

## Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности

С.Н. Шилов<sup>1</sup>, Е.Н. Березикова<sup>1</sup>, С.Д. Маянская<sup>2</sup>, И.В. Панкова<sup>1</sup>, Б.Б. Пинхасов<sup>1</sup>,  
А.А. Попова<sup>1</sup>, Д.Ж. Табдаева<sup>1</sup>, А.Д. Вихрева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет Минздрава России  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

### Резюме

Настоящее исследование демонстрирует взаимосвязь титра IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) с концентрацией провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  и прогнозом после госпитализации больных в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 24 мес. наблюдения. **Материал и методы.** Обследовано 132 больных ХСН ишемической этиологии (возраст 59,0 [54,0; 63,5] года, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Пациенты включены в исследование после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес. При включении в исследование определяли в плазме концентрацию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , перед выпиской из стационара и через 24 мес. – титр антител IgG к ЦМВ. **Результаты.** Титр IgG к ЦМВ в когорте больных составил 1356 [835; 1931] ед/мл. Пациенты были распределены на тертили 1, 2 и 3 с титром антител IgG к ЦМВ менее 923, от 923 до 1811 и более 1811 ед/мл соответственно (по 44 человека в каждой группе). У лиц из группы тертиля 3 чаще регистрировался IV функциональный класс ХСН ( $p = 0,025$ ), а также было больше содержание провоспалительных цитокинов ( $p = 0,001$  для ФНО- $\alpha$  и  $p = 0,019$  для ИЛ-1 $\beta$ ), количество госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, ухудшений функционального класса ХСН и летальных исходов в течение 24 мес. наблюдения, чем у пациентов тертиля 1. **Заключение.** При повышенном уровне IgG к ЦМВ у пациентов с ХСН отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 мес. после эпизода декомпенсации ХСН по сравнению с больными, имеющими более низкое содержание антител. Активность воспалительного процесса, на который оказывает влияние ЦМВ-инфекция, на фоне иммуносупрессии у пациентов с ХСН, вероятно, является важным триггером прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности.

**Ключевые слова:** цитомегаловирус, вирус герпеса, IgG, сердечная недостаточность, прогноз, цитокины.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Шилов С.Н., e-mail: newsib54@gmail.com

**Для цитирования:** Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Панкова И.В., Пинхасов Б.Б., Попова А.А., Табдаева Д.Ж., Вихрева А.Д. Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):183–190. doi: 10.18699/SSMJ20240320

## Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure

S.N. Shilov<sup>1</sup>, E.N. Berezikova<sup>1</sup>, S.D. Mayanskaya<sup>2</sup>, I.V. Pankova<sup>1</sup>, B.B. Pinkhasov<sup>1</sup>,  
A.A. Popova<sup>1</sup>, D.Zh. Tabdaeva<sup>1</sup>, A.D. Vikhрева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup> Kazan State Medical University of Minzdrav of Russia  
420012, Kazan, Butlerova st., 49

## Abstract

This study demonstrates the relationship between IgG titer to cytomegalovirus (CMV) and the proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  concentration, the prognosis after hospitalization of patients due to decompensation of chronic heart failure (CHF) during 24 months of observation. **Material and methods.** We examined 132 patients with CHF of ischemic etiology (age 59.0 [54.0; 63.5] year, median [lower quartile; upper quartile]), hospitalized for CHF decompensation. Patients were included in the study after stabilization of CHF decompensation before discharge from the hospital. Subsequently, patients were prospectively monitored for 24 months. Upon inclusion in the study, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  plasma concentration was determined, before discharge from the hospital and after 24 months – the titer of IgG antibodies to CMV. **Results.** The titer of IgG to CMV in the cohort of patients was 1356 [835; 1931] units/ml. Patients were divided into tertiles 1, 2 and 3 with an antibody titer of less than 923, from 923 to 1811 and more than 1811 units/ml, respectively (44 persons in each group). Individuals from the tertile 3 group were more likely to have IV functional class CHF ( $p = 0.025$ ), and also had a higher content of pro-inflammatory cytokines ( $p = 0.001$  for TNF- $\alpha$  and  $p = 0.019$  for IL-1 $\beta$ ), and the number of hospitalizations due to decompensation of CHF, worsening functional class of CHF and deaths during 24 months of observation than in patients of tertile 1. **Conclusions.** With an increased level of IgG to CMV in patients with CHF, there is an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines and the risk of adverse cardiovascular events within 24 months after an episode of CHF decompensation compared to patients with lower antibody levels. The activity of the inflammatory process, which is influenced by CMV infection, on the background of immunosuppression in patients with CHF, is likely an important trigger for the progression of cardiovascular pathology and mortality.

