

Иммунопатогенетические нарушения у больных герпесвирусными инфекциями

*З. А. КАМБАЧОКОВА, М. А. ХАМУРЗОВА, Р. М. АРАМИСОВА, Л. М. ТИММОЕВА,
Ж. Л. ШОГЕНОВА, А. Г. ШОКУЕВА, Т. Б. КИПКЕЕВА, М. Х. ДАДАЕВ

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», *Нальчик*

Immunopathogenetic Disorders in Patients with Herpesvirus Infections

* Z. A. KAMBACHOKOVA, M. A. KHAMURZOVA, R. M. ARAMISOVA, L. M. TIMMOEVA,
ZH. L. SHOGENOVA, A. G. SHOKUEVA, T. B. KIPKEEVA, M. KH. DADAEV

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, *Nalchik*

Изучены иммунологические нарушения у 68 больных герпесвирусными инфекциями (41 женщина и 27 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет. Все больные обследованы клинически и лабораторно в период обострения и клинической ремиссии. У больных герпесвирусными инфекциями выявлено достоверное снижение относительного числа CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов и их субпопуляций при обострении герпетической инфекции. Снижение содержания CD 3+, CD4+ Т-клеток в период обострения заболевания было сопряжено с повышением CD8+ Т-лимфоцитов. Также снижался иммунорегуляторный индекс. В стадии обострения достоверно повышалось относительное число CD19+ В-клеток. В период ремиссии количество CD19+ лимфоцитов понижалось, оставаясь выше нормы у больных с тяжёлым течением болезни. Проведённые исследования показали, что у больных герпесвирусными инфекциями наблюдаются иммунопатологические нарушения как в период рецидива, так и в период ремиссии, что необходимо учитывать при лечении этих пациентов.

Ключевые слова: иммунитет, герпесвирусная инфекция, иммунопатогенетические нарушения.

Immunological disorders were studied in 68 patients with herpesvirus infections (41 women and 27 men) aged 18 to 55 years. All patients were examined clinically, also laboratory tests were conducted during the period of exacerbation and clinical remission. Patients with herpesvirus infections showed a significant decrease in the relative number of CD3+, CD4+ T-lymphocytes and their subpopulations during exacerbation of herpes infection. A decrease in the content of CD 3+, CD4+ T-cells during exacerbation of the disease was associated with an increase in CD8+ T-lymphocytes. The immunoregulatory index also decreased. The relative number of CD19+ B cells significantly increased in the exacerbation stage. During the period of remission, the number of CD19+ lymphocytes decreased, remaining above the normal range in patients with severe disease. Studies have shown that patients with herpesvirus infections have immunopathological disorders both during the relapse period and during the remission period, which must be taken into account when treating these patients.

Keywords: immunity, herpesvirus infection, patients, immunopathogenetic disorders.

Одной из наиболее серьёзных медико-социальных проблем современности являются герпесвирусные инфекции (ГВИ), обладающие тенденцией к затяжному, нередко тяжёлому течению, что сопровождается явным снижением качества жизни и социальной дезадаптации [1–3]. Последние десятилетия характеризуются ростом инфицирования населения вирусом простого герпеса (ВПГ) во всем мире, причём заболеваемость растёт, опережая естественный прирост населения [4–8].

Согласно данным ВОЗ, в 2012 г. инфицированность населения вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) в возрастной группе до 50 лет составила в среднем 67% (около 3,7 млрд человек), а серопозитивными к ВПГ-2 были примерно 417 млн чело-

век в возрасте от 15 до 49 лет [5]. При этом особую обеспокоенность вызывает рост инфицированности до 38–60% в возрастной группе 1–4 года [6, 7].

Проявления герпетической инфекции многолики — от «безобидной губной лихорадки», афтозного стоматита до генерализованных форм с распространённым поражением кожи и слизистых оболочек с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [1]. Герпесвирусы, как ДНК-содержащие вирусы, могут интегрироваться с генетическим аппаратом клетки хозяина и вызывать злокачественную трансформацию клеток [4, 8, 9].

