

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-03

УДК: 616.988:578.825.12:576.858:616.5-002.525.2-031.81]-06

ЧАСТОТА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ТА ВІРУС ЕПШТЕЙНА-БАРР ІНФЕКЦІЇ, А ТАКОЖ ЇХ ПОЄДНАННЯ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ НЕДУГИ ТА СТУПЕНЯ ЇЇ АКТИВНОСТІ

Абрагамович У. О.¹, Гута С. І.¹, Абрагамович О. О.¹, Синенький О. В.², Чемес В. В.¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010),

²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради “Львівська обласна клінічна лікарня” (вул. Чернігівська, 7, м. Львів, Україна, 79000)

Відповідальний за листування:
e-mail: solomia.guta@gmail.com

Статтю отримано 17 червня 2020 р.; прийнято до друку 24 липня 2020 р.

Анотація. Системний червоний вовчак (СЧВ) - хронічна хвороба, яка характеризується різноманітними клінічними проявами із фазами загострення та ремісії, які часто ускладнюють клініцисту визначення тактики лікування недуги або ж можливого впливу на її перебіг коморбідних уражень, зокрема зумовлених вірусною інфекцією. Відомо, що понад 90,0 % хворих на СЧВ інфіковані цитомегаловірусом (ЦМВ) та близько 99,5 % - вірусом Епштейна-Барр (ЕБВ). Оскільки ЦМВ і ЕБВ можуть в організмі людини персистувати, то щораз більшу увагу приділяють з'ясуванню впливу активної вірусної інфекції на перебіг та активність СЧВ, основним патогенетичним механізмом виникнення якого є автоімунного процес. Мета дослідження - встановити частоту цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції, а також їх поєднання у хворих на системний червоний вовчак залежно від тривалості недуги і ступеня її активності. У дослідження залучено 120 хворих на СЧВ віком від 18 до 69 років, які перебували у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради “Львівська обласна клінічна лікарня” у 2014-2019 рр. Для діагностики ЦМВ та ЕБВ інфекції проводили виявлення у сироватці крові антитіл імуноглобулінів М та імуноглобулінів G до вірусів, а також проведено виявлення вірусів у середовищах методом полімеразної ланцюгової реакції та сформовано групи хворих: хворі із активною ЦМВ інфекцією; активною ЕБВ; активними ЦМВ та ЕБВ; без активної ЦМВ і ЕБВ. Для досягнення мети дослідження проводили у два етапи: визначення частоти ЦМВ та ЕБВ інфекції і їх поєднання залежно від тривалості СЧВ (перший) та ступеня його активності (другий). Статистичний аналіз проводили в програмі MS Excel з використанням описової статистики, t-критерія Ст'юдента (Уільяма Сілі Госсета) для порівняння вибірок з нормальним розподілом, χ^2 -критерію, z-критерію для порівняння двох часток; статистично достовірним вважали зв'язок, коли $p < 0,05$. Відповідно до отриманих нами результатів, активну цитомегаловірусну інфекцію частіше виявляють у хворих із тривалістю системного червоного вовчака менше 1 року, активну вірус Епштейна-Барр інфекцію - у хворих із тривалістю недуги більше 10 років, поєднання активної цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції - у хворих, системний червоний вовчак яких триває менше 1 року. Зростання ступеня активності системного червоного вовчака супроводжується достовірним ($p < 0,05$) зростанням частоти випадків активної цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції, а також зростання середніх значень титру антитіл IgM та IgG до цих вірусів у хворих - із зростанням ступеня активності недуги.

Ключові слова: системний червоний вовчак, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр.

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) - хронічна хвороба, яка характеризується різноманітними клінічними проявами із фазами загострення та ремісії, які часто ускладнюють клініцисту визначення тактики лікування недуги або ж можливого впливу на її перебіг коморбідних уражень, зокрема зумовлених вірусною інфекцією [6].

Відомо, що понад 90,0% хворих на СЧВ інфіковані цитомегаловірусом (ЦМВ) [2, 3] та близько 99,5% - вірусом Епштейна-Барр (ЕБВ) [4, 7]. Оскільки ЦМВ і ЕБВ можуть в організмі людини персистувати, а імунна система у цьому випадку здатна лише частково їх контролювати, та, окрім того, ЕБВ в процесі хронічної персистенції в епітелії і В-лімфоцитах може самостійно реалізовувати механізми імуносупресії, що не дають можливості імунній системі взяти під контроль інфекційний процес, індукований цим вірусом або ж зумовлений наявністю сторонньої мікрофлори [5], то щораз більшу

увагу приділяють з'ясуванню впливу активної вірусної інфекції на перебіг та активність СЧВ, основним патогенетичним механізмом виникнення якого є автоімунного процес.

