

Материал поступил в редакцию: 20-01-2014

Материал принят к печати: 13-02-2014

УДК: 616.5-002.525.2-031.81-06:616.523

Ebstein-Barr virus in Systemic lupus erythematosus

Tolstiyak Ya. F.

Department clinical immunology and allergology, Lviv medical university name D. Galytsky, Ukraine

The aim. We sought to explore the relative frequencies of Epstein-Barr (EBV) in adult patients with SLE and their correlation with disease activity and autoantibody.

Methods: 56 adult patients satisfying the 1997 American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria for SLE and 31 healthy controls were included in this case-control study. All patients were subjected to complete clinical and laboratory evaluation to determine the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and the British Isles Lupus Assessment Group index (BILAG). Sera from both groups were analyzed for Epstein-Barr nucleus antigen immunoglobulin G (EBNA IgG), immunoglobulin M virus capsid antigen EBV (IgM VCA EBV) and IgG VCA EBV antibodies against EBV. Qualitative real time polymerase chain reaction (PCR) for diagnosis of virus presence in blood, saliva and pharyngeal scrape was performed for 35 SLE patients.

Results: 83.8% SLE patients were positive for IgG anti-EBNA, 63.6% IgG anti-VCA EBV; 68.7% SLE patients were positive for IgM anti-VCA EBV antibodies. EBV DNA were detected by PCR for blood (39.1%), saliva (25%) and pharyngeal scrape (75%) of SLE patients. Correlation of Epstein-Barr antibodies and autoantibodies in patients with SLE presentation Anti-EBNA positive correlation with autoantibody, except anti-Sm ($p>0,05$). A statistically significant lower SLEDAI was found in IgG anti-VCA EBV positive patients. Patients with SLE had higher frequencies of anti-EBV compared to healthy controls.

Conclusions: Correlation of Epstein-Barr antibodies and autoantibodies in patients with SLE for relation of them with development and flares of SLE.

Key words: antibody, Epstein-Barr virus, systemic lupus erythematosus

J Clin Med Kaz 2014;1(31):18-24

Автор для корреспонденции: Толстяк Ярослав Федорович, ассистент, соискатель научной степени, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, тел. раб: +38 (032) 275-61-42, факс: +38 (032) 276-76-03. E-mail: tolyaryk@yandex.ua

ЖҮЙЕЛІ ҚЫЗЫЛ ЖЕГІ КЕЗІНДЕГІ ЭБШТЕЙН-БАРР ВИРУСТЫ ИНФЕКЦИЯСЫ

Толстяк Я.Ф.

Данил Галицкий атындағы Львов ұлттық медицина университеті (Д. Галицкий атындағы ЛҰМУ), Львов қ., Украина

Зерттеудің мақсаты: жүйелі қызыл жегімен (ЖҚЖ) ауыратын науқастардың Эбштейн-Барр вирусын жұқтыруының таралуын зерттеу, аутоантиденелері бар жұқпаның болуының және белсенділік индексінің корреляциялық байланысын орнату (SLEDAI мен BILAG).

Әдістері: ЖҚЖ бар 56 науқас EBV инфекцияға проспективті тексерілді. Барлық науқастарда АНА спектрі (ANA, dsDNA, RNP, Sm, SS-A, SS-B) анықталды. ЖҚЖ диагнозы Америкалық ревматологтар колледжінің критерийіне сәйкес қойылды (ACR, 1997). Бақылау тобында жасы мен жынысы бойынша сәйкес 31 дені сау адам болды. Аурудың жалпы клиникалық зертханалық белсенділігін SLEDAI мен BILAG белсенділік индексі арқылы нақтылады. EBV-инфекцияны ИФА әдісінің көмегімен anti-IgG EBNA, anti-IgG VCA, anti-IgM VCA-ге аутоантиденелер (ауто-АД) анықтау арқылы және ПЦР арқылы қаннан, сілекей жұтқыншақтың артқы қабырғасынан жағынды алып, одан вирус ДНК-сын анықтау арқылы диагноз қойды.