Кроме того, герпесвирусы представляют серьёзную угрозу для репродуктивного здоровья населения, оказывая неблагоприятное, а порой и фатальное влияние на течение беременности и родов, патологию плода и новорождённых [10]. Патогенез герпетической инфекции является иммуноопосредованным.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: E-mail: k.zareta.7@mail.ru

Клинический исход первичной герпесвирусной инфекции в значительной мере определяется иммунным статусом организма. В то же время следует отметить, что характер патологических изменений в организме больных герпесом в значительной мере обусловлен возможностью интеграции генома вируса в геном клетки хозяина. Это способствует пожизненной персистенции герпесвируса в организме человека и обуславливает изменения клеточного и гуморального иммунитета [1, 3]. Более того, сегодня герпесвирусные инфекции рассматриваются как инфекционная (приобретённая) болезнь иммунной системы, при которой длительная персистенция вируса в ряде случаев сопровождается продуктивной инфекцией герпесвирусов практически во всех клетках иммунной системы, что проявляется их функциональной недостаточностью и способствует формированию иммунодефицита [1, 2]. Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг». Сохраняющиеся в течение всей жизни вируснейтрализующие антитела, хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают развитие рецидивов [1, 2, 4, 9].

Хроническое рецидивирующее течение инфекции, вызванной ВПГ 1 и 2 типа (ВПГ-1/2-инфекции) обусловлено недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью элиминировать вирус из организма [11–14]. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, антитела к ВПГ не предупреждают возникновения рецидивов. В большей степени характер течения, частоту и интенсивность рецидивов герпетической инфекции определяет состояние клеточного иммунитета, опосредованного Т- и НК-лимфоцитами [15, 16].

Цель исследования — изучение роли расстройств клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе рецидивирующей герпесвирусной инфекции.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 68 больных герпесвирусной инфекцией (41 женщина и 27 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет. У 25 из них заболевание протекало в лёгкой форме, у 32 — в среднетяжёлой и у 11 — в тяжёлой. У больных отмечалась различная локализация герпетических высыпаний: у 26 — орофациальный герпес, у 15 — аногенитальный герпес, у 27 — сочетание обеих форм заболевания. Основными жалобами, предъявляемыми больными, были боль, зуд, жжение в области герпетических высыпаний, общее недомогание, головная боль, субфебрильная температура, слабость, понижение работоспособности. При объективном исследовании выявляли признаки герпетической инфекции; наличие пузырьков, язв, трещин, эритемы, отёчности поражённых тканей, увеличение периферических лимфатических узлов.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины, выявления ДНК вируса ВПГ 1, 2-го типа полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в соскобе с высыпаний и обнаружению в крови специфических антител к ВПГ методом трёхфазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Все больные обследованы клинически и лабораторно в период обострения и клинической ремиссии. С начала обострения пациенты получали стандартную противовирусную терапию.

Группу контроля составили 35 практически здоровых людей — доноров Республиканской станции переливания крови.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител как описано А. В. Карауловым и др. (1999).

Определение иммуноглобулов в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии по методу G. Mancini и соавт. (1969).

Исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проводили, как описано P. Falk (1978).

Результаты и обсуждение

В реализации противовирусного иммунного ответа, пожалуй, наибольшее значение имеют адаптивные клеточные реакции, опосредованные CD4+ Т-хелперами 1 типа (Th1) и CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Нами выявлено достоверное снижение относительного числа CD3+ Т-лимфоцитов и их субпопуляций при обострении герпетической инфекции (табл. 1). Количество CD3+ клеток было снижено до $52 \pm 0,6\%$ при норме $61 \pm 1,1\%$. При

Таблица 1. Показатели Т-клеточного иммунитета у больных ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от периода заболевания

Исследуемый показатель	Период исследования	n	$X_{min}-X_{max}$	$X \pm m$	P	P_I
CD3+ клетки (%)	Здоровые	35	49–80	$61 \pm 1,1$	—	—
	I	68	37–65	$52 \pm 0,6$	<0,001	—
	II	61	41–74	$56 \pm 0,8$	<0,001	<0,001
	III	53	46–79	$59 \pm 1,0$	<0,05	<0,05
CD4+ клетки (%)	Здоровые	35	33–49	$38 \pm 0,5$	—	—
	I	68	22–41	$30 \pm 0,24$	<0,001	—
	II	61	27–46	$33 \pm 0,4$	<0,001	<0,001
	III	53	31–49	$35 \pm 0,4$	<0,001	<0,001
CD8+ клетки (%)	Здоровые	35	11–36	$17 \pm 1,1$	—	—
	I	68	19–48	$23 \pm 0,4$	<0,001	—
	II	61	16–43	$20 \pm 0,3$	<0,01	<0,001
	III	53	13–41	$18 \pm 0,2$	>0,05	<0,001
ИРИ (отн. ед.)	Здоровые	35	1,9–3,1	$2,1 \pm 0,03$	—	—
	I	68	1,3–2,5	$1,7 \pm 0,02$	<0,001	—
	II	61	1,5–2,8	$1,9 \pm 0,02$	<0,001	<0,001
	III	53	1,8–3,0	$2,0 \pm 0,01$	>0,05	<0,001

