

УДК 576.858:616.988+616.24-008.4+616.523-0226.6+616.281.8

**Изменение уровня IgG вируса Эпштейна-Барр при
хронических обструктивных болезнях легких в
зависимости от степени тяжести при применении
противовирусного препарата**

**Л.Г. Симонян, С.С. Дагбашян, Э.Е. Назаретян,
Л.Х.Хачатрян, Л.Г.Симонян, Н.Г.Мартirosян,
М.Г. Симонян**

*Кафедра терапии N3 ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, герпес-вирусы, хронические обструктивные болезни легких, степень тяжести, противовирусные препараты, IgG

В XXI век человечество входит с новой проблемой – резкое увеличение числа хронических заболеваний легких. В условиях ухудшающейся экологии, распространения табакокурения, увеличивается не только распространенность этих заболеваний, но и летальность от них [12].

По прогнозам ВОЗ, в XXI веке летальность вследствие патологии органов дыхания будет занимать вторую строку в общей структуре причин смерти.

В связи с существовавшей многие годы терминологической неопределенностью назвать точные данные о распространенности ХОБЛ затруднительно. Учитывая разночтения по вопросам определений диагностики и лечения ХОБЛ, в 90-х гг. стали создаваться национальные и международные стандарты по этой проблеме (Канада, 1992; США, 1995; Европейское Респираторное Общество, 1995; Россия, 1995; Великобритания, 1997) [18, 19]. В этих документах подчеркивается, что пока нет надежных и точных эпидемиологических данных по ХОБЛ. Особенное неблагоприятие этой тенденции придают данные о поздней диагностике такого тяжелого заболевания, как ХОБЛ. European Respiratory Society (ERS) указывает, что лишь в 25 % случаев заболевание диагностируется своевременно.

В развитии ХОБЛ большое значение имеют хронические инфекции ЛОР-органов, а также частые ОРВИ и острые бронхиты (аденовирус, РС-вирусы, вирус гриппа, микоплазмы). Полагают, что в этиологии ХОБЛ

может иметь значение инфекция, чаще смешанного генеза: вирусная (аденовирусы, респираторные вирусы), вирусно-микоплазменная, вирусно-бактериальная.

Одними из основных факторов в развитии ХОБЛ являются бактериальные и вирусные агенты. В течении ХОБЛ значение инфекционного фактора подтверждают многочисленные исследования. Продемонстрирована связь летальных исходов по причине ХОБЛ с его осложнениями. Острые респираторные инфекции и нозокомиальные пневмонии явились наиболее частой причиной смертности у пациентов с ХОБЛ. Госпитальная летальность среди больных, переносящих обострения ХОБЛ, достигает 10%; при этом прогноз у госпитализированных по поводу тяжелого обострения является крайне неблагоприятным: в течение ближайших годов летальность может достигать 40%. Имеются сообщения о том, что бактериальные инфекции являются ведущими приблизительно в 70% случаев обострения ХОБЛ, вирусные инфекции провоцируют обострения в 30% случаев [11, 13].

В последние годы особое внимание уделяется герпесвирусным инфекциям, точкой приложения которых, в частности, являются иммунокомпетентные клетки.

Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют к герпесвирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью в современном мире. Они занимают одно из ведущих мест в связи с широким распространением, многообразием клинических проявлений, различными путями передачи [10].

По данным многочисленных исследований, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является одним из самых распространенных из группы герпесвирусов [1, 2, 6, 8, 9, 10, 14-17]. Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая инфицированность населения одним из представителей оппортунистических возбудителей – ВЭБ. До 90% человеческой популяции инфицировано ВЭБ, причем большинство инфицируется в раннем детстве, а к трем годам до 20-70% становятся его носителями [4, 7]. Выявлено, что возраст инфицирования зависит от социально-экономических условий, урбанизации, скученности населения и т.д. В развитых странах инфицированность детей наблюдается в более ранние сроки, распространенность инфекции выше, чем в развивающихся [5]. Значимость герпетических инфекций по сравнению с другими инфекционными заболеваниями в последние годы возрастает, что объясняется их широким распространением, эпидемиологической ролью и сложностью диагностики. Особенно это проявляется в связи с увеличением числа лиц с вторичным иммунодефицитом, при котором герпетические инфекции являются оппортунистическими [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка изменения уровня IgG вируса Эпштейна-Барр при ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания, а также эффективности применения противовирусного препарата.

Материал и методы

Исследование включало 74 больных с ХОБЛ в возрасте от 40 до 80 лет. Больные были разделены на 3 основные группы в зависимости от степени тяжести заболевания: I группа (легкая степень) – 18 больных, II группа (средняя степень) – 32 больных и III группа (тяжелая степень) – 24 больных. В исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией. Больные получали лечение, включающее противовирусный препарат (инозин пранобекс), который является иммуномодулирующим препаратом с противовирусным действием. Инозин пранобекс, 500 мг, назначался по 2 таблетки 4 раза в сутки в течение 4 недель. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц и была сопоставима с группами исследования по возрастному и половому составу.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества в 1995 г. и Российского общества пульмонологов, для оценки степени обструкции у больных ХОБЛ и, соответственно, степени тяжести ХОБЛ, в настоящее время в клинической практике используют значения ОФВ₁, поскольку, несмотря на все ограничения, именно этот показатель отличается чрезвычайной простотой измерения и достаточной воспроизводимостью. В зависимости от состояния бронхиальной проходимости (от ОФВ₁ в % от должной величины) ХОБЛ делится на три степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая.

Для определения антител IgM и IgG к капсидному антигену VCA ВЭБ использовали набор реагентов для иммуноферментативного выявления иммуноглобулинов в сыворотке (плазме) крови коммерческих диагностических тест-систем «ВектоВЭБ-VCA-IgM» и «ВектоВЭБ-VCA-IgG».

Результаты исследований были обработаны методами вариационной статистики с вычислением t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, почти у всех больных – 73 (99%) с ХОБЛ обнаруживается повышение концентрации IgG ВЭБ. Только у одного больного IgG был отрицательным. Причем концентрация IgG при ХОБЛ увеличивается резко ($3,362 \pm 0,72$ против нормы $0,173 \pm 0,11$, $P < 0,01$). Интересно, что после проведенного лечения с включением противовирусного препарата у больных регистрируется некоторая нормализация концентрации IgG ($2,071 \pm 0,31$, $P < 0,01$) в плазме крови (рис.1).

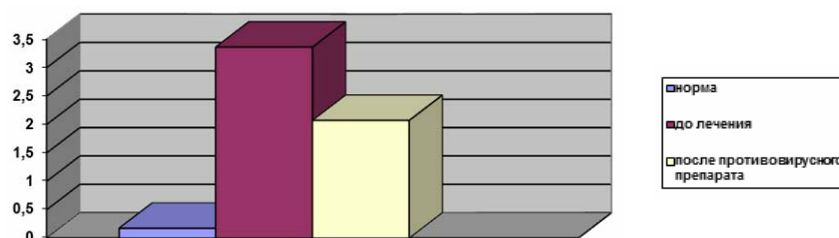


Рис. 1. Изменение IgG вируса Эпштейна-Барр в плазме крови при хронических обструктивных болезнях легких до и после лечения

Интересная закономерность обнаружена при исследовании IgG в зависимости от степени тяжести заболевания. У больных с тяжелой степенью заболевания наблюдалось наибольшее повышение концентрации IgG – $3,224 \pm 1,23$ по сравнению с нормой, при средней степени – $2,872 \pm 1,12$ и наименьшее увеличение концентрации наблюдалось при легкой степени – $2,431 \pm 0,87$. Все показатели были достоверны.



Рис. 2. Изменение IgG вируса Эпштейна-Барр в плазме крови в зависимости от степени тяжести заболевания до и после лечения

Как показали наши дальнейшие исследования, концентрация IgG повышалась пропорционально степени тяжести заболевания. После проведенной терапии наблюдалась коррекция данного показателя. После терапии с включением противовирусного препарата концентрация IgG подверглась наибольшему изменению при легкой степени заболевания – $1,602 \pm 0,12$ (рис.2). У больных с тяжелой степенью после применения комплексной терапии с включением противовирусного препарата концентрация IgG оставалась на высоких цифрах – $2,674 \pm 0,87$. При средней степени тяжести значение IgG после применения комплексного лечения составляло $1,972 \pm 0,42$.

Обнаруженные данные свидетельствуют об эффективности применения противовирусного препарата у исследованных больных. При этом наблюдается коррекция концентрации IgG ВЭБ. Вероятно, что эффект

связан с его противовирусным и иммуномодуляторным действием. При этом также происходит стимуляция дифференцировки В-лимфоцитов, что способствует активации системы комплемента и синтезу эндогенного интерферона. По нашему мнению, по степени нормализации концентрации можно судить об эффективности применяемых методов терапии при ХОБЛ. Повышенное содержание концентрации IgG может привести к хронической иммуносупрессии.

Таким образом, можно заключить, что обострение ХОБЛ сопровождается резким повышением концентрации IgG вируса Эпштейна-Барр, причем она повышается пропорционально степени тяжести заболевания, а использование противовирусного препарата в комплексном лечении приводит к нормализации концентрации IgG.

Поступила 17.04.13

**Էպշտեյն-Բարր վիրուսի IgG մակարդակի փոփոխությունները
թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդության ժամանակ
կախված ծանրության աստիճանից հակավիրուսային
դեղորայքի օգտագործումից հետո**

**Լ.Հ. Միմոնյան, Ս.Ս. Դադբաշյան, Է.Ե. Նազարեթյան, Լ.Ք. Խաչատրյան,
Լ.Հ. Միմոնյան, Ն.Հ. Մարտիրոսյան, Մ.Հ. Միմոնյան**

Ստացված տվյալները վկայում են, հակավիրուսային դեղորայքի արդյունավետության մասին հետազոտված հիվանդների մոտ: Այս դեպքում դիտվում է Էպշտեյն-Բարր վիրուսի IgG կոնցենտրացիայի կանոնավորում, որը կապված է նրա հակավիրուսային և իմունամոդուլյատոր ազդեցության հետ: Մեր կարծիքով, կոնցենտրացիայի կանոնավորման աստիճանից կարելի է դատել օգտագործված թերապիայի արդյունավետության մասին ԹՔՕՀ ժամանակ: IgG կոնցենտրացիայի բարձր մակարդակը կարող է հանգեցնել քրոնիկ իմունային ընկճմանը: Կարելի է եզրակացնել, որ ԹՔՕՀ ուղեկցվում է Էպշտեյն-Բարր վիրուսի IgG կոնցենտրացիայի կտրուկ աճով, որն ավելանում է հիվանդության ծանրության աստիճանին համաչափ, իսկ հակավիրուսային դեղերի օգտագործումը կոմպլեքսային բուժման մեջ հանգեցնում է նրա կոնցենտրացիայի կարգավորմանը:

Change of the level of IgG Epstein-Barr virus in chronic obstructive pulmonary disease depending on the severity of the course at using of antiviral drugs

**L.H. Simonyan, S.S. Daghbashyan, E.Y. Nazaretyan, L.Kh.Khachatryan,
L.H. Simonyan, N.H. Martirosyan, M.H. Simonyan**

The findings suggest the effectiveness of antiviral drugs in the studied patients due to correction of IgG Epstein-Barr virus concentration, which is related to its antiviral and immunomodulatory effects. In our opinion, the degree of normalization of the concentration can be used for estimation of the effectiveness of therapy in COPD. Elevated levels of IgG concentration can lead to chronic immunosuppression.

It can be concluded that the deterioration of COPD is accompanied by a sharp increase in the concentration of IgG Epstein-Barr virus, which increases in proportion to the severity of disease, and the use of antiviral drugs in treatment leads to normalization of the concentration of IgG.

Литература

1. Железнякова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2000, 4, с. 87-94.
2. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпес-вирусов на современном этапе. Лечащий врач, 2004, 5, с. 6-11.
3. Калинин В.В., Железнова Е.В., Рогачева Т.А. и др. Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии, 2004, т. 104, 8, с. 51-55.
4. Коровина Н. А., Заплатников А. Л. Иммуноглобулин для внутривенного введения в педиатрической практике. М., 2003.
5. Леенман Е.Е., Афанасьев Б.В., Пожарисский К.М., Денисенко В.Б. О роли вируса Эпштейна - Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация in situ) исследование. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2003, 3, с. 61-64.
6. Львов Д.К., Баринский И.Ф., Гараев М.М., Алимбарова Л.М. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. М., 2004.
7. Марков И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. М., 2002.
8. Ройзман Б., Баттерсон У. Герпесвирусы и их репликации. Вирусология. Пер. с англ. Под ред. Б. Филдса, Д.М. Найпа. М., 1989, т.3, с. 186-227.
9. Русанова Н.Н. Теплова С.Н., Коченгина С.А. и др. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни. СПб., 2001.
10. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М. Хроническая Эпштейна - Барр вирусная инфекция у детей. Доктор.Ру., 2006, 2, с. 34-42.
11. Синопальников А.И., Маев Э.З. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Современные подходы к лечению. Антибиотики и химиотерапия, 1999, 4, с. 35-38.
12. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М, 1998, с. 192-216.

13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005.
14. Neuhierl B., Feederle R., Hammerschmidt W., Delecluse H.J. Glycoprotein gp110 of Epstein — Barr virus determines viral tropism and efficiency of infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99, p.15036-41.
15. Rickinson A.B., Kieff E., Fields B.N. et al. Fields virology. New York: Lippincott-Raven, 1996, p. 2397-2446.
16. Shoji H., Wakasugi K., Miura Y. et al. Herpesvirus infections of the central nervous system. Jpn. J. Infect. Dis., 2002; 55: 1: 6-13.
17. Smith T.F. Herpesviruses. Clinical and pathogenic microbiology, 2-th edition. Howard B.J., Mosby, St.Louis, 1994, p. 785-800.
18. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Eur. Respir. J., 1995; 8: 1398–1420.
19. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 1995; 152: 77–120.