Мета дослідження - встановити частоту цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції, а також їх поєднання у хворих на системний червоний вовчак залежно від тривалості недуги і ступеня її активності.

Матеріали та методи

У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ, встановленого з урахуванням діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology- ACR, 1997 р.), у дослідження залучено 120 хворих (105 жінок (87,50 %) і 15 чоловіків (12,50 %) віком від 18 до 69 років), які перебували у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради

"Львівська обласна клінічна лікарня" у 2014-2019 рр.

Для діагностики ЦМВ та ЕБВ інфекції методом імуноферментного аналізу проводилось виявлення у сироватці крові антитіл імуноглобулінів М (Immunoglobulin M - IgM) та імуноглобулінів Джі (Immunoglobulin - IgG) до вірусів, а також проведено виявлення вірусів у середовищах (ЦМВ - сеча, кров; ЕБВ - слизові оболонки ротової порожнини, кров) методом полімеразної ланцюгової реакції. Згідно отриманих результатів виявлення вірусів, сформовані чотири групи хворих, а саме: 1) хворі з активною ЦМВ інфекцією (збільшення вмісту IgM до ЦМВ та виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) вірусу); 2) активною ЕБВ (збільшення вмісту IgM до ЕБВ та виявлення ДНК вірусу); 3) активними ЦМВ та ЕБВ (збільшення вмісту IgM до ЦМВ та ЕБВ, виявлення ДНК вірусів); 4) без активної ЦМВ і ЕБВ (вміст IgM до вірусів в межах референтних показників, не виявлено ДНК вірусів).

Стратифікація за тривалістю хвороби дозволила нам розділити хворих на СЧВ, залучених у дослідження, на тих, які хворіють менше від 1 року (18 хворих, 15,00%), хворіють 1-5 років (38 хворих, 31,67%), хворіють 6-10 років (24 хворих, 20,00%) та тих, що хворіють більше, ніж 10 років (35 хворих, 33,33%).

Усіх хворих на СЧВ стратифіковано на чотири групи, базуючись на оцінці активності СЧВ (шкала Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - SLEDAI): 1) хворі з низькою активністю СЧВ (активність I ступеня за SLEDAI, 1-5 балів) - 11 хворих; 2) хворі з активністю середнього ступеня (активність II ступеня за SLEDAI, 6-10 балів) - 43 хворих; 3) хворі з високим ступенем активності СЧВ (активність III ступеня за SLEDAI, 11-19 балів) - 39 хворих; 4) хворі з активністю дуже високого ступеня (активність IV ступеня за SLEDAI, більше 20 балів) - 27 хворих.

Для досягнення мети дослідження проводили у два етапи: визначення частоти ЦМВ та ЕБВ інфекції і їх поєднання залежно від тривалості СЧВ (перший) та ступеня його активності (другий).

Статистичний аналіз проводився на персональному комп'ютері в програмі MS Excel з використанням опи-

сової статистики, t-критерія Ст'юдента (Уільяма Сілі Госсета) для порівняння вибірок з нормальним розподілом, χ^2 -критерію, z-критерію для порівняння двох часток; статистично достовірним вважали зв'язок, коли $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Результати першого етапу нашого дослідження, присвяченого з'ясуванню частоти ЦМВ та ЕБВ інфекції і їх поєднання залежно від тривалості недуги, наведено у таблиці 1.

Як свідчить подана у таблиці 1 інформація, активна ЦМВ інфекція найбільш часто зустрічалась серед недужих, які хворіють на СЧВ менше 1 року (десять хворих, 55,56%). В інших групах активна ЦМВ інфекція зустрічалась з наступною частотою: у п'яти недужих, що хворіють 1-5 років (13,16%), у двох недужих, що хворіють 6-10 років (8,33%) та в одинадцяти недужих, що хворіють більше 10 років (27,50%).

