

И.А. КУКЛИН, М.М. КОХАН, Н.В. КУНГУРОВ, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ, Е.А. ЧИГВИНЦЕВА, Н.К. ЛЕВЧИК
Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург

Детекция ДНК герпесвирусов в крови у больных хроническими дерматозами

Куклин Игорь Александрович

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

620078, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 31, кв. 10; тел. 8-912-26-19-777

Приведены результаты обследования 225 больных хроническими дерматозами и злокачественными лимфомами кожи. Установлен высокий уровень детекции ДНК-содержащих вирусов ЭБВ и ВГЧ 6/8 типов в лимфоцитах периферической крови больных хроническими дерматозами. Выявлены достоверные девиации показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в присутствии вирусного инфицирования, коррелировавшие с тяжестью клинических проявлений дерматоза.

Ключевые слова: вирусы ЭБВ и ВГЧ 6/8 типов, хронические дерматозы, клинические особенности.

I.A. KUKLIN, M.M. KOKHAN, N.V. KUNGUROV, U.V. CENIKSFEST, E.A. CHIGVINTSEVA, N.K. LEVCHIK

Detection of DNA herpesviruses in blood at patients with chronic dermatoses

Results of inspection of 225 patients with chronic dermatoses and malignant lymphomas of skin are carried. The high level detection of DNA-containing of viruses EBV and VHH 6, 8 types in lymphocytes of peripheral blood at patients with chronic dermatoses is established. Authentic deviations of parameters cellular and humoral immunity of patients at presence virus infection, correlated with weight of clinical displays dermatosis are revealed.

Keywords: Human herpes viruses(VHH) — 6, 8 and Epstein — Barr virus (EBV), chronic dermatoses, clinical characteristics.

Многими исследователями и клиницистами отмечается увеличение количества тяжелых и резистентных к терапии форм хронических дерматозов (ХД), в то время как патогенез дерматозов остается не до конца изученным, что определяет актуальность дальнейших клинко-лабораторных исследований в этой области [1,2].

Данные о наличии лимфотропных герпесвирусов у пациентов с ХД в отечественной и зарубежной литературе немногочисленны. Имеются сообщения о возможной этиологической роли герпесвирусов у больных Саркомой Капоши, в развитии грибовидного микоза и синдрома Сезари [4,5]. Дискутируется роль герпесвирусов человека (ВГЧ) 7, 8 типов и вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) в инициации Т-клеточных злокачественных лимфом кожи [9,10]. Известны работы, авторы которых полагают существенную роль ВГЧ 6 типа в развитии синдрома гиперчувствительности к медикаментам с формированием токсикодермических клинических проявлений на коже [7]. Kirby B. и соавторы [8] не исключают возможность роли герпесвирусов в гиперактивации лимфоцитов при псориазе и участия вирусных частиц в модификации кератиноцитов, способствующей

формированию аутоиммунных нарушений. Установлено, что реактивация герпесвирусов в лимфоцитах происходит у иммунокомпроментированных пациентов с другими вирусными заболеваниями (СПИД), гематологических больных и после проведенных трансплантаций [3,11].

Имеются также данные, что терапия системными цитостатиками, в том числе метотрексатом (широко применяемым в лечении больных с тяжелыми формами дерматозов), может приводить к формированию иммунопатологического состояния, что повышает риск активации в организме латентных герпесвирусов [6]. Учитывая тенденцию к активному внедрению в практику лечения больных ХД биологических препаратов (модификаторов биологического ответа), обладающих иммуносупрессивным действием, перспективным в этом направлении является изучение возможной роли герпесвирусного инфицирования в клинических манифестациях, течении и прогнозе таких заболеваний, как псориаз (П), атопический дерматит (АД), пузырчатка (ПЗ), красный плоский лишай (КПЛ).

Цель: Исследовать частоту обнаружения герпесвирусов 6, 8 типов и ВЭБ в лимфоцитах периферической крови у больных



ХД, оценить влияние лимфотропного вирусного инфицирования на основные параметры иммунитета у больных с аллерго- и пролиферативными заболеваниями кожи.

Методы: Детекция ДНК ВЭБ и ГВЧ 6, 8 типов в лимфоцитах периферической крови методом полимеразной цепной реакции с предварительной фенольной экстракцией и использованием отечественных тест-систем; стандартные методы иммунологических исследований клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты: Обследовано 225 больных ХД и злокачественными лимфомами кожи (ЗЛК), из числа которых у 74 (32,9%) обнаружены различные ВГЧ и их сочетания, что в целом в 3 раза чаще, чем у лиц контрольной группы (11,1%). Следует отметить, что при тщательном сборе анамнеза ни у одного из больных ХД и ЗЛК не было выявлено указаний на перенесенный ранее инфекционный мононуклеоз, лихорадку неясного генеза, внезапную экзантему новорожденных и детей, персистирующую лимфаденопатию — заболевания ассоциируемые с инфекцией ГВЧ 6 и 8 типов, ВЭБ.

Среди больных папулезно-бляшечным псориазом (ПБП) герпесвирусы были обнаружены у 20,6% пациентов, а при псориатической эритродермии (ПЭ) с универсальным поражением кожи — у 42,6% больных. У пациентов с ПЭ наиболее часто, в 29,8% случаев, в лимфоцитах периферической крови определялась ДНК ВГЧ 6, тогда как у больных с более легкими клиническими проявлениями заболевания ВГЧ 6 выявлялась в 10 раз реже. Частота детекции ДНК ВЭБ у больных с ПЭ превышала таковую среди пациентов с ПБП в 2,2 раза и достигала 19,1% от всех обследованных. У пациентов с ПЭ выявлено также сочетанное поражение ГВЧ: у 14,9% определялись 3 и 2 вируса одновременно, что в 5,1 раза чаще, чем у пациентов с ПБП.

Среди обследованных больных с экзематозной эритродермией (ЭЭ) ДНК герпесвирусов была выявлена в 60,0% случаев, при этом с одинаковой частотой определялись ВЭБ и ГВЧ 6 типа, а у 20,0% пациентов — сочетание этих ГВЧ. У 37,5% больных АД исследования выявили наличие ГВЧ, преимущественно ВЭБ (18,8%) и ГВЧ 6 (12,5%), в то время как сочетания ГВЧ отсутствовали. У пациентов с ПЗ частота выявления ГВЧ в лимфоцитах составила 30,6%, при этом наиболее часто определялась ДНК ВЭБ (22,2%), реже (8,3%) ДНК ГВЧ 6, а сочетанных поражений не было выявлено. У пациентов с КПЛ, напротив, при частоте вирусного инфицирования лимфоцитов 25,0% от числа обследованных детектировались только ГВЧ 6 и 8 типов (13,6% и 11,4% соответственно). Пациенты с ЗЛК, в лимфоцитах которых была выявлена ДНК ГВЧ, составили 31,6% от числа всех обследованных с данной патологией, при этом у 23,7% больных был обнаружен ВЭБ.

При сравнении данных гемограммы и иммунологических исследований у больных АД в присутствии вирусного инфицирования и без такового установлены достоверные отличия в указанных группах. Так, в группе больных АД+ГВЧ средние значения содержания лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, относительное содержание CD4+ лимфоцитов и соотношение CD4+/CD8+ клеток превышали таковые в группе контроля и показатели в группе больных АД без присутствия ГВЧ в лимфоцитах. В то же время абсолютное содержание CD16+ лимфоцитов у пациентов с АД+ГВЧ было в 2,3 раза ниже нормативного и в 2,8 раза ниже такового у больных с АД без вирусного инфицирования. В группе больных АД+ГВЧ отмечались более высокие показатели содержания в сыворотке крови иммуноглобулина класса Е и гамма-интерферона.

Заключение: Проведенные исследования свидетельствуют о значимой частоте выявления в лимфоцитах периферической крови больных ХД и ЗЛК ДНК ВЭБ, ГВЧ 6 и 8 типов, достигающей 32,9%, что в 2,2-3,9 раза выше детекции вирусов у лиц

контрольной группы. В 42,7% случаев была выявлена ДНК ВЭБ, с сопоставимой частотой (37,8%) — ДНК ГВЧ 6 типа, реже (19,5%) ДНК ГВЧ 8 типа, а у 18,3 % больных ХД были обнаружены по 2 вируса одновременно. Наиболее часто ДНК ГВЧ были выявлены у больных с экзематозной эритродермией (60,0% обследованных) и у пациентов с псориатической эритродермией (42,6%), тогда как при ПБП вирусы в лимфоцитах периферической крови встречались в 2,1 раза реже. Сочетанное присутствие ДНК ВЭБ и ДНК ГВЧ 6 и/или 8 типов также отмечалось у пациентов с эритродермическими состояниями (14,9-30,0% от числа обследованных), тогда как при неосложненных ХД (ПЗ, КПЛ) сочетанных вирусных поражений не было зафиксировано. Установлены достоверные девиации показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с АД в присутствии вирусного инфицирования, коррелировавшие с тяжестью клинических проявлений дерматоза. Из числа пациентов с ЗЛК ДНК ГВЧ была обнаружена у 31,6% обследованных, в равных пропорциях при грибовидном микозе со стабильным течением и при эритродермических вариантах течения.

Таким образом, приведенные результаты отражают высокий уровень детекции ДНК-содержащих вирусов ВЭБ и ГВЧ 6, 8 типов в периферической крови больных ХД и ЗЛК, что свидетельствует о возможной роли персистенции вирусов в развитии аутоиммунных процессов в коже, лимфоидной и эпидермальной пролиферации, а также в формировании эритродермических вариантов течения этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Курилко О.Н. Анализ дерматологической заболеваемости по данным стационара Уральского НИИ ДВИИ. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 6: 54-60.
2. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Надгериева О.В., Матушевская Ю.И., Шарова М.А. Создание Всероссийского регистра больных хроническими заболеваниями кожи. Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25-28 сентября 2007 г., С.-Петербург. -2007. С.15.
3. Allen U.D. Human herpesvirus 8 infections among solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2002; Vol. 6: 187-192.
4. Girardi M., Edelson R.L. Cutaneous T-cell lymphoma: pathogenesis and treatment // *Oncology (Williston Park).* -2000. -Vol.14(7). -P.1061-1070.
5. Jacobsen E. Anaplastic Large-Cell Lymphoma, T-/Null-Cell Type. *The Oncologist.* 2006. Vol.11: 831-840.
6. Hoshida Y., Xu J.X. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication *J. Rheumatol.* 2007; Vol. 34(2): 322-331.
7. Hyo W., Su J. L., Ji Young Kim, Suk K. H. Kim J.Y. et al. High levels of soluble herpes virus entry mediator in sera of patients with allergic and autoimmune diseases. *Experim. and Mol. Med.* 2003 Vol. 35-6. P. 501-508.
8. Kirby B, Al-Jiffri O, Cooper RJ, Corbitt G, Klapper PE, Griffiths CE. Investigation of cytomegalovirus and human herpes viruses 6 and 7 as possible causative antigens in psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2000. Vol. 80(6): 404-406.
9. Nagore E. Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Br. J. Dermatol.* 2000; Vol. 143(2): 320-323.
10. Shimakage M. Expression of Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphoma including mycosis fungoides/ Shimakage M., Sasagawa T., Kawahara K. et al. *Int. J. Cancer.* 2001; Vol. 92(2): 226-231.
11. Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 and 7 infections in transplantation *Pediatr. Transplant.* 2003; Vol. 7: 11-16.