

УДК 616.9-036.15:616.13-02

ПЕРСИСТЕНЦІЯ ГЕРПЕСВІРУСІВ В ІМУНОЦИТАХ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

Перемот С.Д., Смілянська М.В.,
Волянський А.Ю., Кашпур Н.В., Романова О.А.,
Сидоренко Т.А., Ігумнова Н.І., Перемот Я.О.,
Мартинов А.В.

ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова АМН України”

Ішемічна хвороба серця (ІХС) - одна з найпоширеніших хвороб у більшості розвинутих країн світу. Серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності вона посідає провідне місце. Поширеність ІХС в Україні становить одну третину в структурі захворювань серцево-судинної системи [1].

Відомо, що ІХС супроводжує хронічний персистуючий системний запальний процес, який характеризується активізацією та проліферацією ендотеліальних і гладком'язових клітин і гіперфункцією імуноцитів (лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, нейтрофілів та ін.) із секрецією прозапальних медіаторів, що відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу. Активність запалення при атеросклерозі не така велика, як, наприклад, при гострому інфекційному процесі, але рівень його маркерів досить високий. Тому, усе більше науковців висловлює думку, що вагомий внесок у патогенез атеросклерозу й серцево-судинних захворювань дає персистуюче запалення, ймовірніше – вірусної природи [2].

Віруси грипу, Коксаки В, ЕСНО, вірус Епштейна-Барр відомі і досить добре вивчені як такі, що можуть спричинити до розвитку перикардита, міокардита, ендокардита, а також як одна з причин кардіоміопатій. В останні роки з'явилися публікації, які свідчать про можливу роль вірусів сімейства герпеса в атерогенезі і в розвитку ішемічної хвороби серця. Досить велика кількість дослідників абсолютно серйозно рахуються з можливістю герпесвірусної етіології атеросклерозу [3,4]. Герпесвіруси досить широко розповсюджені в популяції людей, вони здатні пошкоджувати практично всі органи і системи організму хазяїна, викликаючи латентну, гостру або хронічну форму інфекції. Відомо 8 антигенних серотипів вірусу герпеса: віруси простого герпеса 1 та 2 типів, вітряної віспи – оперізуючого герпеса, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр, віруси герпеса людини 6, 7 і 8 типів. Герпесвіруси відносять до інфекційної (набутої) хвороби імунної системи [5], при якій довготривала персистенція вірусу в ряді випадків супроводжується

продуктивною інфекцією практично у всіх видах клітин імунної системи, що часто супроводжується їх функціональною недостатністю та сприяє формуванню імунодефіцитних станів.

При герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях, розвивається імунодефіцитний стан, обумовлений недостатністю різних ланок імунної системи і неспроможністю елімінувати вірус з організму. Герпесвірус, проникнувши в кров, репродукується в лейкоцитах і в клітинах моноцитарно-макрофагальної системи (ММС) або перситує в лімфоїдних органах [5,6].

Численність публікацій, присвячених особливостям перебігу різних клінічних форм ІХС лише підкреслює відсутність інформації про перебіг захворювання в умовах герпесвірусної інфекції. Широка розповсюдженість вірусів сімейства герпеса в популяції та їх можливий вплив на окремі ланки атерогенезу не можуть не впливати на формування і перебіг ІХС, особливо на розвиток та перебіг такої форми ІХС, як гострий коронарний синдром (ГКС). Відсутність досліджень, що включали б комплексне вивчення розвитку ГКС в умовах герпесвірусної інфекції, особливостей клінічного його перебігу в умовах персистуючої вірусної інфекції, розвитку на цьому фоні ускладнень і можливий вихід захворювання – все перелічене диктує необхідність проведення досліджень в цьому напрямку.

Мета роботи - визначити за допомогою реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ) наявність антигенів (АГ) окремих представників сімейства Herpesviridae (HSV -1, HSV -2, CMV, EBV, VZV, HHV -6) в лейкоцитах крові хворих на гострий коронарний синдром.

Матеріали та методи

Матеріалом для досліджень була гепаринізована кров хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічних відділеннях міської клінічної багатопрофільної лікарні №8 м. Харкова з діагнозом гострий коронарний синдром (ГКС).

Обстежено 20 хворих з ГКС, серед них – 18 чоловіків і 2 жінки. Форма гострого коронарного синдрому була представлена нестабільною стенокардією.

Розподілення хворих по віковим групам проведено у відповідності з класифікацією, прийнятою на міжнародному (Київ, 1963) симпозиумі по питанням геронтології. Хворі у віці до 30 років у дослідження не були включені. Середній вік хворих склав – $53,9 \pm 2,8$ років. Контрольну групу склали відповідні за статтю і віком 21 людина (17 чоловіків та 4 жінки, середній вік – $52,8 \pm 2,6$). Всі особи контрольної групи при ретельному обстеженні, яке включало клінічне обстеження, електрокардіографію, велоергометрію, ехокардіографію, рентгенографію органів грудної

клітини, не мали клінічних ознак ІХС. Обстежені із групи контролю не мали пошкоджень клапанного апарату серця, артеріальної гіпертонії, захворювань міокарду.

Для виявлення антигенів (АГ) герпесвірусів (ГВ) використовували поліклональні мишині антитіла проти вірусів HSV-1, HSV-2, HHV-6, CMV, VZV, EBV-EA, антисироватки bovine anti-mouse Ig G та FITC(F4/1) antibody фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. Також обчислювали індекс флуоресценції (ІФ), що становив відсоток інфікованих лейкоцитів на 100 клітин.

Результати та обговорення

Відомі дані, які підтверджують той факт, що присутність вірусу в організмі не завжди

супроводжується синтезом специфічних антитіл [7]. А саме визначення антитіл не означає присутність вірусу в кількості, яка може детектуватися. Це відноситься до всіх представників сімейства Herpesviridae. Враховуючи імуносупресивні властивості герпесвірусів, а також розвиток інфекції на фоні імунодефіцита, специфічна антивірусна відповідь не завжди відповідає тяжкості захворювання. Через це, серологічні дослідження не можуть слугувати об'єктивним критерієм постановки діагнозу герпесвірусного захворювання [8]. У зв'язку з цим, результати серологічного дослідження необхідно оцінювати із врахуванням виявлення збудника або його антигенів, а також із врахуванням клінічного діагнозу. Отримані дані по виявленню антигенів герпесвірусів в імунітах хворих на ГКС представлені на діаграмі.

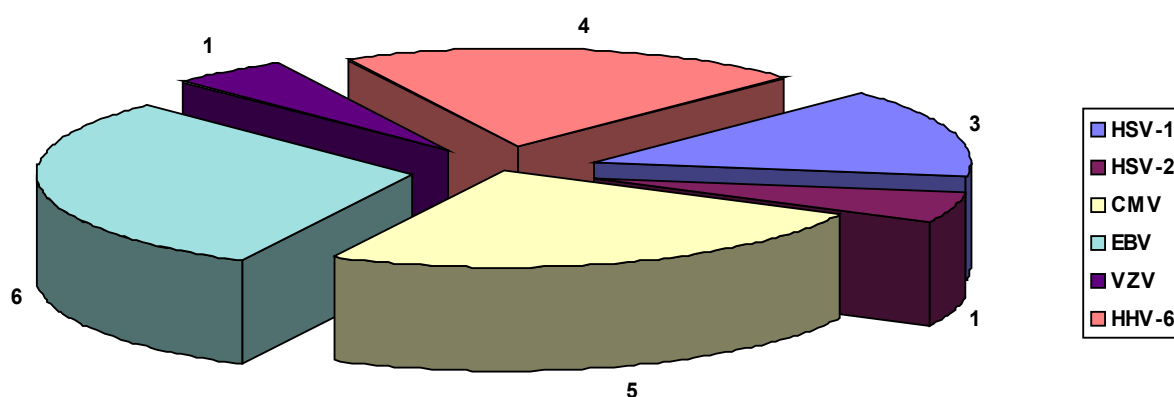


Рисунок. Виявлення антигенів ГВ в лейкоцитах крові у хворих (абс. кількість) на ГКС

При детекції вірусів в імунітах хворих на ГКС отримали таку картину. В основній групі хворих з ГКС в лейкоцитах крові частіше за все зустрічалися антигени цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барр і виявлялися з частотою: 60 % і 70 % відповідно. Це більш, чим в два рази перевищує зустрічаємось вірусу простого герпесу. Слід

відмітити, що антиген вірусу HHV-6 в основній групі хворих був детектован з однаковою частотою, як і антиген HSV-1. Привертає увагу і виявляєть VZV у групі хворих на ГКС. І хоча маркер цього вірусу був детектован у двох осіб, як і маркер HSV-2, але в контрольній групі VZV не зустрічався (таблиця 1).