Активну ЕБВ інфекцію найбільш часто діагностували у хворих, СЧВ яких триває понад десять років (15 випадків, 37,50%). У хворих, СЧВ яких триває 6-10 років, виявлено шість випадків, (25,00%). У хворих, СЧВ яких менше від 1 року та у хворих СЧВ, яких триває 1-5 років, випадків активної ЕБВ інфекції не виявлено (0,00%).

У хворих, СЧВ яких триває менше 1 року, найчастіше виявлено активну ЦМВ і ЕБВ інфекцію (шість випадків, 33,33%). Менш часто активна ЦМВ та ЕБВ інфекція зустрічалась у хворих, які хворіють на СЧВ 1-5 років (п'ять випадків, 13,16%). У хворих, які хворіють на СЧВ від 6 до 10 років, зафіксовано два випадки активної ЦМВ та ЕБВ інфекції (8,33 %), а у хворих, СЧВ яких триває більше 10 років, - два випадки (5,00%).

У хворих, СЧВ яких триває 1-5 років, найчастіше виявлено неактивну ЦМВ і ЕБВ інфекцію (73,68%), а у хворих, СЧВ триває 6-10 років, такі зміни виявлені дещо рідше (у 58,33%). Неактивну ЦМВ та одночасно ЕБВ інфекцію виявлено у дванадцяти хворих на СЧВ із тривалістю недуги більше 10 років (30,00%) та у двох хворих із тривалістю хвороби менше 1 року (11,11%).

Відповідно до отриманих нами результатів, активну

Таблиця 1. Частота цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції залежно від тривалості системного червоного вовчака (n; %; p).

№ за/п	Групи хворих згідно отриманих результатів виявлення вірусів	Тривалість СЧВ							
		Менше від 1 року, n = 18		1-5 років, n = 38		6-10 років, n = 24		Більше, ніж 10 років, n = 40	
		N	%	N	%	N	%	N	%
1.	Активна ЦМВ інфекція	10	55,56	5*	13,16	2*	8,33	11*^	27,50
2.	Активна ЕБВ інфекція	0	0,00	0	0,00	6	25,00	15	37,50
3.	Активна ЦМВ та ЕБВ інфекція	6	33,33	5*	13,16	2*	8,33	2*	5,00
4.	Без активної ЦМВ та ЕБВ	2	11,11	28*	73,68	14*	58,33	12#^	30,00

Примітки: * - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, СЧВ яких триває менше від 1 року ($p < 0,05$); # - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, СЧВ яких триває 1-5 років ($p < 0,05$); ^ - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, СЧВ яких триває 6-10 років ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Частота випадків цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня активності хвороби (n; %; p).

Ступінь активності СЧВ, кількість хворих	Загальна кількість випадків активної інфекції		Активна ЦМВ інфекція		Активна ЕБВ інфекція		Активна ЦМВ і ЕБВ інфекція	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I, n=11	2	18,18	2	18,18	0	0,00	0	0,00
II, n=43	13	36,11	7	16,28	4	9,30	2	4,65
III, n=36	23	63,89	8	22,22	8	22,22	7	19,44
IV, n=30	26	86,67	11	36,57	9	34,62	6	20,00

Таблиця 3. Середні значення титру антитіл до цитомегаловірусу у хворих на системний червоний вовчак із різним ступенем активності хвороби (n; M±m; p).

№ за/ч	Назва антитіл	Хворі на СЧВ; n= 120, M±m	Ступінь активності СЧВ				Достовірність, p					
			I; n = 11 M±m	II; n = 43 M±m	III; n = 36 M±m	IV; n = 30 M±m	IvsII	IvsIII	Ivs IV	Ivs III	Ivs IV	IIvs IV
1.	Антитіла IgM до ЦМВ, (0-10 Од/мл)	7,75±0,77	5,25 ± 0,85	5,30±0,73	7,24±1,31	11,20±1,48	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2.	Антитіла IgG до ЦМВ, (0-10 Од/мл)	135,27±12,89	94,05±22,58	105,16±14,21	106,47±12,87	131,63±24,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 4. Середні значення титру до вірусу Епштейна-Барр у хворих на системний червоний вовчак із різним ступенем активності хвороби (n; M±m; p).

