

СТАН АНТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

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

Резюме. *Обстежено 34 особи чоловічої статі, які після участі в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС захворіли на НАЖХП. Стан противірусного захисту оцінювали за рівнями антитіл класів IgG та IgM в сироватці крові. У більшості хворих на НАЖХП учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС виявлені антитіла класу IgG, але не IgM до персистоючої мікст-інфекції вірусами простого герпесу 1 та 2 типів, цитомегалії та Епштейна-Барр. Виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між титрами антитіл до вірусів простого герпесу 1 та 2 типів (anti-HSV-1 / 2 IgG) і цитомегаловірусу (anti-CMV IgG) ($r_s = 0,383$, $p = 0,040$), а також між титрами антитіл до ядерного антигену вірусу Епштейна-Барр (anti-EBV NA IgG) та антитіл до корового антигену вірусу Епштейна-Барр anti-EBV VCAIgG ($r_s = 0,584$, $p = 0,002$) у хворих з персистоючою мікст-інфекцією цих герпесвірусів.*

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

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

Поряд з 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 і екологічних факторів [2].

На сьогодні окреслені два напрями розвитку запального процесу та фіброзу в печінці в залежності від рівня дії етіологічних факторів: 1) запальний процес в печінці ініційований факторами, що впливають безпосередньо на печінкові тканини та викликають їх пошкодження, 2) хронічне запалення в печінці виникає на тлі різноманітних імунодефі-

цитних 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 ризик 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 (УЛНА) на Чорнобильській АЕС, особливістю яких є поліорганність на тлі різноманітних метаболічних змін, імунної дисфункції та ендотоксикозу.

Матеріали та методи

Обстежено 34 особи чоловічої статі віком ($56,7 \pm 2,7$) років, 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 в сироватці крові. Визначали антитіла до вірусів простого герпесу 1 та 2 типів (anti-HSV-1/2), цитомегаловірусу (anti-CMV), вірусу Епштейна-Барр (anti-EBV) – антитіла до ядерного антигену вірусу (anti-EBV NA) та до корового антигену вірусу (anti-EBV VCA).

Результати дослідження та їх обговорення

Антитіла класу IgM не виявлені в жодного пацієнта. Наявність антитіл класу IgG подана в таблиці 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 та 2 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 та 2 типів були дещо вищими ніж до цитомегаловірусу та вірусу Епштейна-Барр (табл. 2).

Таблиця 1

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

Група обстеження	Кількість хворих							
	Anti-HSV-1 / 2 IgG, осіб		Anti-CMV IgG, осіб		Anti-EBV NA IgG ¹ , осіб		Anti-EBV VCA IgG ² , осіб	
	п «+»	п «-»	п «+»	п «-»	п «+»	п «-»	п «+»	п «-»
Хворі на неалкогольний стеатогепатит	33	1	32	2	32	2	34	0

Примітки: 1 – антитіла до ядерного антигену вірусу Епштейна-Барр; 2 – антитіла до корового антигену вірусу Епштейна-Барр.

Таблиця 2

Титри антитіл до вірусів простого герпесу 1 та 2 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 ¹		Anti-EBV VCA IgG ²	
	п	M±m, ум. од.	п	M±m, ум. од.	п	M±m, ум. од.	п	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: 1 – антитіла до ядерного антигену вірусу Епштейна-Барр; 2 – антитіла до корового антигену вірусу Епштейна-Барр

Беручи до уваги повідомлення про можливість взаємовпливу герпес-вірусів 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 та 2 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 в 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, яка провокує генералізацію базових механізмів програми запального процесу поза межами локусу запалення та розвиток феномену вторинного системного пошкодження. Високотоксичні продукти вільно-радикального 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].

Таким чином, у більшості серопозитивних хворих на НАЖХП УЛНА спостерігалася мікст-інфекція вірусів простого герпесу 1 та 2 типів (anti-HSV-1 / 2 IgG), цитомегаловірусу (anti-CMV IgG) та вірусу Епштейна-Барр (anti-EBV IgG).

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

Висновки

Напруженість імунітету проти вірусів родини Herpesviridae в УЛНА з НАЖХП свідчить про можливий вклад персистенції в розвиток і перебіг захворювання.

Література

1. Carr, R. M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management [Electronic resource] / R. M. Carr, A. Oranu, V. Khunga // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2016. – Vol. 452, N 4. – P. 639–652. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27837778>. – Title from the screen.

2. Xu, R. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis / R Xu, A. Tao, S. Zhang [et al.] // *Sci. Rep.* – Published online 2015. – Vol. 5. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366950/>. – Title from the screen.

