

ВИЯВЛЕННЯ ДОНОЗОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ПІДСТАВІ ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ІНДЕКСІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЛАТЕНТНОЮ СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

(м. Львів)

Дана робота є фрагментом НДР «Оцінка взаємозв'язку імунологічних, генетичних, гормональних механізмів вторинних системних васкулітів та поліімунопатології за умов системних захворювань сполучної тканини та оцінка ефективності і безпеки застосування терапії супроводу біофлавоноїдів і бігуанідів», № держ. реєстрації 011U000166.

Вступ. За даними наукової літератури інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барра (EBV) є однією з найпоширеніших серед герпесвірусних інфекцій. Рівень інфікованості цим вірусом дитячого населення складає 50-80%, а дорослого – 90-100% [3, 11].

В імункомпетентних клітинах людського організму вірус у більшості випадків знаходиться в латентному стані і переноситься з периферійною кров'ю в різні органи і системи [2]. Вплив на організм людини будь-яких незадовільних чинників (стрес, фізичні/біологічні/хімічні тощо) ініціює дизрегуляцію в роботі імунної системи, що є потенційним тригером реплікації вірусу з різними клінічними наслідками. Сьогодні EBV асоціюють з низкою онкологічних, лімфопроліферативних, аутоімунних, алергічних захворювань, синдромом хронічної втоми, вторинними імунodefіцитами, неврологічними синдромами, а також стертими та атипovими формами захворювань різного генезу, які не піддаються традиційним методам лікування [4, 8, 9, 12]. Окрім цього, за повідомленнями науковців і практикуючих лікарів, сьогодні EBV-інфекція, особливо на Україні, є первинно хронічним захворюванням, для якого гострий період є швидше винятком [7]. Тому важливо діагностувати формування патологічних порушень на донозологічному етапі.

За даними літератури відомо, що використання інтегральних гематологічних показників (індексів крові), частина з яких змінюється, як правило, саме в донозологічному періоді або на більш ранніх стадіях захворювання, дозволяє оцінити в динаміці стан різних ланок імунної системи [6].

Метою даної роботи було вивчення імунної реактивності організму пацієнтів із хронічною персистенцією EBV-інфекції в латентній стадії на підставі розрахунку інтегральних гематологічних індексів.

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 62 особи, які знаходились на амбулаторному

лікуванні та спостереженні у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології впродовж 2013 року. Вік обстежених складав $22,6 \pm 2,4$ років, серед яких було 33 (53,3%) жінок і 29 (46,7%) чоловіків. Усім пацієнтам виконувались загальні, в т. ч. з підрахунком абсолютних показників ЗАК та спеціальні лабораторні обстеження.

Проведено комплексне діагностичне дослідження сироваток з визначенням серологічних маркерів EBV (EBV-VCA-IgM/IgG, EBV-EBNA-IgG) методом непрямого двоступеневого хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA) на тест-системах «DiaSorin» (Італія) з використанням аналізатора «LiaISON». Визначення ДНК EBV у крові, слині та зішкрябах слизової задньої стінки глотки виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикумах «AmpliSens» (Росія) при використанні «Rotor Geen 6000» (Corbett Research, Австралія).

Аналіз імунологічної реактивності здійснювали за розрахунками інтегральних гематологічних показників відповідно класифікації Т. В. Овсянниковой (2007) [5], використовуючи математичні формули, представлені в літературі [10].

Результати досліджень аналізували з використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) [1].

Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку і статі.

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами ПЛР при дослідженні слини, крові та зішкрябів слизової задньої стінки глотки встановлено, що в 30 осіб (48,4%) ДНК вірусу не виявлено. На підставі наявності EBNA-IgG⁺ та низьких титрів специфічних EBV-VCA-IgG⁺ порівняно з контрольною групою, у цих осіб верифікований діагноз хронічної EBV-інфекції в латентній стадії.