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета у больных ВПГ-1/2-инфекцией в зависимости от периода заболевания

Исследуемый показатель	Период исследования	n	$X_{min}-X_{max}$	$X \pm m$	P	P_I
CD19+ клетки (%)	Здоровые	35	13–31	28,1±0,51	—	—
	I	68	17–48	31,7±0,72	<0,001	—
	II	61	15–40	30,4±0,65	<0,01	>0,05
	III	53	12–34	28,8±0,46	>0,05	<0,05
IgA (г/л)	Здоровые	35	1,6–2,7	2,16±0,03	—	—
	I	68	1,2–2,3	1,87±0,03	<0,001	—
	II	61	1,4–2,5	2,0±0,02	<0,001	<0,001
	III	53	1,6–2,7	2,1±0,01	>0,05	>0,05
IgM (г/л)	Здоровые	35	1,1–2,3	1,6±0,04	—	—
	I	68	1,6–3,2	2,8±0,03	<0,001	—
	II	61	1,4–2,8	2,5±0,04	<0,001	<0,001
	III	53	1,2–2,7	1,9±0,02	<0,001	<0,001
IgG (г/л)	Здоровые	35	10,4–19,8	12,6±0,03	—	—
	I	68	11,1–21,5	17,2±0,02	<0,001	—
	II	61	10,8–20,8	14,9±0,02	<0,001	<0,001
	III	53	10,4–19,0	13,6±0,01	<0,01	<0,001
ЦИК (усл. ед.)	Здоровые	35	0,017–0,027	0,020±0,0005	—	—
	I	68	0,039–0,08	0,049±0,0006	<0,001	—
	II	61	0,030–0,04	0,038±0,0005	<0,001	<0,001
	III	53	0,016–0,018	0,029±0,0007	<0,001	<0,001

угасании клинических симптомов болезни исследуемый показатель повышался до $56 \pm 0,8\%$. В стадии ремиссии содержание CD3+ клеток увеличивалось ($59 \pm 1,0\%$), однако не достигало уровня здоровых лиц. Относительное количество CD4+ клеток у больных ВПГ-1/2-инфекцией как в период обострения ($30 \pm 0,2\%$), так и в период ремиссии ($35 \pm 0,4\%$) было ниже контрольных значений ($38 \pm 0,5\%$).

Снижение содержания CD4+ Т-клеток в период обострения заболевания было сопряжено с повышением CD8+ Т-лимфоцитов до $23 \pm 0,4\%$ при норме $17 \pm 1,1\%$. CD8+ клетки, хотя и являются важнейшими эффекторами противовирусного иммунитета, не могут полноценно выполнять свои функции при количественном и/или функциональном дефиците CD4+ Th1-клеток. CD 8+ клетки являются цитотоксическими лимфоцитами и выполняют важную функцию в элиминации из организма чужеродных клеток (вирусинфицированных, опухолевых и т. д.). Возможно выявленное увеличение CD 8+ лимфоцитов в периферической крови больных герпесвирусными инфекциями отражает общую стимуляцию этой клеточной популяции и является важным звеном в патогенезе данного заболевания.

В этой связи информативным показателем состояния клеточного иммунитета является иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — соотношение числа CD4+ клеток к количеству CD8+ лимфоцитов. На пике клинических проявлений ВПГ-1/2-инфекции ИРИ снижался до $1,7 \pm 0,02$ отн. ед. при норме $2,1 \pm 0,03$ отн. ед.