**Key words:** cytomegalovirus, herpes virus, IgG antibodies, heart failure, prognosis, cytokines.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Shilov S.N., e-mail: newsib54@gmail.com

**Citation:** Shilov S.N., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Pankova I.V., Pinkhasov B.B., Popova A.A., Tabdaeva D.Zh., Vikhreva A.D. Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):183–190. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240320

## Введение

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) – повсеместно распространенный ДНК-вирус семейства Herpesviridae, обладающий способностью длительное время оставаться латентным, реактивироваться и вызывать тяжелые осложнения. Первичная ЦМВ-инфекция у большинства иммунокомпетентных взрослых протекает бессимптомно или неспецифически симптоматически, не оставляя клинически наблюдаемых следов инфекции, кроме сероконверсии. Ее распространенность колеблется от 40 до 100 % в общей популяции и варьирует в зависимости от географических регионов, социально-экономического статуса и возраста [1]. Свидетельством активной ЦМВ-инфекции является наличие IgG-антител к ЦМВ в периферической крови (серопозитивность) [2]. Если ЦМВ выходит из-под иммунологического контроля и реактивируется из латентного периода, это может привести к тяжелому течению заболевания и повышенной смертности, как это наблюдалось среди тяжелобольных и лиц с ослабленным иммунитетом [3, 4].

Инфицирование ЦМВ также связывают с развитием ряда хронических заболеваний и гериатрических синдромов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, таких как сердечно-сосудистые заболевания [5], функциональные

нарушения [6], снижение когнитивных способностей [7], длительная госпитализация [8]. ЦМВ участвует в иммунных нарушениях, связанных с возрастом, также называемых иммуностарением, которое может способствовать реактивации ЦМВ и повышению восприимчивости к другим инфекциям [9].

Учитывая высокую распространенность ЦМВ-инфекции во всем мире и ее потенциальное влияние на клинические исходы, мы провели проспективное исследование для определения влияния персистирующей ЦМВ-инфекции на когорту госпитализированных в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациентов. Поскольку не вирусная ДНК, а антитела к ЦМВ часто обнаруживаются в сыворотке крови иммунокомпрометированных пожилых людей, и их содержание может коррелировать с кумулятивной вирусной нагрузкой [2], мы предположили, что повышение уровня антител к ЦМВ связано с более высокими показателями краткосрочной и долгосрочной смертности, даже после учета традиционных факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН.

Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи уровня IgG к ЦМВ с концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) и прогнозом после госпитализации в

связи с декомпенсацией ХСН в течение 24 мес. наблюдения.

## Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 200 от 31.01.2019). Обследовано 132 больных ХСН ишемической этиологии, госпитализированных в кардиологическое отделение по поводу декомпенсации СН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 42 [36; 49] %; функциональный класс (ФК) (по NYHA) ХСН II–IV). Больные включены в исследование после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес.

Критерии исключения: недавние острые сердечно-сосудистые события (менее 6 мес.); активный миокардит; наличие гемодинамически значимых поражений клапанного аппарата сердца (митральной регургитации более II степени, аортального стеноза с трансортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст., аортальной недостаточности более I степени, трикуспидальной регургитации более II степени); возраст >75 лет; острые или хронические заболевания печени; СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-ЕП; тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунные заболевания; беременность; злокачественные новообразования; невозможность подписать форму информированного согласия.

Конечная точка являлась комбинированной и определялась как увеличение на 1 и более ФК ХСН (по NYHA), госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, прогрессивное ухудшение структурно-функциональных параметров ЛЖ в течение исследуемого периода, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 мес. проспективного наблюдения.

У обследованных после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара при включении в исследование определяли в плазме концентрацию молекулярных биомаркеров ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , NT-proBNP и титр антител IgG к ЦМВ методом иммуноферментного анализа; последний также фиксировали через 24 мес. Эхокардиографические параметры сердца оцени-

**Таблица 1.** Исходная клинико-демографическая характеристика обследованных

**Table 1.** Initial clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	59,0 [54; 63,5]
Количество мужчин / количество женщин, n (%)	84 (63,6)/48 (36,4)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,0 [25,5; 31,0]
ФК ХСН, n (%):	
II ФК	42 (31,8)
III ФК	51 (38,6)
IV ФК	39 (29,6)
Стенокардия напряжения, n (%):	
II ФК	68 (51,5)
III ФК	37 (28,0)
IV ФК	27 (20,5)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	71 (53,8)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	49 (37,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	64 (48,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	117 (88,6)
Курение, n (%)	67 (50,8)
Дистанция ТШХ, м	253 [213; 263]
ФВ ЛЖ, %	42 [36; 49]
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5; 5,7]
Содержание липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,1 [2,5; 3,6]
Содержание липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,7]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м <sup>2</sup>	45 [39; 54]
Содержание NT-proBNP, пг/мл	731 [482; 1054]
Содержание ФНО- $\alpha$ , пг/мл	9,1 [6,6; 11,2]
Содержание ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	19,8 [16,3; 22,8]
Титр IgG к ЦМВ, ед/мл	1356 [835; 1931]
Лечение, n (%):	
ингибиторы АПФ / сартаны / АРНИ	132 (100)
$\beta$ -адреноблокаторы	119 (90,2)
АМКР	108 (81,8)
иНГЛТ 2-го типа	63 (47,7)
Диуретики	83 (62,9)
Дигоксин	29 (22,0)
Статины	129 (97,7)

**Примечание.** ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иНГЛТ – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера.

вали по данным трансторакальной эхокардиографии после стабилизации декомпенсации ХСН и через 12 и 24 мес. проспективного наблюдения.

Количественные данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]), качественные – в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %). Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных данных двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2).

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

### Результаты

Титр IgG к ЦМВ в когорте больных составил 1356 [835; 1931] ед/мл. Согласно титру IgG к ЦМВ в крови пациенты были распределены на тертили: в селективную выборку 1-го тертиля (*n* = 44) вошли пациенты с ХСН с титром антител менее 923 ед/мл, 2-го (*n* = 44) – с уровнем IgG 923–1811 ед/мл, 3-го (*n* = 44) – с титром IgG более 1811 ед/мл (табл. 2). У пациентов из группы тертиля 3 чаще регистрировался IV ФК ХСН (*p* = 0,025), а также было больше содержание про-

**Таблица 2.** Клинико-демографическая характеристика обследованных в зависимости от титра IgG к ЦМВ

**Table 2.** Clinical and demographic characteristics of the patients depending on the titer of IgG to CMV

Показатель	Тертиль 1	Тертиль 2	Тертиль 3
Возраст, лет	58,5 [54,0; 63,0]	59,0 [54,0; 63,0]	59,5 [55,5; 63,5]
Количество мужчин / количество женщин, <i>n</i> (%)	29 (65,9)/15 (34,1)	29 (65,9)/15 (34,1)	26 (59,1)/18 (40,9)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,5 [26,0; 30,5]	27,5 [25,0; 30,5]	28,0 [25,5; 31,5]
ФК ХСН ( <i>n</i> , %):			
II ФК	17 (38,6)	15 (34,1)	10 (22,7)
III ФК	19 (43,2)	16 (36,4)	16 (36,4)
IV ФК	8 (18,2)	13 (29,5)	18 (40,9)*
Стенокардия напряжения, <i>n</i> (%):			
II ФК	26 (59,1)	20 (45,5)	22 (50,0)
III ФК	10 (22,7)	16 (36,4)	11 (25,0)
IV ФК	8 (18,2)	8 (18,2)	11 (25,0)
Постинфарктный кардиосклероз ( <i>n</i> , %)	25 (56,8)	20 (45,5)	26 (59,1)
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%)	15 (34,1)	18 (40,9)	16 (36,4)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	23 (52,3)	20 (45,5)	21 (47,7)
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	36 (81,8)	41 (93,2)	40 (90,9)
Курение, <i>n</i> (%)	29 (65,9)	24 (54,5)	14 (31,8)*
Дистанция ТШХ, м	297 [267; 325]	249 [228; 276]	223 [195; 249]*
ФВ ЛЖ, %	44 [42; 46]	42 [40; 44]	40 [37; 43]
Содержание NT-proBNP, пг/мл	518 [411; 614]	756 [598; 985]	891 [712; 1089]*
Содержание ФНО-α, пг/мл	7,3 [6,4; 8,5]	8,9 [7,5; 10,4]	10,1 [8,9; 11,3]*
Содержание ИЛ-1β, пг/мл	17,4 [16,1; 18,9]	19,5 [17,4; 21,6]	22,5 [21,1; 24,0]*
Лечение ( <i>n</i> , %):			
ингибиторы АПФ / сартаны / АРНИ	44 (100,0)	44 (100,0)	44 (100,0)
β-адреноблокаторы	39 (88,6)	42 (95,5)	38 (86,4)
АМКР	32 (72,7)	35 (79,5)	41 (93,2)
иНГЛТ 2-го типа	20 (45,5)	24 (54,5)	19 (43,2)
диуретики	25 (56,8)	26 (59,1)	32 (72,7)
дигоксин	6 (13,6)	9 (20,5)	14 (31,8)
статины	44 (100)	43 (97,7)	42 (95,5)

**Примечание.** \* – отличие от величины соответствующего показателя лиц тертиля 1 статистически значимо при *p* < 0,05.



Таблица 3. Сердечно-сосудистые события в течение 24 мес. наблюдения (n, %)

Table 3. Cardiovascular events during 24 months of follow-up (n, %)

Событие	Тертиль 1	Тертиль 2	Тертиль 3
Ухудшение ФК ХСН	14 (31,8)	21 (47,7)	40 (90,9)*.#
Декомпенсация ХСН	8 (18,2)	12 (27,3)	24 (54,5)*.#
Острое коронарное событие	7 (15,9)	11 (25,0)	10 (22,7)
Тромбоэмболия легочной артерии	5 (11,4)	5 (11,4)	10 (22,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2,3)	3 (6,8)	2 (4,5)
Летальный исход	3 (6,8)	5 (11,4)	10 (22,7)*

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величины соответствующего показателя:  
\* – лиц тертиля 1, # – лиц тертиля 2.

воспалительных цитокинов ( $p = 0,001$  для ФНО- $\alpha$  и  $p = 0,019$  для ИЛ-1 $\beta$ ), в то время как дистанция в ТШХ – напротив, значимо меньше ( $p = 0,019$ ), и регистрировалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ( $p = 0,098$ ).

В группе больных тертиля 3 в течение 24 мес. наблюдения существенно чаще регистрировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события по сравнению с пациентами из групп тертиля 1 и 2: наблюдалось значимо большее количество госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН ( $p = 0,001$  для тертиля 1,  $p = 0,027$  для тертиля 2), а также ухудшение ФК ХСН ( $p = 0,001$  для тертиля 1,  $p = 0,018$  для тертиля 2) (табл. 3). Кроме того, среди пациентов с самым высоким титром IgG к ЦМВ в течение 24 мес. наблюдения чаще, чем у лиц тертиля 1, фиксировался летальный исход ( $p < 0,032$ ).

Выжившие пациенты ( $n = 114$ ) через 24 мес. проспективного наблюдения были разделены на группы с благоприятным ( $n = 37$ ) и неблагоприятным ( $n = 77$ ) течением ХСН. Критериями неблагоприятного течения ХСН служили появление новых или ухудшение имеющихся симптомов и/или признаков СН, снижение ФВЛЖ более 10 % и увеличение ФК ХСН на 1 или более по сравнению с исходными показателями. У пациентов с ухудшением клинико-инструментальных параметров сохранялся высокий титр IgG к ЦМВ (исходно – 1712 (1423; 2028) ед/мл, через 24 мес. – 1811 (1423; 2028) ед/мл,  $p = 0,734$ ), тогда как у больных со стабильным течением ХСН зарегистрировано значимое снижение титра антител (исходно – 1134 (888; 1358) ед/мл, через 24 мес. – 325 (154; 498) ед/мл,  $p = 0,001$ ). При этом как исходно, так и через 24 мес. проспективного наблюдения титр IgG к ЦМВ был существенно ( $p = 0,001$ ) выше у пациентов с неблагоприятным течением ХСН.

## Обсуждение

В представленном проспективном исследовании пациенты, госпитализированные в связи с декомпенсацией ХСН и находящиеся в верхнем тертиле концентрации антител IgG к ЦМВ, имели более высокий риск декомпенсации ХСН, ухудшения ФК заболевания и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 24 мес. после выписки из стационара в сравнении с больными из самого низкого тертиля. Также у них регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о взаимосвязи ЦМВ-инфекции с активностью воспалительного процесса, который играет значимую роль в патогенезе прогрессирования ХСН [10]. Сохраняющийся высокий титр антител через 24 мес. наблюдения у больных с прогрессированием ХСН также свидетельствует о возможном участии ЦМВ-инфекции в прогрессировании дисфункции миокарда.

Учитывая высокую распространенность ЦМВ-инфекции во всем мире, лучшее понимание ее краткосрочного и долгосрочного клинического эффекта у больных ХСН имеет важное значение для здравоохранения. Представленное нами исследование является первым, в котором показана взаимосвязь между уровнем антител IgG к ЦМВ и сердечно-сосудистым прогнозом в течение 24 мес. после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Эти результаты согласуются с данными немногих работ, в которых изучалась серопозитивность ЦМВ и смертность от всех причин у пожилых людей. В шведском исследовании ОСТО Immune Study смертность была связана с характерными изменениями иммунной системы, вызванными ЦМВ [11]. Аналогичные результаты воспроизведены в NONA Immune Study [12]. В этих двух работах изучались относительно небольшие выборки (соответственно

102 и 138 участников), в них включались стабильные по сердечно-сосудистой патологии пациенты и анализировалась серопозитивность, а не уровень антител. Серостатус ЦМВ ассоциировался с почти двукратным увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как увеличения смертности от других причин не наблюдалось у 511 лиц в возрасте старше 65 лет [13]. В бельгийской популяции серопозитивность ЦМВ не ассоциировалась с повышенным риском смертности от всех причин у 549 лиц в возрасте 80 лет и старше, однако лица с высоким уровнем антител к ЦМВ были подвержены более высокому риску смертности от всех причин [14]. В нашей работе в отличие от представленного выше исследования изучался прогноз у более молодых пациентов. Ранее в популяционном когортном исследовании, включавшем 13090 участников в возрасте 40–79 лет, серопозитивность ЦМВ ассоциировалась со смертностью от всех причин (относительный риск 1,16, 95%-й доверительный интервал 1,07–1,26), которая увеличивалась по мере повышения уровня антител IgG к ЦМВ [15]. Тем не менее как в этом, так и в предыдущих работах внимание фокусировалось на изучении долгосрочной смертности.

Наше исследование расширяет более ранние результаты, показывая взаимосвязь уровня антител у пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, с прогнозом течения сердечно-сосудистой патологии в течение последующих 24 мес. Учитывая, что от 80 до 97 % людей в возрасте 50 лет и старше являются серопозитивными на ЦМВ [1], маловероятно, что серостатус инфекции сам по себе может объяснить исходы смертности. С другой стороны, анализ ответа антител может выявить субклиническую реактивацию ЦМВ и, следовательно, быть более актуальным для изучения дисфункции иммунной системы и ее последствий, чем только регистрация серопозитивности [2]. Таким образом, полученные нами данные об особенностях течения ХСН подтверждают результаты более ранних работ, показывающие, что воспалительный ответ на ЦМВ ассоциируется с прогрессированием хронических неинфекционных заболеваний [5–8].

Несколько механизмов могут объяснить, почему более высокий уровень антител к ЦМВ связан с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХСН. Реактивация ЦМВ, вероятно, способствует повреждению клеток через индукцию воспаления и/или прямую патогенность [16]. Специфические механизмы, ответственные за эти ассоциации, до конца не

выяснены, но, вероятно, имеют иммунный и воспалительный компонент. Действительно, серопозитивность ЦМВ относится к кластеру иммунных факторов, составляющих так называемый профиль иммунного риска (ПИР), ассоциированный со смертностью от всех причин при 2-, 4- и 6-летнем наблюдении у пожилых шведов в исследованиях ОСТО/NONA [11, 12]. ПИР и другие факторы риска, такие как снижение когнитивных функций, могут накапливаться и усиливать влияние на смертность, как это продемонстрировано на 138 пожилых шведах, за которыми наблюдали в течение четырех лет [12]. Воспалительные изменения, входящие в состав ПИР (повышение концентрации провоспалительных цитокинов), могут быть вовлечены в этот эффект [12, 17].

Представленное исследование вносит свой вклад в растущее количество доказательств того, что иммунный ответ на ЦМВ взаимосвязан с процессами, ассоциированными со старением и способствующими преждевременной смертности. Необходимы дальнейшие исследования, выясняющие патофизиологические и биологические механизмы, лежащие в основе связи между ЦМВ-инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью. Представленные результаты дают убедительное обоснование для хорошо спланированных популяционных исследований, изучающих клинические эффекты и патогенетические механизмы персистирующей ЦМВ-инфекции, результаты которых могут направлять усилия здравоохранения по направлениям ее профилактики и лечения. Учитывая улучшение клинической эффективности, которое уже продемонстрировали вакцины у пожилых людей [18], представляется целесообразным разработку эффективных вакцин против ЦМВ-инфекции, которые можно применять у серонегативных субъектов любого возраста [19].

## **Заключение**

При повышенном уровне IgG к ЦМВ у пациентов с ХСН отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 мес. после эпизода декомпенсации ХСН по сравнению с больными, имеющими более низкое содержание антител. Активность воспалительного процесса, на который оказывает влияние ЦМВ-инфекция, на фоне иммуносупрессии у пациентов с ХСН, вероятно, является важным триггером прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности.

## Список литературы / References

1. Fowler K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Grys M., Schmidt E., Natenshon A., Talarico C., Buck P.O., Diaz-Decaro J. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1659. doi: 10.1186/s12889-022-13971-7
2. Karageorgou I., Kossyvakis A., Jiménez J., Garcia I., Mentis A.A. Cytomegalovirus DNA detection in pregnant women with a high IgG avidity index: a valuable tool for diagnosing non-primary infections? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2022;35(25):9399–9405. doi: 10.1080/14767058.2022.2038130
3. Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., Leisenring W.M., Bulger E.M., Neff M.J., Gibran N.S., Huang M.L., Santo Hayes T.K., Corey L., Boeckh M. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300(4):413–422. doi: 10.1001/jama.300.4.413
4. Razonable R.R. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients: clinical updates, challenges and future directions. *Curr. Pharm. Des*. 2020;26(28):3497–3506. doi: 10.2174/1381612826666200531152901
5. Lee S., Affandi J., Waters S., Price P. Human cytomegalovirus infection and cardiovascular disease: current perspectives. *Viral. Immunol*. 2023;36(1):13–24. doi: 10.1089/vim.2022.0139
6. Yeh P.J., Wu R.C., Chiu C.T., Lai M.W., Chen C.M., Pan Y.B., Su M.Y., Kuo C.J., Lin W.R., Le P.H. Cytomegalovirus diseases of the gastrointestinal tract. *Viruses*. 2022;14(2):352. doi: 10.3390/v14020352
7. Hesson J., Fudge N., Grant M. Cytomegalovirus immunity, inflammation and cognitive abilities in the elderly. *Viruses*. 2021;13(11):2321. doi: 10.3390/v13112321
8. Chemaly R.F., Chou S., Einsele H., Griffiths P., Avery R., Razonable R.R., Mullane K.M., Kotton C., Lundgren J., Komatsu T.E., ... Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin. Infect. Dis*. 2019;68(8):1420–1426. doi: 10.1093/cid/ciy696
9. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat. Rev. Microbiol*. 2021;19(12):759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z
10. Paulus W.J., Zile M.R. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ. Res*. 2021;128(10):1451–1467. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159
11. Olsson J., Wikby A., Johansson B., Löfgren S., Nilsson B.O., Ferguson F.G. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish Longitudinal OCTO Immune Study. *Mech. Ageing. Dev*. 2000;121(1-3):187–201. doi: 10.1016/s0047-6374(00)00210-4
12. Wikby A., Nilsson B.O., Forsey R., Thompson J., Strindhall J., Löfgren S., Ernerudh J., Pawelec G., Ferguson F., Johansson B. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA Immune Longitudinal Study of very late life functioning. *Mech. Ageing. Dev*. 2006;127(8):695–704. doi: 10.1016/j.mad.2006.04.003
13. Savva G.M., Pachnio A., Kaul B., Morgan K., Huppert F.A., Brayne C., Moss P.A.; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Ageing Cell*. 2013;12(3):381–387. doi: 10.1111/accel.12059
14. Matheï C., Adriaensen W., Vaes B., van Pottelbergh G., Wallemacq P., Degryse J. No relation between CMV infection and mortality in the oldest old: results from the Belfrail study. *Age Ageing*. 2015;44(1):130–135. doi: 10.1093/ageing/afu094
15. Gkrania-Klotsas E., Langenberg C., Sharp S.J., Luben R., Khaw K.T., Wareham N.J. Seropositivity and higher immunoglobulin antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of cancer-Norfolk cohort. *Clin. Infect. Dis*. 2013;56(10):1421–1427. doi: 10.1093/cid/cit083
16. Forte E., Zhang Z., Thorp E.B., Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: an intricate interplay with the host immune response. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2020;10:130. doi: 10.3389/fcimb.2020.00130
17. Tavenier J., Margolick J.B., Leng S.X. T-cell immunity against cytomegalovirus in HIV infection and aging: relationships with inflammation, immune activation, and frailty. *Med. Microbiol. Immunol*. 2019;208(3-4):289–294. doi: 10.1007/s00430-019-00591-z
18. Crooke S.N., Ovsyannikova I.G., Poland G.A., Kennedy R.B. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun. Ageing*. 2019;16:25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9
19. Moseley P., Klenerman P., Kadambari S. Indirect effects of cytomegalovirus infection: Implications for vaccine development. *Rev. Med. Virol*. 2023;33(1):e2405. doi: 10.1002/rmv.2405

**Сведения об авторах:**

**Шилов Сергей Николаевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com  
**Березикова Екатерина Николаевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9630-0213, e-mail: cardio@enberezikova.ru  
**Маянская Светлана Дмитриевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru  
**Панкова Ирина Владимировна**, ORCID: 0000-0001-7864-3194, e-mail: pankovairin@mail.ru  
**Пинхасов Борис Борисович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin71nsk@mail.ru  
**Попова Анна Александровна**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2645-162X, e-mail: annpopova24@yandex.ru  
**Табдаева Дарья Жаргаловна**, ORCID: 0009-0002-6454-8924, e-mail: tabdaeva2000@mail.ru  
**Вихрева Арина Денисовна**, ORCID: 0009-0002-2729-2819, e-mail: 2656@list.ru

**Information about authors:**

**Sergey N. Shilov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com  
**Ekaterina N. Berezikova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9630-0213, e-mail: cardio@enberezikova.ru  
**Svetlana D. Mayanskaya**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru  
**Irina V. Pankova**, ORCID: 0000-0001-7864-3194, e-mail: pankovairin@mail.ru  
**Boris B. Pinkhasov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin71nsk@mail.ru  
**Anna A. Popova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2645-162X, e-mail: annpopova24@yandex.ru  
**Daria Zh. Tabdaeva**, ORCID: 0009-0002-6454-8924, e-mail: tabdaeva2000@mail.ru  
**Arina D. Vikhreva**, ORCID: 0009-0002-2729-2819, e-mail: 2656@list.ru

*Поступила в редакцию 02.11.2023*

*После доработки 17.11.2023*

*Принята к публикации 05.02.2024*

*Received 02.11.2023*

*Revision received 17.11.2023*

*Accepted 05.02.2024*