

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДЕЯКИХ ФОРМ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Доц. О. Г. СОРОКІНА<sup>1</sup>, проф. Т. І. ЛЯДОВА<sup>1</sup>, проф. М. М. ПОПОВ<sup>1</sup>, Д. М. ДОРОШ<sup>1</sup>,  
доц. С. Г. МАЛАНЧУК<sup>1</sup>, доц. О. В. ГОЛОЛОБОВА<sup>1</sup>, Ю. О. ГРЕЧИШКІНА<sup>1</sup>, А. В. СОРОКІНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, Україна

Наведено результати дослідження вікових особливостей перебігу хронічної інфекції, спричиненої вірусом Епштейна – Барр. Установлено, що клінічні прояви та частота рецидивів у пацієнтів різних вікових груп мають свої особливості, тоді як кореляційної залежності між показниками клінічного аналізу крові та віком хворих не зафіксовано.

*Ключові слова:* герпесвірусна інфекція, хронічна інфекція, спричинена вірусом Епштейна – Барр, перебіг захворювання, клініко-лабораторні показники, імунна система.

На початку ХХ ст. в етіологічній структурі інфекційної захворюваності провідну роль відігравали інфекції бактеріальної природи (дифтерія, коклюш, скарлатина, дизентерія). У перші десятиліття ХХІ ст. домінувати почали інфекційні захворювання вірусної етіології (грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, ентеровірусні, ротавірусна, герпесвірусні інфекції, ВІЛ-інфекція, гепатит тощо) [1]. Серед персистуючих внутрішньоклітинних агентів важливе місце за поширеністю посідає група герпесвірусів. Сьогодні інфікованість вірусом герпесу і пов'язана з ними захворюваність у загальній популяції випереджає швидкість приросту населення Землі. За даними ВООЗ, у найближчому майбутньому серед інфекційних патологій визначальне місце займатимуть саме герпесвірусні [2].

Масштаби захворювання у поєднанні зі шкодою (як психологічною, так і фізичною) зумовлюють важливе медичне і соціальне значення цих інфекцій. Значне зростання захворюваності на герпесвірусні інфекції та їх ускладнення є актуальною медико-соціальною проблемою. На теперішній час відомо понад 100 герпесвірусів, із

яких виділено вісім типів, що здатні спричинити захворювання у людини [3, 4].

Сьогодні вважається, що 90–95% населення земної кулі інфіковано хоча б одним вірусом сімейства *Herpesviridae*. Від 12 до 25% інфікованих страждають на рецидивні форми захворювання і потребують медичної допомоги упродовж життя. У 30% випадків інфекція має субклінічний та латентний перебіг [4, 5]. Це обґрунтовує необхідність достатньої інформованості практичних лікарів про особливості клінічних проявів інфекцій, спричинених цими патогенами, і раціональні шляхи їх сучасної діагностики та лікування. Інфекція, спричинена вірусом герпесу людини 4-го типу (англ. *human herpes virus type 4*, HHV-4), або вірусом Епштейна – Барр (ВЕБ) (англ. *Epstein – Barr virus*), займає важливе місце у структурі інфекційних уражень герпесвірусної етіології [6–8]. Його особливістю є здатність реплікуватися й персистувати у В-лімфоцитах (основні клітини-мішені), не викликаючи при цьому лізису уражених клітин. Вірус не елімінується із організму людини, він тропний до лімфоїдної та ретикулярної тканин

та спричиняє своєрідний імунопатологічний процес. Усе це робить ВЕБ подібним до ВІЛ [9, 10]. У людей із нормальною функцією імунної системи персистенція вірусу часто безсимптомна, але будь-яка причина, яка призводить до імуносупресії, здатна провокувати розвиток численних клінічних проявів хвороби, у тому числі й із летальними наслідками [11, 12].