№ за/ч	Назва антитіл	Хворі на СЧВ; n= 120, M±m	Ступінь активності СЧВ				Достовірність, p					
			I; n = 11 M±m	II; n = 43 M±m	III; n = 36 M±m	IV; n = 30 M±m	IvsII	IvsIII	Ivs IV	Ivs III	Ivs IV	IIvs IV
1.	Антитіла IgM до ВКА/ВСА ЕБВ (0-10 Од/мл)	4,09±0,38	2,54±0,46	2,75±0,33	4,67±0,76	5,84±1,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2.	Антитіла IgG до НА/НА (0-10 Од/мл)	133,37±9,00	132,96 ± 31,44	133,84±10,87	133,71±13,72	134,54±20,45	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

ЦМВ інфекцію частіше виявляють у хворих із тривалістю СЧВ менше 1 року, активну ЕБВ інфекцію - у хворих із тривалістю СЧВ більше 10 років, одночасно активні ЦМВ та ЕБВ інфекцію - у хворих, СЧВ яких триває менше 1 року.

За результатами виконання наступного кроку нашого дослідження (табл. 2), аналізуючи частоту активної ЦМВ та ЕБВ інфекції залежно від ступеня активності, нами виявлено два випадки (18,18%) активної ЦМВ інфекції у хворих на СЧВ I ступеня активності. Серед хворих цієї групи не зафіксовано випадків активної ЕБВ інфекції, чи поєднання активної ЦМВ і ЕБВ інфекції (0,00%). У хворих на СЧВ II ступеня активності виявлено сім випадків активної ЦМВ інфекції (16,28%), чотири випадки - активної ЕБВ інфекції (9,30%) та два випадки одночасно активної ЦМВ та ЕБВ інфекції (4,65%). Серед хворих на СЧВ III ступеня активності нами виявлено вісім випадків активної ЦМВ (22,22%), вісім випадків активної ЕБВ інфекції (22,22%) та сім випадків поєднання активної ЦМВ та ЕБВ інфекції (19,44%). У хворих на СЧВ IV ступеня активності зафіксовано одинадцять випадків активної ЦМВ інфекції (36,57%), дев'ять випадків активної ЕБВ інфекції (34,62%), а також шість випадків активної ЦМВ та ЕБВ інфекції (20,00%).

Нами виявлено достовірний зв'язок між наявністю активної ЦМВ інфекції та активністю СЧВ ($\chi^2 = 20,14$, $p = 0,00$), активної ЕБВ інфекції та активністю СЧВ ($\chi^2 = 12,64$, $p = 0,01$), а також активної ЦМВ та ЕБВ інфекції та активністю СЧВ ($\chi^2 = 10,51$, $p = 0,01$).

Виявлені нами результати свідчать про зростання частоти випадків активної ЦМВ і/або ЕБВ інфекції у хворих на СЧВ із зростанням ступеня активності хвороби.

Аналіз середніх значень титру антитіл IgM та IgG до ЦМВ та ЕБВ у хворих на СЧВ із різним ступенем активності хвороби подано у таблицях 3 і 4.

Як представлено у таблиці 3, середній титр антитіл IgM до ЦМВ у хворих на СЧВ становив $7,75 \pm 0,77$ Од/мл, а середній титр антитіл IgG до ЦМВ становив $135,27 \pm 12,89$ Од/мл. Середній титр антитіл IgM був найвищим у хворих на СЧВ із активністю IV ступеня ($11,20 \pm 1,48$ Од/мл), а у хворих із активністю I ступеня цей показник був найнижчим ($5,25 \pm 0,85$ Од/мл). Середній титр антитіл IgM до ЦМВ у хворих із активністю II ступеня - $5,30 \pm 0,73$, а із активністю III ступеня - $7,24 \pm 1,31$ Од/мл. Середній титр антитіл IgM до ЦМВ зростає із зростанням ступеня активності, проте не виявлено достовірного відмінності між титром антитіл IgM до ЦМВ у хворих на СЧВ різних груп.

Середній титр антитіл IgG до ЦМВ у хворих на СЧВ

був найвищим у хворих IV групи ($131,63 \pm 24,05$ Од/мл), а у хворих із активністю I ступеня цей показник був найнижчим ($94,05 \pm 22,58$ Од/мл). Середній титр антитіл IgG до ЦМВ у хворих із активністю II ступеня становив $105,16 \pm 14,21$ Од/мл, а у хворих із активністю III ступеня - $106,47 \pm 12,87$ Од/мл. Середній титр антитіл IgG також зростав із зростанням ступеня активності СЧВ, проте достовірної різниці між титром антитіл IgG до ЦМВ у хворих на СЧВ різних груп також не встановлено.