В інших 32 (51,6%) пацієнтів була виявлена ДНК EBV «+», з них у 13 (40,7%) осіб – у зішкрябах слизової задньої стінки глотки, шести (18,7%) – у слині, п'яти (15,6%) – у крові, п'яти (15,6%) – одночасно в крові та зішкрябах слизової задньої стінки глотки, трьох (9,4%) – одночасно в трьох біологічних середовищах.

На підставі виявленої ДНК EBV «+» і збільшених у 5-10 разів порівняно з контрольною групою

Таблиця

Порівняльний аналіз значення інтегральних гематологічних індексів у групах обстежених пацієнтів (M ± m)

Індекси крові	Здорові особи, n=20	Пацієнти з ДНК«+», n=32	Пацієнти з ДНК«-», n=30
	1 група	2 група	3 група
ІСЛЕ	11,10±1,16	10,10±1,42	8,60±0,88*°
ІСНЛ	2,00±0,10	2,10±0,10	2,80±0,07*°
ІСНМ	15,60±2,24	15,90±0,5	16,90±1,14
ЛІІ	1,61±0,04	1,84±0,02	1,50±0,03*°
ІЛШОЕ	0,54±0,03	0,60±0,03	0,62±0,05

Примітка: * – вірогідна відмінність показників, порівняно з показниками групи здорових осіб (p < 0,05); ° – вірогідна різниця (p < 0,05) показників 2 групи з 3 групою.

титрів EBV-VCA-IgG⁺ та EBNA-IgG⁺ пацієнтам був виставлений діагноз хронічної EBV-інфекції в стадії реплікативної активності. Результати детальних анамнестичних даних і клінічних обстежень показали, що рецидиви хронічної EBV-інфекції супроводжувались наступними клінічними проявами: синдром хронічної втоми – у 29 (87,5%) осіб, синдром інфекційного імунодефіциту – у 18 (56,3%), синдром тривалого субфебрилітету – у 18 (56,3%), синдром лімфаденопатії – у 15 (46,9%), алергічний синдром – в 8 (25,0%), аутоімунний синдром – у 7 (21,8%) осіб і неврологічний синдром – у 5 (15,6%) осіб.

Таким чином, на підставі проведених досліджень було виокремлено три групи осіб: контрольна група (здорові) – 20 (24,4%) осіб; 1-а група – пацієнти з ДНК EBV «+», 32 (39,0%) осіб; 2-я група – пацієнти з ДНК EBV «-» – 30 (36,6%) осіб.

Для визначення імунної реактивності організму проведений розрахунок інтегральних гематологічних індексів (індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛШОЕ) і порівняння їхніх значень у зазначених групах пацієнтів (табл.). Оскільки нас більше цікавили пацієнти з латентною стадією EBV-інфекції, особливу увагу ми акцентували саме на цих особах. На основі даних ІСЛЕ виявлена вірогідна (p < 0,05) відмінність щодо зменшення цього показника в групі

пацієнтів з латентною стадією EBV-інфекції (ДНК «-») порівняно з групами як здорових осіб, так і хворих з хронічною EBV-інфекцією в стадії реплікації вірусу (ДНК «+»), що вказувало на вірогідно високий ризик формування у них алергопатології. ІСНЛ був вірогідно (p < 0,05) вищим у групі пацієнтів з ДНК «-», порівняно з групами здорових осіб і пацієнтів з (ДНК «+»), що може сигналізувати про потенційне формування імунодефіцитних порушень через зниження числа лімфоцитів та переважання клітин гранулоцитарного ряду.

ІСНМ у пацієнтів як 2-ї, так і 3-ї групи порівняно з групою здорових осіб мав лише тенденцію до зростання (p > 0,05). Зростання цього індексу вказує на зниження функціональної активності імунної системи або наявність внутрішньоклітинної інфекції з активацією механізмів апоптозу та некрозу. Показник ЛІІ був вірогідно (p < 0,05) зниженим у пацієнтів із латентною стадією EBV-інфекції порівняно з пацієнтами з активною стадією EBV-інфекції та здоровими особами, що може свідчити про формування імунодефіцитного стану, в т. ч. алергопатології (за рахунок виявленої абсолютної еозинофілії у 13 осіб і лімфоцитозу у 5 осіб). Щодо ІЛШОЕ, то вірогідної різниці у виділених групах обстежених не виявлено. Однак, спостерігалась незначна тенденція до зростання цього індексу у пацієнтів як з латентною стадією EBV-інфекції, так і зі стадією реплікативної активності, що може сигналізувати про підвищений ризик формування у них запального процесу, у тому числі інфекційного генезу.