ИРИ не отличался от нормы во всех периодах болезни при лёгком её течении. При среднетяжёлом течении ИРИ был ниже нормы в период разгара и приходил к уровню здоровых лиц в период ремиссии. При тяжёлом течении этот показатель

был достоверно ниже нормы в период разгара болезни и не возвращался к референсным значениям в период ремиссии.

Необходимо отметить, что указанные изменения показателей Т-клеточного иммунитета во все периоды заболевания были выражены сильнее у больных с наличием сопутствующей патологии.

Дефицит клеточного иммунитета, выявленный при ВПГ-1/2-инфекции, объясняет склонность к формированию тяжёлых и часто рецидивирующих форм заболевания у обследованных больных. В свою очередь, выраженный интоксикационный синдром, который развивается у больных, индуцирует и углубляет иммунные нарушения.

Помимо дефектов клеточного иммунитета, у больных герпетической инфекцией отмечены расстройства гуморального звена иммунной системы. Так, в стадии обострения достоверно повышалось относительное число CD19+ В-клеток (табл. 2). В период ремиссии количество CD19+ лимфоцитов понижалось, оставаясь выше нормы у больных с тяжёлым течением болезни.

Одним из основных показателей функциональной активности В-клеток, как гуморального звена иммунитета, является уровень иммуноглобулинов сыворотки крови. Включаясь в цепь иммунологических реакций, иммуноглобулины играют определённую роль в патогенезе заболевания.

В сыворотке периферической крови больных ВПГ-1/2-инфекцией отмечено повышение уровня IgM и IgG в период обострения, что отражает поликлональную активацию В-системы иммунитета при данном заболевании (см. табл. 2). При этом на пике клинических проявлений выявлено снижение уровня IgA, наиболее выраженное в период обострения у больных с тяжёлым течением герпетической инфекции, что указыва-

ет на снижение противовирусных гуморальных реакций. В период ремиссии дисиммуноглобулинемия сохранялась.

Уровень ЦИК был достоверно повышен в период разгара заболевания у большинства обследованных больных (см. табл. 2). Максимальные цифры наблюдались при тяжёлом течении заболевания. В фазу ремиссии исследуемый показатель заметно снижался, но оставался выше, чем у здоровых, у части больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания. Дисбаланс гумо-

рального звена иммунитета, сопровождающийся высокой концентрацией ЦИК, можно оценить, как напряжённый тип реагирования с возможностью в последующем истощения адекватной реакции организма.

Таким образом, проведённые исследования показали, что у больных герпесвирусными инфекциями наблюдаются иммунопатологические нарушения как в период рецидива, так и в период ремиссии, что необходимо учитывать при лечении этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: 2013. / *Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V.* Herpesvirusnyye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: 2013. [in Russian]
2. *Нагоев Б.С., Камбачокова З.А.* Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями. Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 11. — № 1. — С. 19–23. / *Nagoev B.S., Kambachokova Z.A.* Tsitokinovyy status u bol'nykh herpesvirusnymi infektsiyami. *Infektsionnye bolezni.* 2011; 11(1): 19–23. [in Russian]
3. *Schiffer J.T., Abu-Raddad L., Mark K.E. et al.* Frequent Release of Low Amounts of Herpes Simplex Virus From Neurons: Results of a Mathematical Model. *Sci Transl Med* 2009 Nov 18; 1(7): 178–184.
4. *Хрянин А.А.* Герпес под подушкой. Распространённость вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг. *Status Praesens.* — 2013. — № 6 (17). — С. 69–76. / *Khryanin A.A.* Gerpes pod podushkoj. Rasprostranennost' virusa prostogo gerpesa v rossijskoj populyatsii: mnogoletnij monitoring. *Status Praesens* 2013; 6 (17): 69–76.
5. *Андропова В.Л.* Современная этиотропная химиотерапия герпесвирусных инфекций: достижения, новые тенденции и перспективы. Альфа-герпесвирусы (часть 1). Вопросы вирусологии. — 2018. — № 63 (3). — С. 106–114. / *Andropova V.L.* Sovremennaya etiotropnaya khimioterapiya herpesvirusnykh infektsij: dostizheniya, novye tendentsii i perspektivy. *Al'fagerpesvirusy (chast' 1). Voprosy Virusologii* 2018; 63 (3): 106–114.
6. *De Donno A., Kuhdari P., Guido M., Rota M.C., Bella A., Brignole G. et al.* Has VZV epidemiology changed in Italy? Results of a seroprevalence study. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13 (2): 385–390.
7. *Perez-Farinós N., García-Comas L., Ramirez-Fernandez R., Sanz J.C., Barranco D., García-Fernandez C. et al.* Seroprevalence of antibodies to varicella-zoster virus in Madrid (Spain) in the absence of vaccination. *Cent Eur J Public Health* 2008; 16 (1): 41–44.
8. *Половцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Мамедова Е.А., Финогенова Н.А., Лаврентьева И.Н.* Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста. Детские инфекции. — 2012. — № 11 (2). — С. 51–53. / *Polovitseva T. V., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Mamedova E.A., Finogenova N.A., Lavrent'eva I.N.* Diagnosis of herpes virus infection in young children. *Detskie infektsii* 2012; 11 (2): 51–53. [in Russian]
9. *Сижжаева А.М., Сижжаева А.Л.* Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции методом ПЦР. Инновационная наука. —