Аналізуючи титр антитіл до ЕБВ нами виявлено, що середнє значення титру антитіл IgM до вірусного капсидного антигену (ВКА/ Viral Capside Antigen - VCA), що з'являються у гострій фазі хвороби чи в фазі загострення, у хворих на СЧВ становить $4,09 \pm 0,38$, а середнє значення титру антитіл до нуклеарного антигену (НА/ Nuclear Antigen - NA) вірусу становить $133,37 \pm 9,00$ Од/мл. У хворих на СЧВ із активністю I ступеня середній титр антитіл до ВКА/VCA ЕБВ був найнижчим ($2,54 \pm 0,46$ Од/мл), а у хворих із активністю IV ступеня - найвищим ($5,84 \pm 1,01$ Од/мл). Середній титр антитіл до цього ж антигену у хворих із активністю II ступеня становив $2,75 \pm 0,33$ Од/мл, а у хворих із активністю III ступеня - $4,67 \pm 0,76$ Од/мл. Середній титр антитіл IgM до ВКА/VCA ЕБВ також зростав із зростанням ступеня активності СЧВ, проте достовірної різниці між титром антитіл IgM до ВКА/VCA ЕБВ у хворих на СЧВ із різним ступенем активності не встановлено.

Визначивши титр антитіл IgG до НА/NA ЕБВ у хворих на СЧВ, нами виявлено, що середній титр антитіл IgG до цього ж антигену у хворих із активністю IV ступеня був найвищим ($134,54 \pm 20,45$ Од/мл), а у хворих із активністю I ступеня - найнижчим ($132,96 \pm 31,4$ Од/мл). Середній титр антитіл IgG до НА/NA ЕБВ у хворих із активністю II ступеня становив $133,84 \pm 10,87$ Од/мл, а у хворих

із активністю III ступеня - $133,71 \pm 13,72$ Од/мл. Середній титр антитіл IgG до НА/NA ЕБВ також зростав із зростанням ступеня активності СЧВ, проте достовірної різниці між титром цих антитіл у хворих на СЧВ із різним ступенем активності також не встановлено.

Підсумовуючи отримані результати, нами виявлено зростання титру антитіл до ЦМВ та ЕБВ зі зростанням ступеня активності СЧВ, що зіставно з результатами вчених [8], які описують вищу активність СЧВ у хворих із підвищеним вмістом IgM до ЦМВ, ніж у хворих із нормальним титром IgM до цього вірусу, а також доповнюють результати єгипетських вчених [1], які також описують достовірно вищі показники активності СЧВ у хворих із активною ЕБВ інфекцією, у порівнянні із хворими на СЧВ без активної інфекції.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Активну цитомегаловірусну інфекцію частіше виявляють у хворих із тривалістю системного червоного вовчака менше 1 року, активну вірус Епштейна-Барр інфекцію - у хворих із тривалістю недуги більше 10 років, поєднання активної цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції - у хворих, системний червоний вовчак яких триває менше 1 року.

2. Зростання ступеня активності системного червоного вовчака супроводжується достовірним ($p < 0,05$) зростанням частоти випадків активної цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції, а також зростання середніх значень титру антитіл IgM та IgG до цих вірусів у хворих із зростанням ступеня активності недуги.

У перспективі планується подальше вивчення впливу цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак.

Список посилань

1. Кошель, І. В., & Попович, В. І. (2014). Особливості етіопатогенезу, клінічного перебігу та лікування гострого вірусного назофарингіту в сучасних умовах. *Природна медицина*, 3 (19), 15-22. Взято з http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_MN19/15-22.pdf
2. Chen, J., Zhang, H., Chen, P., Lin, Q., Zhu, X., Zhang, L., & Xue, X. (2015). Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods. *Clinical Immunology*, 34 (4), 691-698. DOI: 10.1007/s10067-015-2868-3
3. Costa-Reis, P., Nativ, S., Isgro, J., Rodrigues, T., Yildirim-Toruner, C., Starr, A., ... & Eichenfield, A. (2013). Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 149 (3), 442-449. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009
4. Draborg, A. H., Jorgensen, J. M., Muller, H., Nielsen, C. T., Jacobsen, S., Iversen, L. V. ... & Duus, K. (2012). Epstein-Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D) directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 41, 280-289. DOI: 10.3109/03009742.2012.665944
5. James, J. A., Neas, B. R., Moser, K. L., Hall, T., Bruner, G. R., Sestak, A. L., & Harley, J. B. (2001). Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-

Barr virus exposure. *Arthritis Rheumatology*, 44, 1122-1126. DOI: 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D

6. Mohamed, A. E., Hasen, A. M., Mohammed, G. F. A., & Elmaraghy, N. N. (2015). Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18, 452-458. DOI: 10.1111/1756-185X.12261
7. Rider, J. R., Ollier, W. E., Lock, R. J., Brookes, S. T., & Pamphilon, D. H. (1997). Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 15 (4), 405-409. DOI: 10.1016/j.clim.2013.08.009
8. Zhang, J., Dou, Y., Zhong, Z., Su, J., Xu, D., Tang, F., ... & Zhang, X. Y. (2014). Clinical characteristics and therapy exploration of active human cytomegalovirus infection in 105 lupus patients. *Lupus*, 23, 889-897. DOI: 10.1177/0961203314532560

References

1. Koshel, I. V., & Popovych, V. I. (2014). Osoblyvosti etiopatogenezu, klinichnoho perebihu ta likuvannia hostroho virusnoho nazofarynhitu v suchasnykh umovakh [Features of etiopathogenesis, clinical course and treatment of acute

- viral nasopharyngitis in modern conditions]. *Pryrodna medytsyna - Natural Medicine*, 3 (19), 15-22. Vziato z http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_MN19/15-22.pdf
- Chen, J., Zhang, H., Chen, P., Lin, Q., Zhu, X., Zhang, L., & Xue, X. (2015). Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods. *Clinical Immunology*, 34 (4), 691-698. DOI: 10.1007/s10067-015-2868-3
 - Costa-Reis, P., Nativ, S., Isgro, J., Rodrigues, T., Yildirim-Toruner, C., Starr, A., ... & Eichenfield, A. (2013). Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 149 (3), 442-449. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009
 - Draborg, A. H., Jorgensen, J. M., Muller, H., Nielsen, C. T., Jacobsen, S., Iversen, L. V. ... & Duus, K. (2012). Epstein-Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D) directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 41, 280-289. DOI: 10.3109/03009742.2012.665944
 - James, J. A., Neas, B. R., Moser, K. L., Hall, T., Bruner, G. R., Sestak, A. L., & Harley, J. B. (2001). Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheumatology*, 44, 1122-1126. DOI: 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D
 - Mohamed, A. E., Hasen, A. M., Mohammed, G. F. A., & Elmaraghy, N. N. (2015). Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18, 452-458. DOI: 10.1111/1756-185X.12261
 - Rider, J. R., Ollier, W. E., Lock, R. J., Brookes, S. T., & Pamphilon, D. H. (1997). Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 15 (4), 405-409. DOI: 10.1016/j.clim.2013.08.009
 - Zhang, J., Dou, Y., Zhong, Z., Su, J., Xu, D., Tang, F., ... & Zhang, X. Y. (2014). Clinical characteristics and therapy exploration of active human cytomegalovirus infection in 105 lupus patients. *Lupus*, 23, 889-897. DOI: 10.1177/0961203314532560

ЧАСТОТА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР ИНФЕКЦИИ, А ТАКЖЕ ИХ СОЧЕТАНИЕ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ И СТЕПЕНИ ЕЕ АКТИВНОСТИ

Абрагамович У. О., Гута С. И., Абрагамович О. О., Синенький О. В., Чемес В. В.

Аннотация. Системная красная волчанка (СКВ) - хроническая болезнь, которая характеризуется разнообразными клиническими проявлениями с фазами обострения и ремиссии, которые часто затрудняют клиницисту определение тактики лечения болезни или возможного влияния на ее течение коморбидных поражений, в частности обусловленных вирусной инфекцией. Известно, что более 90,0% больных СКВ инфицированы цитомегаловирусом (ЦМВ) и около 99,5% - вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ). Поскольку ЦМВ и ЭБВ могут в организме человека персистировать, то каждый раз большее внимание уделяют выяснению влияния активной вирусной инфекции на течение и активность СКВ, основным патогенетическим механизмом возникновения которого является аутоиммунный процесс. Цель исследования - установить частоту ЦМВ и ЭБВ инфекции, а также их сочетание у больных СКВ в зависимости от продолжительности болезни и степени ее активности. В исследование привлечено 120 больных СКВ в возрасте от 18 до 69 лет, которые находились в ревматологическом отделе коммунального некоммерческого предприятия Львовского областного совета "Львовская областная клиническая больница" в 2014-2019 гг. Для диагностики ЦМВ и ЭБВ инфекции проводили выявление в сыворотке крови антител иммуноглобулинов М и иммуноглобулинов G к вирусам, а также проведено выявление вирусов в средах методом полимеразной цепной реакции и сформированы группы больных: больные с активной ЦМВ инфекцией активной ЭБВ; активными ЦМВ и ЭБВ; без активного ЦМВ и ЭБВ. Для достижения цели исследование проводили в два этапа: определение частоты ЦМВ и ЭБВ инфекции и их сочетания в зависимости от продолжительности СКВ (первый) и степени его активности (второй). Статистический анализ проводили в программе MS Excel с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента (Уильяма Сили Госсет) для сравнения выборок с нормальным распределением, χ^2 -критерия, z-критерия для сравнения двух частей; статистически достоверным считали связь, когда $p < 0,05$. Согласно полученным нами результатам, активная ЦМВ инфекция чаще обнаруживается у больных с длительностью системной красной волчанки менее 1 года, активная ЭБВ инфекция - у больных с продолжительностью болезни более 10 лет, сочетание активной ЦМВ и ЭБВ инфекции - у больных, СКВ которых длится менее 1 года. Рост степени активности СКВ сопровождается достоверным ($p < 0,05$) ростом частоты случаев активной ЦМВ и ЭБВ, а также рост средних значений титра антител IgM и IgG к этим вирусам у больных - с ростом степени активности болезни.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр.

FREQUENCY OF CYTOMEGALOVIRUS AND EPSTEIN-BARR INFECTIONS, AND THEIR COMBINATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DEPENDING ON THE DURATION OF THE DISEASE AND THE DEGREE OF ITS ACTIVITY

Abrahamovych U., Guta S., Abrahamovych O., Sunenkyi O., Chemes V.

Annotation. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic disease characterized by a variety of clinical manifestations with phases of exacerbation and remission, which often complicate the clinician in determining treatment tactics or possible impact on its course of comorbid lesions, including those caused by viral infection. It is known that more than 90.0 % of patients with SLE are infected with cytomegalovirus (CMV) and about 99.5 % with Epstein-Barr virus (EBV). Because CMV and EBV can persist in the human body, more and more attention is being paid to elucidating the effects of active viral infection on the course and activity of SLE, the main pathogenetic mechanism of which is the autoimmune process. The aim of the study was to establish the frequency of cytomegalovirus and Epstein-Barr infections, and their combination in patients with systemic lupus erythematosus depending on the duration of the disease and the degree of its activity. The study involved 120 patients with SLE aged 18 to 69 years, who were in the rheumatology department of the Communal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" in 2014-2019. To diagnose CMV and EBV infection, antibodies of immunoglobulins M and immunoglobulins G to viruses were detected in blood serum, as well as viruses were detected with polymerase chain reaction and groups of patients were formed: patients with active CMV infection; active EBV; active CMV and EBV; without active CMV and EBV. To achieve the goal, the study was conducted in two stages:

determining the frequency of CMV and EBV infection and their combination depending on the duration of SLE (first) and the degree of its activity (second). Statistical analysis was performed in MS Excel using descriptive statistics, Student's t-test to compare samples with normal distribution, χ^2 -test, z-test to compare two particles; statistically significant relationship was considered when $p < 0.05$. According to our results, active CMV infection is more common in patients with systemic lupus erythematosus duration less than 1 year, active EBV infection - in patients with disease duration greater than 10 years, a combination of active CMV and EBV infection - in patients with systemic lupus erythematosus duration less than 1 year. The increase in the degree of activity of systemic lupus erythematosus is accompanied by a significant ($p < 0.05$) increase in the incidence of active CMV and EBV infection, as well as an increase in mean IgM and IgG antibody titers to these viruses in patients with increasing disease activity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus.
