинного імунітету визначали показники фагоцитарної ланки, застосовуючи стимулюючу активність клітин E.coli. Стан набутого клітинного імунітету наглядно вивчали на основі аналізу результатів кількісного складу популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної здатності щодо експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики.

Результати. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією виявлено активацію клітинної ланки імунітету за умов реактивації HSV ½, що підтверджує існування імунозалежних процесів із посиленням аутоагресії та послабленням протипатогенного імунного захисту при реактивації інфекції.

Висновки. Наявність хронічної активованої HSV ½ інфекції у хворих на системні захворювання сполучної тканини спричиняє активацію клітинної ланки імунітету, що створює умови для розвитку аутоімунних процесів.

Ключевые слова:

системные заболевания соединительной ткани, хроническая активированная HSV ½ инфекция, клеточный иммунитет.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 46-53.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВИРОВАННОЙ ПРОСТОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.Г. Гайдучок, Ю.В. Федоров, Х.О. Лищук-Якимович, Р.М. Пукаляк

Резюме. Формирование иммунного ответа у больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ½ инфекцией является сложным и многокомпонентным процессом, определяющим состояние врожденного и приобретенного клеточного иммунитета, обусловленного в значительной мере характером течения этой инфекции и интенсивностью ее активации.

Цель - выявить изменения показателей клеточного звена иммунитета у больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ½ инфекцией и оценить влияние этих нарушений на

развитие аутоиммунной патологии.

Материал и методы. Обследовано 380 больных системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, системные васкулиты, ревматоидный артрит, псориаз) с хронической HSV ½ инфекцией. В 45 из них на основании результатов полимеразной цепной реакции была верифицирована активная фаза хронической HSV ½ инфекции, а в других 335 – латентная. Для оценки состояния врожденного клеточного иммунитета определяли показатели фагоцитарного звена, применяя стимулирующую активность клеток *E.coli*. Состояние приобретенного клеточного иммунного надзора изучали на основании анализа результатов количественного состава популяций и субпопуляций лимфоцитов, их функциональной способности к экспрессии ранних и поздних активизационных маркеров. Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты. У больных системными заболеваниями соединительной ткани с хронической активированной HSV ½ инфекцией выявлено активацию клеточного звена иммунитета, особенно в активной фазе HSV ½, что подтверждает существование иммунозависимых процессов с усилением аутоагрессии и ослаблением противоинойфекционной иммунной защиты при реактивации инфекции.

Выводы. Присутствие хронической активированной HSV ½ инфекции у больных системными заболеваниями соединительной ткани вызывает активацию клеточного звена иммунитета, создавая условия для развития аутоиммунных процессов.

Keywords: systemic connective tissue diseases, chronic activated HSV ½ infection, cellular immunity.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 46-53.

PECULIARITIES OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES WITH CHRONIC ACTIVATED HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

I.G. Gaiduchok, Yu.V. Fedorov, Kh.O. Lyshchuk-Yakymovych, R.M. Pukalyak

Abstract. The formation of an immune response in patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV infection is a complex and multicomponent process, that determines the state of innate and acquired cellular immunity, which is largely predetermined to the nature of the course of this infection and the intensity of its activation.

Objective. Detect changes in indicators of the cellular level of immunity in patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV ½ infection and evaluate the impact of these disorders on the development of autoimmune pathology.

Material and methods. 380 patients with systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis, psoriasis) with chronic HSV ½ infection were examined. In 45 of them, based on the results of the polymerase chain reaction, the active phase of chronic HSV ½ infection was verified, while in the other 335, the latent phase. To assess the state of innate cellular immunity was determined phagocytic indices, using the stimulating activity of *E.coli* cells. The state of acquired cellular immune surveillance was studied on the basis of an analysis of the results of the quantitative composition of the populations and subpopulations of lymphocytes, their functional capacity for the expression of early and late activation markers. Statistical processing of the results of the study was carried out using generally accepted methods of variation statistics.

Results. In patients with systemic connective tissue diseases with chronic activated HSV ½ infection have revealed activation of the cellular immune system, especially in the active phase of HSV ½, which confirms the existence

Оригінальні дослідження

of immune-dependent processes with increased autoaggression and attenuated anti-infective immune protection during reactivation.

Conclusions. *The presence of chronic activated HSV ½ infection in patients with systemic connective tissue diseases causes activation of cellular immunity, which creates the conditions for the development of autoimmune processes.*

Вступ. Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих, які страждають від хронічних активованих інфекцій вірусного генезу, що ускладнює перебіг основного захворювання, сприяє хронізації патологічного процесу, посилює порушення в імунній системі, що призводить до подальшого розвитку аутоімунних патологій, однією із причин яких є зростання активності імунотропних інфекцій [1].

Найчастіше спостерігається активація герпесвірусних інфекцій, які викликають ДНК-вмісні опортуністичні віруси з родини Herpesviridae, що характеризуються складним патогенезом, поліморфною і варіабельною клінічною картиною з формуванням загальних симптомів і/або ураженням різних органів і систем людського організму, індукцією лімфопроліферативних, аутоімунних, алергічних і онкологічних ускладнень [1, 2].

На даний час встановлено, що цілий ряд аутоімунних захворювань (класичні системні хвороби сполучної тканини, системні васкуліти, системний склероз, неспецифічний виразковий коліт тощо) асоційовані з герпесвірусами, які відіграють ключову роль як в інфекційній, так і в неврологічній, ревматологічній, гастроентерологічній, онкологічній, гематологічній патологіях [3, 4].

Важливе клінічне значення при системних захворюваннях сполучної тканини (СЗСТ) мають віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (HSV ½) [1, 2, 5]. Активно досліджується їх роль у розвитку різних патологічних станів [6, 7, 8, 9]. Встановлено, що однією з причин імунологічних порушень у пацієнтів із СЗСТ є опортуністичні інфекції, до яких належать насамперед герпесвіруси [5, 8]. Останні відіграють роль тригерних чинників, які запускають аутоімунні патологічні процеси, зумовлені імунним лізисом клітин під впливом клітинних і гуморальних реакцій специфічного проти-вірусного імунітету та реакцій проти власних клітин організму [6, 10, 11].

Сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу СЗСТ [3, 5]. Більшість науковців вважає, що герпесвірусні інфекції пов'язані з розвитком та активацією СЗСТ, але повністю не вивчено чітких патогенетичних зв'язків між наявністю цих інфекцій та розвитком аутоімунної патології. Фахівці не можуть зрозуміти, з чим пов'язана негативна реакція імунної системи на власні тканини. Основну причину розвитку СЗСТ вбачають у порушенні стану імунної системи, зокрема в суттєвій зміні показників, у першу чергу, клітинного імунітету, що є провідною ланкою патогенезу цих захворювань [8, 9, 11].

Згідно зі сучасними уявленнями, захисну роль при інфікуванні організму герпесвірусами відіграють різно-

манітні специфічні та неспецифічні клітинні фактори імунітету, що пов'язані з кооперацією віруснейтралізуючих нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, а клінічна маніфестація герпетичної інфекції пов'язана з порушеннями функцій імунної системи та здатністю вірусів негативно впливати на імунну відповідь [6, 11]. Тому вивчення природжених і специфічних клітинних механізмів захисту є важливим етапом у запобіганні розвитку тяжкої системної інфекції.

Відомо, що на хронічну HSV ½ інфекцію активно реагує клітинна ланка природженого та набутого імунітету, зміни якої забезпечують основний імунологічний контроль над реплікацією цих вірусів [9]. Проте у хворих, в яких є пошкоджена або виснажена ця ланка імунного нагляду, спостерігається активація HSV ½, а також атипові форми цього інфекційного захворювання [12]. У зв'язку з цим, нами була проведена оцінка захоплювальної та оксидантної активності фагоцитів, експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів на лімфоцитах та стану лімфоцитарної ланки природженого і набутого імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції.

Мета дослідження. Виявити зміни показників клітинної ланки імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV ½ інфекцією та оцінити вплив цих порушень на розвиток аутоімунної патології.

Матеріал і методи. Обстежено 380 хворих на СЗСТ із хронічною HSV ½ інфекцією, віком 21–67 років. У 45 (11,8%) із них при використанні сучасної молекулярно-генетичної діагностики цих збудників на основі результатів полімеразної ланцюгової реакції була верифікована активна фаза хронічної HSV ½ інфекції, а в інших 335 (88,2%) пацієнтів HSV ½ перебував у латентній фазі. Для підтвердження основного діагнозу (СЗСТ) хворим проводились клінічні, загальнолабораторні, імунологічні та інструментальні дослідження, на основі результатів яких, згідно з міжнародними та вітчизняними критеріями діагностики з використанням міжнародних протоколів, були діагностовані такі СЗСТ: системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит і псоріаз. Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб, відповідного віку та статі.