Одним із актуальних і не вирішених дотепер питань інфектології та імунології, на наш погляд, залишається дослідження чинників, які впливають на характер перебігу хронічної ВЕБ-інфекції (ХВЕБ-інфекції). На сьогодні немає чітких порівняльних даних про перебіг цього захворювання у людей різних вікових груп, що є важливим. Тому подальше вивчення цих питань може сприяти більш ефективній діагностиці ХВЕБ-інфекції та оптимізувати підходи до лікування [13, 14].

Мета цього дослідження – вивчити вікові особливості перебігу ХВЕБ-інфекції.

Нами було проведено клініко-лабораторне обстеження пацієнтів із установленим діагнозом «ХВЕБ-інфекція». Критеріями включення у дослідження були клінічні прояви активації ХВЕБ-інфекції. Вік хворих становив від 18 до 45 років. Усі пацієнти перед початком дослідження дали добровільну згоду на участь у ньому. Пацієнт не міг бути включеним до дослідження за наявності одного з таких критеріїв: вроджені або набуті імунodefіцити, вживання імуномодуючих, стероїдних засобів упродовж останніх 6 міс, наявність хронічної супровідної патології.

Роботу було виконано на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна в рамках науково-дослідницької теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень у патогенезі та наслідки інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами» (державна реєстрація за № 0112U005911). Забір аналізів та їх технічне виконання здійснювалося в клініко-діагностичній лабораторії Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», частина аналізів виконувалася у лабораторії «Аналітика». Отримані дані оброблялися з використанням прикладної програми Statistica 10.0.

Нами було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 141 пацієнта з ХВЕБ-інфекцією (період реактивації), з них було 68 (53,1%) жінок та 60 (46,9%) чоловіків. Діагноз установлювався на підставі анамнезу, скарг, наявності специфічних антитіл до антигенів ВЕБ та ДНК вірусу в крові пацієнта.

Залежно від віку усіх хворих було розподілено на три клінічні групи. Так, 51 пацієнт у віці 18–25 років увійшов до I групи, 44 пацієнти у віці 26–35 років – до II групи, 53 пацієнти у віці 36–45 років – до III групи.

Контрольну групу становили 30 клінічно здорових людей віком від 20 до 35 років без ознак

гострої або будь-якої хронічної патології. В анамнезі життя цих людей були відсутні дані про перенесений інфекційний мононуклеоз, при дослідженні крові ДНК ВЕБ не виявлено.

За результатами проведеного дослідження нами було встановлено, що перебіг ХВЕБ-інфекції характеризувався поліморфністю та неспецифічністю клінічних проявів, які мали стійкий і тривалий характер.

Під час проведення аналізу клінічної симптоматики перебігу ХВЕБ-інфекції було отримано такі результати (таблиця). Найчастіше серед усіх обстежених як клінічні прояви відзначалися хронічний тонзиліт – у 101 (78,9%) хворого та синдром хронічної втоми – у 93 (72,6%) пацієнтів. Периферична лімфаденопатія траплялася у 91 (71,1%) пацієнта і характеризувалася переважно збільшенням передньо- і задньошийних лімфатичних вузлів. Синдром тривалого субфебрилітету реєструвався у 58 (45,3%) осіб. У 49 (38,3%) хворих спостерігалися такі симптоми, як артралгія, міалгія. У 13 (10,0%) пацієнтів було діагностовано гепатолієнальний синдром.

#### Частота виявлення клінічних проявів хронічної форми інфекції, спричиненої вірусом Епштейна – Барр, в обстежених пацієнтів

Клінічні прояви	Пацієнти, n = 141				
	абс. ч.	%	групи		
			I	II	III
Хронічний тонзиліт	101	78,9	45	36	20
Синдром хронічної втоми	93	72,6	11	35	47
Периферична лімфаденопатія	91	71,1	47	31	13
Тривалий субфебрилітет	58	45,3	16	34	8
Артралгія, міалгія	49	38,3	3	8	38
Гепатолієнальний синдром	13	10,2	6	3	4

