

ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА *HERPESVIRIDAE* И АУТОРЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© 2019 г. А. Ю. Конищева*, В. Б. Гервазиева

*E-mail: ankon81@list.ru

ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 27.03.2019

У больных бронхиальной астмой (БА) оценивали иммунный ответ к вирусам семейства *Herpesviridae*, определяя уровни вирус-специфических IgG-АТ и IgE-АТ к ВПГ 1, ВЭБ, ЦМВ с помощью адаптированного метода ИФА, а также содержание IgE- и IgG4-аутоА к ряду тканевых АГ. Установлено, что у больных БА в большем проценте случаев (88%) выявляются IgG-АТ к ЦМВ, ВПГ и ВЭБ в высоких титрах (1:800–1:2000) в сравнении со здоровыми лицами (1:200–1:400) и уровень их выше у больных с тяжелыми формами БА. Выявлены прямые ассоциации между IgG – АТ к герпесвирусам и IgE-аутоАТ к коллагену III и VI типов, миозину, эластину и уровнями IL-4 и общего IgE, что непосредственно подтверждает вклад хронических форм герпесвирусной инфекции в поддержание как IgE-опосредованного иммунного воспаления, так и аутореактивности у больных БА.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ 1), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), IgE-, IgG4-аутоАТ

DOI: 10.31857/S102872210006614-0

Адрес: 105064, Москва, Мал. Казенный пер 5а, ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, лаб. аллергодиагностики. Конищева Анна Юрьевна. Тел: +7 (495) 917 20 26.

E-mail: ankon81@list.ru

Авторы:

Конищева А. Ю., к.м.н, ведущий научный сотрудник лаб. аллергодиагностики ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия;

Гервазиева В. Б., д.м.н, проф., зав. лаб. аллергодиагностики ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшей проблемой является рост числа неблагоприятных исходов и формирование прогрессирующего течения бронхиальной астмы (БА), отмечающиеся даже на фоне стандартной терапии. Показана прямая связь РНК-содержащих респираторных вирусов с развитием тяжелых обострений БА и усилением бронхиальной гиперреактивности [1]. Значительно менее изученными остаются патогенетические механизмы влияния инфицирования вирусами семейства *Herpesviridae* на формирование атопического фенотипа и связи хронических форм данной инфекции с процессами иммуноопосредован-

ного воспаления в бронхолегочной системе. На сегодняшний день обсуждается феномен аутореактивности, как один из значимых факторов усиления воспалительной инфильтрации слизистой оболочки бронхиального дерева и прогрессирования патологического процесса при БА. Так, у больных БА были обнаружены IgG-аутоАТ к антигенам бронхолегочных структур (α -энолаза, цитокератин 18, α -катенин), и эпителиальным клеткам бронхов, которые рассматриваются в качестве иммуногенных АГ в группах пациентов с тяжелой формой БА. Одним из факторов, нарушающих механизмы регуляции иммунного ответа на системном уровне, являются хронические вирусные инфекции. Особый интерес представляют вирусы семейства *Herpesviridae*, которые, благодаря способности к инфицированию иммунокомпетентных клеток и программируемым механизмам иммунного обхода, могут влиять на течение атопических и аутоиммунных заболеваний [2].

Цель исследования — оценить взаимосвязь особенностей гуморального иммунного ответа (IgG-, IgE-АТ) к вирусам семейства *Herpesviri-*

дае (ВПГ 1, ЦМВ, ЭБВ) с уровнем сывороточных IgE- и IgG4-аутоАТ к некоторым тканевым АГ, представленным в тканях бронхолегочной системы, у больных БА с различным течением заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 83 пациента с БА (средний возраст 49 ± 17 лет), консультированных в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. Легкое интермиттирующее течение заболевания отмечалось у 8 человек, легкое персистирующее – у 16, среднетяжелое – у 33, в 31 случае течение БА оценивалось как тяжелое. Критерии включения в исследование: наличие БА, подтвержденной клинко-функциональными методами обследования в соответствии с критериями GINA (2018). В сыворотках крови пациентов методом ИФА определяли содержание общего IgE (ООО «Иммунотекс», г. Ставрополь, Россия), цитокинов IL-4, IL-10 и IgG-АТ к вирусам ВПГ1, ЦМВ, ВЭБ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия). Выраженность иммунного ответа к герпесвирусам оценивали в титрах IgG-АТ, которые учитывались нами как высокие (разведение $\geq 1:800$), средние ($1:200$ – $1:800$) и низкие ($1:100$ – $1:200$). Определение количественного содержания IgE-АТ к вирусам семейства *Herpesviridae* проводили в адаптированном методе ИФА с использованием конъюгата моноклональных анти-IgE-АТ и сорбированной антигенами вирусов твердой фазы. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8,0» (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании анализа анамнестических данных было установлено, что у 84 (60%) больных отмечались рецидивы герпетических высыпаний с типичной локализацией и соответствующие критериям часто рецидивирующей ВПГ инфекции в 21,4% случаев (18 человек), в то время как у 33 пациентов (39,2%) частота проявлений герпетической инфекции расценивалась как редкая. Особенность клинического течения БА среди пациентов с частыми рецидивами ВПГ инфекции выражалась в преобладании неконтролируемого течения заболевания (73%), в сравнении с лицами, страдающими редкими проявлениями герпетической инфекции (46%), в группе которых чаще отмечался частичный