Таблиця 1.- Середній індекс флуоресценції лейкоцитів, що інфіковані представниками герпесвірусів (M±m) %

Обстежені групи	HSV-1	HSV-2	CMV	EBV-EA	VZV	HHV-6
ГКС (n = 20)	(45± 3,7)	(20±2,8)	(60±5,4)	(70± 7,8)	(35± 3,9)	(40± 3,5)
Контроль (n= 21)	(8±2,3)	(9±2,7)	(10±2,3)	(8±3,3)	0	(10±2,3)

Дуже показовим є значення індексу флуоресценції імунітів, уражених вірусами герпесу у дослідній і контрольних групах. Так, якщо у контрольній групі ІФ не перевершував 10 %, то у групи хворих на ГКС його значення коливалось від 20 до 70 відсотків. Особливо це стосується ІФ при ураженні лейкоцитів вірусами EBV та CMV, коли показники часто складали до 80-90 %. Але, все ж таки, у групі ГКС значення ІФ перевищувало

аналогічний показник в контрольній групі, який склав (9 ± 2,7) %. Таким чином, середній показник індексу флуоресценції в групі хворих на ГКС склав (45,2 ± 5,8)%, тоді як в групі з ГВІ лише (9 ± 2,7) %. Можливо, інфікованість одночасно двома представниками сімейства Herpesviridae і є дестабілізуючим фактором в перебігу хронічної ІХС. Імовірно, однією з умов виникнення імуносупресії є здатність вірусів інфікувати лімфоцити і клітини м'якотного ряду. Крім того, інфіковані вірусами лейкоцити можуть стати

мішенями для власних клітин, що володіють клітинним ефектом [7]. Слід також врахувати, що персистенція ГВ у лейкоцитах призводить до експресії та представлення на комплексі гістосумісності денатурованих вірусних білків та незрілих Di-часток, до яких приєднується велика кількість імуноглобулінів, утворюючи імунні комплекси. Такі комплекси утворюються у тому числі на мембранах інфікованих ГВ імуноцитів.

Таблиця 2.- Питома вага герпесвірусних інфекцій у хворих на ГКС (M±m) %

Показник	Гострий коронарний синдром (n=20)	Контрольна група (n=21)	Ступінь достовірності (p)
HSV+CMV	40 ± 5,08	17 ± 3,36	p>0,05
HSV+VEB	10 ± 2,8	4 ± 1,07	p< 0,05
CMV+VEB	47 ± 5,43	9 ± 2,02	p< 0,05
HSV+CMV+ HHV6	1 ± 0,02	0	p>0,05
CMV+HHV6+ VEB+VZV	1 ± 0,02	0	p>0,05
Моноінфекція	1 ± 0,02	70 ± 5,98	p>0,05

Асоціації двох та більше вірусів в клінічній групі відмічена у більшості пацієнтів (18 осіб, що складає майже 90 %) . Цей факт заслуговує особливої уваги для подальшого вивчення очевидного зв'язку з ГІ у хворих на атеросклероз. Можна припустити, що саме сумісна присутність в організмі декількох представників ГВ може бути фактором ризику розвитку дестабілізації ішемічної хвороби серця. У вигляді моноінфекції частіше за все виявлявся CMV та VEB. Дані літератури свідчать про те, що різноманітна соматична патологія, що протікає на тлі персистуючої герпесвірусної інфекції, викликаній одночасно декількома представниками герпесвірусів, частіше супроводжується розвитком ускладнень і хронізацією процесу, ніж та, що перебігає на тлі моноінфекції. Представники даного сімейства вірусів мають здатність не лише персистувати в ендотеліоцитах, а й змінювати реологічні властивості крові, підвищуючи експресію тромбогенного фактору [3].

Тривало персистуючі віруси і чинники, що впливають на організм, приводять до утворення інфекційних форм збудника, що ініціюють патологічний процес [6]. На нашу думку, існують причинно-наслідкові чинники, що впливають на перехід вірусу, що “мовчить”, до активного стану.

Ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом – одна з найактуальніших проблем кардіології у всьому світі. В Україні проблема надання допомоги хворим ГКС є найбільш гострою і вимагає швидкого рішення.

Прогноз хворого з ГКС залежить від багатьох чинників. Але, безумовно, важливим є використання сукупності всіх стратегічних підходів, наявних в сучасному арсеналі. Встановлення одного з

Відповідно, активація збільшення концентрації імунних комплексів поглиблює розбалансування імунітету та посилює більш тяжкий перебіг захворювання. Герпесвіруси змінюють структуру і антигенні властивості цитоплазматичних і плазматичних мембран інфікованих клітин (таблиця 2) шляхом інтеграції клітинних структур і вірусних глікопротеїдів [5].

чинників ускладнень ГКС – представників герпесвірусів – буде сприяти покращенню прогнозу пацієнтів та знизить кількість ускладнень, що можуть виникати в процесі лікування ГКС. Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у розробці алгоритму лабораторно-діагностичного обстеження хворих на ГКС для встановлення герпесвірусної персистенції в лейкоцитах та впровадженні противірусних препаратів в комплекс лікування цих пацієнтів з метою підвищення ефективності лікування та профілактики вірусіндукованих ускладнень перебігу основного захворювання.

Висновки:

1. В лейкоцитах усіх хворих на гострий коронарний синдром виявлено маркери представників герпесвірусів. Частіше за все зустрічалися антигени вірусів CMV, VEB, HHV6 та HSV-1.
2. Майже у 90 % обстежених виявлялися два та більш антигенів герпесвірусів. Найбільш часто виявляються асоціації антигенів CMV-VEB та CMV-HSV: 47 % та 40 % відповідно.
3. У хворих на ГКС значення індексу флуоресценції, як показника ураженості лейкоцитів, коливалось від 20 до 70 відсотків. А при інфікованості лейкоцитів вірусами EBV та CMV його значення становило 80-90 %.

Література

1. Roivainan V., Viik-Kajander V., Palosuo T. et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease // Circulation.-2000.-Vol.101.-P.252-257
2. Fong I.W. Infections and the Cardiovascular System: New perspectives – New York; Kluwer Academic/Plenum Publishers,2003.-270 p.

3. Goldschmidt-Clermont P.J., Creager M.A., Lorsordo D.W., et al. Atherosclerosis 2005:Recent Discoveries and Novel Hypotheses // Circulation.-2005.-Vol.112,N 21.-P.3348-3353.
4. Mayr M., Kiechl S., Willeit J., et al. Infections, Immunity and Atherosclerosis // Circulation.-2000.-Vol.102,N 8.-P.833-839.
5. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов / В., -1995.- С.233.
6. Исаков В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика / С.-Петербург, - 1999.- С.190.
7. Peremot S.D., Smelyanskaya M.V., Martynov A.V., Peremot J.A. The role of herpesviruses in the development of coronary heart disease complications // Annals of Mechnikov Institute, N4, 2008. p.22-25., www.imiamn.org/journal.htm
8. Перемот С.Д., Целуйко В.И., Смелянская М.В., Рудык Ю.С. Влияние представителей семейства Herpesviridae на течение ишемической болезни сердца / // Український кардіологічний журнал.-2000.-№3.-С.30-33

УДК 616.9-036.15:616.13-02

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСОВ В ИММУНОЦИТАХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Перемот С.Д., Смелянская М.В., Волянский А.Ю., Кашпур Н.В., Романова Е.А., Сидоренко Т.А., Игумнова Н.И., Перемот Я.А., Мартынов А.В.

В работе приведены данные по выявлению антигенов вирусов семейства Herpesviridae в лейкоцитах больных с острым коронарным синдромом. Показано, что маркеры шести типов герпесвирусов определяются у всех пациентов. Чаще всего встречаются ассоциации антигенов CMV, VEB, HHV6 и HSV-1.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, диагностика, острый коронарный синдром

УДК 616.9-036.15:616.13-02

ПЕРСИСТЕНЦІЯ ГЕРПЕСВІРУСІВ В ІМУНОЦИТАХ ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

Перемот С.Д., Смілянська М.В., Волянський А.Ю., Кашпур Н.В., Романова О.А., Сидоренко Т.А., Ігумнова Н.І., Перемот Я.О., Мартинов А.В.

У роботі приведені дані по виявленню антигенів вірусів сімейства Herpesviridae в лейкоцитах хворих з гострим коронарним синдромом. Показано, що маркери шести типів герпесвірусів визначаються у всіх пацієнтів. Найчастіше зустрічаються асоціації антигенів CMV, VEB, HHV6 і HSV-1.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, діагностика, гострий коронарний синдром

UDC 616.9-036.15:616.13-02

HERPESVIRAL PERSISTENCE IN IMMUNOCYTES OF PATIENTS WITH ACUTE CORONAL SYNDROME

Peremot S.D., Smelyanskaya M.V., Volyansky A.Y., Kashpur N.V., Romanova E.A., Sydorenko T.A., Igumnova N.I., Peremot Y.A., Martynov A.V.

In work, information is resulted on the exposure of antigens of viruses of family of Herpesviridae in the leucocytes of patients with an acute coronal syndrome. It is shown that the markers of six types of herpesviruses are determined for all of patients. More frequent than all there are associations of antigens of CMV, VEB, HHV6 and HSV-1.

Key words: herpesviral infection, detection, acute coronal syndrome