Для оцінки стану природженого клітинного імунітету визначали показники фагоцитарної ланки: захоплююча здатність фагоцитів (нейтрофілів і моноцитів) — фагоцитарний показник спонтанний (ФПН сп., ФПМ сп.) та стимульований клітинами *E. Coli* (ФПН ст. *E. Coli*, ФПМ ст. *E. Coli*) [13]. Стимулюючу активність клітин *E. Coli* застосовували для вивчення резервного стану

системи фагоцитозу. Для збору та аналізу даних використовували проточний цитофлюориметр із програмним забезпеченням Cell Quest Pro ("Becton Dickinson", США). Клітини аналізували з використанням аргонного синьо-зеленого лазера (488 нм). Результати дослідження виражали у вигляді відсотка клітин.

Стан набутого клітинного імунного нагляду вивчали на основі аналізу результатів кількісного складу популяцій і субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної здатності щодо експресії ранніх та пізніх активізаційних маркерів із застосуванням методу проточної цитометрії з використанням моноклональних тіл ("Becton Dickinson", США) на поточному цитометрі FACS Calibur ("Becton Dickinson", США) з програмним забезпеченням Multi SET, із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою статистичного пакета прикладних програм "Microsoft Office Excel-2011" і "Statistica for Windows" з використанням t-критерію Стьюдента. Для оцінки достовірності відмінностей вибірок застосовували непараметричний метод за критерієм Вілсона. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$ [14].

Результати дослідження та їх обговорення. Формування адекватної протигерпетичної імунної відповіді можливе лише при повноцінній роботі клітинних компонентів природженого та набутого імунітету. Важливою ланкою в елімінації збудника є клітини фагоцитарної системи — моноцити/макрофаги та нейтрофіли. Ці клітини здійснюють свою функцію без участі імунних механізмів, але можуть ініціювати специфічну імунну відповідь. Мононуклеарно-фагоцитарна система є важливою ланкою становлення і подальшої напруженості

інфекційно-вірусного імунітету [15]. Гіперреактивність клітин фагоцитарної системи має місце при розвитку інфекційного процесу. Тому було проведено вивчення захоплювальної здатності і оксидантної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції.

Для оцінки стану потенціалу системи фагоцитозу в досліджуваних хворих застосовували стимулюючу активність клітин E. Coli. Результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів у хворих на СЗСТ з інфекцією HSV ½ представлено в таблиці 1. З отриманих результатів видно, що фагоцитарні показники нейтрофілів і моноцитів у цих хворих з латентною фазою інфекції достовірно не відрізнялись від здорових осіб. У пацієнтів з активованим HSV ½ відносна кількість фагоцитувальних (стимульованих) нейтрофілів була меншою на 15,2% ($74,8 \pm 4,27\%$, $p < 0,05$), ніж у здорових ($90,0 \pm 8,34\%$), та 12,4% порівняно з хворими з латентною фазою цієї інфекції ($87,2 \pm 6,68\%$, $p < 0,05$). Решта фагоцитарних показників нейтрофілів і моноцитів у пацієнтів з активованим простим герпесом були недостовірними.

Вивчення оксидантної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV ½ інфекцією показало достовірне зростання цього показника (спонтанного) нейтрофілів при латентній на $7,06\%$ ($14,2 \pm 3,82\%$ $p < 0,05$) та більше при активній фазі цієї інфекції на $10,1\%$ ($17,2 \pm 4,02\%$ $p < 0,05$), порівняно із здоровими ($7,14 \pm 2,21\%$), що видно із таблиці 1. Оксидантна активність нейтрофілів, стимульована E. Coli, у двох

Таблиця 1
Показники фагоцитарної та оксидантної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції (M ± m)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
			- ДНК HSV ½ (n = 335)	+ ДНК HSV ½ (n = 45)
			1	2
ФПН сп.	%	$5,70 \pm 0,48$	$6,08 \pm 1,04$	$7,18 \pm 0,94$
ФПН ст. (E.Coli)	%	$90,0 \pm 8,34$	$87,2 \pm 6,68$	$74,8 \pm 4,27^{*\wedge}$
ФПМ сп.	%	$8,80 \pm 1,86$	$7,43 \pm 1,41$	$9,22 \pm 2,58$
ФПМ ст. (E.Coli)	%	$81,0 \pm 8,12$	$77,0 \pm 6,31$	$70,0 \pm 8,01$
ОВН сп.	%	$7,14 \pm 2,21$	$14,2 \pm 3,82^*$	$17,2 \pm 4,02^*$
ОВН ст. (E.Coli)	%	$91,5 \pm 5,51$	$88,4 \pm 5,02$	$80,4 \pm 6,47$
ОВМ сп.	%	$4,92 \pm 1,54$	$4,33 \pm 1,84$	$3,59 \pm 0,84$
ОВМ ст. (E.Coli)	%	$68,7 \pm 5,32$	$57,4 \pm 4,56^*$	$48,4 \pm 3,56^{**\wedge}$

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

Оригінальні дослідження

групах пацієнтів з хронічним HSV ½ була меншою, ніж у здорових ($p > 0,05$), але без вірогідності. Що стосується оксидантної активності моноцитів, то вона достовірно змінювалась тільки у моноцитів, стимульованих *E. Coli*. Цей показник, порівняно із здоровими ($68,7 \pm 5,32\%$), зменшився у пацієнтів з латентною інфекцією HSV ½ на $11,3\%$ ($57,4 \pm 4,56\%$, $p < 0,05$), та найбільше — на $20,3\%$ у пацієнтів з активним HSV ½ ($48,4 \pm 3,56\%$, $p < 0,01$).

Таким чином, у хворих з активованою HSV ½ інфекцією виявлено зменшення кількості потенціальних фагоцитуючих (стимульованих *E. Coli*) нейтрофілів на $15,2\%$ ($p < 0,05$), що свідчить про послаблення резерву їх захоплювальної здатності. Спостерігається тенденція до зростання спонтанної оксидантної активності нейтрофілів: у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на $7,06\%$ ($p < 0,05$), а з активною — на $10,1\%$, $p < 0,05$; та зменшення оксидантної активності моноцитів, стимульованих *E. Coli*, у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на $11,3\%$ ($p < 0,05$), а з активною — на $20,3\%$ ($p < 0,01$).

Виявлений більш знижений потенціал стимульованих фагоцитувальних нейтрофілів та оксидантної активності стимульованих моноцитів у пацієнтів із активною фазою HSV ½, порівняно з пацієнтами з латентною фазою, може свідчити про невисокий резервний потенціал системи фагоцитозу, сповільнення процесів елімінації структурних елементів аутоагресивних клітин, що узгоджується з даними літератури [15].

Відомо, що на хронічну HSV ½ інфекцію активно реагує клітинна ланка природженого та набутого імунітету, зміни якої забезпечують основний імунологічний контроль над реплікацією цих вірусів [9].

Проте у хворих, в яких є пошкоджена або виснажена ця ланка імунного нагляду, спостерігається активація HSV ½, а також атипів форми цього інфекційного захворювання [12]. У зв'язку з цим, була проведена оцінка стану лімфоцитарної ланки природженого та набутого імунітету, а також визначення активності „ранніх” та „пізніх” активізаційних маркерів цих клітин у хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції.

Для цього були використані результати фенотипування лімфоцитів, отримані за допомогою методу проточної цитометрії, та оцінена експресія основних активізаційних маркерів у 380 хворих на СЗСТ з хронічною HSV ½ інфекцією. З отриманих результатів, представлених у таблиці 2, видно, що кількість Т-хелперів в осіб із латентною інфекцією HSV ½ достовірно збільшена на $7,7\%$ ($44,05 \pm 4,03\%$; $p < 0,05$), а з активною — на $9,7\%$ ($46,0 \pm 4,46\%$, $p < 0,05$), порівняно із здоровими ($36,3 \pm 3,26\%$).

Також збільшеним виявилось і число цитотоксичних лімфоцитів у цих двох груп хворих, проте достовірним воно було тільки у пацієнтів з активною фазою HSV ½ та зросло на $9,1\%$ ($29,7 \pm 3,54\%$; здорові — $20,6 \pm 2,91\%$, $p < 0,05$). Паралельно з цим спостерігалось зростання кількості НК-клітин, за числом яких пацієнти з активною фазою інфекції ($15,9 \pm 1,45\%$) перевищували таких із латентною ($10,5 \pm 2,05\%$) в 1,5 раза ($p < 0,05$). НК-клітин у пацієнтів з активним HSV ½ зросли на $6,13\%$ ($p < 0,05$), порівняно із здоровими ($9,77 \pm 1,49\%$). Зростання кількості В-лімфоцитів у досліджуваних групах хворих було недостовірним ($p > 0,05$).

Виявлено достовірне зменшення кількості регу-

Таблиця 2

Показники лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у здорових осіб та хворих на системні захворювання сполучної тканини з латентною та активною фазою хронічної HSV ½ інфекції (М ± m)

Показники	Одиниця виміру	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
			- ДНК HSV ½ (n = 335)	+ ДНК HSV ½ (n = 45)
			1	2
CD3+ – лімфоцити	%	68,3 ± 5,10	70,5 ± 6,41	77,5 ± 5,12
CD3+ / 4+ – лімфоцити	%	36,3 ± 3,26	44,0 ± 4,03*	46,0 ± 4,46*
CD3+ / 8+ – лімфоцити	%	20,6 ± 2,91	26,1 ± 3,74	29,7 ± 3,54*
CD19+ – лімфоцити	%	11,7 ± 2,67	14,2 ± 3,58	15,2 ± 2,23
CD16+ / 56+ – лімфоцити	%	9,77 ± 1,49	10,5 ± 2,05	15,9 ± 1,45*^
CD4+ / 25+ – лімфоцити	%	8,29 ± 1,09	6,61 ± 0,91*	5,12 ± 0,81*
CD25+ – лімфоцити	%	25,5 ± 3,51	30,5 ± 3,87	36,2 ± 4,29*
CD3+ HLA DR+ – лімфоцити	%	9,35 ± 1,47	16,6 ± 2,31*	18,3 ± 3,44*

Примітка: * – $p < 0,05$ (достовірна різниця порівняно з контролем);

^ – $p < 0,05$ (достовірна різниця між групами хворих).

ляторних лімфоцитів у пацієнтів із хронічною HSV ½ інфекцією, порівняно із здоровими. Їх кількість при латентній інфекції зменшилась на 1,68% ($6,61 \pm 0,91\%$; здорові — $8,29 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$), та найбільше при активній інфекції — на 3,17% ($5,12 \pm 0,81\%$; здорові — $8,29 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$).

Активізаційні маркери лімфоцитів у групі хворих з активною фазою HSV ½ характеризувались посиленою експресією рецепторів до IL-2 (CD25) на цих клітинах ($36,2 \pm 4,29$; здорові — $25,5 \pm 3,51$, $p < 0,05$) та молекул HLA DR ($18,3 \pm 3,44$; здорові — $9,35 \pm 1,47\%$, $p < 0,05$). У пацієнтів з латентним HSV ½ на лімфоцитах спостерігалось збільшення експресії тільки HLA DR ($16,6 \pm 2,31\%$), порівняно із здоровими особами ($9,35 \pm 1,47\%$, $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз фенотипування лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у хворих на СЗСТ з активною фазою HSV ½ інфекції показав зростання кількості Т-хелперів ($p < 0,05$), які стимулюють імунну відповідь і можуть поглибити імунорегуляторні процеси, цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$), які завершують клітинно-залежні процеси протівірусного захисту [7] та натуральних кілерів ($p < 0,05$), які забезпечують природний протівірусний нагляд [9]. З одного боку, це є позитивним чинником, який спричиняє активацію протівірусних механізмів не тільки клітиннозалежних, але й цитокін-опосередкованих. Але з іншого боку, ці зміни в організмі, які існують тривало і з частою активацією інфекції, створюють умови для аутоімунної перебудови в подальшому з послабленням протиінфекційних факторів імунного захисту.

Цікавим виявився факт, який підтверджує існування імунозалежних процесів з посиленням аутоагресії у хворих на СЗСТ з хронічно HSV ½ інфекцією [12]. Нами встановлено зменшення кількості регуляторних Т-лімфоцитів у хворих з латентною та активною HSV ½ інфекцією ($p < 0,05$), проте найбільше це спостерігалось при активній фазі інфекції ($p < 0,05$).