Під час дослідження вікових особливостей клінічних симптомів у пацієнтів із ХВЕБ-інфекцією отримано такі результати. Серед клінічних проявів ВЕБ у I групі найчастіше визначалася периферична лімфаденопатія: 47 (51,6%) пацієнтів проти 31 (34,1%) та 13 (14,3%) у II та III групах відповідно; гепатолієнальний синдром – у 6 (46,0%) хворих проти 3 (23,1%) та 4 (30,8%) у II та III групах відповідно; хронічний тонзиліт, який було зафіксовано у 45 (44,6%) обстежених, проти 36 (35,6%) та 20 (19,8%) у II та III групах відповідно.

У пацієнтів II групи серед клінічних проявів ВЕБ-інфекції найчастіше спостерігався тривалий субфебрилітет: у 34 (58,6%) осіб проти 16 (27,6%) та 8 (13,8%) у I та III групах відповідно.

В обстежених III групи найчастіше відзначалися артралгія та міалгія: у 38 (77,6%) хворих проти 3 (6,1%) та 8 (16,3%) у I та II групах відповідно. Ще одним із симптомів, який найчастіше траплявся у пацієнтів III клінічної групи, був синдром хронічної втоми, діагностований у 47 (50,5%) хворих проти 11 (11,8%) та 35 (37,6%) у I та II групах відповідно.

Дослідження частоти рецидивів у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію різних вікових груп дало змогу отримати такі результати. У 24 (47,1%) пацієнтів I клінічної групи протягом року зареєстровано один-два рецидиви захворювання, у 17 (33,3%) – три, у 10 (19,6%) – чотири й більше. Серед пацієнтів II клінічної групи у 18 (40,9%) осіб щороку відзначено один-два рецидиви захворювання, у 14 (31,3%) – три, у 12 (27,3%) – чотири й більше. У III клінічній групі 14 (26,4%) пацієнтів протягом року переживали один-два рецидиви захворювання, 17 (32,1%) – три, а 22 (41,5%) – чотири й більше.

Під час проведення клінічного аналізу крові хворих на ХВЕБ-інфекцію в різних вікових групах нами не було виявлено статистично достовірних відмінностей. Під час порівняння показників хворих та осіб контрольної групи зафіксовано деякі відмінності. Так, у пацієнтів із ХВЕБ-інфекцією було відзначено достовірно підвищений рівень ШОЕ –  $12,6 \pm 1,8$  проти  $4,5 \pm 1,1$  у групі контролю ( $p < 0,05$ ). Рівні еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів –  $(4,72 \pm 1,1) \times 10^{12}/л$ ;  $129 \pm 10,3$  г/л та  $(218 \pm 31,2) \times 10^9/л$  відповідно достовірно не відрізнялися від контролю:  $(4,43 \pm 0,9) \times 10^{12}/л$ ,  $131 \pm 9,1$  г/л та  $(226 \pm 30,8) \times 10^9/л$ . В осіб із ХВЕБ-інфекцією реєструвалося зниження рівня лейкоцитів  $(5,13 \pm 0,22) \times 10^9/л$  проти  $(6,20 \pm 1,8) \times 10^9/л$  у групі контролю ( $p > 0,05$ ), але ці зміни не виходили за межі норми здорових людей.

Аналіз лейкоцитарної формули дав змогу встановити у хворих на ХВЕБ-інфекцію достовірне підвищення відносного вмісту лімфоцитів –  $42,50 \pm 2,0\%$  проти  $33,70 \pm 2,68\%$  ( $p < 0,05$ ) та моноцитів –  $11,15 \pm 0,9\%$  проти  $3,0 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ), що слугувало підставою для підтвердження наявності хронічного інфекційного процесу. Загалом у 94,8% хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію відзначався лімфоцитоз та у 82,5% – моноцитоз. Відносна кількість нейтрофілів у пацієнтів клінічних груп становила у середньому  $45,35 \pm 4,1\%$  проти  $61,7 \pm 3,8\%$  у контролі ( $p < 0,05$ ). Відносна кількість еозинофілів та базофілів перебувала у межах норми та становила у хворих у середньому  $1,0 \pm 0,4\%$  та  $0,4 \pm 0,08\%$  проти  $1,0 \pm 0,4\%$  та

$0,6 \pm 0,07\%$  у контрольній групі відповідно і не відрізнялася статистичною достовірністю ( $p > 0,05$ ).

Під час дослідження абсолютної кількості лімфоцитів та моноцитів у пацієнтів із ХВЕБ-інфекцією спостерігалася тенденція до їх підвищення, їх рівень у середньому становив  $(2,13 \pm 0,7) \times 10^9/л$  та  $(0,51 \pm 0,08) \times 10^9/л$  проти  $(2,39 \pm 0,7) \times 10^9/л$  та  $(0,47 \pm 0,08) \times 10^9/л$  у контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Абсолютна кількість нейтрофілів у хворих була достовірно нижчою, ніж у групі контролю:  $2,70 \times 10^9/л$  проти  $4,21 \times 10^9/л$  ( $p < 0,05$ ). Дослідження абсолютної кількості еозинофілів та базофілів у пацієнтів із ХВЕБ-інфекцією не виявило статистично достовірних відмінностей порівняно з показниками контрольної групи: для еозинофілів  $(0,13 \pm 0,04) \times 10^9/л$  проти  $(0,15 \pm 0,03) \times 10^9/л$  ( $p > 0,05$ ), для базофілів –  $(0,03 \pm 0,008) \times 10^9/л$  проти  $(0,03 \pm 0,005) \times 10^9/л$  відповідно ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, за результатами проведеного дослідження ми дійшли висновку, що для ХВЕБ-інфекції характерна поліморфність клінічної симптоматики, спостерігаються певні особливості її проявів залежно від віку пацієнтів.

Загалом серед клінічних проявів обстежених пацієнтів найчастіше реєструвалися хронічний тонзиліт (78,9%), синдром хронічної втоми (72,6%) та периферична лімфаденопатія (71,1%). При аналізі вікових особливостей клінічної симптоматики було встановлено, що у пацієнтів I групи найчастіше фіксувалися периферична лімфаденопатія, гепатолієнальний синдром і хронічний тонзиліт; у хворих II групи – тривалий субфебрилітет; в осіб III групи – синдром хронічної втоми, а також артралгія та міалгія.

Результати дослідження частоти рецидивів у хворих на ХВЕБ-інфекцію різних вікових груп свідчать про вікові особливості. У більшості пацієнтів I та II клінічних груп протягом року спостерігається один-два рецидиви захворювання, тоді як в обстежених III групи – чотири й більше. Порівняно з контрольною групою пацієнти з ХВЕБ-інфекцією мали достовірне підвищення ШОЕ, відносного вмісту лімфоцитів та моноцитів, а також зниження абсолютного та відносного вмісту нейтрофілів, що свідчить про зсув лейкоцитарної формули крові, характерний для вірусної етіології захворювання, асоційованого з ВЕБ. Кореляційної залежності показників клінічного аналізу крові з віком у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію встановлено не було. Отримані в ході дослідження дані мають бути враховані у клінічній практиці лікування пацієнтів із герпесвірусною інфекцією.

#### Список літератури

1. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак, Л. Б. Романюк, В. Т. Борак, Н. Я. Кравець // Актуальна інфектологія. 2016. № 2 (11). С. 53–58.
2. Гиллох О. Г., Булат Л. М. Вікові особливості клінічного перебігу герпесвірусної інфекції у дітей // Biomedical and biosocial anthropology. 2017. № 28. С. 112–116.
3. Infectious mononucleosis of Epstein – Barr virus etiology: etiology, pathogenesis, immunogenesis, treatment / O. V. Vigovskya, S. A. Kramarev, V. A. Doroshenko, I. V. Shpak // Attending physician. 2012. № 4. P. 29–34.