Нәтижелері. ЖҚЖ ауыратын науқастардың 83,8%-ында anti-IgG EBNA анықталды; 63,6%-ында – anti-IgG VCA EBV; 68,7% – anti-IgM VCA EBV анықталды. Қанында EBV ДНҚ-сы - 39,1% науқаста, осы көрсеткіш сілекейінде анықталған науқастар 25% құрасы, и ауыз қуысының жағындысынан анықталған жағдай 75% болды. ЖҚЖ ауыратын науқастарда EBV мен ауто-АД корреляциясы оң болды, тек Sm-антигенге АД есепке алмағанда ($p>0,05$). Статистикалық нақты индекс SLEDAI мен EBV оң науқастарда anti-IgG VCA болды ($p<0,05$). ЖҚЖ ауыратын науқастарда бақылау топпен салыстырғанда anti-EBV жиілігі жоғары болды.

Қорытынды: ЖҚЖ бар науқастардағы EBV мен ауто-АД-ге антидене корреляциясы аурудың асқынуына байланысты.

Маңызды сөздер: антидене, Эбштейн-Барр вирусты инфекциясы, жүйелі қызыл жегі.

ЭБШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Толстяк Я.Ф.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого (ЛНМУ им. Д. Галицкого), Львов, Украина

Цель исследования: определить распространенность инфицирования вирусом Эбштейна-Барр среди больных СКВ и установить корреляционные связи наличия инфекции с аутоантителами и индексами активности (SLEDAI и BILAG) СКВ.

Методы: проспективно обследовано 56 пациентов с СКВ на наличие EBV инфекции. У всех больных определяли спектр АНА (ANA, dsDNA, RNP, Sm, SS-A, SS-B). Диагноз СКВ устанавливался соответственно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR, 1997). Контрольную группу составили 31 практически здоровых людей соответствующего возраста и пола. Общую клинико-лабораторную активность болезни определяли при помощи индексов активности SLEDAI и BILAG. EBV-инфекцию диагностировали путем выявления аутоантител (ауто-АТ) к anti-IgG EBNA, anti-IgG VCA, anti-IgM VCA (методом ИФА), а также ДНК вируса в крови, слюне и соскобах с задней стенки глотки (методом ПЦР).

Результаты. У 83,8% больных СКВ выявлены anti-IgG EBNA; у 63,6% больных – anti-IgG VCA EBV; у 68,7% – anti-IgM VCA EBV. ДНК EBV обнаружено в крови - 39,1% больных, слюне - 25% и соскобе с ротовой полости - 75% случаев. Корреляция антител к EBV и ауто-АТ у больных СКВ была положительная с большинством ауто-АТ, за исключением АТ к Sm-антигену ($p>0,05$). Статистически достоверный индекс SLEDAI был у anti-IgG VCA EBV положительных пациентов ($p<0,05$). Больные СКВ имели высокую частоту anti-EBV в сравнении с контрольной группой.

Выводы: Корреляция АТ к EBV и ауто-АТ у больных СКВ связанная с развитием та обострением СКВ.

Ключевые слова: антитела, Эбштейна-Барр вирусная инфекция, системная красная волчанка.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) - аутоиммунное заболевание которое характеризуется гиперпродукцией антител к собственным клеткам и их компонентам, впоследствии приводит к хроническому иммунному воспалению и полиорганному поражению внутренних органов [1].

В последние годы, все больше ученых придерживаются точки зрения, что вирусные инфекции могут быть триггерами продукции аутоантител (ауто-АТ) и в последствии СКВ. Некоторые вирусы были определены как потенциальные патологические агенты, учитывая их перекрестное взаимодействие с клетками организма, или сходство симптомов инфекции с СКВ [2]. После развития СКВ больные имеют повышенную склонность к различным бактериальным, грибковым и вирусным патогенам. Одной из возможных причин для этого является использования иммуносупрессивной терапии для лечения СКВ [3].

