

УДК 616.523-022.6:576.8.097.5-07

© А. С. Прилуцкий, Майлян Э.А., 2010.

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ АКТИВНОСТИ РЯДА ГЕРПЕСВИРУСОВ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

А. С. Прилуцкий, Э. А. Майлян

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии (заведующий – профессор А.С. Прилуцкий) Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького.

FREQUENCY OF DETECTION ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN PATIENTS WITH DEPENDING OF PRESENCE LABORATORY ATTRIBUTES OF ACTIVITY SOME HERPESVIRUSES AND DURATION OF PATHOLOGICAL PROCESS

A. S. Prilutsky, E. A. Maylian

SUMMARY

Results of research have shown the raised frequency of registration ANA (10,8 %) at patients with subfebrility conditions, lymphadenopathies, thymomegaly, hepatosplenomegaly ($P < 0,001$). And, the positive test for the above-stated antibodies was defined much more often ($P < 0,001$) among those patients who had markers of activity herpesviruses. Development of autoantibodies associated with presence replicative activity of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and HHV-6 type. The highest detectability of ANA was characteristic for patients with activity of 2 and more viruses simultaneously ($P=0,006$) and duration of disease more than 3 months ($P < 0,001$).

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ АНТИНУКЛЕАРНИХ АНТИТІЛ У ХВОРИХ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ОЗНАК АКТИВНОСТІ РЯДУ ГЕРПЕСВІРУСІВ І ТРИВАЛОСТІ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

О. С. Прилуцкий, Е. А. Майлян

РЕЗЮМЕ

Результати дослідження показали підвищену частоту реєстрації ANA (10,8 %) у хворих із субфебрильними станами, лімфоаденопатіями, тимомегалією, гепатоспленомегалією ($P < 0,001$). Причому, позитивний тест на вищевказані антитіла визначався значно частіше ($P < 0,001$) серед тих пацієнтів, які мали маркери активності герпесвірусів. Вироблення аутоантитіл асоціювалося з наявністю реплікативної активності як Епштейна-Барр вірусу, так і цитомегаловірусу та HHV-6. Найбільш висока частота реєстрації ANA була характерна для пацієнтів з активністю 2-х та більше вірусів одночасно ($P=0,006$) і тривалістю захворювання більше 3 місяців ($P < 0,001$).

Ключевые слова: антинуклеарные антитела, маркеры активности герпесвирусов, аутоиммунные заболевания.

В настоящее время известны 8 типов вирусов из семейства Herpesviridae. К ним относятся вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (HSV-1, HSV-2), ветряной оспы – опоясывающий герпес (3 тип), цитомегаловирус (4 тип), вирус Эпштейна-Барр (5 тип), вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов (HHV-6, HHV-7, HHV-8).

Герпесвирусы характеризуются широкой и повсеместной распространенностью в человеческой популяции. Для них свойственен полиорганный тропизм: они способны поражать различные органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. В том числе все вирусы герпеса обладают способностью воз-

действовать и на иммунную систему человека, оказывая супрессивный эффект. Наряду с этим установлена и их роль в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний [1, 2, 3, 4].

Исходя из того, что антинуклеарные антитела являются важным патогенетическим фактором аутоиммунных заболеваний, целью работы явилось изучение возможности выработки антинуклеарных антител у больных с лабораторно подтвержденной активностью герпесвирусов 1, 2, 4, 5 и 6 типов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении работы было обследовано 892 обратившихся на кафедру клинической иммуноло-

гии, аллергологии и эндокринологии ДонНМУ больных с подозрением на активную герпесвирусную инфекцию (субфебрильные состояния, лимфоаденопатия, тимомегалия, гепатоспленомегалия). Возраст больных составил от 1 до 39 лет. Контрольными служили данные исследования группы из 80 здоровых лиц соответствующего возраста.

Герпетическая этиология заболеваний подтверждалась путем выявления у больных маркеров репликации вируса простого герпеса ? типов (HSV-?), цитомегаловируса (CMV), вируса Эпштейна-Барр (EBV), герпеса 6 типа (HHV-6). Для этого все пациенты были обследованы на наличие специфичных к антигенам вирусов антител класса IgM и ДНК в лейкоцитах крови. Определение противовирусных антител вышеуказанного класса осуществлялось при помощи иммуноферментных тест-систем фирмы «Укрмед-Дон» (Донецк, Украина). Для детекции ДНК вирусов использовался метод полимеразной цепной реакции. Сыворотки всех обследованных тестировались на наличие антинуклеарных антител (ANA) в реакции иммунофлуоресценции.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи программы «MedStat» (Украина, Донецк). Сравнение доли признака для двух групп осуществлялось при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Для оценки различий в частоте регистрации признака для 3-х и более групп использовался метод множественных сравнений - критерий χ^2 . При наличии статистически значимого различия парные сравнения долей в группах проводились с помощью процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено, что 436 (48,9 %) из 892 обследованных пациентов с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией имели лабораторные признаки активной герпесвирусной инфекции (табл. 1). Из них 198 больных характеризовались наличием антител класса IgM к VCA EBV и/или ДНК вышеуказанного вируса в лейкоцитах крови. Повышенная частота регистрации ($P < 0,001$) маркеров репликации.

Таблица 1.

Частота регистрации активации герпесвирусной инфекции (EBV, CMV, HHV-6, HSV-1/2 типов) и антинуклеарных антител у лиц с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией

Группа обследованных	Количество лиц с маркерами активации (антитела класса IgM и/или ДНК вируса в лейкоцитах):					Количество лиц с ANA
	только EBV	только CMV	только HHV-6	только HSV-1/2	двух и более герпесвирусов одновременно	
Лица с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией, n=892	198	68	107	11	52	96
Здоровые лица, n=80	3	0	2	0	0	1
P	<0,001	<0,001	0,003	-	0,005	0,001

EBV у вышеуказанных больных сочеталась с более частым выявлением лабораторных признаков активации и герпесвирусов 4 ($P < 0,001$) и 6 ($P = 0,003$) типов (табл. 1). Если среди больных репликация HSV-? была установлена только в 11 случаях (1,2 %), что существенно не отличалось от аналогичного показателя контрольной группы, то выявленная одновременная активность 2-х и более из изученных вирусов

определялась у 52 обследованных пациентов. Количество лиц с репликативной активностью сразу нескольких герпесвирусов было значительно больше ($P = 0,005$) в группе обследованных больных (5,8 %), чем среди здоровых (0 %).

Наряду с вышеуказанным, следует отметить, что пациенты с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией

характеризовались и повышенной регистрацией в сыворотке крови антинуклеарных антител ($P=0,001$). Так, из 892 обследованных аутоантитела имели 96 пациентов (10,8 %), тогда как в контрольной группе положительный вышеуказанный показатель был зарегистрирован всего лишь в 1 случае из 80 (1,3 %). Необходимо указать, что антинуклеарные антитела регистрировались значительно чаще ($P<0,001$) именно среди тех пациентов, которые имели маркеры репликации герпесвирусов. Из 436 данных больных, имеющих герпесвирусную активность, ANA были выявлены у 78 лиц (17,9 %), а среди остальных обследованных всего лишь в 18 случаях из 456 (3,9 %).

Таким образом, проведенный анализ показал, что при наличии таких патологических состояний как субфебрильная температура, лимфоаденопатия, тимомегалия, гепатоспленомегалия почти у половины пациентов (48,9 %) наблюдается активность отдельных герпесвирусов. Более того, в ряде случаев (5,8

%) обнаруживается репликация одновременно 2-х и более возбудителей. Это свидетельствует о том, что, скорее всего, именно EBV, CMV, HHV-6 и являются важными этиологическими факторами вышеуказанных заболеваний. Однако, нельзя отрицать и тот факт, что активация вышеуказанных вирусов может быть не первопричиной патологических состояний, а уже следствием изменений в организме и тогда проявления вирусной активности будут уже дополнительными, сопутствующими основному патологическому процессу. Наряду с этим, определена четкая связь между наличием маркеров активности (IgM антитела и/или ДНК) герпесвирусов и появлением в сыворотке крови антинуклеарных антител, которые являются признаком аутоиммунных процессов в организме.

Следующий этап исследования включал анализ частоты регистрации антинуклеарных антител в зависимости от типа герпесвируса (табл.2).

Таблица 2.

Частота регистрации антинуклеарных антител у обследованных больных с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией в зависимости от наличия маркеров репликации отдельных герпесвирусов.

Группа обследованных лиц с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией	Количество обследованных	№ группы	из них имеют антинуклеарные антитела	
			абс	%
Имеющих маркеры репликации только EBV	198	1	34	17,2
Имеющих маркеры репликации только CMV	107	2	15	14,0
Имеющих маркеры репликации только HHV-6	68	3	11	16,2
Имеющих маркеры репликации двух и более герпесвирусов одновременно (EBV, CMV, HHV-6, HSV-1/2 типов)	52	4	18	34,6
Здоровые лица	80	5	1	1,3
P между группами:	1-5		<0,001	
	2-5		0,034	
	3-5		0,036	
	4-5		<0,001	

Как показали исследования, среди всех групп пациентов, имеющих маркеры репликации только EBV, только CMV или только HHV-6 частота обнаружения аутоиммунных антител была значительно выше, чем в контрольной группе ($P<0,001$, $P=0,034$ и $P=0,036$ соответственно). Среди пациентов с актив-

ностью 2-х и более вирусов антинуклеарные антитела были зарегистрированы в 18 случаях из 52 (34,6 %), что существенно превышало аналогичный показатель здоровых лиц ($P<0,001$), а также вместе взятых больных с признаками репликации по одному вирусу (60 случаев из 373; 16,1 %) на уровне значимости $P=0,006$.

Приведенные результаты свидетельствуют о способности как вируса Эпштейна-Барр, так и цитомегаловируса и HHV-6, обуславливать появление в циркуляции антинуклеарных антител. Это, по всей видимости, указывает на возможность развития вследствие воздействия вышеуказанных вирусов аутоиммунных процессов.

Более того, риск появления антинуклеарных антител значительно возрастает при наличии

активности одновременно сразу нескольких герпесвирусов.

С целью изучения вероятности появления антинуклеарных антител в зависимости от длительности патологического процесса и, опосредованно, можно считать, от длительности инфекционного герпетического процесса, все больные, имеющие маркеры репликации вирусов, были распределены в 3 группы (табл.3).

Таблица 3

Частота регистрации антинуклеарных антител у обследованных больных с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией в зависимости от длительности заболевания

Группа больных с длительностью патологического процесса:	№ группы	Всего обследовано	Из них с наличием антинуклеарных антител	В том числе с титром антинуклеарных антител:					
				1:80		1:160		≥1:320	
				абс	%	абс	%	абс	%
<1 мес.	1	135	10	8	5,9	2	1,5	0	0,0
1-3 мес	2	170	24	12	7,1	10	5,9	2	1,2
> 3 мес.	3	120	44	20	16,7	16	13,3	8	6,7
P между группами	1-2		---	---		---		---	
	1-3		<0,001	<0,001		<0,001		0,009	
	2-3		<0,001	---		---		---	

1-ю группу составили 135 лиц с длительностью заболевания до 1 мес. Во 2-ю и 3-ю группы вошли пациенты, имеющие заболевание в течение 1-3 мес. (n=170) и более 3 мес. (n=120) соответственно.

Проведенный анализ позволил установить, что пациенты из последней 3-ей группы обследованных значительно чаще (P<0,001) имели положительные тесты на антинуклеарные антитела, чем лица из 1-ой и 2-ой групп (табл.3).

Кроме того, необходимо указать, что длительность заболевания более 3 мес. по сравнению с началом заболевания не более 4 недель до обследования сочеталась у больных с повышенной частотой различных титров антинуклеарных антител, в том числе и с их значениями $\geq 1:320$ (P=0,009 - P<0,001).

Таким образом, можно считать, что с длительностью заболевания, обусловленного герпесвирусами (субфебрильная температура,

лимфоаденопатия, тимомегалия, гепатоспленомегалия), возрастает риск появления антинуклеарных антител и развития аутоиммунных изменений.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией в 48,9 % случаях имеют лабораторные признаки активной герпесвирусной инфекции (герпесвирусы 1, 2, 4, 5 и 6 типов), что значительно чаще, чем в контрольной группе (P<0,001).

2. Среди обследованных больных обнаружена повышенная частота регистрации (P<0,001) антинуклеарных антител (10,8%), причем положительный тест на вышеуказанные антитела определяется значительно чаще (P<0,001) именно среди тех пациентов, которые имеют маркеры репликации герпесвирусов.

3. Установлено, что повышенная частота обнаружения аутоантител обусловлена наличием

репликативной активности как Эпштейна-Барр вируса, так и цитомегаловируса и HHV-6 типа, причем наиболее высокая выявляемость ANA была характерна для пациентов с активностью 2-х и более вирусов одновременно ($P=0,006$).

4. Длительность заболевания более 3 мес. по сравнению с началом заболевания не более 4 недель до обследования сочеталась у больных с повышенной частотой регистрации различных титров антинуклеарных антител, в том числе и с их значениями $\geq 1:320$ ($P=0,009$ - $P<0,001$).

5. Полученные результаты целесообразно учитывать при обследовании и лечении пациентов с субфебрильной температурой, лимфоаденопатией, тимомегалией, гепатоспленомегалией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction/ R.Alvarez-Lafuente, B.Fernandez-Gutierrez, S. de Miguel [et al.] //Ann. Rheum. Dis.-2005.-№9.-P.1357-1359.

2. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure/ J.A.James, B.R.Neas, K.L.Moser [et al.] // Arthritis Rheum.-2001.-№5.-P.1122-1126.

3. Mizukawa Y. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus/ Y.Mizukawa, T.Shiohara // J. Dermatol. Sci.- 2000.- №3.- P.169-180.

4. Pan Z.G. Detection of herpes simplex virus type 1 in rheumatic valvular tissue/ Z.G.Pan, X.N.Wang, Y.W.Li /Chin. Med. J.(Engl).- 2005.- №5.-P.370-376.

5. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat/ Ю.Е.Лях, В.Г.Гурьянов, В.Н.Хоменко, О.А.Панченко.- Д.: Папакица Е.К., 2006.-214 с.