4. *Odumade O. A., Hogquist K. A., Balfour H. H. Jr.* Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 24 (1). P. 193–209. doi: <https://doi.org/10.1128/cmr.00044-10>
5. *Okano M.* Features of Chronic Active Epstein – Barr virus Infection and Related Human Diseases // *The Open Hematology J.* 2011. № 5. P.1–3. doi: <https://doi.org/10.2174/1874276901105010001>
6. *Сорокіна О. Г., Попов М. М., Лядова Т. І.* Вплив поліморфізму гена інтерлейкіну-28 на перебіг хронічної Епштейна – Барр вірусної інфекції // *Світ медицини та біології.* 2017. № 3 (61). С. 68–72.
7. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein – Barr virus infection in university students / *H. H. Balfour et al.* // *J. Infect. Dis.* 2013. № 207. P. 80–88. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
8. *Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В.* Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна – Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа) // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія.* 2011. № 2 (41). С. 30–36.
9. *Сорокіна О. Г., Попов М. М., Лядова Т. І.* Вивчення поширеності різних алелів інтерлейкіну-28 у пацієнтів з хронічними формами Епштейна – Барр вірусної інфекції // *Вісн. проблем біології та медицини.* 2017. № 4 (140). С. 20–25.
10. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease / *K. F. Macsween et al.* // *Clin. Inf. Dis.* 2010. Vol. 50, № 5. P. 699–706. doi: <https://doi.org/10.1086/650456>
11. *Покровська Т. В.* Хронічна Епштейна – Барр вірусна інфекція – актуальні питання // *Інфекційні хвороби.* 2014. № 2. С. 70–74.
12. *Сорокіна О. Г., Попов М. М., Лядова Т. І.* Ефективність противірусної терапії у пацієнтів з різними генотипами інтерлейкіну-28 при хронічних формах Епштейна – Барр вірусної інфекції. Актуальні проблеми сучасної медицини // *Вісн. Української медичної стоматологічної академії.* 2017. Т. 17, вип. 4 (60), ч. 2. С. 227–231.
13. Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production / *S. Saghafian-Hedengren et al.* // *J. Immunol.* 2009. № 182 (4). P. 2511–2517. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801699>
14. *Dunmire S. K., Hogquist K. A., Balfour H. H.* Infectious Mononucleosis // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015. № 390 (1). P. 211–240.

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

О. Г. СОРОКИНА, Т. И. ЛЯДОВА, Н. Н. ПОПОВ, Д. Н. ДОРОШ, С. Г. МАЛАНЧУК,  
О. В. ГОЛОЛОВОВА, Ю. А. ГРЕЧИШКИНА, А. В. СОРОКИНА

**Представлены результаты исследования возрастных особенностей течения хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Установлено, что клинические проявления и частота рецидивов у пациентов разных возрастных групп имеют свои особенности, тогда как корреляционная зависимость между показателями клинического анализа крови и возрастом больных не зафиксирована.**

*Ключевые слова:* герпесвирусная инфекция, хроническая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, течение заболевания, клинико-лабораторные показатели, иммунная система.

### AGE FEATURES OF SOME FORMS OF HERPESVIRUS INFECTION

O. G. SOROKINA, T. I. LIADOVA, M. M. POPOV, D. M. DOROSH, S. G. MALANCHUK,  
O. V. GOLOLOBOVA, Yu. O. GRECHISHKINA, A. V. SOROKINA

**The results of the studying the age features of the course of chronic Epstein – Barr virus infection have been presented. It was found that the clinical manifestations and recurrence rate in the patients of different age groups had their own characteristics, while the correlation between the indices of clinical blood tests and the age of the patients was not recorded.**

*Key words:* herpesvirus infection, chronic Epstein – Barr virus infection, disease course, clinical and laboratory parameters, immune system.

Надійшла 17.07.2020