Наиболее распространенными являются вирусы семейства герпесвирусов, в том числе 8 антигенных серотипов вирусов полученные от человека. Важное клиническое значение при СКВ имеют отдельные представители герпесов 1 и 2 типа (α - герпесвирусы), цитомегаловирус 5 тип (β -герпесвирус), и особенно вирус Эбштейна-Барр (EBV) 4 тип (γ -герпесвирус) [4]. Обсуждается их возможная роль в возникновении СКВ. Полиорганность клинических проявлений EBV часто затрудняет диагностику и лечение СКВ.

Гипотеза о возможной роли EBV в развитии СКВ не однозначна и требует подтверждения. Большинство исследователей придерживаются точки зрения о мультифакториальной природе СКВ. Ни один, отдельно взятый

этиологический фактор никогда не считался единственным патогеном: генетический, гормональный или факторы внешней среды (радиация, переохлаждения, инсоляция). EBV имеет многочисленные свойства, которые могут способствовать их возможности инициировать или поддерживать патологический процесс, ведущий к СКВ. Простое наличие вирусов активизирует иммунную систему до окончательной элиминации инфекции. Эта активация имеет потенциал нецелесообразного повреждения собственных антигенов и перестроиться в аутоиммунный ответ у генетически предрасположенных людей. Вирусы часто проявляются симптомами СКВ, включая продукцию антител. Вирусная инфекция может потенциально привести к развитию аутоиммунитету как минимум с помощью двух механизмов: перекрестной активностью, которая ведет к молекулярной мимикрии, или активации врожденного, а далее и приобретенного иммунитета.

Вирусная инфекция ускоряет продукцию воспалительных цитокинов и ауто-АТ. На примере EBV, это были бы α - интерферон и потенциально анти - Ro или анти - Sm антитела. Непрерывная рестимуляция через персистенцию и реактивацию вируса ведет к расширению иммунного ответа с реагированием многочисленных аутоантигенов и возможной продукцией аутоантител и развитием клинической картины СКВ [5-6].

Целью настоящего исследования было определить распространенность инфицирования вирусом Эбштейна-Барр среди больных СКВ и установить корреляционные связи наличия инфекции с аутоантителами и индексами активности (SLEDAI и BILAG) СКВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Перспективно обследовано 56 пациентов СКВ на EBV инфекцию, и аутоантитела (ANA, dsDNA, RNP, Sm, SS-A, SS-B), среди них 45 (80,3%) женщин и 11 (19,7%) мужчин, которые находились на лечении в ревматологическом отделении и консультативной поликлиники Львовской областной клинической больницы. Средний возраст больных составил $37,6 \pm 0,6$ года. Диагноз СКВ устанавливался соответственно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR, 1997). Контрольную группу составили 31 практически здоровых людей соответствующего возраста и пола. У данных пациентов определяли аутоантитела к ядерному аутоантигену (ауто-АГ) (anti-EBNA) класса IgG, ауто-АТ к капсидным (anti-VCA) АГ классов IgM и IgG и ДНК вируса в крови, слюне и соскобах с задней стенки глотки. Для определения АТ к EBV и ауто-АТ, использовался иммуноферментный анализ, а также современная ДНК - диагностика EBV на основе полимеразной - цепной реакции:

Определение иммуноглобулинов класса G (IgG) к антигенам оболочки вируса Эпштейна – Барр

Метод определения специфических IgG к антигенам (АГ) оболочки вируса EBV базируется на непрямом 2-ступенчатом хемилюминесцентном анализе (CLIA). Рекомбинантные белки, связанные с магнитными микрочастицами (твердая фаза), мышинные моноклональные антитела к IgG человека, меченые производным из люминола (конъюгат антител с красителем). Во время первой инкубации АТ к АГ оболочки EBV находились в калибраторах, образцах или контролях связанных с твердой фазой. Во время второй инкубации АТ к АГ оболочки EBV уже фиксированные на твердой фазе. После каждой инкубации не связанные молекулы удалялись во время промывки, затем к реакционной смеси добавлялись запускающие реактивы, которые индуцируют хемилюминесцентную реакцию. Интенсивность люминесценции измерялась с помощью фотоускорителя в относительных единицах интенсивности, и отражала концентрацию АГ оболочки EBV в калибраторах, контролях и пробах.