3. Пат. 2455988 RU, МПК А61К31/4045 (2006.01) А61Р1/16 (2006.01) А61Р29/00 (2006.01) Способ профилактики поражения печени при формировании синдрома сочетанных дистрофически-дегенеративных изменений мезенхимальных производных при локальном хроническом воспалительном процессе и средство для его осуществления [Электронный ресурс] / Маринкин И. О. (RU), Жураковский И. П. (RU), Пустоветова М. Г. (RU), Кунц Т. А. (RU), Битхаева М. В. (RU), Шантурова Т. В. (RU) ; заявитель и патентообладатель ГОУ высшего проф. образования "Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). – № 2011100512/15 ; заявл. 11.01.2011 ; опубл. 20.07.2012, Бюл. № 20, 2012 г. – Схема доступа : <http://www.fips.ru/cdfi/fips.dll?ty=29&docid=2455988&cl=9&path=http://195.208.85.248/Archive/PAT/2012FULL/2012.07.20/DOC/RUNWC1/000/000/002/455/988/document.pdf>. – Назв. с экрана.

4. Grinde, B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response [Electronic resource] / B. Grinde // *J. Oral Microbiol.* – 2013. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354/>. – Title from the screen.

5. Kofteridis, D. P. Epstein Barr virus hepatitis [Text] / D. P.Kofteridis, M. Koulentaki, A. Valachis [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 22, N 1. – P.73–76.

6. Salva, I. Epstein-Barr virus-associated cholestatic hepatitis [Electronic resource] / I. Salva, I. V. Silva, F. Cunha // *BMJ Case Rep.* – Published online 2013. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888524/>. – Title from the screen.

7. Zhang, W. Epstein-Barr virus-associated acute liver failure present in a 67-year-old immunocompetent female [Text] / W. Zhang, B. Chen, Y. Chen [et al.] // *Gastroenterology Res.* – 2016. – Vol. 9, N 4–5. – P. 74–78.

8. Teschke, R. Drug-induced liver injury: Is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue? [Electronic resource] / R. Teschke, G. Danan // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 1–14. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822971>. – Title from the screen.

9. Cannon, M.J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [Electronic resource] /

M. J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // Rev Med Virol. – 2010. – Vol. 20, N 4. – P. 202–213. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564615>. – Title from the screen.

10. Shen, J. H. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Taiwan and Risk Factor Analysis, 2007 [Electronic resource] / J. H. Shen, K. Y. Huang, C. Chao-Yu [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 8. – P. 1/11–11/11. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529201>. – Title from the screen.

11. Conde-Glez, C. Seroprevalences of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico [Text] / C. Conde-Glez, E. Lazcano-Ponce, R. Rojas [et al.] // Vaccine. – 2013. – Vol. 31, N 44. – P. 5067–5074.

12. Ogunjimi, B. Serology indicates cytomegalovirus infection is associated with varicella-zoster virus reactivation [Electronic resource] / B. Ogunjimi, H. Theeten, N. Hens, P. Beutels // J. Med. Virol. – 2013. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037981>. – Title from the screen.

13. Schoenfeld, J. Cutaneous Co-infected Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Perigenital Ulcers in Human Immunodeficiency Virus Patients [Electronic resource] / J. Schoenfeld, S. Cannon, K. Cam, M. Keller // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2013. – Vol. 6, N 10. – P. 41–43. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805306>. – Title from the screen.

14. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса [Текст] / Е. Ю. Гусев, В. А. Чернышев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9–21.

15. Юлиш, Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций [Текст] / Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2010. – № 6 (27). – С. 97–103.

СОСТОЯНИЕ АНТИВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

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

Резюме. *Обследовано 34 человека мужского пола, заболевшие НАЖБП после участия в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. 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 наблюдалась микст-инфекция вирусов простого герпеса 1 и 2 типов (anti-HSV-1/2 IgG), цитомегаловируса (anti-CMV IgG) и вируса Эпштейна-Барр (anti-EBV IgG). Выявлено наличие положительной корреляционной связи между титрами антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (anti-HSV-1/2 IgG) и цитомегаловирусу (anti-CMV IgG) ($r_s = 0,383$, $p = 0,040$), а также между титрами антител к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр (anti-EBV NA IgG) и антител к коровому антигену вируса Эпштейна-Барр anti-EBV VCA IgG ($r_s = 0,584$, $p = 0,002$) у больных с персистирующей микст-инфекцией этих герпесвирусов.

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

STATUS OF ANTI-VIRUS IMMUNITY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC LIVER FATTY DISEASE CLEAN-UP WORKERS OF CHORNOBYL NPP ACCIDENT

A.A. Chumak, O.V. Nosach, E.O. Sarkisova, O.V. Gasanova,
L.M. Ovsyannikova, O.Ya. Pleskach, S.M. Alohina, V.I. Shynkarenko,
T.I. Shyiko

Summary. 34 men were examined, who after participating in the clean-up works of the Chornobyl NPP accident, developed NAFLD. The state of anti-viral defense was evaluated by the levels of IgG and IgM antibodies in serum. In most patients with non-alcoholic steatohepatitis clean-up workers of the Chornobyl NPP accident 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 between the antibody titers to the herpes simplex virus types 1 and 2 (anti-HSV-1/2 IgG) and cytomegalovirus (anti-CMV IgG) ($r_s = 0.383$, $p = 0.040$) and 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 micro-infection of these herpesviruses were found.

Key words: *Herpesviridae* family viruses, non-alcoholic fatty liver disease, Chornobyl NPP accident cleanup workers