Висновки.

1. На підставі розрахунку інтегральних гематологічних індексів виявлена вірогідна різниця показників ІСЛЕ, ІСНЛ, ЛІІ у групі пацієнтів з латентною стадією EBV-інфекції, що вказувало на потенційну можливість формування імунозалежної патології, в т. ч. інфекційного генезу.

2. Результати проведених досліджень є підставою для обліку і подальшого спостереження за особами з латентною стадією EBV-інфекції і змінами інтегральних гематологічних індексів для вчасної донозологічної корекції стану імунної системи, в першу чергу з профілактичною метою.

Перспективи подальших досліджень. На підставі проведених досліджень планується облік і виконання специфічних імунологічних досліджень пацієнтам з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній стадії вірусу і змінами зазначених інтегральних гематологічних індексів.

Література

- Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков – С-Пб. : Питер, 2001. – 656 с.
- Казмирчук В. Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): методические рекомендации / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 4. – С. 69-75.
- Крамарев С. О. Клінічні прояви Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Сучасні інфекції. – 2008. – № 4. – С. 63-70.
- Маричев І. Л. Роль вірусу Епштейна-Барр у захворюваності на інфекційний мононуклеоз / І. Л. Маричев, Р. А. Сажок // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 13-18.

5. Овсянникова Т. В. Особенности нарушения гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их коррекции лимфогенными технологиями : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14. 01. 01 «Акушерство и гинекология» / Т. В. Овсянникова. – Новосибирск, 2007. – 37 с.
6. Сперанский И. И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – №6 (19). – С. 27-36.
7. Чоп'як В. В. Ефективність застосування Гропріназину у хворих із хронічною інфекцією, зумовленою вірусом Епштейна-Барр, у стадії реплікації вірусу / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №4. – С. 60-68.
8. A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes / D. C. Higgins, A. J. Swendlow, K. F. Macsween [et. al.] // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 195. – P. 474-482.
9. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Inf. J. Hematol. – 2000. – Vol. 71. – P. 108-117.
10. Moliterno D. G. Angioplasty, inflammation, and antiplatelet agents / D. G. Moliterno, M. S. Penn // Am. Heart. J. – 2003. – № 145. – P. 13-20.
11. Multiple Epstein-Barr virus infections in healthy individuals / D. Walling, A. Brown, W. Etienne [et. al.] // J. Virol. – 2008. – Vol. 77, № 11. – P. 6546-6550.
12. Shiels M. S. Recent trends and future directions in human immunodeficiency virus-associated cancer / M. S. Shiels, J. J. Goedert, E. A. Engels // Cancer. – 2010. – Vol. 116. – P. 5344-5347.

УДК 616. 988:576. 858. 1]-036. 15-07:616. 15-07

ВІЯВЛЕННЯ ДОНОЗОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ПІДСТАВІ ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ІНДЕКСІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЛАТЕНТНОЮ СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Зубченко С. О., Акімова В. М., Лаповець Л. Є.

Резюме. Проведено комплексне діагностичне обстеження 62 пацієнтів з виконанням загальних і специфічних лабораторних досліджень. На підставі визначення серологічних маркерів вірусу Епштейна-Барр (EBV) у сироватці крові та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 32 (51,6%) осіб встановлений діагноз хронічної EBV-інфекції в стадії реплікативної активності, у решти 30 осіб (48,4%) – хронічна EBV-інфекція в латентній стадії. На підставі розрахунку інтегральних гематологічних індексів проведено визначення імунної реактивності організму пацієнтів із хронічною персистенцією EBV-інфекції в латентній стадії. У даній групі пацієнтів виявлена вірогідна різниця показників індексу співвідношення лімфоцитів та еозинofilів (ИСЛЕ), індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ИСНЛ), лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), що вказувало на потенційну можливість формування імунозалежної патології, в т. ч. інфекційного генезу.