Определение иммуноглобулинов класса M (IgM) к антигенам оболочки вируса Эпштейна - Барр

Метод определения специфических IgM к антигенам оболочки EBV базируется на непрямом 2-ступенчатом хемилюминесцентном анализе (CLIA), с дополнительной предобработкой. Для определения АГ оболочки EBV использовали синтетический полипептид, как основной компонент для покрытия магнитных микрочастиц (твердая фаза). Для EBV использовали мышинные моноклональные АТ к IgM человека, меченые производным из люминола (конъюгат АО с красителем). Во время первой инкубации калибраторы, образцы и контроли разбавлялись буфером А, содержащим козьи IgG к человеческим IgG как абсорбирующий реагент для человеческих IgG к АГ оболочки EBV или ревматоидного фактора. Во время второй инкубации АТ к АГ оболочки EBV, уже фиксированные на твердой фазе. После каждой инкубации, не связанные молекулы удалялись во время промывки. Затем к реакционной смеси добавлялись запускающие реактивы, которые индуцируют хемилюминесцентную реакцию. Интенсивность люминесценции измерялась с помощью фото-

ускорителя в относительных единицах интенсивности и отражала концентрацию IgM к АГ оболочки EBV в калибраторах, контролях и пробах.

Определения специфических ДНК вируса Эпштейна - Барр в сыворотке крови

Определение специфических ДНК EBV проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции согласно методическим рекомендациям, которые прилагаются к стандартным наборам реактивов «UBI» (США).

Материалом исследования служили соскобы эпителиальных клеток из мест поражений, венозная кровь, слюна. Забор материала проводился стерильным одноразовым инструментарием, в условиях процедурного кабинета.

Образец клинической пробы переносили в специальную микроцентрифужную пробирку типа «Eppendorf» объемом 0,2 мл. В эту же пробирку добавляли амплификационную смесь, состоящую из воды, ПЦР - буфера, раствора дНТФ, растворов праймеров и раствора Taq - полимеразы. После этого в каждую пробирку добавляли одну каплю минерального масла для предупреждения испарения реакционной смеси в процессе амплификации. Пробирки переносили в программируемый амплификатор «Терцик» (Россия) и проводили амплифицирование в автоматическом режиме. Время проведения реакции составляло 3 минуты. Параллельно с опытными пробами делались контрольные. Положительный контроль включал в себя все компоненты реакции, но вместо материала клинического образца вносился контрольный препарат ДНК EBV. Отрицательный контроль включал в себя все компоненты реакции, но вместо клинического образца вносилась соответствующая деионизированная вода.

Определения ANA-скрининга при помощи метода количественного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для проведения скринингового количественного определения ANA методом ИФА, использовали реактивы фирмы ORGENTEC (Германия). Этот метод в общем определяет ANA, против SS-A/Ro, SS-B/La, RNP/Sm, Scl-70, Centromere B и Jo-1. Эти очищенные АГ добавлялись в микролунки, АТ против этих АГ присутствуют в сыворотке крови и плазме и связываются в этих образцах с соответствующими АГ. При промывке были удалены несвязанные компоненты сыворотки. Раствор конъюгата анти-человеческого-IgG с пероксидазой хрена добавлялся в лунки для определения ауто-АТ, связанных с иммобилизованными АГ. Избыток ферментного конъюгата удаляли промывочным раствором. Раствор ферментного субстрата, который имеет конъюгированные гидролизаты, добавляли в лунки, цвет раствора становился голубым. Развитие окраски останавливается добавлением щелочи в качестве стоп-раствора. Раствор изменяет цвет на желтый. Интенсивность окраски измеренной при 450 нм прямо пропорциональна концентрации IgG в образце. Исследования откалибровано соответственно международных значений сывороток CDC, Atlanta USA, также BOO3, для anti-DNA Wo/80. Интерпретация результатов ANA-скрининга: отрицательный - менее 1,0; пограничное значение 1,0-1,2; положительный более 1,2 МЕ/мл.