2015. — № 12 (2): 286–289. / *Sizhazheva A.M., Sizhazheva A.L.* Laboratory diagnosis of herpes virus infection by PCR. *Innovatsionnaya Nauka* 2015; 12 (2): 286–289. [in Russian]
10. *Кравченко Л.В.* Клинико-патогенетические аспекты герпесвирусных инфекций у детей первых месяцев жизни: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону. 2009.
11. *Камбачокова З.А.* Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями. Вестник Башкортостана. 2012. — № 3. — С. 112–117. / *Kambachokova Z.A.* Pokazateli kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh herpesvirusnymi infektsiyami. *Vestnik Bashkortostana* 2012; 3: 112–117. [in Russian]
12. *Исаков В.А., Исаков Д.В.* Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. Клиническая медицина. — 2015. — № 93 (4). — С. 16–24. / *Isakov V.A., Isakov D.V.* Immunomodulyatory v terapii i profilaktike herpesvirusnykh infektsij. *Klinicheskaya Meditsina* 2015; 93 (4): 16–24. [in Russian]
13. *Исаков В.А., Исаков Д.В.* Патогенез и терапия социально-значимых вирусных инфекций. Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — № 23 (1). — С. 7–13. / *Isakov V.A., Isakov D.V.* Patogenez i terapiya sotsial'no-znachimyykh virusnykh infektsij. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2014; 23 (1): 7–13. [in Russian]
14. *Шульженко А.Е., Зуйкова Н.И., Шубелько Р.В.* Рецидивирующая герпесвирусная инфекция: возможности иммунотропной терапии. Медицинское обозрение. Наука и практика. — 2015. — № 3 (3). — С. 43–51. / *Shul'zhenko A.E., Zuykova N.I., Shchubel'ko R.V.* Rettsidiviruyushchaya herpesvirusnaya infektsiya: vozmozhnosti immunotropnoj terapii. *Meditsinskoe obozrenie. Nauka i Praktika.* 2015; 3 (3): 43–51. [in Russian]
15. *Виколов Г.Х.* Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Клиническая дерматология и венерология. — 2015. — № 14 (5). — С. 104–116. / *Vikulov G.Kh.* Immunologicheskie aspekty herpesvirusnykh infektsij. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya* 2015; 14 (5): 104–116. [in Russian]
16. *Нагоев Б.С., Камбачокова З.А.* Показатели клеточного иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями. Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — № 17 (3). — С. 325–327. / *Nagoev B.S., Kambachokova Z.A.* Pokazateli kletochnogo immuniteta u bol'nykh herpesvirusnymi infektsiyami. *Vestnik Novyykh Meditsinskikh Tekhnologij.* 2011; 17 (3): 325–327. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Хамурзова Милана Абузельевна — студентка 6 курса Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Арамисова Рина Мухамедовна — д. м. н. профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик

Тиммеева Лейла Магомедовна — к. м. н. доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Шогенова Жаннага Лионовна — ассистент Института стоматологии и ЧЛХ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Шокуева Асият Гисаевна — старший лаборант кафедры нормальной и патологической физиологии человека ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Кипкеева Татьяна Борисовна — старший лаборант кафедры нормальной и патологической физиологии человека ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик

Дадаев Муслим Хаважиевич — аспирант кафедры охраны здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Кабардино-государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик