

данных цитокинов у пациентов с АГ может быть ответственно и за более тяжелый (осложненный) госпитальный прогноз. В свою очередь, стресс-индуцированные нарушения гомеостаза, выявленные у этой категории лиц, дают возможность прогнозировать течение послеоперационного периода.

Таким образом, пациенты с АГ перед оперативным

вмешательством имеют проявления классического стресс-синдрома, характеризующегося не только повышением артериального давления, но и дисбалансом про- и противовоспалительного цитокинового профиля, повышением эндотелина. Выраженность стресс-реакции может выступать в качестве прогностического фактора в отношении развития послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О.Л., Шабалина Л.В., Берген Е.И. и др. Феномен предоперационного стресса у больных ИБС. Оценка его клинической и прогностической значимости // Тер. архив. — 1998. — №12. — С. 31-35.
2. Бахтияров Р.З., Забиров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция // Вестник ОГУ. — 2004. — № 4. — С. 114-118.
3. Гончарова Н.Д., Шмалый А.В., Маренин В.Ю. и др. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — №11. — С. 574-577.
4. Горбат Т.В., Нечесова Т.А. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертензии // Здоровоохранение. — 2007. — № 7. — С. 36-38.
5. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем // Symposium. — 2004. — №3. — С. 159.
6. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах // Хирургия. — 2006. — № 11. — С. 11-16.
7. Залеский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммунновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия: Монография (Этюды современной иммунологии и иммунонутриентологии; вып.1) — К.: «Віпол», 2008. — 592с.
8. Мелешко В. А., Лукьянова М.А., Войновский Е.А. и др. Сердечно-сосудистые осложнения хирургических вмешательств: современные подходы к прогнозированию и предупреждению // Хирургия. — 2006. — №4. — С.10-15.
9. Нечаева Г.И., Зверев С.А. Нарушение гемодинамики и профилактика ишемических осложнений у больных артериальной гипертонией при лапароскопической холецистэктомии // Анестезиология и реаниматология. — 2006. — №2. — С.32-35.
10. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертонии // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — №10. — С. 3-9.
11. Шаврин А.П., Хаваева Я.Б., Черешнев В.А. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — №3. — С.15.
12. Freeman W.K., Gibbons R.J. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery // Mayo Clin Proc. — 2009. — Vol.84, №1. — P.79-90.
13. Packard R.R., Libby P. Inflammation and atherosclerosis: from vascular biology to biomarkers discovery and risk prediction // Clin. Chem. — 2008. — Vol. 54. — P. 29-34.
14. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery, European Society of Cardiology; European Society of Anaesthesiology // Eur Heart J. — 2009. — Vol.30. — P.2769-2812.
15. Wullaert A., Van Leo G., Heyniuck K., et al. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappa β : effect on liver homeostasis and beyond // Endocr. Rev. — 2007. — Vol. 28, №4. — P. 365-386.

Информация об авторах: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 а, КемГМА,
тел. (3842) 39-65-12, e-mail: rvrkem@mail.ru

Репникова Рената Витальевна — к.м.н., ассистент кафедры,

Голофаева Ольга Ивановна — аспирант кафедры,

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., профессор, заведующая отделом, заведующая кафедрой.

© ДОЛГИХ Т.И., БАРИНОВ С.В., ЗАПАРИЙ Н.С., КАДЦЫНА Т.В., МИНАКОВА Е.Ю. — 2011
УДК 578.264.2 : 578.5 + 616.9-053.7

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Татьяна Ивановна Долгих, Сергей Владимирович Баринов, Наталья Сергеевна Запарий,
Татьяна Владимировна Кадцына, Елена Юрьевна Минакова

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков,
центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — д.м.н., проф. Т.И. Долгих)

Резюме. Изучена роль вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в формировании патологии у 385 лиц молодого возраста с инфекционным синдромом, рецидивирующими ангинами, синдромом потери плода и с хронической ВЭБ-инфекцией. Изучены клинико-лабораторные параллели, показана частота встречаемости лабораторных маркеров: ДНК, антител IgM и IgA к ВЭБ. Установлено, что ВЭБ может индуцировать гибель плода, особенно при наличии мутантных аллелей в генах CD14, TLR2 и IL-4. Представлены факторы риска развития внутриутробной инфекции. Использование Western-blot показало частое присутствие IgMr45 (42,4%) и IgMr79 (36,3%) при активности процесса, IgMr43 и IgGr27 коррелировало с тяжестью течения, а синтез IgMr65, IgMr33 — с гепато- и сплено-мегалией. Предложено расширение показаний для обследования взрослых пациентов на ВЭБ-инфекцию.

Ключевые слова: Вирус Эпштейна-Барр, инфекция, гибель плода, ПЦР, Western-blot.

PATHOGENETIC VALUE OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN PATHOLOGY DEVELOPMENT IN YUONG PEOPLE

T.I. Dolgikh, S.V. Barinov, N.S. Zapary, T. V. Kadtsyna, Ye. Yu. Minakova
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The role of Epstein-Barr virus in pathology forming in 385 young people with infectious syndrome, recurrent quinsy, fetus loss syndrome and chronic EBV- infection has been studied. Clinical and laboratory parallels were studied, laboratory markers prevalence: DNA, EBV-IgM and IgA antibodies were shown. It has been found that EBV may cause

fetal death, especially in the presence of mutant alleles in CD 14, TLR2 and IL-4 genes. Risk factors of intrauterine infection development have been defined. Western-blot using showed the prevalence of IgMp45 (42,4%) and IgMp79 (36,3%) in the process activity, IgMp43 and IgG27 correlated with severity of the course and IgMp65, IgMp33 — with hepato- and splenomegaly. Broadening the indications for EBV-infection examination in adult patients has been suggested.

Key words: Epstein-Barr virus, infection, fetal death, PCR, Western-blot.

В последнее десятилетие на фоне роста герпесвирусных инфекций и иммунодефицитных состояний в популяции особое место занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Публикации последних лет свидетельствуют о том, что ВЭБ-инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций [4, 5, 7]. Разнообразие ее клинических форм связывают с персистенцией вируса [2, 5], который способен вызывать заболевание как у детей, так и у взрослых [4, 5, 7]. В настоящее время устоявшееся мнение врачей о ВЭБ-инфекции, как инфекции детского возраста, пересмотрено в сторону расширения представления о патогенетической значимости этого вируса [8, 10]. Новый взгляд на проблему герпесвирусных инфекций показал, что ВЭБ может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности и влиять на состояние здоровья детей [1, 5, 6, 8, 9]. С этим вирусом связывают наличие лимфопролиферативных заболеваний, в том числе и у больных СПИДом [4, 10]. Неадекватность иммунного ответа и клиническая манифестация инфекционной патологии вследствие реактивации герпесвирусов могут быть результатом взаимодействия нескольких мутантных генов иммунного ответа, что определяет еще одно направление поисков предикторов развития инфекции.

Целью исследования явилось изучение патогенетической значимости вируса Эпштейна-Барр в формировании патологии у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

На первом этапе работы при случайной выборке обследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) 1646 жителей г.Омска в возрасте от 18 лет до 39 лет. При этом установлена серопозитивность по отношению к ВЭБ, которая составила 74,0%. На втором этапе в открытое проспективное контролируемое исследование были включены 385 пациентов (средний возраст 25,6±5,8 год), в том числе 251 женщина и 134 мужчины, которые разделены на следующие группы: I группа — 126 пациентов с инфекционным синдромом (гепатоспленомегалия, гепатит неясной этиологии, длительный субфебрилитет, лимфаденопатия); II группа — 85 пациентов с рецидивирующими ангинами; III группа — 95 женщин с внутриутробной гибелью эмбриона/плода. В отдельную (IV) группу выделены 79 человек с хронической ВЭБ-инфекции (реактивация). От всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Контроль представлен 106 донорами. Диагноз базировался на выявлении ДНК вируса, специфических IgM, IgA, EA-IgG [3]. Основным материалом для исследования служили: кровь, соскобы со слизистой полости рта и миндалин, ткани погибших эмбрионов/плодов. Параллельно проводили ПЦР, направленную на выявление ДНК вируса простого герпеса I и 2 типов (ВПГ-1,2) и цитомегаловируса (ЦМВ). Использовали наборы «АмплиСенс» с детекцией по конечной точке (ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», г. Москва). IgM и IgG к ВЭБ определяли в ИФА на тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.), а IgA — на наборах компании «Euroimmun AG» (Германия). 79 образцов сыворотки тестировали в иммуноблоте (Western-blot) на тест-системах производства «Euroimmun AG» и «Immundiagnostik» (Германия). При воспалительных заболеваниях зева делали бактериологический посев на микро-

флору. В тканях плодов определяли полиморфизмы генов врожденного иммунитета методом ПЦР (наборы ООО «Литех», Москва).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы «STATISTICA-6» с использованием параметрических и непараметрических методов: χ^2 , метод углового преобразования Фишера (F ϕ), критерий Манна-Уитни (U). Корреляционные взаимосвязи устанавливались при расчете коэффициента Пирсона и с помощью коэффициента Гамма (Gamma, G). Различия величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости маркеров ВЭБ-инфекции показал, что в группах пациентов статистически значимо чаще ($p < 0,05$) по сравнению с контролем присутствовали ДНК ВЭБ и серологические маркеры инфекции (табл. 1). При этом в I группе чаще в 2,2 раза ($p = 0,03$) детектирована ДНК в клетках крови, а при рецидивирующих ангинах — чаще в соскобах (в 3,4 раза; $p = 0,02$), что обосновывает целесообразность забора соответствующего биологического материала для исследования. При наличии инфекционного синдрома, сопряженного с ВЭБ, установлена прямая корреляционная связь с гепатомегалией ($R = 0,63$), спленомегалией ($R = 0,72$) и гепатитом ($R = 0,69$), что подтверждает вклад ВЭБ в патологию гепатобилиарной системы. Следует отметить наличие жалоб на головные боли у 77,8% лиц и признаков поражения мозга в виде гидроцефального синдрома, кист и кальцинатов ($R = 0,65$). Во II группе чаще имела место реактивация, что подтверждено синтезом IgA и «ранних» IgG, которые выявлялись по сравнению с ВЭБ-IgM достоверно чаще в 2,4 и в 3,5 раза соответственно ($p = 0,03$; $p = 0,02$). При посеве в 74,1% случаев была выделена бактериальная микрофлора (преимущественно гемолитический стрептококк и *Staphylococcus aureus*) и грибы рода *Candida* (у 17,6% пациентов). Ассоциации ВЭБ с бактериальной микрофлорой и грибами встречались в 73,2%. В данной группе больные предъявляли жалобы на слабость (82,4%), головную боль (63,5%), субфебрилитет (80,04%). Лимфаденопатия установлена у 69,4%, гепатит и гепатомегалия — у 32,9%, спленомегалия — у 21,2% больных.

При анализе результатов обследования III группы (табл. 1) был подтвержден вклад ВЭБ в структуру перинатальных потерь, при этом ДНК в крови обнаруживалась в 36,8% (в 4,4 раза чаще, чем при исследовании соскобов; $p = 0,01$), что свидетельствовало об активности вируса. Анализ анамнестических данных показал, что 33,7% женщин страдали рецидивирующими анги-

Таблица 1
Частота встречаемости маркеров ВЭБ-инфекции в отдельных группах

| Показатель | I группа (n=126), абс. (%) | II группа (n=85), абс. (%) | III группа (n=95), абс. (%) | Контроль (n=106), абс. (%) |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| ДНК ВЭБ (кровь) | 39 (31,0%)* | 18 (21,2%)* | 35 (36,8%)* [^] | 4 (3,8%) |
| ДНК ВЭБ (соскоб) | 18 (14,3%)* | 41 (48,2%)*# | 8 (8,4%)* [^] | не проводили |
| ВЭБ-IgM | 14 (11,1%)* | 12 (14,1%)* | 13 (13,6%)* | 2 (1,8%) |
| ВЭБ-IgA | 19 (15,1%)* | 29 (34,1%)*# | 23 (19,8%)* [^] | 4 (3,8%) |
| ВЭБ-EA-IgG | 25 (19,8%)* | 42 (49,4%)*# | 38 (40,0%)* | 5 (4,7%) |

Примечание: * — значимость различий между группами пациентов и контролем ($p < 0,05$);

— значимость различий между I и II группами ($p < 0,05$);

[^] — значимость различий между II и III группами ($p < 0,05$)

нами, а 17,9% перенесли инфекционный мононуклеоз. Данный факт обосновывает необходимость учета анамнестических данных для обследования на ВЭБ-инфекцию и проведения прегравидарной подготовки (прежде всего женщин с синдромом потери плода). Рациональность такого подхода подтверждается результатами молекулярно-генетических исследований тканей погибших эмбрионов/плодов, которые показали наличие ДНК ВЭБ в 36% случаев. Выявление положительных ассоциативных связей ($R=0,82$, $p=0,001$) при параллельном определении полиморфизмов генов позволило прийти к заключению, что ВЭБ способен индуцировать гибель плода, особенно в случае носительства мутантных аллелей генов иммунного ответа (159 С/Т в гене CD14, Arg753Gln в гене TLR2, C589T в гене IL-4). При установлении причинно-следственных связей выявлены наиболее значимые критерии риска развития внутриутробной ВЭБ-инфекции: перенесенный инфекционный мононуклеоз ($p=0,01$), рецидивирующие ангины ($p=0,02$), гепатит и гепатоспленомегалия ($p=0,003$); угроза прерывания беременности ($p=0,005$), задержка развития плода ($p=0,04$), хроническая плацентарная недостаточность ($p=0,003$), многоводие ($p=0,02$), кальциноз плаценты ($p=0,03$); наличие ДНК ВЭБ в крови ($p=0,007$), специфических IgM ($p=0,03$), IgA ($p=0,02$), носительство мутантных аллелей генов иммунного ответа ($p=0,007$). Последующая прегравидарная подготовка женщин с герпесвирусной инфекцией по стандартной схеме улучшила исходы беременности: преждевременное прерывание беременности снизилось до 18,7% (в 3,7 раза) и антенатальная гибель плода — до 0,8%.

При клинико-лабораторном мониторинге пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией (IV группа) установлено наличие у них следующих симптомов: слабость (98%), головная боль (95%), фарингит (95%), субфебрилитет (94%), лимфаденопатия (94%), сыпь (16,5%), зуд (19%), жжение в глазах (19%). Последние два признака были связаны с наличием микст-инфекции (ВЭБ-инфекция, ассоциированная с герпетической инфекцией). Гепатомегалия и спленомегалия встречались в 10,1% и в 20,2% случаев соответственно. Наряду с фарингитом, частота острых респираторных заболеваний достигала 8-10 раз в год. Лимфаденопатия проявлялась преимущественным увеличением шейных групп, реже — подмышечных и паховых лимфатических узлов. Характер сыпи был неоднозначный: у 6 пациентов имела место угревая сыпь, у 7 — везикулезная сыпь на коже лица. В единичных случаях имело место поражение глаз в виде конъюнктивита (3 случая), склерита (2 случая), кера-

тита, увеита и иридоциклита (по 1 случаю), неврита (1 случаю). У двух пациентов наблюдалась холодовая крапивница.

Для установления фазы инфекционного процесса ДНК возбудителя определяли в крови (детектирована у 25,3% больных) и в соскобе со слизистой зева (выделена в 19,0% случаев), при этом параллельно с генетическим материалом вируса IgM и (или) EA-IgG присутствовали (по результатам ИФА) в 14,3% случаях. В 7,6% случаев наряду с ДНК ВЭБ была выделена ДНК ЦМВ, в 24,1% случаев — ДНК ВПГ 1 и 2 типа, что свидетельствует о том, что ВЭБ-инфекция нередко протекает в виде смешанной инфекции и приводит к более тяжелому течению инфекционного процесса ($R=0,73$, $p=0,01$).

Применение иммуноблота показало, что при активной инфекции чаще синтезировались белки IgMp45 (42,4%) и IgMp79 (36,3%). У 15,1% больных были IgMp93, IgMp125, IgMp43, IgMp22, IgMp33. Антитела класса IgGp22, IgGp93 и IgGp40 регистрировались в 97%, 94,1% и 88,2% соответственно. В 55,8% выявлены IgG p41, IgG p43, IgG p45, реже присутствовали IgG p27 (14,7%). Показано, что наличие IgMp43 и IgGp27 связано с тяжестью течения ($R=0,69$; U ; $p=0,03$), а белки IgMp65 и IgMp33 сопровождали гепато- и спленомегалию ($G=1,00$, $p=0,01$). В фазу реактивации выявлены положительные корреляционные связи между поражением ЦНС и синтезом IgMp45 ($G=1,00$, $p=0,01$), IgGp125 ($G=1,00$, $p=0,03$), IgGp65 ($G=1,00$, $p=0,009$) и IgGp33 ($G=0,75$, $p=0,01$), IgGp45 ($G=1,00$, $p=0,005$), IgGp93 ($G=1,00$, $p=0,04$). Это подтверждает влияние вируса на ЦНС у лиц молодого возраста.

Таким образом, результаты исследования показали значимость ВЭБ в формировании патологии у лиц молодого возраста и доказали, что вирус может индуцировать гибель плода, особенно в случае наличия мутантных аллелей генов иммунного ответа CD14, TLR2 и IL-4. Полученные данные свидетельствуют в пользу необходимости расширения показаний для обследования взрослых пациентов на ВЭБ-инфекцию. Особую группу наблюдения должны составить женщины с синдромом потери плода и беременные при наличии у них факторов риска развития перинатальной инфекции. Предварительные результаты применения иммуноблота свидетельствуют, с одной стороны, о возможном его использовании в диагностике ВЭБ-инфекции и при мониторинге больных с данной патологией, а с другой стороны, нацеливают на дополнительное обследование пациентов с поражением мозга и гепатобилиарной системы с целью оптимизации диагностики и рациональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2010. — Т. 9. №3. — С. 61-71.
2. Гервазиева В.В., Самойликов П.В. Взаимодействие вирусов семейства *Herpesviridae* с иммунной системой человека // *Аллергология и иммунология*. — 2010. — Т. 11, №1. — С.31-41.
3. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика — основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях // *Клин. лаб. диагностика*. — 2008. — №1. — С. 49-51.
4. Исаков В. А., Архитова Е. И., Исаков Д. В.. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 301 с.
5. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Эпштейн-Барр-вирусная

- инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики // *Лечащий врач*. — 2010. — №10. — С. 40-44.
6. Avgil M., Diav-Citrin O., Shechtman S., Arnon J., et al. Epstein-Barr virus infection in pregnancy—a prospective controlled study // *Reprod Toxicol*. — 2008. — Vol. 25, №4. — P. 468-471.
7. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // *The New Engl. J. of Med*. — 2000. — Vol. 343, №7. — P. 481-491.
8. Cordeiro A., Machado A.I., Borges A., et al. Burkitt's lymphoma related to Epstein-Barr virus infection during pregnancy // *Arch. Gynecol. Obstet*. — 2009. — Vol. 280, №2. — P. 297-300.
9. Eskild A., Bruu A.L., Stray-Pedersen B., Jenum P. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. // *B.J.O.G.* — 2005. — Vol. 112, №12. — P. 1620-1624.
10. Navarro W.H., Kaplan L.D. AIDS-related lymphoproliferatedisease // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, №1. — P. 13-20.

Информация об авторах: 644001, Омск-1, ул. 20 лет РККА, д. 15. Омская государственная медицинская академия, ЦНИЛ, тел. 8(3812)37-03-43; факс (3812) 36-17-90. E-mail: dolgih-ti@mail.ru
 Долгих Татьяна Ивановна — д. м.н., профессор, заведующая лабораторией;
 Баринов Сергей Владимирович — д.м.н., заведующий кафедрой;
 Запарий Наталья Сергеевна — к.м.н., ассистент; Кадцына Татьяна Владимировна — к.м.н., ассистент;
 Минакова Елена Юрьевна — младший научный сотрудник.