

Чумак А.А., Носач О.В., Саркісова Е.О., Гасанова О.В., Овсяннікова Л.М.,  
Плескач О.Я., Альохіна С.М., Шинкаренко В.І., Шийко Т.І.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, Україна

## Стан антивірусного імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2017;5(6):286-289. doi: 10.22141/2312-413x.5.6.2017.122143

**Резюме.** *Обстежені 34 особи чоловічої статі, які після участі в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС захворіли на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). Стан протівірусного захисту оцінювали за рівнями антитіл класів IgG та IgM у сироватці крові. У більшості хворих на НАЖХП учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС виявлені антитіла класу IgG, але не IgM до персистуючої мікст-інфекції вірусами простого герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегалії та вірусу Епштейна — Барр. Виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між титрами антитіл до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів і цитомегаловірусу ( $r_s = 0,383$ ,  $p = 0,040$ ), а також між титрами антитіл до ядерного антигена вірусу Епштейна — Барр та антитіл до корового антигена вірусу Епштейна — Барр ( $r_s = 0,584$ ,  $p = 0,002$ ) у хворих з персистуючою мікст-інфекцією цих герпесвірусів.*

**Ключові слова:** *віруси родини Herpesviridae; неалкогольна жирова хвороба печінки; учасники ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС*

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) визнана важливою причиною смертності внаслідок розвитку термінальної стадії печінкової недостатності з необхідністю подальшої трансплантації печінки. Її поширеність у різних популяціях становить 6–33 % [1].

Поряд із таким відомим фактором ризику, як метаболічний синдром, патофізіологічними складовими прогресування патологічного процесу від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту та гепатоцелюлярної карциноми вважають резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію, окислювальний та ендоплазматичний стрес, запалення з активацією печінкових зірчастих клітин і цитокін/адипоцитокінових сигнальних шляхів тощо, а також вплив генетичних та екологічних факторів [2].

На сьогодні окреслені два напрями розвитку запального процесу та фіброзу в печінці залежно від рівня дії етіологічних факторів: 1) запальний процес у печінці ініційований факторами, що впливають безпосередньо

на печінкові тканини та викликають їх пошкодження; 2) хронічне запалення в печінці виникає на тлі різноманітних імунodefіцитних станів внаслідок запуску запального процесу факторами, що продукуються в осередку хронічної інфекції у віддаленому органі [3].

До переліку чинників, що можуть викликати пошкодження печінки обома цими шляхами, належать герпесвірусні інфекції, основною особливістю яких є схильність до персистенції у вигляді 1) тривалого безсимптомного перебування збудника в організмі або клітинній системі з утрудненим виділенням вірусу (латентна персистенція); 2) з періодичною маніфестацією процесу; 3) з регулярним виділенням вірусу [4].

Поступово накопичуються дані про випадки розвитку уражень печінки при інфікуванні різними видами вірусів герпесу людини. Так, при інфекції Епштейна — Барр це може проявлятися помірним транзиторним підвищенням рівня печінкових ферментів [5], розвитком холестатичного гепатиту [6] і навіть гострої печінкової недостатності [7]. Також існує потенційний ри-

зик ураження печінки в інфікованих вірусами герпесу осіб при застосуванні гепатотоксичних засобів впливу на патологічні процеси в інших органах і системах органів [8], зокрема за наявності коморбідної патології. Це характерно для патологічних процесів в учасників ліквідації аварії (УЛА) на Чорнобильській АЕС, особливістю яких є поліорганність на тлі різноманітних метаболічних змін, імунної дисфункції та ендотоксикозу.

## Матеріали та методи

Обстежені 34 особи чоловічої статі віком  $56,7 \pm 2,7$  року, які після участі в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС захворіли на НАЖХП. Стан противірусного захисту оцінювали імуноферментним методом за рівнями антитіл класів IgG та IgM у сироватці крові. Визначали антитіла до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів (anti-HSV-1/2), цитомегаловірусу (anti-CMV), вірусу Епштейна — Барр (anti-EBV) — антитіла до ядерного антигена вірусу (anti-EBV NA) та до корового антигена вірусу (anti-EBV VCA).

## Результати та обговорення

Антитіла класу IgM не виявлені в жодного пацієнта. Наявність антитіл класу IgG подана в табл. 1.

Серед обстежених не було жодного без ознак персистенції герпесвірусної інфекції, при цьому у 25 хворих (окрім одного хворого з наявністю anti-EBV NA IgG та anti-EBV VCA IgG та одного хворого з наявністю anti-HSV-1/2 IgG, anti-EBV NA IgG та anti-EBV VCA IgG) спостерігалася мікст-інфекція вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна — Барр. Це відповідає літературним даним щодо серопозитивності стосовно герпесвірусної інфекції у різних популяціях населення [9–11].

У хворих на НАЖХП, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії, титри антитіл до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів були дещо вищими, ніж до цитомегаловірусу та вірусу Епштейна — Барр (табл. 2).

Беручи до уваги повідомлення про можливість взаємовпливу герпесвірусів різних типів [12, 13], проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між anti-HSV-1/2 IgG, anti-CMV IgG та anti-EBV IgG. Встановлено, що у серопозитивних хворих з персистуючою мікст-інфекцією вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна — Барр існує позитивний кореляційний зв'язок між anti-HSV-1/2 IgG і anti-CMV IgG зі значенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ) 0,383 ( $p = 0,040$ ) та між anti-EBV NA IgG і anti-EBV VCAIgG ( $r_s = 0,584$ ,  $p = 0,002$ ).

Тривале існування локальної персистуючої інфекції викликає зміни функціонування основних гомеостатичних систем і структурні перебудови як окремих тканин, так і органів у цілому.

За сучасними поглядами, одним із факторів поступового прогресування НАЖХП з розвитком цирозу печінки є хронічний системний запальний процес. Як відомо, в основі хронічного запалення лежить системна альтерація, що провокує генералізацію базових механізмів програми запального процесу поза межами локусу запалення та розвиток феномену вторинного системного пошкодження. Високотоксичні продукти вільнорадикального окислення накопичуються у організмі та спричиняють деполімеризацію матриксу сполучної тканини безпосередньо або шляхом активації протеолітичних ферментів і матриксних металопротеїназ, активують лейкоцитарну колагеназу, сприяють розвитку апоптозу та некрозу ендотеліоцитів і подальшій інтенсифікації запально-деструктивних процесів [14, 15].

**Таблиця 1. Розподіл хворих з НАЖХП, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії, за наявністю антитіл до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів (anti-HSV-1/2 IgG), цитомегаловірусу (anti-CMV IgG), вірусу Епштейна — Барр (anti-EBV IgG), n**

Група обстеження	Кількість хворих							
	Anti-HSV-1/2 IgG		Anti-CMV IgG		Anti-EBV NA IgG <sup>1</sup>		Anti-EBV VCA IgG <sup>2</sup>	
	N «+»	N «-»	N «+»	N «-»	N «+»	N «-»	N «+»	N «-»
Хворі на неалкогольний стеатогепатит	33	1	32	2	32	2	34	0

**Примітки:** <sup>1</sup> — антитіла до ядерного антигена вірусу Епштейна — Барр; <sup>2</sup> — антитіла до корового антигена вірусу Епштейна — Барр.

**Таблиця 2. Титри антитіл до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів (anti-HSV-1/2 IgG), цитомегаловірусу (anti-CMV IgG), вірусу Епштейна — Барр (anti-EBV IgG) у серопозитивних хворих на НАЖХП, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії**

Група обстеження	Anti-HSV-1/2 IgG		Anti-CMV IgG		Anti-EBV NA IgG <sup>1</sup>		Anti-EBV VCA IgG <sup>2</sup>	
	N	M ± m, ум.од.	N	M ± m, ум.од.	N	M ± m, ум.од.	N	M ± m, ум.од.
Хворі на неалкогольний стеатогепатит	33	6,68 ± 0,62	32	5,45 ± 0,56	32	5,81 ± 0,49	34	5,18 ± 0,61

**Примітки:** <sup>1</sup> — антитіла до ядерного антигена вірусу Епштейна — Барр; <sup>2</sup> — антитіла до корового антигена вірусу Епштейна — Барр.

Таким чином, у більшості серопозитивних хворих на НАЖХП УЛА спостерігалася мікст-інфекція вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна — Барр.

Шляхом проведення кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між титрами антитіл до вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів і цитомегаловірусу ( $r_s = 0,383$ ,  $p = 0,040$ ), а також між титрами антитіл до ядерного антигена вірусу Епштейна — Барр та антитіл до раннього антигена вірусу Епштейна — Барр ( $r_s = 0,584$ ,  $p = 0,002$ ) у хворих з персистуючою мікст-інфекцією цих герпесвірусів.

## Висновки

Напруженість імунітету проти вірусів родини *Herpesviridae* в УЛА з НАЖХП свідчить про можливий внесок персистенції в розвиток і перебіг захворювання.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):639-652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003.
2. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 Mar 20;5:9284. doi: 10.1038/srep09284.
3. Marinkin IO, Zhurakovskii IP, Pustovetova MG, Kunts TA, Bitkhaeva MV, Shanturova TV. Sposob profilaktiki porazheniia pecheni pri formirovaniï sindroma sochetannykh distroficheskidegenerativnykh izmenenii mezenkhimal'nykh proizvodnykh pri lokal'nom khronicheskom vospalitel'nom protsesse i sredstvo dlia ego osushchestvleniia [Method for preventing liver damage in the formation of the syndrome of combined dystrophic and degenerative changes of mesenchymal derivatives in a local chronic inflammatory process and a means for its implementation]. Patent 2455988 RU, 2012. (in Russian).

4. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Oral Microbiol.* 2013;5:10.3402/jom.v5i0.22766. doi: 10.3402/jom.v5i0.22766.

5. Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, et al. Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2011 Feb;22(1):73-6. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.016.

6. Salva I, Silva IV, Cunha F. Epstein-Barr virus-associated cholestatic hepatitis. *BMJ Case Rep.* 2013 Dec 16;2013. pii: bcr2013202213. doi: 10.1136/bcr-2013-202213.

7. Zhang W, Chen B, Chen Y, et al. Epstein-Barr virus-associated acute liver failure present in a 67-year-old immunocompetent female. *Gastroenterology Res.* 2016 Oct;9(4-5):74-78. doi: 10.14740/gr718e.

8. Teschke R, Danan G. Drug-induced liver injury: Is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Apr;13(4):425-438. doi: 10.1080/17425255.2017.1252749.

9. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010 Jul;20(4):202-13. doi: 10.1002/rmv.655.

10. Shen JH, Huang KY, Chao-Yu C, Chen CJ, Lin TY, Huang YC. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Taiwan and Risk Factor Analysis, 2007. *PLoS One.* 2015 Aug 7;10(8):e0134178. doi: 10.1371/journal.pone.0134178.

11. Conde-Glez C, Lazcano-Ponce E, Rojas R, et al. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. *Vaccine.* 2013 Oct 17;31(44):5067-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.077.

12. Ogunjimi B, Theeten H, Hens N, Beutels P. Serology indicates cytomegalovirus infection is associated with varicella-zoster virus reactivation. *J Med Virol.* 2014 May;86(5):812-9. doi: 10.1002/jmv.23749.

13. Schoenfeld J, Cannon S, Cam K, Keller M. Cutaneous Co-infected Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Perigenital Ulcers in Human Immunodeficiency Virus Patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Oct;6(10):41-3. PMID: 24155993.

14. Gusev EY, Chereshnev VA, Yurchenko LN. Systemic inflammation as a typical pathological process. *Cytokines and Inflammation.* 2007;6(4):9-21. (in Russian).

15. Iulish EI. Paradigm of formation and development of chronic somatic diseases against persistent infections. *Zdorov'ye Rebenka.* 2010;6(27):97-103. (in Russian).

Отримано 20.09.2017 ■

Чумак А.А., Носач Е.В., Саркисова Э.А., Гасанова Е.В., Овсянникова Л.М., Плескач О.Я., Алехина С.М., Шинкаренко В.И., Шийко Т.И.

Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев, Украина

### Состояние антивирусного иммунитета у больных с неалкогольным стеатогепатитом участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС

**Резюме.** Обследовано 34 человека мужского пола, заболевшие после участия в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Состояние противовирусной защиты оценивали по уровням антител классов IgG и IgM в сыворотке крови. У большинства серопозитивных больных НАЖБП участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС обнаружены антитела класса IgG, а не IgM к персистирующей микст-инфекции вирусами простого герпесу 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр. Выявлено наличие

положительной корреляционной связи между титрами антител к вирусам простого герпесу 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусу ( $r_s = 0,383$ ,  $p = 0,040$ ), а также между титрами антител к ядерному антигену вируса Эпштейна — Барр и антител к коровому антигену вируса Эпштейна — Барр ( $r_s = 0,584$ ,  $p = 0,002$ ) у больных с персистирующей микст-инфекцией этих герпесвирусов.

**Ключевые слова:** вирусы семейства *Herpesviridae*; неалкогольная жировая болезнь печени; участники ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС

A.A. Chumak, O.V. Nosach, E.O. Sarkisova, O.V. Gasanova, L.M. Ovsyannikova,  
O.Ya. Pleskach, S.M. Alokina, V.I. Shynkarenko, T.I. Shyiko  
State Institution "National Research Centre for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",  
Kyiv, Ukraine

**Status of antiviral immunity in patients with non-alcoholic liver fatty disease,  
who were Chernobyl NPP accident liquidators**

**Abstract.** 34 men were examined, who after participating in the liquidation of the Chernobyl NPP accident developed non-alcoholic fatty liver disease. The state of antiviral defense was evaluated by the levels of immunoglobulin (Ig) G and IgM antibodies in the blood serum. In most patients with non-alcoholic steatohepatitis, who were Chernobyl NPP accident liquidators, antibodies of the IgG, but not IgM class to the persistent mixed infection with herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegaly and Epstein-Barr were found. A positive correlation was established

between the antibody titers to the herpes simplex virus types 1 and 2 (anti-HSV-1/2 IgG) and cytomegalovirus (anti-CMV IgG) ( $r_s = 0.383$ ,  $p = 0.040$ ), as well as between the antibodies titers to the nuclear antigen of Epstein-Barr virus (anti-EBV NA IgG) and antibodies to core antigen of Epstein-Barr (anti-EBV VCA IgG) ( $r_s = 0.584$ ,  $p = 0.002$ ) in patients with persistent mixed infection of these herpesviruses.

**Keywords:** *Herpesviridae* family viruses; non-alcoholic fatty liver disease; Chernobyl NPP accident liquidators