Ключові слова: хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, інтегральні гематологічні індекси, донозологічні порушення.

УДК 616. 988:576. 858. 1]-036. 15-07:616. 15-07

ВЫЯВЛЕНИЕ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ОСНОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛАТЕНТНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Зубченко С. О., Акімова В. М., Лаповец Л. Е.

Резюме. Проведено комплексное диагностическое обследование 62 пациентов с выполнением общих и специфических лабораторных исследований. На основании определения серологических маркеров вируса Эпштейна-Барр (EBV) в сыворотке крови и полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 32 (51,6%) пациентов установлен диагноз хронической EBV-инфекции в стадии репликационной активности, у 30 лиц (48,4%) – хроническая EBV-инфекция в латентной стадии.

На основании расчета интегральных гематологических индексов проведено определение иммунной реактивности организма пациентов с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в латентной стадии. У данной группе пациентов выявлена вероятная разница показателей индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), что указывает на потенциальную возможность формирования иммунозависимой патологии, в т. ч. инфекционного генеза.

Ключевые слова: хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, интегральные гематологические индексы, донозологические нарушения.

UDC 616. 988:576. 858. 1]-036. 15-07:616. 15-07

Detection Donozological Violations under Change of Integral Hematological Indices in Patients with Chronic Epstein-Barr Virus Infection in Latent Phase

Zubchenko S., Akimova V., Lapovetz L.

Abstract. It was conducted complex diagnostic observation of 62 patients that included carrying out of general and specific laboratory tests. On the basis of definition of serum markers of Epstein-Barr virus (EBV) in the blood

serum and polymerase chain reaction (PCR) in 32 (51,6%) individuals the diagnosis of chronic EBV-infection was made, and chronic EBV-infection in latent phase was observed in other 30 (48,4%) individuals. The control group included 20 healthy individuals of appropriate age and sex. Immune reactivity of organism of patients with chronic persistence of EBV-infection in latent phase was determined on the basis of calculation of integral hematological indices.

It was defined the decrease of lymphocytes – eosinophils index (LEI) in the group of patients with EBV-infection in latent phase in comparison with both groups of healthy individuals and patients with chronic EBV-infection in the phase of virus replication ($p < 0,05$), that indicated on possibly high risk of forming allergopathology in such patients. The neutrophils – lymphocytes index (NLI) was higher in the group of patients with latent phase of the infection, in comparison with healthy individuals and patients patients with the phase of replication activity of virus ($p < 0,05$), that can be a signal about potential forming of immunodeficiency disorders because of decrease the number of lymphocytes and predominating of granulocytic cells. Leucocytal index (LI) was possibly lower in patients with EBV-infection if latent phase in comparison with patients with EBV-infection in active phase and healthy individuals ($p < 0,05$), that can prove the forming immunodeficiency, including allergopathology (due to detected absolute eosinophilia in 13 individuals and lymphocytosis in 5 individuals). Neutrophils-monocytes index (NMI) in patients of two test groups in comparison with healthy individuals had a tendency to increase ($p > 0,05$). It was determined the slight tendency to an increase of index of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in patients both with EBV-infection in latent phase and in the phase of replication activity of virus, that cab a signal about increased risk of forming infection in such patients, including infective genesis.

The results of research are the reason to calculate further observation for individuals with EBV-infection in latent phase and changes of integral hematological indices to conduct donozological correction of immune system in time, firstly with the purpose of prophylaxis.

Key words: chronic хронічна Enstein-Barr virus infection, integral hematological indices, donozologicz disorders.

Рецензент – проф. Весніна Л. Е.

Стаття надійшла 17. 07. 2014 р.