У цих хворих одночасно з наростанням числа Т-хелперів збільшувалась кількість раних активованих лімфоцитів — на 10,7% ($p < 0,05$) при активній інфекції HSV ½ і пізніх активованих лімфоцитів — на 8,95% ($p < 0,05$) при активній інфекції та на 7,25% ($p < 0,05$) — при латентній, що може свідчити про ризик формування у таких пацієнтів аутоімунних процесів з ураженням тканин та органів. Ці дані відповідають результатам дослідження авторів, які вказують на тригерну роль герпесвірусів у поглибленні розвитку аутоімунних захворювань [2].

Висновки

1. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною HSV ½ інфекцією виявлена тенденція до зменшення захоплюючої здатності стимульованих нейтрофілів ($p < 0,05$), що особливо проявлялось у пацієнтів з активною фазою вірусу, що свідчить про виснаження фагоцитарного потенціалу, сповільнення процесів елімінації елементів аутоагресивних клітин і є сприятливим фактором подальшого розвитку ауто-

імунних процесів.

2. Хронічна HSV ½ інфекція у хворих на системні захворювання сполучної тканини характеризувалась порушенням кисневозалежних механізмів фагоцитувальних клітин, а саме: зростанням спонтанної оксидантної активності нейтрофілів у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на 7,06% ($p < 0,05$) та на 10,1% ($p < 0,05$) — з активною фазою HSV ½ ($p < 0,05$); зменшенням оксидантної активності стимульованих моноцитів у пацієнтів із латентною фазою HSV ½ на 11,3% ($p < 0,05$), та особливо з активною — на 20,3% ($p < 0,01$).

3. У хворих на системні захворювання сполучної тканини з активною HSV ½ інфекцією встановлено збільшення кількості Т-хелперів на 7,7% ($p < 0,05$), цитотоксичних лімфоцитів на 9,1% ($p < 0,05$), натуральних кілерів 6,13% ($p < 0,05$) та зменшення кількості регуляторних CD4+/25- лімфоцитів на 3,17% ($p < 0,05$), посилення експресії раних (CD25) та пізніх (HLADR) активізаційних маркерів на лімфоцитах, що підтверджує посилення аутоагресії та послаблення протиінфекційного імунного захисту при активації інфекції у цих хворих.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно продовжувати дослідження природженого та набутого клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою HSV ½ інфекцією, що дасть можливість більш детально зрозуміти роль імунних порушень у розвитку цієї аутоімунної патології і своєчасно призначати протівірусну терапію таким хворим.

Список літератури

- Hirsch MS. Herpes Simplex Virus. Principles and Practice of Infections Diseases. Hivington; 2015. 317 p.
- Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. Handb Clin Neurol. 2014;123:251-63.
- Rose N, Mackay I, editors. The autoimmune diseases. 5th ed. S.l: Academic Press; 2013. 1304 p.
- Казмірчук ВС, Мальцев ДВ. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і лікування аутоімунних хвороб людини. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009;4:23-32.
- Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Синенька МЮ, Гаврилук АМ, Синенький ОВ, Вальчук ІВ, та ін. Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи. Український ревматологічний журнал. 2009;2:15-21.
- Злотникова МВ, Новикова ІА. Механізми естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа. Проблемы здоровья и экологии. 2014;1:7-14.
- Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. J Zhejiang Univ Sci B. 2017;18(4):277-88.
- Соколенко МО, Москалюк ВД, Соколенко АА. Вплив герпесвірусів на імунний статус пацієнтів, неінфікованих ВІЛ-інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2016;1:161-66.
- Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. J Neurovirol. 2013;19(4):328-45.
- Сервецький КЛ, Чабан ТВ, Олійник АГ, Нікітіна ОС. Зміни показників клітинного імунітету у хворих на герпетичну інфекцію. В: Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії. Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України; 2010 жовт. 6-8; Вінниця, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2010. 107 с.

Оригінальні дослідження

11. Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:941346.
 12. Дьяченко ПА, Дьяченко АГ. Иммуный ответ на HSV-инфекцию и причины персистенции вируса. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011;5:26-8.
 13. Колісник НВ, Омелянчик ЛО. Методи лабораторної імунології. Запоріжжя: ЗНУ; 2010. 116 с.
 14. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиасфера; 2002. 312 с.
 15. Камбачокова ЗА. Функциональная активность фагоцитов у больных простым герпесом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(3):106-8.
- References**
1. Hirsch MS. Herpes Simplex Virus. Principles and Practice of Infections Diseases. Hivington; 2015. 317 p.
 2. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:251-63. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00011-0.
 3. Rose N, Mackay I. The autoimmune diseases. 5th ed. S.I: Academic Press; 2013. 1304 p.
 4. Kazmirchuk VІe, Mal'tsev DV. Suchasnyi pohliad na etiologiiu, patohenez i likuvannia avtoimunnykh khvorob liudyny [A modern look at the etiology, pathogenesis and treatment of human autoimmune diseases]. *Klinichna imunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2009;4:23-32. (in Ukrainian).
 5. Chop'iak VV, Pot'omkina HO, Synen'ka MІu, Havryliuk AM, Synen'kyi OV, Val'chuk IV, et al. Systemni khvoroby spoluchnoi tkanyny: dosvid roboty [Systemic connective tissue diseases: experience]. *Ukrains'kyi revmatolohichnyi zhurnal.* 2009;2:15-21. (in Ukrainian).
 6. Zlotnikova MV, Novikova IA. Mekhanizmy estestvennogo i adaptivnogo immuniteta pri infektsiyakh, vyzvannykh virusami prostogo herpesa 1-go i 2-go tipa [The mechanisms of natural and adaptive immunity in infections caused by herpes simplex viruses type 1 and type 2]. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2014;1:7-14. (in Russian).
 7. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(4):277-88.
 8. Sokolenko MO, Moskaliuk VD, Sokolenko AA. Vplyv herpesvirusiv na imunnyi status patsientiv, neinfikovanykh VIL-infektsiieiu [Impact of herpesviruses on the immune status of patients uninfected with HIV]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk.* 2016;1:161-66. (in Ukrainian).
 9. Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J Neurovirol.* 2013;19(4):328-45. doi: 10.1007/s13365-013-0189-3.
 10. Serveczkyj KL, Chaban TV, Olijnyk AG, Nikitina OYe. Zminy pokaznykiv klitynnogo imunitetu u xvoryx na gerpetychnu infekciyu [Changes in the parameters of cellular immunity in patients with herpetic infection]. V: *Infekcijnі xvoroby: dosyagnennya i problemy v diagnostyци ta terapiyi. Materialy VIII zyzdu infekcionistiv Ukrayiny; 2010 zhovt. 6-8; Vinnytsya, Ukrayina.* Ternopil: TDMU; 2010. 107 с. (in Ukrainian).
 11. Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:941346.
 12. D'yachenko PA, D'yachenko AG. Immunnyy otvet na HSV-infektsiyu i prichiny persistentsii virusa [Immune response to HSV infection and causes of virus persistence]. *Klinichna imunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2011;5:26-8. (in Russian).
 13. Kolisnyk NV, Omel'ianchuk LO. Metody laboratornoi imunologii [Methods of laboratory immunology]. *Zaporizhzhia: ZNU; 2010. 116 p.* (in Ukrainian).
 14. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. Moscow: Mediasfera; 2002. 312 p. (in Russian).
 15. Kambachokova ZA. Funktsional'naya aktivnost' fagotsitov u bol'nykh prostym herpesom [Functional activity of phagocytes in patients with herpes simplex]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;18(3):106-8. (in Russian).

Відомості про авторів

Гайдучок І. Г. — кандидат медичних наук, доцент, генеральний директор ТзОВ «Львівський медичний інститут», м. Львів, Україна.

Федоров Ю. В. — доктор медичних наук, професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Ліщук-Якимович Х. О. — кандидат медичних наук, доцент, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Пукаляк Р. М. — кандидат медичних наук, асистент, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах

Гайдучок И. Г. — кандидат медицинских наук, доцент, генеральный директор ОсОО «Львовский медицинский институт», г. Львов, Украина.

Федоров Ю. В. — доктор медицинских наук, профессор, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Ліщук-Якимович Х. О. — кандидат медицинских наук, доцент, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Пукаляк Р. М. — кандидат медицинских наук, ассистент, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the authors

Gaiduchok I. G. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, General director of LLC "Lviv Medical Institute", Lviv, Ukraine.

Fedorov Y. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Lviv National Medical University Danylo Halytsky, G. Lviv, Ukraine.

Lyshchuk-Yakymovych H. O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Lviv National Medical University Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Pukalyak R. M. — Candidate of Medical Sciences, assistant, Lviv National Medical University, Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 16.12.2019

Рецензент — проф.Коваль Г.Д.

© І.Г. Гайдучок, Ю.В. Федоров, Х.О. Ліщук-Якимович, Р.М. Пукаляк, 2020
