

Герпес-вирусная инфекция как одна из причин возникновения анемии

О.А. УСПЕНСКАЯ, д. м. н., доцент, зав. кафедрой
С.А. СПИРИДОНОВА, к. м. н., ассистент
Кафедра терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ, г. Нижний Новгород

Herpesvirus infection as one of the causes of anemia

O.A. USPENSKAYA, S.A. SPIRIDONOVA

Резюме

Доказать влияние герпес-вирусной инфекции на возникновение хронической анемии. В исследовании приняли участие 75 человек, страдающих герпес-вирусной инфекцией. Выделены три группы: 1-я группа (25 человек) получала «Ацикловир» по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день, 5 дней; 2-я группа (25 человек) использовали «Фамвир» по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней; 3-я группа (25 человек) — «Фамвир» по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней, и «Кагоцел» по 2 таблетки (12 мг) 3 раза в день, 5 дней. У всех обследуемых на момент обращения выявлено повышение содержания мРНК ИЛ-1 β и ФНО- α и снижение мРНК ИЛ-8 и ИЛ-10, на 14 день исследования отмечали снижение содержания мРНК ИЛ-1 β и ФНО- α и повышение содержания мРНК ИЛ-10. При изучении эритроцитарных индексов — среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците и показателей метаболизма железа — сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки получены незначительные отклонения от нормы. Таким образом нами сделаны выводы о том, что причиной анемии, кроме недостаточного содержания железа, может быть хроническая герпес-вирусная инфекция и тем самым своевременно проведенное лечение вирусной инфекции исключает проведение ферротерапии.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, анемия, эритроцитарные индексы, показатели метаболизма железа, цитокины.

Abstract

To prove the influence of herpesvirus infection on the occurrence of anemia of chronic disease. The study involved 75 people suffering from herpes-viral infection. 3 groups were allocated: the first group (25 people) received acyclovir 1 tablet (200 mg) 5 times a day, 5 days; The 2nd group (25 people) used famvir for 1 tablet (250 mg) 2 times a day, 5 days; The third group (25 people) — famvir 1 tablet (250 mg) 2 times a day, 5 days and kagocel 2 tablets (12 mg) 3 times a day, 5 days. All subjects examined at the time of treatment showed an increase in the content of IL-1 β mRNK and TNF- α and a decrease in mRNK of IL-8 and IL-10; on day 14 of the study, a decrease in IL-1 β mRNK and TNF- α mRNK and an increase in IL-10 mRNK. In the study of erythrocyte indices — the average volume of erythrocytes and the average hemoglobin content in erythrocyte and the parameters of iron-serum iron metabolism and the total iron binding capacity of the serum, slight deviations from the norm were obtained. Thus, we concluded that the cause of anemia, in addition to the lack of iron, can be chronic herpesvirus infection, and thus timely treatment of a viral infection excludes the use of ferrotherapy.

Key words: herpes viral infection, anemia, erythrocyte indices, iron metabolism indices, cytokines.

На сегодняшний день внимание специалистов буквально приковано к герпес-вирусным инфекциям, которые являются причиной развития многих соматических и онкологических заболеваний, занимают ведущее место среди причин мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных, способствуя ранней инвалидизации детей [7]. Это обстоятельство обусловлено рядом причин: повсеместным распространением герпес-вирусов, многообразием вызываемых заболеваний, существованием в организме человека в разных формах (острых, хронических, латентных) [8].

Согласно опубликованным сегодня в журнале PLOS ONE первым глобальным оценкам ВОЗ распространенности

вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1), этим вирусом инфицированы более 3,7 млрд. человек в возрасте до 50 лет, или 67% населения. Около 140 млн. человек в возрасте 15-49 лет имеют генитальную инфекцию ВПГ-1, главным образом в странах Америки, Европы и Западной части Тихого океана [1, 5]. В странах с высоким уровнем дохода меньше людей инфицируются ВПГ-1 в детском возрасте, вероятно, из-за лучшей гигиены и лучших условий жизни, но подвергаются риску заражения половым путем в результате начала активной половой жизни [4, 9]. По оценке ВОЗ, сделанной в январе 2012 года, 417 млн. человек в возрасте 15-49 лет имели инфекцию ВПГ-2, вызывающую генитальный герпес. В общей сложности эти оценки выявили, что более полумиллиарда человек в возрасте

15-49 лет имели генитальную инфекцию, вызванную либо ВПГ-1, либо ВПГ-2.

Герпес является инфекцией, которая продолжается всю жизнь с незначительными симптомами или при отсутствии симптомов, но которую можно выявить в результате присутствия в крови антител к ВПГ-1 или ВПГ-2 [3]. Определить долю людей во всем мире, инфицированных ВПГ, которые имеют заболевание с клиническими симптомами, трудно, так как симптомы могут быть слабыми или не распознанными в качестве герпеса.

После первичного инфицирования в раннем детстве вирус простого герпеса становится неактивным и сохраняется в чувствительных нервных ганглиях. Инфекция может проявляться в виде герпетических высыпаний, обычно на внешней поверхности губ. Такое заболевание принято называть рецидивирующим герпесом губ. В 5% случаев высыпания возникают на слизистой оболочке полости рта. Поражение часто развивается на одном и том же участке. Kleiman, Swango и Pindborg опубликовали результаты общегосударственного осмотра 39206 детей от 5 до 17 лет. Рецидивирующий герпес губ в анамнезе имелся у 33% обследованных.

Рецидивирующая форма герпеса часто связана с эмоциональным стрессом и снижением резистентности тканей в результате травмы. Чрезмерное воздействие солнечных лучей также может стать причиной возникновения герпетических высыпаний на губах.

Передача ВПГ чаще всего происходит бессимптомно. Этот вирус может оказывать значительное отрицательное воздействие на психическое благополучие и личные взаимоотношения инфицированного человека.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, занимает особое место, так как вызвана наиболее распространенным в человеческой популяции вирусом. Еще одной важной особенностью является то, что герпетические инфекции, особенно вирус герпеса человека 6-го типа, вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирусная инфекции занимают 2-е место по смертности (15,8%) после гриппа (35,8%), по данным ВОЗ.

В настоящее время обобщенным показателем здоровья человеческой популяции считается распространенность анемии. Связь анемии с различными хроническими заболеваниями позволяет рассматривать ее в роли основного спутника патологического процесса. Наиболее частой причиной анемии является дефицит железа, витамина В12, фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты в организме, генетические патологии, хронические заболевания (почек, печени, желудочно-кишечного тракта) и новообразования, инфекционный фактор (вирусные заболевания — инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, гепатит, бактериальный и протозойные заболевания). В патогенезе анемии хронических заболеваний определенная роль принадлежит активации ингибиторов эритропоэтина: фактора некроза опухоли, что ведет к угнетению эритропоэза.

Для герпес-вирусной инфекции характерно нарушение клеточного звена и активация гуморального иммунитета. При изучении выработки мРНК цитокинов отмечена супрессия продукции мРНК ИФН- γ , ИЛ-10 и ИЛ-8 и стимуляция продукции мРНК ИЛ-1 β и ФНО- α , что указывает на дисбаланс работы клеточного звена иммунной системы.

Также отмечена активация синтеза мРНК ИЛ-6 и ИЛ-4, вырабатываемых макрофагами и Т-хелперами.

В основе любого хронического заболевания лежит избыток провоспалительных цитокинов, который оказывает непосредственное влияние на усвоение железа в организме и его перераспределение в целом [11, 10]. Таким образом, можно предположить, что одной из причин хронического заболевания является герпетическая инфекция, пожизненно персистирующая в организме человека и активирующая макрофагальную систему защиты [2, 6], что ведет к нарушению утилизации железа клетками кроветворной системы и развитию анемии хронического заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доказать влияние герпес-вирусной инфекции на возникновение хронической анемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследование были включены 75 пациентов (24 мужчины и 51 женщина), страдающих ХРГС, в возрасте от 18 до 71 года. Частота обострения ХРГС составила более трех раз в год, анамнез заболевания — более одного года. В зависимости от применяемых препаратов было выделено три группы: 1-я группа (25 человек) получала «Ацикловир» по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день, 5 дней; 2-я группа (25 человек) использовали «Фамвир» по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней; 3-я группа (25 человек) — «Фамвир» по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней, и «Кагоцел» по 2 таблетки (12 мг) 3 раза в день, 5 дней. В местном лечении всем пациентам назначали гель «Виру-мерц Серол» в виде аппликаций на проблемные участки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ, 4-5 раз в день на 25-30 минут, 5 дней.

Диагноз был поставлен на основании характерного поражения слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожных покровов лица. Всем обследуемым на момент обращения и на 14-й день выполнялось выделение и количественное определение ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типа (ВПГ-1, ВПГ-2), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса 6 типа (ВГЧ-6) при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Выполнялось определение состояния маркеров клеточного иммунитета в периферической крови.

Также проводилась оценка эритроцитарных индексов — среднего объема эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и показателей метаболизма железа — сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Критерием анемии легкой степени тяжести считали показатель гемоглобина (Hb) ниже 90 г/л, средней степени тяжести — 90-70 г/л, тяжелой — менее 70 г/л. Показатели MCV, MCH, СЖ и ОЖСС сравнивали с нормой: соответственно MCV 78-103 мкм³, MCH 26-32 пг, СЖ у мужчин — 8,95-30,43 мкмоль/л, у женщин — 11,64-30,43 мкмоль/л, ОЖСС 20-62 мкмоль/л.

Результаты исследования обработаны статистически при помощи программы Biostat, а также программно-го продукта Microsoft Excel с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первые сутки клинических проявлений были выявлены различные типы вируса герпеса: ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6.

ВПГ-1 были определены у 44 обследуемых (58,7%), ВПГ-2 — у 23 обследуемых (30,7%), ЦМВ — у 5 обследуемых (6,7%), ВЭБ — у 11 обследуемых (14,7%), ВГЧ-6 — у 17 обследуемых (22,7%) (табл. 3.3.1). В результате проведенного исследования выявлено сочетанное поражение герпес-вирусами: у 4 пациентов типировали ВПГ-1+ВЭБ, что составило 5,3% от общего числа обследуемых, у 5 обследуемых ВПГ-1+ЦМВ+ВГЧ-6 — у 5 человек, что составило 6,7% от общего числа обследуемых, у 12 — ВПГ-2+ВГЧ-6, соответственно 16%, у 6 — ВПГ-2+ВЭБ+ВГЧ-6, соответственно 8%, у 4 — ВЭБ+ВГЧ-6, соответственно 5,3% (табл. 1).

В ходе выполненного исследования установлено, что у пациентов достоверно чаще выявляется ВПГ-1 (58,7%), другие виды вируса герпеса выявляются реже: ВПГ-2 (30,7%), ЦМВ (6,7%), ВЭБ (14,7%), ВГЧ-6 (22,7%).

Необходимо также отметить, что по окончании лечения (на 14 сутки) при повторной ПЦР диагностике слюны ДНК вируса не выявлялось ни в одной группе обследуемых пациентов.

При оценке экспрессии генов ряда цитокинов по продукции их мРНК у пациентов с герпес-вирусной инфекцией отмечены следующие изменения по сравнению с нормой: выявлено увеличение синтеза мРНК ИЛ-8 и ИЛ-1 β , что соответствует началу рецидива вирусной инфекции. Кроме того, для некоторых пациентов в 1-й день исследования была характерна стимуляция продукции мРНК ИЛ-2, продуцируемых Th1 типа, то есть нарушение работы клеточного звена иммунитета.

Для пациентов 1-й группы на момент первичного обследования характерна высокая активность мРНК ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, низкая активность мРНК ИЛ-10. После проведенного лечения выявлено снижение активности мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-8. Отмечено увеличение активности мРНК ИЛ-10. Уровень продукции ФНО- α не изменялся на фоне проводимой терапии (табл. 1).

Для пациентов 2-й группы до проведения лечения характерно повышение активности мРНК ИЛ-1 β , ФНО- α , снижение активности мРНК ИЛ-10. После проведения курса лечения было выявлено снижение активности мРНК ИЛ-1 β , ФНО- α и повышение активности мРНК ИЛ-10 и незначительное увеличение мРНК ИЛ-8 (табл. 2).

Для пациентов 3-й группы до начала лечения характерно высокое содержание мРНК ИЛ-1 β и ФНО- α , и низкая активность мРНК ИЛ-8 и ИЛ-10. При повторном обследовании было выявлено понижение активности мРНК ИЛ-1 β , ФНО- α и повышение активности мРНК ИЛ-10. Активность мРНК ИЛ-8 оставалась прежней (табл. 3).

У пациентов 1-й группы выявлена предрасположенность к повышению содержания спонтанного ИФН на 14 сутках обследования. Количество сывороточного ИФН снижалось на фоне проводимого лечения. Выработка стимулированного ИФН- α достоверно снижалась по сравнению с исходным уровнем. Продукция лейкоцитами ИФН- γ также снижалась у пациентов данной группы.

Уровень стимулированного ИФН- α у пациентов 2-й группы исходно был снижен по сравнению с нормой. На 14

Таблица 1. Продукция мРНК цитокинов у пациентов с герпес-вирусной инфекцией на фоне лечения препаратом «Ацикловир»

мРНК цитокинов у пациентов с ХРГС	До лечения (пг/мл) (M $\pm$ m)	После лечения (пг/мл) (M $\pm$ m)
TNF- α	194,74 $\pm$ 34,5	194,65 $\pm$ 35,60
IL-1 β	860,2 $\pm$ 11,12	452,62 $\pm$ 7,89
IL-8	23,70 $\pm$ 4,23	7,17 $\pm$ 1,13
IL-10	9,92 $\pm$ 2,41	13,36 $\pm$ 3,35
IFN- γ	22,79 $\pm$ 3,62	24,52 $\pm$ 4,62

* достоверность изменений на фоне лечения $p < 0,05$

Таблица 2. Продукция мРНК цитокинов у пациентов с герпес-вирусной инфекцией на фоне лечения препаратом «Фамвир»

мРНК цитокинов у пациентов с ХРГС	До лечения (пг/мл) (M $\pm$ m)	После лечения (пг/мл) (M $\pm$ m)
TNF- α	46,95 $\pm$ 4,35	17,87 $\pm$ 2,18
IL-1 β	625,65 $\pm$ 11,11	410,75 $\pm$ 8,29
IL-8	7,68 $\pm$ 1,19	9,22 $\pm$ 1,40
IL-10	6,55 $\pm$ 1,55	11,530 $\pm$ 1,192
IFN- γ	33,91 $\pm$ 4,66	47,19 $\pm$ 1,47

* достоверность изменений на фоне лечения $p < 0,05$

Таблица 3. Продукция мРНК цитокинов у пациентов с герпес-вирусной инфекцией на фоне комплексного лечения препаратами «Фамвир» и «Кагоцел»

мРНК цитокинов у пациентов с ХРГС	До лечения (пг/мл) (M $\pm$ m)	После лечения (пг/мл) (M $\pm$ m)
TNF- α	93,9 $\pm$ 2,7	62,99 $\pm$ 3,65
IL-1 β	423,34 $\pm$ 6,37	152,16 $\pm$ 2,88
IL-8	4,38 $\pm$ 1,83	3,67 $\pm$ 1,38
IL-10	8,20 $\pm$ 1,84	11,86 $\pm$ 2,52
IFN- γ	34,86 $\pm$ 3,76	95,31 $\pm$ 4,93

* достоверность изменений на фоне лечения $p < 0,05$

сутки исследования выявлена тенденция к продолжению снижения уровня данного показателя. Количество спонтанного ИФН в первый день обследования и на 14 сутки оставалось неизменным. Выработка стимулированного ИФН- γ также была ниже нормы. На фоне лечения способность лейкоцитов к продукции ИФН- γ снижалась на 14 сутках обследования.

Для пациентов 3-й группы на фоне лечения характерна тенденция к повышению выработки стимулированного ИФН- α . Выраженные изменения уровня стимулированного ИФН- α у пациентов данной группы пришлось на момент стихания обострения герпес-вирусной инфекции. К моменту завершения курса лечения уровень выработки

спонтанного ИФН-γ приблизился к нижней границе нормы (табл. 4)

клеточного звена и влечет за собой снижение усвоения железа в организме, вызывая явление анемии.

Таблица 4. Показатели расширенного интерферонового статуса у обследуемых пациентов с герпес-вирусной инфекцией

Параметры интерферонового статуса	Норма	1 группа «А»		2 группа «Ф»		3 группа «ФК»	
		1-й день	14-й день	1-й день	14-й день	1-й день	14-й день
СывИФН (титр, ЕД/мл)	2-8	0,90 ± 0,02	0,70 ± 0,02	0,70 ± 0,05	0,70 ± 0,03	0,80 ± 0,03	0,80 ± 0,03
СпонтИФН (титр, ЕД/мл)	0	0,10 ± 0,01	0,7 ± 0,1	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01
Стим ИФН-α (титр, ЕД/мл)	80-640	18,8 ± 3,0	7,3 ± 1,2	17,2 ± 2,4	12,2 ± 1,2	14,3 ± 2,3	18,3 ± 2,4
Стим ИФН-α [log2(титр)]	4,1 ± 0,1	2,8 ± 0,2	1,4 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,1
Стим ИФН-γ (титр, ЕД/мл)	32-128	15,4 ± 2,1	9,8 ± 1,3	13,2 ± 1,5	10,0 ± 1,8	14,2 ± 2,1	20,0 ± 1,4
Стим ИФН-γ [log2(титр)]	3,5 ± 0,2	2,9 ± 0,1	1,9 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,3

* достоверность между 1-й и 2-й группами $p < 0,05$

Частота выявления анемии была высока и встречалась практически у каждого пятого пациента, что составило 15 человек (20% от общего числа обследуемых). Наиболее часто встречалась легкая степень анемии — 9 человек (60%), средняя степень тяжести — у 4 человек (26,7%) и тяжелая — 2 человека (13,3%).

В результате проведенных исследований выявлено, что показатель среднего объема эритроцитов (MCV) при тяжелой степени анемии составлял в среднем $73,600 \pm 0,043$ мкм³ ($p < 0,05$), при средней степени тяжести — $80,40 \pm 0,05$ мкм³ ($p < 0,05$), при легкой — $90,900 \pm 0,023$ мкм³ ($p < 0,05$). Показатель среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) при тяжелой степени анемии составлял в среднем $14,0 \pm 0,2$ рг ($p < 0,05$), при средней степени тяжести — $24,0 \pm 0,1$ рг ($p < 0,05$), при легкой — $25,00 \pm 0,12$ рг ($p < 0,05$). Как видно из полученных нами данных, эритроцитарные индексы не намного отличаются от нормы. Необходимо отметить, что наибольшее отклонение от нормы среднего объема эритроцитов наблюдалось у пациентов, страдающих хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом тяжелой степени тяжести, что связано с длительной персистенцией вируса в организме и нарушением иммунного ответа организма.

При исследовании показателей метаболизма железа также были получены результаты, не намного отличающиеся от нормы: показатели сыровоточного железа (СЖ) при тяжелой степени тяжести составляли $7,300 \pm 0,065$ кмоль/л ($p < 0,05$), при средней — $8,000 \pm 0,053$ кмоль/л ($p < 0,05$), при легкой — $9,800 \pm 0,054$ кмоль/л ($p < 0,05$). Показатель общей железосвязывающей способности сыровотки (ОЖСС) соответственно: $20,100 \pm 0,034$ кмоль/л ($p < 0,05$), $32,400 \pm 0,056$ кмоль/л ($p < 0,05$), $47,800 \pm 0,023$ кмоль/л ($p < 0,05$). Опираясь на полученные нами результаты, можно сделать вывод о том, что содержание железа неизменно в кровяных органах.

Нами доказано влияние герпес-вирусной инфекции на развитие хронической анемии. В исследовании показано повышение продукции ФНО-α и ИЛ-β, снижение выработки ИФН-γ, ИЛ-8, ИЛ-10, что указывает на дисбаланс

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий Врач. 2004. № 5. С. 611.
2. Сурдина Э.Д., Исаков В.А., Цимбалитов А.В., Смирнова М.А. Роль энтеровирусов в развитии патологических процессов в слизистой оболочке рта (результаты пилотного исследования) // Пародонтология. 2010. № 2. Т. 5. С. 13-17.
3. Успенская О.А., Спиридонова С.А. Состояние интерферонового статуса у пациентов с герпетическим стоматитом // Пародонтология. 2017. № 4 (85). С. 77-80.
4. Хасанова Г.Р. Анемия хронического заболевания и ВИЧ-инфекция // Практическая медицина. 2012. № 1 (56). С. 49-51.
5. Хасанова Г.Р. Метаболизм железа у ВИЧ-инфицированных пациентов с анемией // Инфекционные болезни. 2012. № 9 (1). С. 11-13.
6. Чернышева Н.Д. Роль гамма-интерферона при иммунопатогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Пародонтология. 2011. № 3. Т. 16. С. 10-11.
7. Kelika D., Kond B.A. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in low-income urban populations in coastal peru // Sexually Transmitted Diseases. 2005. Vol. 32. № 9. P. 534-541.
8. Lui T., Tang Q., Hedricks RL. Inflammatory infiltration of the trigeminal ganglion after herpes simplex virus type 1 coned infection // Journal of Virology. 2011. Vol. 85. P. 24.
9. Peretti S., J. Shaw J., Blanchard et al. Immunomodulatory effects of HSV-2 infection on immature. Macaque dendritic cells modify innate and adaptive responses // Blood. 2005. Vol. 106. № 4. P. 1305-1313.
10. Pithon M.M., Andreu A.C. Primary herpetic gingivostomatitis in an adult patient using an orthodontic appliance // Int. J. Odontostomat. 2010. Vol. 4. № 2. P. 157-160.
11. Stoopler E. T. Review oral herpetic infections (HSV-1-8) // Dent Clin North Am. 2005. Vol. 49. № 1. P. 15-29.

Поступила 27.09.2018

Координаты для связи с авторами:

603005, г. Нижний Новгород, пл-дь Минина и Пожарского, д. 10/1