Определения антинуклеарных антител при помощи метода непрямой радиоиммунофлуорисценции в оригинальной модификации с использованием субстрата клеточной линии аденокарциномы гортани человека HEp-2.

У лунки с монослоем культуры клеток HEp-2 внесли сыворотку больных в пропорции 1:80. Отмывку проводили в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) на протяжении 10 минут. Для определения образований иммунных комплексов использовали 30-минутную инкубацию сывороткой кролика против IgG человека, меченой ФИТЦ (Immuno Concepts USA). После отмывки ФСБ на протяжении 10 минут срезы перемещали в глицерин, забуференный ФСБ (10:1; pH 8,2). Результат оценивали при помощи люминесцентного микроскопа. При выявлении у больного ANA описывали тип свечения и определяли окончательный титр антител. Для стандартизации этого метода использовали референтную сыворотку ВОЗ AF/CDC1, которая имеет 100 МО/мл з гомогенным типом ядра, что отвечает разведению сыворотки 1:160.

Определения активности СКВ

Индексы активности СКВ определяют общую клинико-лабораторную активность болезни. Индекс активности SLEDAI включает 24 основных (16 клинических и 8 лабораторных) показателей СКВ. Чтобы оценить активность по SLEDAI необходимо отмечать признаки заболевания, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от степени их тяжести, улучшения или ухудшения состояния. Индекс активности BILAG содержит 102 признака СКВ и оценивает изменения по 9 органам и системам: конституциональные; кожи и слизистых оболочек; скелетно-мышечные; сердца и дыхательной системы; желудочно-кишечные; нейropsychические; изменение

почек и гематологические нарушения. Индекс BILAG оценивает состояния пациента на протяжении 1 месяца. В зависимости от активности СКВ индекс BILAG кодируется на пять классов: высокая активность (A); средне-активное заболевание (B); стабильно легкая активность заболевания (C); нет активности заболевания в настоящее время, но система была ранее вовлечена в процесс (D); нет активности заболевания в настоящее время, орган не вовлечен и ранее в процесс не вовлекался (E) [7].

Статистическая обработка данных была проведена на основании общепринятых методов вариационной статистики на персональном компьютере с процессором Pentium IV 2,6 ГГц из использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0.

Для сбора данных больных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Оценка достоверности разницы выборок делалась при помощи непараметрического метода за критерием Wilcoxon. Разница между отдельными показателями определялась при помощи коэффициента достоверности (критерия Стьюдента). Анализ связи между выборками проводился при помощи коэффициента корреляции Пирсона (r). Данные показанные как $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – среднее квадратическое (стандартное) отклонение. За минимальный порог достоверности принимали значения $p < 0,05$ [8].

У всех случаях было дано письменное согласие больных на проведения исследования сыворотки больных, процедуры осуществлялись соответствии требований этической комиссии с биоэтики при Львовском национальном медицинском университете имени Данила Галицкого, утвержденных приказом МЗ Украины №314 от 24.05.2006 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

АТ к IgG EBNA определялись у 31 пациента и были определенные у 26 (83,8%) исследуемых пациентов СКВ. Anti-IgM VCA определяли у 32 пациентов и 22 (68,7 %) пациентов были положительные. Anti-IgG EBNA вместе с anti-IgM VCA, выявлялись у 26 пациентов и были положительные у 8 (30,8%) пациентов. Anti-IgG VCA выявили у 11 пациентов и были позитивные у 7 (63,6%). Все три вида ауто-АТ к EBV (anti-IgG EBNA + anti-IgG и IgM VCA) идентифицированы у четырех пациентов, среди которых двое (50 %) были положи-

тельные по всем ауто-АТ. ДНК в крови определяли у 23 пациентов, среди которых 9 (39,1%) пациентов были положительные. ДНК соскоб слизистой ротовой полости выявляли у 8 пациентов, среди которых 6 (75%) пациентов были определенные. ДНК из слюны выявили у 4 пациентов, среди которых 1 (25%) пациент был положительный. Также ДНК в трех средах идентифицированы у 1 пациента, результат которых был позитивный. ДНК кровь + соскоб определяли у 4 пациентов и результат был определенный у 2 (50%) (Таблица 1).

Таблица 1. Особенности антител и ДНК вируса Эпштейна - Барр в различных средах организма у пациентов СКВ

| | Количество обследованных | Положительный результат | Отрицательный результат |
|---------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| anti IgG EBNA | 31 | 26 (83,8%) | 5 (16,4%) |
| anti IgM VCA | 32 | 22(68,7%) | 10 (31,3%) |
| anti IgG VCA | 11 | 7 (63,6%) | 15 (36,4%) |
| ДНК (кровь) | 23 | 9 (39,1%) | 14 (60,9%) |
| ДНК (соскоб) | 8 | 6 (75%) | 2 (25%) |
| ДНК (слюна) | 4 | 1 (25%) | 3 (75%) |

Антитела класса IgG к ядерным антигенам вируса Эпштейна-Барр (anti-EBNA) Антитела класса IgG к капсидным антигенам вируса Эпштейна-Барр (anti-VCA)

Антитела класса IgM к капсидным антигенам вируса Эпштейна-Барр (anti-VCA)

ДНК вируса Эпштейна-Барр в крови, слюне и соскобах с задней стенки глотки

Корреляция между EBV инфекцией и ауто-АТ показали, что АТ к EBNA имели положительную корреляцию со всеми ауто-АТ, кроме АТ к Sm -антигену ($p > 0,05$). Ауто-АТ к IgM VCA EBV, имели достоверную корреляцию средней силы ANA ($r = 0,40$; $p < 0,05$) а с RNP ($r = 0,46$; $p > 0,05$) и ANA Нер-2 ($r = 0,30$; $p > 0,05$). С другими ауто-АТ к ядерным ауто-АТ наблюдалась отрицательная корреляция. Ауто-АТ к IgG VCA EBV коррелировали с ANA Нер-2 ($r = 0,93$) и ауто-АТ к Sm -антигену ($r = 0,96$) без достоверной разницы ($p > 0,05$). С ауто-АТ к RNP ауто-АТ

IgG VCA EBV имели сильные негативные корреляционные связи ($r = -0,95$; $p > 0,05$).

ДНК вируса EBV, определенные в разных средах, положительно коррелировали с ауто-АТ к dsDNA, кроме ДНК из соскоба слизистой оболочки полости рта ($p > 0,05$). ДНК EBV взятого из крови, имели сильную отрицательную корреляцию с ANA Нер-2 ($r = -0,89$; $p < 0,05$) и с ауто-АТ к SS -В отрицательную корреляцию средней силы ($r = 0,50$; $p > 0,05$); с другими ауто-АТ наблюдалась положительная корреляция ($p > 0,05$), что показано в таблице 2.

Таблица 2. Корреляционный анализ Эбштейна-Барр вирусной инфекции с аутоантителами у пациентов СКВ

| | anti EBNA | IgM VCA | IgG VCA | ДНК кровь | ДНК слюна | ДНК соскоб |
|-----------|-----------|---------|---------|-----------|-----------|------------|
| ANA Нер-2 | 0,40 | 0,30 | 0,93 | -0,89* | | |
| ANA | 0,30 | 0,40* | 0,52 | 0,14 | | -0,03 |
| dsDNA | 0,06 | 0,13 | -0,20 | 0,13 | 0,42 | -0,31 |
| SS-A | 0,32 | -0,15 | | | | |
| SS-B | 0,32 | -0,15 | | -0,50 | | |
| Sm | -0,44 | -0,24 | 0,96 | 0,27 | | |
| RNP | 0,53 | 0,46 | -0,95 | 0,40 | | |

Anti-EBNA - антитела класса IgG к ядерным антигенам вируса Эбштейна-Барр

Anti- IgG VCA - антитела класса IgG к капсидным антигенам вируса Эбштейна-Барр

Anti- IgM VCA) - антитела класса IgM к капсидным антигенам вируса Эбштейна-Барр

ДНК вируса Эбштейна-Барр в крови, слюне, соскобе определяется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

ANA – антиядерные антитела

ANA-Нер-2 – антиядерные антитела, полученные из аденокарциномы человека

Anti-ds DNA – антитела до двухспиральной ДНК

Anti-Ro – антитела до Ro-антигена

Anti-La – антитела до La -антигена

Anti-RNP – антитела до рибонуклеопротеина

Anti-Sm – антитела до Sm-антигена

* $p < 0,05$ - достоверность различия показателей

Также, в таблице 2, показаны взаимосвязи между самыми ауто-АТ к различным АГ и ДНК EBV, где ауто-АТ IgG к EBNA имели позитивную корреляцию средней силы с IgM VCA EBV ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и сильную корреляцию с ДНК EBV из слюны ($r = 0,99$; $p > 0,05$). Ауто-АТ к IgM VCA EBV, кроме ауто-АТ IgG к EBNA, еще положительно коррелировали с ДНК EBV из крови и соскоба слизистой полости рта. IgG VCA EBV значительно коррелировали с ДНК EBV с крови ($r = 1,00$; $p < 0,05$). ДНК

EBV из разных сред организма (кровь, слюна, соскоб) положительно коррелировали между собой ($p > 0,05$).

В таблице 3 показано, что между пациентами СКВ с острой и хронической EBV - инфекцией и практически здоровыми людьми наблюдается достоверная разница результатов, причем она больше между ауто-АТ IgG VCA ($p < 0,01$), но отсутствует между ДНК EBV в крови.

Таблица 3. Особенности Эбштейна-Барр вирусной инфекции у больных СКВ в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$)

| Показатели | | Контрольная группа n=31 | Больные СКВ n=56 | P |
|--------------|-----|----------------------------|---------------------|------------|
| anti IgM VCA | г/л | 2,0±0,3 | 4,4±1,1 | $p < 0,05$ |
| anti IgG VCA | г/л | 20,0±1,2 | 165±48,4 | $p < 0,01$ |
| ДНК кровь | г/л | 29±8,2 | 39,1±10,2 | NS |

Anti- IgM VCA- антитела класса IgG к капсидным антигенам вируса Эбштейна-Барр

Anti- IgG VCA-антитела класса IgM к капсидным антигенам вируса Эбштейна-Барр

ДНК вируса Эбштейна-Барр в крови определяется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Корреляция между АТ к EBV-инфекции та индексами активности SLEDAI та BILAG определила, что SLEDAI имел слабую положительную корреляцию со всеми АТ, кроме АТ к IgG VCA, с которыми была отрицательная корреляция средней силы ($r=-0,62$; $p<0,05$). Индекс активности BILAG имел отрицатель-

ную корреляцию со всеми АТ к EBV та ДНК вируса EBV. Из ДНК вируса, только ДНК вируса с крови, положительно коррелировал слабой силы связи ($r=0,20$) с SLEDAI ($p<0,05$), другие ДНК отрицательно коррелировали с SLEDAI и с BILAG, что показано в таблице 4.

Таблица 4. Корреляционный анализ Эбштейна-Барр вирусной инфекции с индексами активности SLEDAI и BILAG у больных на СКВ

| | SLEDAI | BILAG |
|---------------|--------|-------|
| anti IgG EBNA | 0,09 | -0,12 |
| IgM VCA | 0,14 | -0,16 |
| IgG VCA | -0,62* | -0,41 |
| ДНК кровь | 0,20 | -0,12 |
| ДНК слюна | -0,30 | -0,33 |
| ДНК соскоб | -0,65 | -0,36 |

*($p<0,05$) - достоверность разницы показателей

Anti- IgM VCA- антитела класса IgM к капсидным антигенам вируса Эбштейна-Барр

Anti- IgG VCA-антитела класса IgG к капсидным антигенам вируса Эбштейна-Барр

ДНК вируса Эбштейна-Барр в крови, слюне и соскобе определяется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

SLEDAI – индекс активности системной красной волчанки

BILAG – индекс активности волчанки британской группы ученых

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов СКВ определяли anti- IgG EBNA, которые были положительны у 83,8% пациентов; anti IgM VCA и anti IgG VCA, определялись у 68,7 и 63,6% больных соответственно. Anti-IgG EBNA вместе с anti-IgM VCA имели положительный результат у 30,8% больных. Все три вида ауто-АТ к EBV определялись у двух (50%) среди четырех больных на EBV. ДНК в крови были положительные у 39,1% больных. ДНК соскоб слизистой ротовой полости, определялся 75% больных. ДНК из слюны были позитивные у 25% больных. ДНК кровь+соскоб также были положительные у 50% больных, что свидетельствует об обострении EBV-инфекции у пациентов СКВ, и соответствует данным литературы [6].

Корреляция между EBV инфекцией и ауто-АТ показала, что АТ к EBNA имели положительную корреляцию со всеми ауто-АТ, кроме ауто-АТ к Sm -антигену

($p>0,05$). АТ к IgM VCA EBV, имели корреляцию средней силы с ANA ($p<0,05$) и с ANA Hep-2, anti-dsDNA и RNP ($p>0,05$), с другими ауто-АТ к ядерным антигенам наблюдалась отрицательная корреляция. Ауто-АТ к VCA IgG EBV сильно положительно коррелировали и с ANA Hep-2 и с АТ к Sm-антигена. С ауто-АТ к RNP ауто-АТ VCA IgG EBV имели сильную отрицательную корреляцию. ДНК вируса EBV, определенные из разных сред, положительно коррелировали с ауто-АТ к dsDNA, кроме ДНК из соскоба слизистой оболочки ($p>0,05$). ДНК EBV взятого из крови, имели сильную отрицательную корреляцию с ANA Hep-2 ($p<0,05$), а с ауто-АТ к SS-B отрицательную корреляцию средней силы. Корреляция между АТ к EBV-инфекции та индексом активности SLEDAI была слабо положительная с АТ, кроме АТ к IgG VCA, с которым была отрицательная корреляция средней силы ($p<0,05$). Только ДНК вируса с крови, положительно коррелировали с SLEDAI ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

Специфические АТ к EBV положительные у большинства больных СКВ, увеличения количества АТ и реактивация EBV способствуют возрастанию ауто-АТ, что приводит к обострению и развитию СКВ. Острая

EBV-инфекция незначительно положительно коррелирует с индексом активности SLEDAI, а хроническая EBV-инфекция достоверно отрицательно коррелирует с индексом активности SLEDAI.

БЛАГОДАРНОСТЬ ЗА СОУЧАСТИЕ В РАБОТЕ:

Заведующей кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого проф. д.м.н. В.В. Чопьяк;

Доценту кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого к.м.н. Г.А. Потемкиной;

Доценту кафедры социальной медицины та охраны здоровья ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого к.м.н. Т.Г. Гутору;

Заведующему ревматологического отделения Львовской областной клинической больницы О.В. Синенькому;

Заведующей клинической лаборатории кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого И. Й. Криль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова О.Н. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности / Егорова О.Н. Балабанова Р.М., Сажина Е.Г. // Современная ревматология.- 2008.- №4.-Р.- 27-33.
2. Lu J.Y., Chen D.Y., Hsien C.W. et al Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan // Lupus.- 2007.-Vol.16.-P.168-175.
3. Gross A.J., Hochberg D., Rand W.M., Thorley-Lawson D.A.EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective // J. of Immunol.- 2005.-Vol.174 P.-6599–6607.
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // К.-Феникс.-2009.- 248 с.
5. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. Am.- 1998.-Vol.24.- P. 424-456.
6. Mohammed H.G., Hasen A.M., Mohammed G.F., Elmaraghy N.N. Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus // Int J Rheum Dis 2013; 46(12): 171–185.
7. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология.- 2013.-Vol.51.- С.186-200.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика // – М.: Практика. – 1999. – 459 с.