уровень контроля над симптомами БА ($p < 0,05$). Сравнительный анализ средних значений титров IgG-АТ выявил более низкие значения IgG-АТ к ВПГ и ЦМВ в группе контроля (1:835 и 1:388, соответственно) в сравнении с БА среднетяжелого и тяжелого течения (1:1270, 1:1350 и 1:1560, соответственно). При этом у пациентов с тяжелой формой БА также отмечен наиболее высокий уровень IgG-АТ к ВЭБ ($p < 0,001$). Корреляционный анализ содержания противовирусных IgG-АТ и показателей аутореактивности у больных БА выявил наличие прямой связи между IgG-АТ к ВПГ и IgE-аутоАТ к коллагену III и VI типов ($r = +0,8$), а также между IgG-АТ к ВЭБ и IgE-АТ к коллагену VI типа ($r = +0,39$). В то же время содержание IgG4-аутоАТ, наиболее увеличенное при БА легкого течения, находилось в обратной зависимости от выраженности противовирусного IgG-ответа. Так, у больных БА отмечалась отрицательная корреляция между уровнями IgG4-АТ к эластину и IgG-АТ к ВПГ и ЦМВ ($r = -0,9$), IgG4-АТ к коллагену III типа и IgG-АТ к ЦМВ ($r = -0,9$), а также между содержанием IgG-АТ к ВЭБ и IgG4-АТ к кератину ($r = -0,61$) и миозину ($r = -0,31$). Также была отмечена обратная ассоциация ($r = -0,81$) между уровнем IgG-АТ к ЦМВ и содержанием IL-10 у больных БА. Особый интерес представляло оценить способность герпесвирусов индуцировать и поддерживать вирус-специфический IgE-ответ. Для этого в адаптированном методе ИФА мы определяли IgE-АТ к герпесвирусам и определяли их значения у здоровых лиц. В сравнении с ними у больных БА выявлено повышенное содержание противовирусных IgE-АТ, среди которых наибольшие показатели к ВПГ1 (13 ± 2 МЕ/мл) отмечались у больных с тяжелой формой БА по сравнению с больными среднетяжелым и легким течением заболевания. Подобным образом, частота встречаемости повышенного уровня IgE-АТ к герпесвирусам увеличивалась пропорционально утяжелению БА. Так, у всех пациентов с тяжелой формой БА содержание IgE-АТ к исследуемым герпесвирусам и частота их выявления в 1,5–2 раза превышала таковые у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания ($p < 0,001$). При исследовании взаимосвязи противотканевого и противовирусного IgE иммунного ответа были выявлены прямые корреляции между IgE-аутоАТ к кератину и IgE-АТ к ВПГ1 ($r = +0,37$), ЦМВ ($r = +0,42$) и ВЭБ ($r = +0,49$), прямые корреляции между IgE-АТ к ЦМВ и IgE-аутоАТ к коллагену

VI типа ($r=+0,45$), эластину ($r=+0,44$), коллагену III типа ($r=+0,42$) и миозину ($r=+0,35$), а также между IgE-АТ к ВЭБ и IgE-аутоАТ к коллагену VI типа ($r=+0,63$), эластину ($r=+0,69$) и коллагену III типа ($r=+0,61$). Полученные данные подтверждают взаимосвязь данных вирусов с гиперпродукцией IgE и свидетельствуют об их участии в поддержании патологического процесса и аутореактивности у больных БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хроническая герпесвирусная инфекция может участвовать в поддержании не только характерного для атопии Th1/Th2 дисбаланса, но и в формировании аутореактивности в результате прямого цитопатического действия

на инфицированные клетки и высвобождения внутриклеточных антигенов с одновременным нарушением функции регуляторного звена иммунитета на системном уровне, являясь одним из факторов, способствующих развитию неконтролируемого и более тяжелого течения БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mukherjee M., Nair P. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 Sep; 10(5):428–447.
2. Ritchie A. I., Farne H. A., Singanayagam A., Jackson D. J., Mallia P., Johnston S. L. Pathogenesis of Viral Infection in Exacerbations of Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Nov; 12 Suppl 2: S115–32. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503–151AW. Review. PMID: 26595727

VIRAL INFECTIONS FROM *HERPESVIRIDAE* FAMILY AND AUTOREACTIVITY IN BRONCHIAL ASTHMA

© 2019 A. Yu. Konishcheva*, V. B. Gervazieva

*E-mail: ankon81@list.ru

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Received: 15.03.2019. Accepted: 27.03.2019

The immune response to the viruses from *Herpesviridae* family was evaluated by determining the levels of virus-specific IgG-AT and IgE-AT to HSV 1, EBV, CMV using an adapted ELISA method in patients with bronchial asthma (BA), along with IgE- and IgG4-autoAbs a number of tissue Ags. We revealed that in patients with BA in a prevailed percentage of cases (88%) IgG-Abs for CMV, HSV and EBV were detected in high titers (1:800–1:2000) as compared with healthy individuals (1:200–1:400) with greater elevation in patients with severe BA. Direct associations between IgG-Abs for herpes viruses and IgE-autoAbs for collagen III and VI types, myosin, elastin and levels of IL-4 and total IgE directly confirms the contribution of chronic forms of herpes infection to the maintenance of both IgE-mediated immune inflammation and autoreactivity in patients with asthma.

Key words: bronchial asthma, Herpesvirus type 1 (HSV 1), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), IgE- IgG4-autoAbs, keratin, collagens type III and VI, myosin, elastin

Authors:

Konishcheva A. Yu., ✉ Ph.D., Leading Researcher at the lab. allergodiagnostic Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: ankon81@list.ru;

Gervazieva V. B., Prof., MD, Head of the Department of Allergology Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia