

На правах рукописи

Огурцов Даниил Павлович

**ЛИМФОТРОПНЫЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ КАК МАРКЕРЫ
МИАЛГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

18 ЯНВ 2017



006662188

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России.

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России
Дидковский Николай Антонович

Официальные оппоненты:

Калюжин Олег Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Святнич Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» января 2017 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.26 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ по адресу: г. Москва 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.10/2, каб. 331.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ по адресу: г. Москва 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6. и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «20» декабря 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета:
кандидат медицинских наук, доцент

Баткаева Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Миалгический энцефаломиелит/Синдром хронической усталости – заболевание, с неустановленной до настоящего времени этиологией и недостаточно изученным патогенезом. ВОЗ рассматривает МЭ/СХУ как неврологическое расстройство, сопряженное с дисфункцией иммунной системы и классифицирует его как поствирусный синдром усталости (МКБ-10, ICD G93.3).

В 1988 г. МЭ был впервые выделен как самостоятельное заболевание Центром по контролю заболеваний (The Centers for Disease Control - CDC, Атланта, США) (G.P. Holmes et al, 1988) и с тех пор привлекает к себе интерес многих исследователей и клиницистов по всему миру.

Долгие годы данное заболевание носило название «синдром хронической усталости» (СХУ), вследствие недостатка знаний об его этиологических факторах и патогенезе. Однако, учитывая современные научные результаты и клинические данные, явно указывающие на распространенный воспалительный процесс и наличие мультисистемных неврологических расстройств, на настоящий момент более уместным и правильным является использование термина «миалгический энцефаломиелит» (МЭ), так как он указывает на патофизиологические основы заболевания.

В настоящее время МЭ представляет собой серьезную медико-социальную проблему, т.к. частота заболевания неуклонно увеличивается, а его этиология и патогенез до сих пор остаются неуточненными, что затрудняет проведение эффективной терапии (D. Maoz, Y. Shoenfeld, 2006).

Миалгический энцефаломиелит – это заболевание со сложным патогенезом, включающим глубокие нарушения регуляции деятельности центральной нервной системы (R. Chen et al, 2008) и иммунной системы (G. Broderick et al, 2010, M.A. Fletcher, 2010), нарушения клеточного энергетического метаболизма и ионного транспорта (S. Myhill et al, 2009, S.R. Pieczenik, J. Neustadt, 2007) и сердечно-сосудистые расстройства (K.G. Hollingsworth et al, 2010).

Для данного заболевания характерны инфекционно-воспалительный, психоневрологический и вегетативно-эндокринный симптомокомплексы (И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, 1997). МЭ обладает тяжелыми клиническими признаками, такими как симптомы хронического инфекционного процесса: субфебрильная температура, хронический фарингит, увеличение лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных), мышечные и суставные боли. Психические и психологические проблемы характеризуются нарушением сна (гипо- или гиперсомния), снижением памяти, повышенной раздражительностью, снижением интеллекта, невозможностью концентрации внимания, депрессией и другими. Среди симптомов вегетативно-эндокринной дисфункции отмечаются частые колебания

массы тела, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, аритмия, дизурия, быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 ч) усталостью и др. Кроме того, нередко имеют место симптомы аллергии и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголя и некоторым другим факторам (А.Е. Вермель, 1999).

МЭ приводит к значительному снижению (на 50% и более) работоспособности больных, что придает этому заболеванию высокую социальную значимость. Данному заболеванию подвержены люди любого возраста и пола вне зависимости от расовой принадлежности и рода деятельности, однако замечено, что женщины в возрасте 25–50 лет болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины (М.А. Fletcher, 2009 и др.). Частота встречаемости мигригического энцефаломиелита в человеческой популяции составляет от 0,4% до 3,7% (N. Afari, D. Buchwald, 2003).

До недавнего времени для установления диагноза – МЭ использовались диагностические критерии, разработанные Центром по контролю заболеваний (The Centers for Disease Control – CDC, Атланта, США). Данные критерии разделяются на «большие», которые можно охарактеризовать как наблюдаемую на протяжении полугода и более постоянную хроническую усталость, сопровождающуюся снижением работоспособности на 50% и более при отсутствии других заболеваний, которые могли бы быть причиной таких симптомов. И «малые» критерии, такие как артралгии, миалгии и мышечная скованность при движениях, увеличение периферических лимфатических узлов, нехарактерные для пациента головные боли, ярко выраженное чувство усталости после перенесения привычной для больного физической нагрузки, не приносящий чувства бодрости и восстановления сон и дневная сонливость (K. Fukuda et al, 1994). В настоящее время для постановки диагноза МЭ пользуются международными консенсусными критериями, которые были разработаны коллективом, состоящим более чем из сотни ученых из различных стран в 2011 году (В.М. Carruthers et al, 2011). Данные критерии предполагают наличие у пациентов неврологических; иммунологических и/или желудочно-кишечных и/или мочеполовых нарушений, а также дисфункцию энергетического метаболизма и ионного транспорта. Согласно новым критериям ключевым фактором для постановки диагноза является уже не уровень усталости пациента после нагрузки, а так называемое постнагрузочное нейроиммунное истощение – PENE (post-exertional neuroimmune exhaustion). К основным признакам PENE относятся патологические нарушения регуляции нервной, иммунной и эндокринной системы, сопровождаемые расстройствами клеточного энергетического метаболизма и ионного транспорта, в результате чего происходит нарушение физиологических процессов восстановления организма после нагрузки, и как следствие возникновение хронической усталости. Таким образом, для постановки диагноза у пациента должна отмечаться постнагрузочная нейроиммунная утомляемость, хотя бы один симптом из трех категорий неврологических нарушений, один из трех симптомов иммунных/желудочно-кишечных/мочеполовых нарушений, и один симптом из категории нарушений энергетического метаболизма и ионного транспорта. Также

следует отметить, что на настоящий момент для постановки диагноза МЭ уже не требуется наблюдение симптомов на протяжении 6 и более месяцев, а достаточно лишь их наличия.

Как отмечалось выше, МЭ является заболеванием с до конца неясной этиологией и патогенезом (D. Maoz, Y. Shoenfeld, 2006). На настоящий момент выделяют два типа мнгалгического энцефаломиелимита, различающихся по клиническим, патогенетическим и психосоциальным характеристикам: постинфекционный и неинфекционный МЭ (I. Hickie et al, 2006). Согласно одной из существующих на настоящий момент теорий, ведущая роль в развитии данного заболевания принадлежит супрессивному воздействию хронической вирусной инфекции на иммунную систему (K. Kondo, 2007). Как показывают литературные данные и результаты работы лаборатории клинической иммунологии ФНКЦ ФХМ у пациентов с МЭ наблюдается наличие вторичных иммунодефицитных состояний, сопряженных с наличием высокого титра вирусов Эпштейна-Барр и/или ВГЧ-6, длительно персистирующих в организме больного (А.М. Lerner et al, 2004, И.К. Малашенкова и соавт., 2000). Состояние иммунной системы пациентов, страдающих мнгалгическим энцефаломиелимтом, оценивалось во многих работах, однако, полученные в них данные являются весьма противоречивыми (L.G. Guidotti, F.V. Chisari, 2001, N.G. Klimas et al, 1990, S.E. Lakhan, A. Kirchgessner, 2010). Известно, что лимфотропные вирусы герпетической группы напрямую поражают клетки иммунной системы, это помогает им не только поддерживать концентрацию своих вирусных частиц, но и длительное время оставаться в пределах организма хозяина, сохраняя способность к реактивации. В случае ВЭБ-инфекции вирус поражает В-лимфоциты и латентно пребывает в них (E. Robertson, 2005), в то время как вирусы ВГЧ-6 и ВГЧ-7 осуществляют цикл своей жизнедеятельности преимущественно в Т-клеточных линиях (G.C. Katsafanas et al, 1996). Герпес-вирусы обладают широким набором белков, имеющих иммуносупрессивную активность (химерные белки и белки-супрессоры), что позволяет им оказывать угнетающее воздействие на некоторые иммунные реакции, например, блокировать противовирусную активность интерферонов, нарушать распознавание инфицированных клеток цитотоксическими лейкоцитами (А.А. Ярилин, 2010, С.С. Афанасьев и соавт., 2005, S. Dewhurst et al, 1993). Таким образом, лимфотропные вирусы герпес-группы оказывают многостороннее супрессивное воздействие на иммунную систему больного. Следует отметить, что данная группа вирусов имеет широкое распространение в человеческой популяции. По данным ВОЗ ВГЧ-7 инфицировано до 100% взрослого населения в различных географических регионах планеты, ВГЧ-6 90% населения, это позволяет говорить о колоссальных размерах группы риска МЭ. На основании этого можно с уверенностью утверждать, что изучение взаимосвязи между частотой встречаемости, уровнем репликации лимфотропных герпетических вирусов и состоянием иммунной защиты при мнгалгическом энцефаломиелимте является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования

Изучить уровень вирусной нагрузки лимфотропных герпетических вирусов, состояние показателей естественного и адаптивного иммунитета и нейротрофических факторов у больных миалгическим энцефаломиелитом для поиска новых диагностических маркеров и терапевтических мишеней.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления и вирусную нагрузку лимфотропных вирусов герпес-группы (ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7) в различных биологических материалах у пациентов иммунологического профиля.
2. Изучить частоту выявления и вирусную нагрузку лимфотропных вирусов герпес-группы (ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7) у больных миалгическим энцефаломиелитом.
3. Изучить ключевые параметры естественного и адаптивного иммунитета у больных миалгическим энцефаломиелитом.
4. Изучить уровень нейротрофических факторов BDNF и NT-4 у больных миалгическим энцефаломиелитом.

Научная значимость и практическая новизна работы

Впервые была изучена не только частота выявления, но и уровень вирусной нагрузки ВГЧ 7-ого типа и других лимфотропных вирусов герпес-группы у больных миалгическим энцефаломиелитом. Впервые было проведено сравнительное изучение лимфотропных вирусов герпес-группы в различных биологических материалах (кровь, слюна, мазки из орофарингеальной области) при МЭ. Были получены новые данные не только о высокой частоте обнаружения вирусов герпес-группы (ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7), но и о большой вирусной нагрузке при этом заболевании.

Впервые были исследованы взаимосвязи между показателями противовирусного иммунитета и уровнем репликации ДНК лимфотропных вирусов герпес-группы у больных миалгическим энцефаломиелитом. Так, при высокой вирусной нагрузке обнаружена выраженная недостаточность факторов противовирусной защиты – систем цитотоксичности, гуморального звена, продукции противовирусных и иммунорегуляторных белков.

Впервые были изучены концентрации нейротрофинов BDNF и NT-4 в сыворотке крови у больных МЭ, их взаимосвязь с уровнем вирусной нагрузки и показателями противовирусного иммунитета. Обнаружены ранее неизвестные взаимосвязи уровня NT-4 с вирусной нагрузкой и определенным типом иммунного ответа. Также впервые показана взаимосвязь содержания BDNF с эффекторными факторами адаптивного иммунитета.

Полученные новые данные о герпес-вирусной инфекции и особенностях иммунных расстройств при миалгическим энцефаломиелите позволяют оптимизировать диагностический поиск и разработать патогенетически обоснованную терапию при этом заболевании.

Таким образом, показана важная роль герпесвирусной инфекции в патогенезе мигрирующего энцефаломиелиита и иммунной дисфункции, что дает возможность ставить новые задачи фундаментальных исследований механизмов развития мигрирующего энцефаломиелиита.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на: 15-ом международном иммунологическом конгрессе (Италия, 2013); Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология — междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014); Международной конференции Scoltech Biomed Conference “Towards therapies of the future” (Москва, 2014); Международной конференции “XIIth International Congress of Neuroimmunology” (Германия, 2014); 5-ом международном симпозиуме “Interactions of the nervous and immune systems in health and disease” (Санкт-Петербург, 2015); 4 European Congress of Immunology (Австрия, 2015); Международном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 публикаций в реферируемых журналах ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований» и «Обсуждение результатов», выводов. Список литературы, содержит 198 источников (29 отечественных, 169 иностранных). Текст иллюстрирован 6 таблицами и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ходе выполнения работы из 384-ех пациентов, обратившихся в лабораторию клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России в период с 2013 г. по 2015 г. были отобраны 35 больных (16 мужчин и 19 женщин; средний возраст $34,5 \pm 5,1$ лет), клиническая картина заболевания которых соответствовала международным консенсусным критериям мигрирующего энцефаломиелиита 2011-ого года (B.M. Carruthers et al, 2011). Так же пациентам было проведено общеклиническое обследование для исключения других заболеваний, которые могут сопровождаться усталостью и сходной с МЭ симптоматикой. У 349-ти пациентов диагноз мигрирующий энцефаломиелиит не был установлен, некоторые из них вошли в данное исследование в составе групп сравнения и контроля. Средний возраст наблюдаемых нами больных МЭ соответствовал литературным данным о том, что наибольшая частота заболеваемости наблюдается в возрастной группе от 25 до 49 лет (E.M. Garalda, T. Chalder, 2005, S.K. Johnson et al, 1999), при этом мы не отметили

значительного преобладания женщин, о чем ранее сообщалось в литературе (M.A. Fletcher et al, 2009, D.S. Bell et al, 1994).

Методы исследования

1. Клиническое обследование: сбор анамнеза жизни и заболевания, выявление сопутствующей патологии, физикальное и инструментальное обследование.
2. Выделение ДНК из биологического материала пациентов методом лизиса клеток и денатурации клеточных белков хаотропным агентом (гуанидин тиоцианат), с последующим осаждением нуклеиновых кислот изопропанолом и дальнейшей экстракцией их в раствор. Использовался комплект реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «АмплиПрайм РИБО-преп» («АмплиСенс», г. Москва).
3. Выявление и количественное определение ДНК лимфотропных вирусов герпетической группы: вируса Эпштейна-Барр, вирусов герпеса человека 6-ого и 7-ого типов методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Использовались комплекты реагентов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» («АмплиСенс», г. Москва) и «АмплиСенс HHV7-скрин/монитор-FL» («АмплиСенс», г. Москва). Постановку реакции амплификации выполняли на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» «Rotor-GeneQ» («Qiagen», Германия).
4. Количественное определение иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- α , ИНФ- γ) и нейротрофических факторов (BDNF, NT-4) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовались коммерческие наборы для иммуноферментного анализа фирм «Цитокин» (г. Санкт-Петербург), «Хема» (г. Москва), «RayBiotech» (США) и «R&D systems» (США); результаты анализа учитывались спектрофотометрически при длине волны 450 нм на 8-канальном фотометре с вертикальным световым потоком, «iMark» («Bio-Rad», США).
5. Выделение мононуклеарных клеток из периферической крови методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина («ПанЭко», г. Москва).
6. Определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител, меченых ФИТЦ и фикоэритрином (ООО «Сорбент», г. Москва). Анализ образцов клеточных суспензий проводили на проточном цитометре FACSCanto II («Beckman Dickinson», США).

Статистические методы обработки полученных данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных пакетов прикладных программ Excel (Microsoft, 2010), STATISTICA 10 (Stat Soft, 2010). При обработке результатов пользовались стандартными статистическими методами. Для описания данных использовали средние величины (M) и среднеквадратичную ошибку

средней (m). Для оценки достоверности различий применяли непараметрические критерии Вилкоксона (T), Манна-Уитни (U), критерий согласия Пирсона (χ^2) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости (p) менее 0,05.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Обнаружение ДНК лимфотропных герпетических вирусов в различных биологических материалах

На произвольной выборке пациентов с различными клиническими диагнозами (n=88) было показано, что частота обнаружения хотя бы одного из лимфотропных вирусов герпеса (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВЭБ) в крови значительно ниже, нежели в мазке из орофарингеальной области и слюне (42%, 93% и 100% соответственно). Частоты обнаружения ВГЧ-7, ВГЧ-6 и ВЭБ в слюне составляли 100%, 55% и 36% соответственно, в мазке из орофарингеальной области – 88%, 22% и 27% соответственно, в крови – 28%, 2% и 16% соответственно. При этом было установлено, что количество копий вирусной ДНК в крови чрезвычайно мало и лишь незначительно превышает нижний порог чувствительности детектирующего прибора, что делает невозможным статистическую обработку данных, так как различия между показателями практически отсутствуют. Так же было показано, что концентрация копий вирусной ДНК в слюне достоверно выше по сравнению с мазком из орофарингеальной области (таблица 1).

Таблица 1. Различия в количестве вирусной ДНК в слюне и мазке из орофарингеальной области

Вирус	Слюна M±m (копии ДНК/мл)	Мазок M±m (копии ДНК/мл)	P
ВГЧ-7	242927±37316	30085±4494	< 0,001
ВГЧ-6	8250±4497	241±74	< 0,001
ВЭБ	56033±16449	16765±7725	< 0,01

С целью проверить стабильность концентрации вирусной ДНК в слюне на коротких временных отрезках, было проведено следующее исследование. Была сформирована выборка пациентов (n=13) с различными клиническими диагнозами. У каждого из них был произведен забор слюны двумя способами: слюна собиралась в стерильный контейнер для биологического материала, а также производился забор слюны с помощью системы «SaliCaps» («IBL INTERNETIONAL GMBH», Германия). В каждом образце слюны была измерена концентрация ДНК вирусов ВГЧ-7, ВГЧ-6 и ВЭБ. В итоге, было получено два массива данных, в каждом из которых содержалось по 39 точек, отражающих количество копий той или иной вирусной ДНК в образцах слюны, забранной двумя различными способами в короткий промежуток времени. По итогам проведения статистической обработки была установлена положительная корреляционная связь между двумя полученными рядами данных (коэффициент

ранговой корреляции Спирмена $r_s = 0,849$; $p < 0,05$) (рис. 9). Статистически достоверных различий в количестве вирусной ДНК, выделенной из слюны, собранной различными способами, обнаружено не было.

Полученные результаты согласуются с данными о том, что вирусы герпетической группы способны инфицировать эпителиальные клетки миндалин (слюнные железы) и при их разрушении высвобождаться в слюну (G. Huynh, L. Rong, 2012). Высокий уровень вирусной нагрузки в слюне обусловлен размножением вирусов в эпителиальных клетках и быстрым распространением инфекции между ними (V. Hadinoto et al, 2009). Концентрация вируса в слюне является относительно стабильной в течение коротких промежутков времени (часы-дни), но изменяется на более продолжительных временных отрезках (G. Huynh, L. Rong, 2012), что может отражать активность инфекции и состояние противовирусной защиты (И.К. Малашенкова и соавт., 2009). Совокупность полученных экспериментальных данных, а также тот факт, что забор слюны осуществляется неинвазивным путем, легли в основу выбора слюны как наиболее оптимального биологического материала для определения вирусной ДНК в ходе выполнения данной работы.

Определение частоты встречаемости и концентрации копий ДНК лимфотропных вирусов герпес-группы у больных миалгическим энцефаломиелитом

При исследовании 384 образцов слюны пациентов с различными заболеваниями, обратившихся в лабораторию клинической иммунологии ФНКЦ физико-химической медицины за период в течение 2013 - 2015 гг., ВГЧ-7 был выявлен в 92% случаев. У 353 пациентов ВГЧ-7 был обнаружен в виде моноинфекции или в сочетании с ВГЧ-6 и/или ВЭБ. При исследовании образцов слюны 35 больных МЭ (основная группа), 24 пациентов с наличием признаков вторичного иммунодефицита (ВИД) без симптомов МЭ (группа сравнения) и 24 условно здоровых добровольцев (группа контроля) во всех группах практически во всех случаях была обнаружена ДНК, исследованных герпетических вирусов, либо одного, либо двух или трех типов.

Частоты обнаружения ВГЧ-7 в основной группе, группе сравнения и в контроле практически не различались (95%; 91% и 92% соответственно) (рис. 1).

Однако частота обнаружения ДНК одного только ВГЧ-7 в группе больных МЭ была достоверно ниже по сравнению с пациентами группы сравнения и с контрольной группой (6%; 46% и 63% соответственно; $p < 0,005$). Частота обнаружения ДНК одного только ВГЧ-7 в группе пациентов с ВИД (группа сравнения) была ниже, чем в контроле, однако данное различие было статистически недостоверным. В тоже время, частота обнаружения ДНК одновременно всех трех исследованных вирусов, - ВГЧ-7, ВГЧ-6 и ВЭБ, была достоверно выше у больных МЭ, чем в группе сравнения и группе контроля (29%, 4% и 4% соответственно; $p < 0,025$). Следует также отметить, что в группе больных МЭ ВГЧ-7 чаще встречался в

сочетании с ВЭБ, нежели в двух других группах (29%, 8% и 4% соответственно; $p < 0,025$), в то время как частоты одновременного обнаружения ДНК ВГЧ-7 и ВГЧ-6, практически не различалась во всех группах.

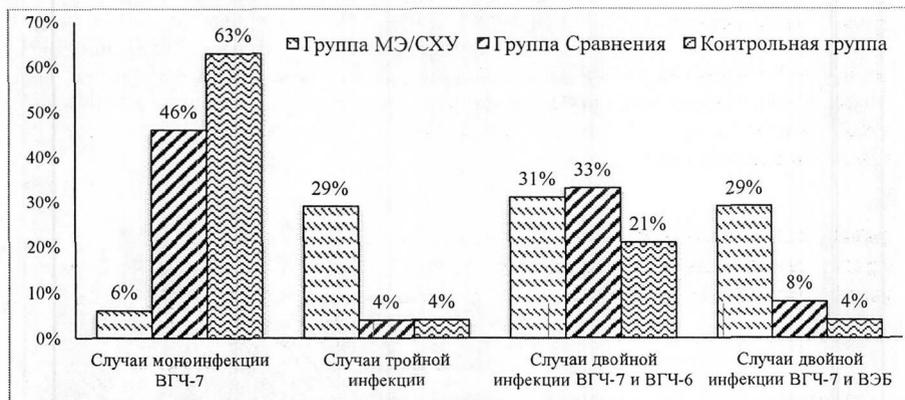


Рисунок 1. Частоты обнаружения ВГЧ-7 в виде моноинфекции и при сочетании с ВГЧ-6 и ВЭБ при исследовании образцов слюны больных МЭ ($n=35$), в группе сравнения ($n=24$) и контрольной группе ($n=24$).

В группе больных МЭ по сравнению с группой сравнения и с контролем частота выявления ДНК ВЭБ была достоверно выше (60%, 16% и 8% соответственно, $p < 0,005$). Также в группе больных МЭ по сравнению с группой сравнения отмечалась тенденция к более частому выявлению ДНК ВГЧ-6 (63% и 46% соответственно; $p > 0,05$), при этом различие в частоте выявления ДНК ВГЧ-6 между основной группой и контролем было статистически достоверным (63% и 29% соответственно; $p < 0,025$). Частоты выявления ДНК ВГЧ-7 в исследованных группах пациентов и в контроле существенно не различалась (95%, 91% и 92% соответственно).

Уровень вирусной нагрузки ВЭБ в основной группе также был достоверно выше, чем в группе сравнения (126129 ± 38446 копии/мл и 4746 ± 3422 копии/мл, $p < 0,01$) и в контроле (126129 ± 38446 копии/мл и 63 ± 56 копии/мл, $p < 0,01$). При этом следует отметить, что наибольшие различия в уровне репликации ВЭБ между группами наблюдались при высоких концентрациях (10^4 и более копий/мл) вирусной ДНК.

Уровень репликации ВГЧ-6 у больных МЭ имел тенденцию к повышению по сравнению с группой сравнения (1731 ± 465 копии/мл и 942 ± 476 копии/мл соответственно, $p > 0,05$) и был достоверно выше показателя контрольной группы (1731 ± 465 копии/мл и 496 ± 319 копии/мл соответственно, $p < 0,01$). Наибольшие различия в уровне репликации ВГЧ-6 между группами наблюдались при концентрациях вирусной ДНК от 10^1 до 10^3 копий/мл.

Несмотря на то, что частота обнаружения ДНК ВГЧ-7 во всех трех группах существенно не различалась, уровень репликации ВГЧ-7 в слюне у больных МЭ был достоверно выше, чем в группе сравнения (328060 ± 92104 копии/мл и 139092 ± 65238 копии/мл, $p < 0,01$) и группе контроля (328060 ± 92104 копии/мл и 101631 ± 35598 копии/мл, $p < 0,05$). При этом наибольшие различия в уровне репликации ВГЧ-7 между группами также наблюдались при высоких концентрациях (10^5 и более копий/мл) вирусной ДНК (рис. 2).



Рисунок 2. Концентрации ДНК ВГЧ-7 в слюне больных МЭ ($n=35$), в группе сравнения ($n=24$) и контрольной группе ($n=24$). Концентрация вирусной ДНК представлена в размерности [копии/мл].

Также было установлено различие исследуемых групп по числу обнаруженных в слюне лимфотропных герпетических вирусов. Частота выявления ДНК лишь одного представителя герпесвирусов в группе больных МЭ была достоверно ниже, чем в группе сравнения и в контроле (11%, 50% и 67% соответственно, $p < 0,005$). По частоте выявления ДНК двух представителей герпесвирусов основная группа и группа сравнения достоверно не различались (60% и 46% соответственно, $p > 0,05$), в то время, как различие между основной группой и контролем были статистически достоверным (60% и 25% соответственно; $p < 0,01$). Частота выявления всех трех исследованных лимфотропных герпетических вирусов в группе пациентов с МЭ была достоверно выше по сравнению с группой сравнения и контролем (29%, 4% и 4%; $p < 0,025$).

Частота обнаружения ДНК исследованных герпесвирусов в крови была достоверно выше у пациентов с МЭ по сравнению группой сравнения и контрольной группой (69%, 17% и 0% соответственно, $p < 0,005$). Также следует отметить, что с наибольшей частотой в крови пациентов с МЭ выявлялись ВГЧ-7 и ВЭБ, причем в некоторых случаях оба этих вируса были обнаружены в крови больных одновременно.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований по обнаружению лимфотропных вирусов герпес группы у больных мнгалгическим энцефаломиелиом (В. Oakes et al, 2013, М. Loebel et al, 2014, S. Chapenko et al, 2012) и дополняют их, так как в данной работе впервые показаны результаты именно количественного определения ВГЧ-7 и других герпесвирусов в биологическом материале больных мнгалгическим энцефаломиелиом. Герпес-вирусы обладают широким набором белков, имеющих иммуносупрессивную активность (химерные белки и белки-супрессоры), что позволяет им оказывать угнетающее воздействие на некоторые иммунные реакции, например, блокировать противовирусную активность интерферонов, нарушать распознавание инфицированных клеток цитотоксическими лейкоцитами (L.D. Bole et al, 2005, G.C. Katsafanas et al, 1996). Таким образом, лимфотропные вирусы герпес-группы оказывают многостороннее супрессивное воздействие на иммунную систему больного. Активная вирусная репликация в организме больных также согласуется с выявленным ранее нами и другими исследователями у пациентов с МЭ снижением ряда показателей противовирусной защиты (И.К. Малашенкова и соавт., 2011, E.W. Brenu et al, 2014).

Определение показателей врожденного и адаптивного иммунитета у больных мнгалгическим энцефаломиелиом

При проведении количественного иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациентов с МЭ было установлено повышенное содержание иммуноглобулинов классов А и М, а также снижение концентрации иммуноглобулинов класса G по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. У больных МЭ содержание иммуноглобулинов класса А в сыворотке было достоверно выше по сравнению с группой контроля ($283,13 \pm 17,35$ мг% и $175 \pm 10,63$ мг% соответственно; $p < 0,001$). Концентрация иммуноглобулинов класса М в группе пациентов с МЭ также достоверно превышала данный показатель в контрольной группе ($229,52 \pm 12,52$ мг% и $147,25 \pm 11,34$ мг% соответственно; $p < 0,001$). При этом уровень сывороточного иммуноглобулина класса G в группе больных МЭ был достоверно более низким относительно группы контроля ($1113,48 \pm 41,82$ мг% и $1265,79 \pm 46,80$ мг% соответственно; $p < 0,05$).

В результате проведения иммуноферментного анализа были получены данные о количественном содержании цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови больных МЭ, а также проведено их сравнение с показателями контрольной группы. Было установлено, что уровни концентрации ИЛ-2 в исследуемой группе больных МЭ и контрольной группе не имеют статистически значимых различий ($2,02 \pm 0,37$ пг/мл и $2,56 \pm 0,18$ пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Уровень ИЛ-6 в группе пациентов с МЭ был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($12,88 \pm 1,6$ пг/мл и $3,88 \pm 0,26$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-8 также существенно различалась в двух исследуемых группах, в группе больных МЭ данный параметр был значительно

выше по сравнению с контролем ($47,95 \pm 11,9$ пг/мл и $13,4 \pm 1,77$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$). Было показано достоверное повышение концентрации ИЛ-10 в группе пациентов с МЭ/СХ относительно данного показателя в контрольной группе ($7,88 \pm 1,5$ пг/мл и $4,45 \pm 0,36$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Уровень ИФН- α в сыворотке больных МЭ также был достоверно более высоким по сравнению с показателями контроля ($10,65 \pm 1,75$ пг/мл и $5,28 \pm 0,89$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$). При этом концентрация ИФН- γ была значительно снижена в группе пациентов с МЭ относительно концентрации этого же цитокина в контрольной группе (114 ± 21 пг/мл и $234,76 \pm 12,09$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$).

В ходе работы было проведено цитофлуориметрическое исследование для сравнения количественного состава субпопуляций лимфоцитов: Т-хелперов CD3+CD4+, цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ и естественных киллеров CD3-CD16+ между группой пациентов с МЭ и контрольной группой. Между двумя исследуемыми группами не было установлено статистически значимых различий в содержании Т-хелперов CD3+CD4+ ($44,48 \pm 1,18$ % и $43,82 \pm 0,44$ %; $p > 0,05$), цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ ($32 \pm 1,07$ % и $30,11 \pm 0,62$ %; $p > 0,05$) и естественных киллеров CD3-CD16+ ($14,86 \pm 1,33$ % и $13,45 \pm 0,53$ %; $p > 0,05$).

Анализ взаимосвязи между показателями врожденного и адаптивного иммунитета и уровнем вирусной нагрузки у больных мигрирующим энцефаломиелиитом

На момент обследования у трети больных МЭ вирусная нагрузка ВЭБ в слюне была невысокой (до 10000 копий/мл), что чаще сочеталось с невысоким уровнем нагрузки ВГЧ-6 и ВГЧ-7. У остальных 2/3 больных содержание ДНК ВЭБ было умеренно или значительно повышено, что сочеталось с более высоким числом копий ДНК ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в исследованном биоматериале. Проведенный анализ исследованных показателей врожденного и адаптивного иммунитета позволил выявить их связь с уровнем вирусной нагрузки ВЭБ.

Как видно из таблицы 2, при невысокой вирусной нагрузке ВЭБ (до 10000 копий/мл) показатели гуморального звена (уровень общих Ig A, M, G), были на верхней границе нормы или незначительно превышали показатели контрольной группы. Уровень общего иммуноглобулина класса A в этой подгруппе больных МЭ был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($267,86 \pm 35,14$ мг% и $175 \pm 10,63$ мг% соответственно; $p < 0,02$). При этом статистически значимых различий в уровне концентраций IgM ($195,29 \pm 24,85$ мг% и $147,25 \pm 11,34$ мг%; $p > 0,05$) и IgG ($1250,0 \pm 110,88$ мг% и $1265,79 \pm 46,80$ мг%; $p > 0,05$) между группами не было установлено.

В подгруппе пациентов с невысокой вирусной нагрузкой содержание Т-хелперов CD3+CD4+ и цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ достоверно не отличалось от нормальных пределов. Так, не было установлено статистически значимых различий в количестве CD3+CD4+ Т-хелперов ($41,25 \pm 2,06$ % и $43,82 \pm$

0,44; $p > 0,05$) и CD3+CD8+ цитотоксических лимфоцитов ($29,38 \pm 2,67$ % и $30,11 \pm 0,62$ %; $p > 0,05$) между группами. В тоже время число естественных киллеров CD3-CD16+ в подгруппе больных МЭ с невысокой вирусной нагрузкой превышало показатели контроля ($19,38 \pm 1,48$ % и $13,45 \pm 0,53$ % соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 2. Показатели иммунной защиты больных МЭ с низкой и высокой нагрузкой ВЭБ

Показатели иммунной защиты	Низкая вирусная нагрузка (n=13, M ± m)	Высокая вирусная нагрузка (n=22, M±m)	Показатели контрольной группы (n=24, M±m)
Иммуноглобулин А, мг%	267,86±35,14 ** (p<0,02)	289,81±23,69 ** (p<0,001)	175±10,63
Иммуноглобулин М, мг%	195,29±24,85	244,5±15,98 ** (p<0,001)	147,25±11,34
Иммуноглобулин G, мг%	1250,0±110,88	1053,75±36,84 ** (p<0,01)	1265,79±46,80
CD3+CD4+ клетки, %	41,25±2,06* (p<0,05)	46,46±1,06 *, ** (p<0,05; p<0,05)	43,82±0,44
CD3+CD8+ клетки, %	29,38±2,67	33,61±1,23 ** (p<0,05)	30,11±0,62
CD3-CD16+ клетки, %	19,38±1,48 *, ** (p<0,01; p<0,001)	12,29±1,12 * (p<0,01)	13,45±0,53
ИФН-α, пг/мл	12,88±1,72 ** (p<0,01)	10,0±2,42	5,28±0,89
ИФН-γ, пг/мл	203,85±35,07 * (p<0,002)	69,08±16,75 *, ** (p<0,002; p<0,001)	234,76±12,09
ИЛ-2, пг/мл	3,73±0,89	1,38±0,34 ** (p<0,01)	2,56±0,18
ИЛ-6, пг/мл	14,67±4,14 ** (p<0,02)	12,0±2,91 ** (p<0,01)	3,88±0,26
ИЛ-10, пг/мл	5,83±1,46 * (p<0,05)	8,91±2,16 *, ** (p<0,05; p<0,05)	4,45±0,36
ИЛ-8, пг/мл	26,5±3,31 *, ** (p<0,01; p<0,01)	52,12±6,24 *, ** (p<0,01; p<0,001)	13,4±1,77

* – достоверное различие между группами больных МЭ с низкой и высокой вирусной нагрузкой; ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$ – $p < 0,001$)

При невысокой вирусной нагрузке ВЭБ количество ИФН-α ($12,88 \pm 1,72$ пг/мл и $5,28 \pm 0,89$ пг/мл; $p < 0,01$), ИЛ-6 ($14,67 \pm 4,14$ пг/мл и $3,88 \pm 0,26$ пг/мл; $p < 0,02$) и ИЛ-8 ($26,5 \pm 3,31$ пг/мл и $13,4 \pm 1,77$ пг/мл; $p < 0,01$) превышало значение концентраций этих цитокинов в контрольной группе. Уровни же содержания ИФН-γ ($203,85 \pm 35,07$ пг/мл и $234,76 \pm 12,09$ пг/мл; $p > 0,05$), ИЛ-2 ($3,73 \pm 0,89$ пг/мл и $2,56 \pm 0,18$ пг/мл; $p > 0,05$) и ИЛ-10 ($5,83 \pm 1,46$ пг/мл и $4,45 \pm 0,36$ пг/мл; $p > 0,05$) статистически не различались между данными группами.

Наиболее выраженные изменения показателей иммунитета были выявлены у больных мнимальным энцефаломиелитом с высокой вирусной нагрузкой. Так, уровень общего иммуноглобулина класса G в этой подгруппе был достоверно ниже

(1053,75 ± 36,84 мг% и 1265,79 ± 46,80 мг%; $p < 0,01$), а концентрации IgA (289,81 ± 23,69 мг% и 175 ± 10,63 мг%; $p < 0,001$) и IgM (244,5 ± 15,98 мг% и 147,25 ± 11,34 мг%; $p < 0,001$) превышали аналогичные показатели в группе контроля.

Среднее содержание естественных киллеров CD3-CD16+ лимфоцитов в подгруппе пациентов с высокой вирусной нагрузкой было незначительно снижено по сравнению контрольной группой (12,29 ± 1,12 % и 13,45 ± 0,53 % соответственно; $p > 0,05$). В тоже время количество Т-хелперов CD3+CD4+ (46,46 ± 1,06 % и 43,82 ± 0,44 %; $p < 0,05$) и цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ (33,61 ± 1,23 % и 30,11 ± 0,62 %; $p < 0,05$) в данной подгруппе было достоверно выше относительно контроля.

При повышенном уровне вирусной нагрузки концентрация ИФН-α в сыворотке крови пациентов не имела статистически значимых отличий от таковой величины в группе контроля (10,0 ± 2,42 пг/мл и 5,28 ± 0,89 пг/мл соответственно; $p > 0,05$), хотя и имела некоторую тенденцию к повышению. Уровень ИФН-γ (69,08 ± 16,75 пг/мл и 234,76 ± 12,09 пг/мл; $p < 0,001$) и ИЛ-2 (1,38 ± 0,34 пг/мл и 2,56 ± 0,18 пг/мл; $p < 0,01$) в подгруппе пациентов с высокой вирусной нагрузкой был достоверно более низким по сравнению с контрольной группой. Одновременно было показано статистически значимое увеличение концентраций ИЛ-6 (12,0 ± 2,91 пг/мл и 3,88 ± 0,26 пг/мл; $p < 0,01$), ИЛ-10 (8,91 ± 2,16 пг/мл и 4,45 ± 0,36 пг/мл; $p < 0,05$) и ИЛ-8 (52,12 ± 6,24 пг/мл и 13,4 ± 1,77 пг/мл; $p < 0,001$) в исследуемой подгруппе пациентов относительно контроля.

Дисфункция гуморального иммунитета у больных МЭ выражалась в понижении у них уровня циркулирующих иммуноглобулинов класса G, что согласуется с литературными данными (В.Н. Natelson et al, 1998, А.Л. Komaroff et al, 1988). При этом следует отметить, что при высокой вирусной нагрузке степень снижения уровня IgG была наиболее значимой. Такой дефицит иммуноглобулинов класса G представляет собой недостаточность гуморальной противовирусной защиты. При этом может нарушаться элиминация вирусов, находящихся вне клеток, а также уменьшаться эффективность антителозависимой клеточной цитотоксичности или киллерной функции ЕК, макрофагов, нейтрофилов, что вероятно, вносит свой вклад в патогенез заболевания.

Изменения цитокиновой регуляции выражались в снижении Th1-цитокинов, ИФН-γ и ИЛ-2, как по сравнению с контрольной группой, так и с больными, имеющими низкую вирусную нагрузку. Эти цитокины необходимы для эффективной противовирусной защиты. Важный противовирусный и иммунорегуляторный цитокин ИФН-γ вырабатывается преимущественно Т-хелперами 1-го типа и цитотоксическими лимфоцитами CD3+CD8+. Одной из его функций является активация и повышение литического потенциала цитотоксических Т- и ЕК-клеток. Несмотря на то, что уровень этих субпопуляций в данной подгруппе выше, чем в группе контроля и подгруппе с низкой вирусной нагрузкой, содержание ИФН-γ оказалось не увеличенным (ответ на вирусную инфекцию), а сниженным. Это свидетельствует о нарушении функциональной активности этих ключевых

субпопуляций адаптивного иммунитета. Возможно, эти изменения являются вторичными и в определенной степени обусловлены высоким уровнем репликации лимфотропных герпетических вирусов.

В результате проведенных исследований было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокина ИЛ-6 и хемокина ИЛ-8 в крови, наиболее выраженное у больных основной группы с высокой вирусной нагрузкой. ИЛ-6 оказывает эффекты, сходные с таковыми провоспалительными цитокинами ИЛ-1 и ФНО α . В целом ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и хронизации острых воспалительных процессов. Также он обладает противовирусным действием. Одной из мишеней ИЛ-6 являются В-лимфоциты. Этот цитокин участвует в пролиферации (кофактор) и дифференцировке В-клеток, стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов. Несмотря на повышение его уровня, как уже отмечалось выше, у многих больных миалгическим энцефаломиелитом выявлена низкая концентрация IgG. Также ИЛ-6 может повышать активирующее действие ИФН- γ на естественные киллеры и образование ЛАК-клеток под влиянием ИЛ-2. Однако, как было обнаружено, продукция ИЛ-2 снижена у больных миалгическим энцефаломиелитом. Эти данные отражают выраженный дисбаланс в системе цитокинов при миалгическом энцефаломиелите. ИЛ-8 является мощным медиатором острого и хронического воспаления. Он усиливает хемотаксис фагоцитов (нейтрофилы, эозинофилы и другие клетки системы иммунитета), а также продукцию активных форм кислорода. Предполагают участие ИЛ-8 в хронизации воспалительных процессов.

Определение уровня NT-4 в сыворотке крови больных миалгическим энцефаломиелитом

В ходе анализа результатов иммуноферментного исследования по определению уровня нейротрофина-4 в сыворотке крови 20-ти пациентов, страдающих миалгическим энцефаломиелитом, произошло разделение больных на две подгруппы: с нормальным ($n=14$) и повышенным ($n=6$) содержанием NT-4. Было установлено, что у 6-ти пациентов уровень NT-4 многократно превышал аналогичный показатель контрольной группы ($321,1 \pm 149,18$ пг/мл и $0,78 \pm 0,06$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$). При этом у остальных 14-ти пациентов концентрация NT-4 в сыворотке крови не отличалась от контроля ($0,79 \pm 0,12$ пг/мл и $0,78 \pm 0,06$ пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Следует отметить, что у 6-ти пациентов с высокой концентрацией NT-4 наблюдался низкий уровень вирусной нагрузки, в то время как у остальных пациентов ($n=14$) вирусная нагрузка была высокой. Показатели иммунной защиты больных МЭ с низким и высоким уровнем NT-4 представлены в таблице 3.

В подгруппе больных МЭ с высоким уровнем NT-4 было зафиксировано повышение уровня иммуноглобулинов класса А ($287,50 \pm 44,31$ мг% и $175 \pm 10,63$ мг%; $p < 0,05$), М ($251,25 \pm 20,75$ мг% и $147,25 \pm 11,34$ мг%; $p < 0,001$) и G ($1545,00 \pm 90,36$ мг% и $1265,79 \pm 46,80$ мг%; $p < 0,02$) относительно группы контроля. У пациентов с нормальным уровнем нейротрофина-4 уровни IgA ($228,20 \pm 15,12$ мг% и

175 ± 10,63 мг%; $p < 0,01$) и IgM (218,40 ± 12,32 мг% и 147,25 ± 11,34 мг%; $p < 0,001$) также были повышены по сравнению с показателями контрольной группы, однако концентрация IgG (1095,00 ± 48,02 мг% и 1265,79 ± 46,80 мг%; $p < 0,02$) в данной подгруппе была достоверно ниже относительно контроля.

Таблица 3. Показатели иммунной защиты больных МЭ с низким и высоким уровнем NT-4

Показатели	Высокий уровень NT-4 (n=6, M±m)	Нормальный уровень NT-4 (n=14, M±m)	Показатели контрольной группы (n=24, M±m)
NT-4, пг/мл	321,1±149,18 *, ** ($p < 0,05$; $p < 0,05$)	0,79±0,12 * ($p < 0,05$)	0,78±0,06
Иммуноглобулин А, мг%	287,50±44,31 ** ($p < 0,05$)	228,20±15,12 ** ($p < 0,01$)	175±10,63
Иммуноглобулин М, мг%	251,25±20,75 ** ($p < 0,001$)	218,40±12,32 ** ($p < 0,001$)	147,25±11,34
Иммуноглобулин G, мг%	1545,00±90,36 *, ** ($p < 0,001$; $p < 0,02$)	1095,00±48,02 *, ** ($p < 0,001$; $p < 0,02$)	1265,79±46,80
CD3+CD4+ клетки, %	42,00±2,73	47,00±1,61	43,82±0,44
CD3+CD8+ клетки, %	32,50±3,15	32,78±1,44	30,11±0,62
CD3-CD16+ клетки, %	19,75±1,31 *, ** ($p < 0,01$; $p < 0,001$)	11,67±1,59 * ($p < 0,01$)	13,45±0,53
ИФН-α, пг/мл	13,20±1,07 ** ($p < 0,001$)	12,02±2,69 ** ($p < 0,05$)	5,28±0,89
ИФН-γ, пг/мл	250,92±46,97 * ($p < 0,01$)	92,10±24,83 *, ** ($p < 0,01$; $p < 0,001$)	234,76±12,09
ИЛ-2, пг/мл	3,87±0,99 * ($p < 0,05$)	1,23±0,53 *, ** ($p < 0,05$; $p < 0,05$)	2,56±0,18
ИЛ-6, пг/мл	16,24±5,05 ** ($p < 0,05$)	12,93±2,30 ** ($p < 0,001$)	3,88±0,26
ИЛ-10, пг/мл	2,73±1,24 * ($p < 0,01$)	10,69±2,30 *, ** ($p < 0,01$; $p < 0,02$)	4,45±0,36
ИЛ-8, пг/мл	27,40±3,25 *, ** ($p < 0,005$; $p < 0,002$)	50,17±6,02 *, ** ($p < 0,005$; $p < 0,001$)	13,4±1,77

* – достоверное различие между группами больных МЭ с нормальной и высокой концентрацией NT-4; ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$ – $p < 0,001$)

Показатели клеточного иммунитета в подгруппе пациентов с нормальным уровнем NT-4 не отличались от контроля. Не было установлено статистически значимых различий в содержании Т-хелперов CD3+CD4+ (47,00 ± 1,61 % и 43,82 ± 0,44 %; $p > 0,05$), цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ (32,78 ± 1,44 % и 30,11 ± 0,62 %; $p > 0,05$) и естественных киллеров CD3-CD16+ (11,67 ± 1,59 % и 13,45 ± 0,53 %; $p > 0,05$) между показателями данной подгруппы и группы контроля. Содержание Т-хелперов CD3+CD4+ (42,00 ± 2,73 % и 43,82 ± 0,44 %; $p > 0,05$) и цитотоксических

лимфоцитов CD3+CD8⁺ ($32,50 \pm 3,15$ % и $30,11 \pm 0,62$ %; $p > 0,05$) в подгруппе больных МЭ с высоким уровнем NT-4 так же не отличалось от контроля, однако количество естественных киллеров CD3-CD16⁺ ($19,75 \pm 1,31$ % и $13,45 \pm 0,53$ %; $p < 0,001$) в данной подгруппе было достоверно выше по сравнению с контрольной группой.

В подгруппе пациентов с высокой концентрацией NT-4 в сыворотке крови было установлено повышенное содержание ряда цитокинов относительно показателей контрольной группы: ИФН- α ($13,20 \pm 1,07$ пг/мл и $5,28 \pm 0,89$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$), ИЛ-6 ($16,24 \pm 5,05$ пг/мл и $3,88 \pm 0,26$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$) и ИЛ-8 ($27,40 \pm 3,25$ пг/мл и $13,4 \pm 1,77$ пг/мл соответственно; $p < 0,002$). Уровни концентрации ИФН- γ ($250,92 \pm 46,97$ пг/мл и $234,76 \pm 12,09$ пг/мл; $p > 0,05$), ИЛ-2 ($3,87 \pm 0,99$ пг/мл и $2,56 \pm 0,18$ пг/мл; $p > 0,05$) и ИЛ-10 ($2,73 \pm 1,24$ пг/мл и $4,45 \pm 0,36$ пг/мл; $p > 0,05$) в данной подгруппе больных не имели статистически значимых отличий от показателей контрольной группы.

Наиболее выраженные изменения показателей цитокинового состава были обнаружены в подгруппе больных миалгическим энцефаломиелитом с нормальным содержанием нейротрофина-4 в сыворотке крови. В данной подгруппе было установлено повышение уровня четырех из шести исследуемых цитокинов относительно контрольной группы: ИФН- α ($12,02 \pm 2,69$ пг/мл и $5,28 \pm 0,89$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$), ИЛ-6 ($12,93 \pm 2,30$ пг/мл и $3,88 \pm 0,26$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$), ИЛ-10 ($10,69 \pm 2,30$ пг/мл и $4,45 \pm 0,36$ пг/мл соответственно; $p < 0,02$) и ИЛ-8 ($50,17 \pm 6,02$ пг/мл и $13,4 \pm 1,77$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$). В то же время концентрации ИЛ-2 ($1,23 \pm 0,53$ пг/мл и $2,56 \pm 0,18$ пг/мл; $p < 0,05$) и ИФН- γ ($92,10 \pm 24,83$ пг/мл и $234,76 \pm 12,09$ пг/мл; $p < 0,001$) у пациентов при нормальном содержании NT-4 были достоверно снижены по сравнению с группой контроля.

По результатам проведенной работы было выявлено, что нейротрофин-4 повышается при невысокой вирусной нагрузке и ассоциируется с иммунным ответом по Th2-типу и с активацией естественных киллеров CD3+CD16⁺. Невысокая вирусная нагрузка наблюдалась у больных с более легким течением миалгического энцефаломиелита. При высокой вирусной нагрузке и более тяжелом течении заболевания не было увеличения содержания NT-4.

Определение уровня BDNF в сыворотке крови больных миалгическим энцефаломиелитом

По результатам иммуноферментного анализа с целью определения сывороточного уровня BDNF у 20-ти больных МЭ было установлено подразделение пациентов на три подгруппы: с низкой ($n=7$), с нормальной ($n=10$) и высокой ($n=3$) концентрацией BDNF. У 7-ми пациентов уровень BDNF был снижен относительно контрольной группы ($954,7 \pm 102,04$ пг/мл и $2051,75 \pm 208,33$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$). Десять больных МЭ обладали концентрацией BDNF не отличающейся от

показателей контроля ($1966,12 \pm 50,22$ пг/мл и $2051,75 \pm 208,33$ пг/мл соответственно; $p > 0,05$) (таблица 4). У троих пациентов уровень BDNF был резко повышен по сравнению с группой контроля ($4082,40 \pm 950,88$ пг/мл и $2051,75 \pm 208,33$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 4. Показатели иммунной защиты больных МЭ с низким и высоким уровнем BDNF

Показатели	Низкий уровень BDNF (n=7, M \pm m)	Нормальный уровень BDNF (n=10, M \pm m)	Показатели контрольной группы (n=24, M \pm m)
BDNF, пг/мл	954,7 \pm 102,04 **, ** p<0,001; p<0,001	1966,12 \pm 50,22 * p<0,001	2051,75 \pm 208,33
Иммуноглобулин А, мг%	293,00 \pm 43,34 ** p<0,02	217,89 \pm 17,72 ** p<0,05	175 \pm 10,63
Иммуноглобулин М, мг%	167,33 \pm 21,46 * p<0,005	274,33 \pm 25,05 ***, ** p<0,005; p<0,001	147,25 \pm 11,34
Иммуноглобулин G, мг%	1095,00 \pm 75,01	1238,89 \pm 101,60	1265,79 \pm 46,80
CD3+CD4+ клетки, %	44,86 \pm 2,79	45,25 \pm 2,42	43,82 \pm 0,44
CD3+CD8+ клетки, %	27,00 \pm 1,83 * p<0,02	34,13 \pm 2,04 * p<0,02	30,11 \pm 0,62
CD3-CD16+ клетки, %	17,00 \pm 2,59	12,13 \pm 2,38	13,45 \pm 0,53
ИФН- α , пг/мл	11,15 \pm 1,78 ** p<0,01	12,01 \pm 3,15 ** p<0,05	5,28 \pm 0,89
ИФН- γ , пг/мл	172,20 \pm 78,33	144,02 \pm 26,54 ** p<0,01	234,76 \pm 12,09
ИЛ-2, пг/мл	2,28 \pm 0,16	1,54 \pm 0,81	2,56 \pm 0,18
ИЛ-6, пг/мл	14,03 \pm 4,90 ** p<0,05	14,62 \pm 3,26 ** p<0,01	3,88 \pm 0,26
ИЛ-10, пг/мл	10,18 \pm 2,77 ** p<0,05	9,74 \pm 2,56 ** p<0,05	4,45 \pm 0,36
ИЛ-8, пг/мл	30,12 \pm 3,96 *, ** p<0,02; p<0,001	48,77 \pm 5,16 *, ** p<0,02; p<0,001	13,4 \pm 1,77

* – достоверное различие между группами больных МЭ с низкой и нормальной концентрацией BDNF; ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$ – $p < 0,001$)

Как видно из таблицы 4 у больных с низким уровнем BDNF концентрация сывороточного иммуноглобулина класса А достоверно выше относительно контроля ($293,00 \pm 43,34$ мг% и $175 \pm 10,63$ мг% соответственно; $p < 0,02$). Уровни IgG ($1095,00 \pm 75,01$ мг% и $1265,79 \pm 46,80$ мг%; $p > 0,05$) и IgM ($167,33 \pm 21,46$ мг% и $147,25 \pm 11,34$ мг%; $p > 0,05$) в данной подгруппе пациентов не имели статистически значимых отличий от контрольной группы, однако при этом наблюдалась тенденция к снижению концентрации IgG в этой подгруппе. Количественный состав субпопуляций лимфоцитов достоверно не различался между подгруппой пациентов с низкой концентрацией BDNF и контролем: Т-хелперы CD3+CD4+ ($44,86 \pm 2,79$ % и

43,82 ± 0,44 соответственно; $p > 0,05$); цитотоксические лимфоциты CD3+CD8+ (27,00 ± 1,83 % и 30,11 ± 0,62 % соответственно; $p > 0,05$) и естественные киллеры CD3-CD16+ (17,00 ± 2,59 % и 13,45 ± 0,53 % соответственно; $p > 0,05$). Также у больных МЭ с низким уровнем BDNF наблюдалось повышенное содержание ряда цитокинов относительно аналогичных показателей в контрольной группе: ИФН- α (11,15 ± 1,78 пг/мл и 5,28 ± 0,89 пг/мл соответственно; $p < 0,01$); ИЛ-6 (14,03 ± 4,90 пг/мл и 3,88 ± 0,26 пг/мл соответственно; $p < 0,05$); ИЛ-10 (10,18 ± 2,77 пг/мл и 4,45 ± 0,36 пг/мл соответственно; $p < 0,05$) и ИЛ-8 (30,12 ± 3,96 пг/мл и 13,4 ± 1,77 пг/мл соответственно; $p < 0,001$). Статистически значимых различий в уровнях ИФН- γ (172,20 ± 78,33 пг/мл и 234,76 ± 12,09 пг/мл; $p > 0,05$) и ИЛ-2 (2,28 ± 0,16 пг/мл и 2,56 ± 0,18 пг/мл; $p > 0,05$) между данной подгруппой и контролем не было установлено, однако была замечена тенденция к понижению концентрации ИФН- γ у больных МЭ.

У пациентов с содержанием BDNF, не отличающимся от показателей контрольной группы было установлено повышение концентраций общих иммуноглобулинов классов А и М в сыворотке крови относительно контроля: IgA (217,89 ± 17,72 мг% и 175 ± 10,63 мг% соответственно; $p < 0,05$) и IgM (274,33 ± 25,05 мг% и 147,25 ± 11,34 мг% соответственно; $p < 0,005$). Уровень IgG в данной подгруппе не имел отличий от такового в группе контроля (1238,89 ± 101,60 мг% и 1265,79 ± 46,80 мг% соответственно; $p > 0,05$). Содержание Т-хелперов CD3+CD4+ (45,25 ± 2,42 % и 43,82 ± 0,44 %; $p > 0,05$), цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ (34,13 ± 2,04 % и 30,11 ± 0,62 %; $p > 0,05$) и естественных киллеров CD3-CD16+ (12,13 ± 2,38 % и 13,45 ± 0,53 %; $p > 0,05$) в данной подгруппе не отличалось от показателей контроля. Также у больных МЭ с нормальным уровнем BDNF в сыворотке крови наблюдалось повышенное содержание ряда цитокинов относительно аналогичных показателей в контрольной группе: ИФН- α (12,01 ± 3,15 пг/мл и 5,28 ± 0,89 пг/мл соответственно; $p < 0,05$); ИЛ-6 (14,62 ± 3,26 пг/мл и 3,88 ± 0,26 пг/мл соответственно; $p < 0,01$); ИЛ-10 (9,74 ± 2,56 пг/мл и 4,45 ± 0,36 пг/мл соответственно; $p < 0,05$) и ИЛ-8 (48,77 ± 5,16 пг/мл и 13,4 ± 1,77 пг/мл соответственно; $p < 0,001$). При этом уровень ИФН- γ (144,02 ± 26,54 и 234,76 ± 12,09 пг/мл; $p < 0,01$) в данной подгруппе был снижен, а концентрация ИЛ-2 (1,54 ± 0,81 пг/мл и 2,56 ± 0,18 пг/мл; $p > 0,05$) не отличалась от показателей контроля.

Данные об уровне BDNF очень противоречивы и малочисленны, есть сообщения как о его снижении, так и об отсутствии каких либо изменений при миалгическим энцефаломиелите (D. Patrick et al, 2015, M. Sorenson et al, 2014). Как известно, нейротрофинам принадлежит важная роль в нейропротекции и сохранении когнитивных функций мозга. Описаны также некоторые иммунотропные эффекты BDNF, обнаруженные при экспериментальных исследованиях на культурах клеток и лабораторных животных.

В работе было показано, что при миалгическим энцефаломиелите чаще наблюдалось снижение уровня BDNF в сыворотке крови, которое ассоциировалось с уменьшением числа цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+. Предполагают, что уровень BDNF в крови ассоциируется с его уровнем в мозге. По-видимому, через контакты с эпителиальными клетками гематоэнцефалического барьера этот нейротрофин может стимулировать свою (BDNF) продукцию в ЦНС.

ВЫВОДЫ

1. Частота обнаружения лимфотропных герпетических вирусов (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВЭБ) и концентрация копий их ДНК в слюне достоверно выше, нежели в мазке из орофарингеальной области и крови. При этом не обнаружено статистически достоверных различий в количестве вирусной ДНК, выделенной из слюны, собранной различными способами.
2. Во всех трех исследуемых группах пациентов частоты выявления ВГЧ-7 в слюне не различаются, при этом частоты обнаружения ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 в слюне и вирусной ДНК в крови у больных МЭ достоверно более высокие, а концентрации ДНК вирусов достоверно превышают аналогичные показатели в группе сравнения и контроле.
3. У больных МЭ концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- α в сыворотке крови достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе, в то время как уровень ИФН- γ был значительно снижен.
4. У больных МЭ с высокой вирусной нагрузкой выявлены дисбаланс и недостаточность параметров противовирусной защиты: повышение содержания Т-хелперов CD3+CD4+ и цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ при снижении ими продукции ИФН- γ и ИЛ-2; увеличение уровня IgA и IgM в сыворотке крови сопровождалось достоверным снижением концентрации IgG; не наблюдалось увеличения содержания ИФН- α и естественных киллеров CD3-CD16+.
5. У больных МЭ с низкой вирусной нагрузкой наблюдался сбалансированный ответ гуморального звена иммунитета с увеличением концентраций IgA, IgM и IgG в сыворотке крови, а также повышение содержания естественных киллеров CD3-CD16+.
6. Уровень NT-4 у больных МЭ с невысокой вирусной нагрузкой был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой, это сопровождалось иммунным ответом по Th2-типу и увеличением числа естественных киллеров CD3-CD16+ в периферической крови, что не наблюдалось у больных МЭ с высокой вирусной нагрузкой.
7. У больных МЭ с низким содержанием цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ обнаружено двукратное снижение уровня BDNF в сыворотке крови по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая данные об увеличении частоты обнаружения и вирусной нагрузки у больных мигалгическим энцефаломиелитом целесообразным является проведение исследования уровня ДНК лимфотропных герпетических вирусов (ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7) при диагностике данного заболевания, при этом наиболее информативным является количественное ПЦР-исследование слюны.
2. При установлении высокого уровня вирусной нагрузки у больных мигалгическим энцефаломиелитом требуется проводить исследование иммунного статуса, в том числе уровня иммуноглобулинов, ИФН- γ , ИФН- α , ИЛ-2 и основных субпопуляций лимфоцитов для подбора противовирусной и иммунокорригирующей терапии.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Зуиков И.А., Гурская О.Г., Сарсания Ж.Ш., Компанец И.А., Огурцов Д.П., Казанова Г.В., Хайлов Н.А. Возможная роль ИЛ-15 в развитии патологии мозга при миалгическом энцефаломиелите/синдроме хронической усталости. *Российский аллергологический журнал*, 2013, №2, П.2, с.82-83.
2. Didkovskiy N.A., Malashenkova I.K., Zuykov I.A., Gurskaya O.G., Sarsania J.Sh., Kompanetz I.A., Kazanova G.V., Hailov N.A., Ogurtsov D.P. The possible role of IL-15 in the development of brain pathology in ME/ CFS. *Book of Abstracts 15th international congress of immunology, Milan, Italy, 2013, p.340.*
3. Малашенкова И.К., Крынский С. А., Огурцов Д.П., Дидковский Н.А. и др. Биологическая активность интерферона- α у больных хронической герпесвирусной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр и вирусом герпеса человека 6-го типа. *Российский аллергологический журнал*, 2014, №3, П.2 с. 147-148.
4. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A., Kazanova G.V., Gurskaya O.G., Jarova M.A., Zuykov I.A., Domonova E.A., Silveystrova O.Y., Didkovskiy N.A. Viral load and T-helper-1-cell cytokines in myalgic encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 2014; 275(1-2): p78-79.
5. Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Гурская О.Г., Жарова М.А., Сарсания Ж.Ш., Хайлов Н.А., Казанова Г.В., Крынский С.А., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Дидковский Н.А. Герпетические вирусы: частота выявления и вирусная нагрузка в различных биологических материалах. *Аллергология и иммунология*, 2014; 15 (3): 197.
6. Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Гурская О.Г., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Сарсания Ж.Ш., Компанец И.А., Дидковский Н.А. Уровень репликации лимфотропных герпетических вирусов (EBV, HHV-6, HHV-7) у больных миалгическим энцефаломиелитом. *Российский аллергологический журнал*, 2014, №3, приложение 2, с. 61-62.
7. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Добровольская Е.И., Гурская О.Г., Жарова М.А., Зуиков И.А., Дидковский Н.А. Вирусная нагрузка и уровень T χ 1-цитокиннов при миалгическом энцефаломиелите. *Медицинская иммунология*, 2015; 17: 118-119.
8. Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Крынский С. А., Огурцов Д. П., Хайлов Н. А., Добровольская Е. И., Гурская О. Г., Жарова М. А., Зуиков И. А. Влияние герпесвирусов на продукцию интерферонов при миалгическом энцефаломиелите. *Российский иммунологический журнал*, 2015; 9(18), №(2)1, С.71-73.
9. Малашенкова И. К., Крынский С. А., Огурцов Д. П., Хайлов Н. А., Казанова Г. В., Гурская О. Г., Жарова М. А., Зуиков И. А., Дидковский Н. А. К вопросу о резистентности к интерферонотерапии при герпесвирусной инфекции. *Российский иммунологический журнал*, 2015; 9(18), №2(1), С.281-283.
10. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A., Dobrovolskaya E.I., Kazanova G.V., Selezneva N.D., Roschina I.F., Fedorova Ya.B., Gavrilova S.I., Didkovskiy N.A. Serum levels of cytokines and growth factors in cognitive disorders. *Материалы V международного симпозиума "Interactions of the nervous and immune systems in health and disease"*. Санкт-Петербург, 2015; с. 40-41.
11. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A., Dobrovolskaya E.I., Kazanova G.V., Dzarova M.A., Kompanets I.A., Sarsania D.S., Didkovskiy N.A.

Neurotrophic factors and immune profile in patients with chronic fatigue syndrome. Материалы V международного симпозиума "Interactions of the nervous and immune systems in health and disease". Санкт-Петербург, 2015; с. 41.

12. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Hailov N.A., Kazanova G.V., Dobrovolskaia E.I., Didkovsky N.A., Ogurtsov D.P., Gurskaia O.G., Dzarova M.A., Shipulina O.Y., Domonova E.A., Silveistrova O.Y.. Epstein-Barr virus selectively affects Th1-type cytokine response in patients with myalgic encephalomyelitis. Abstract Book, 4 European Congress of Immunology, 6-9 September 2015, Vienna, Austria; p. 106.

13. Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Крынский С.А., Добровольская Е.И., Хайлов Н.А., Казанова Г.В., Гурская О.Г., Жарова М.А., Дидковский Н.А. Роль вирусных инфекций в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Материалы международного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, 2015; с. 269.

14. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Хайлов Н.А., Добровольская Е.И., Дидковский Н.А. Иммунный статус и уровень нейротрофических факторов в крови при синдроме хронической усталости. Материалы международного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, 2015; с. 269-270.

15. Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Крынский С.А., Добровольская Е.И., Хайлов Н.А., Казанова Г.В., Гурская О.Г., Жарова М.А., Дидковский Н.А. Роль цитокинов в патогенезе миалгического энцефаломилита. Материалы международного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, 2015; с. 156.

16. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Крынский С.А., Хайлов Н.А. Провоспалительные цитокины и герпесвирусная инфекция при миалгическом энцефаломилите. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии». 2016; С. 87 – 89.

17. Дидковский Н.А., Огурцов Д.П., Малашенкова И.К., Хайлов Н.А., Крынский С.А. Герпесвирусная инфекция при миалгическом энцефаломилите. *Поликлиника*, 2016; №4: с. 18 – 22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИД – вторичный иммунодефицит
ВГЧ 6-го типа – вирус герпеса человека 6-го типа
ВГЧ 7-го типа – вирус герпеса человека 7-го типа
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
МЭ – миалгический энцефаломиелит
ПННУ – постнагрузочная нейроиммунная утомляемость
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СХУ – синдром хронической усталости
ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты
BDNF – нейротрофический фактор мозга
CD3+ – Т-лимфоциты
CD4+ – Т-хелперы
CD8+ – цитотоксические лимфоциты
CD16+ – естественные киллеры
Ig – иммуноглобулин
NT-4 – нейротрофин-4
Th – Т-лимфоциты хелперы

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена изучению роли лимфотропных герпетических вирусов в развитии миалгического энцефаломиелимита (МЭ). Целью данной работы явился поиск новых диагностических маркеров и терапевтических мишеней при лечении и диагностике данного заболевания. Для этого было проведено комплексное исследование уровня вирусной нагрузки лимфотропных герпетических вирусов, состояния показателей естественного и адаптивного иммунитета и нейротрофических факторов у больных миалгическим энцефаломиелимтом. Полученные данные свидетельствуют о достоверно более частом выявлении ДНК лимфотропных герпетических вирусов (ВГЧ-7, ВЭБ и ВГЧ-6) и более высокой вирусной нагрузке в крови и слюне пациентов с МЭ по сравнению с таковыми у групп сравнения и здоровых добровольцев. Впервые показана взаимосвязь изменений иммунитета с уровнем вирусной нагрузки при МЭ. У больных МЭ выявлено снижение ряда показателей противовирусной защиты с дисиммуноглобулинемией, дисбалансом цитокиновой регуляции и недостаточностью клеточного звена иммунитета, наиболее выраженное при высокой вирусной нагрузке. Впервые были обнаружены изменения содержания нейротрофинов BDNF и NT-4 в сыворотке крови больных МЭ и их взаимосвязь с параметрами иммунитета. Полученные данные позволяют при назначении комплексной терапии пациентам с МЭ сделать акцент на проведении противовирусной терапии, а также говорят о целесообразности исследования уровня ДНК герпетических вирусов при диагностике данного заболевания. С учетом показателей иммунного статуса больных МЭ представляется важным проведение иммунореабилитации. Полученные в работе данные облегчат диагностику и лечение миалгического энцефаломиелимита.

ABSTRACT

Work is devoted to studying the role of lymphotropic herpes viruses in the development of myalgic encephalomyelitis (ME). The aim of this work was to search for new diagnostic markers and therapeutic targets for the treatment and diagnosis of the disease. For this purpose was conducted a comprehensive study of viral load lymphotropic herpes viruses, the state indicators of natural and adaptive immunity and neurotrophic factors in patients with myalgic encephalomyelitis. The data indicate a significantly more frequent detection of DNA lymphotropic herpes virus (HHV-7, EBV and HHV-6) and higher viral load in the blood and the saliva of patients with ME as compared with those of the comparison groups and healthy volunteers. For the first time shows the relationship of immunity to changes in viral load level at ME. ME patients showed a reduction of a number of indicators of antiviral protection imbalance immunoglobulin, imbalance of cytokine regulation and failure of cellular immunity, the most pronounced at high viral load. For the first time it was found changes in the content of neurotrophins BDNF and NT-4 in the serum of patients with ME and their relationship with the immune parameters. The data obtained in the appointment of the complex therapy of patients with ME to focus on providing antiviral therapy, as well as talk about the feasibility of the study of DNA herpes virus in the diagnosis of this disease. Taking into account the parameters of the immune status of patients with ME is important to conduct immunorehabilitation. The data obtained will facilitate the diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis.

Подписано в печать: 16.11.2016
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ №623
Отпечатано в типографии "Реглет"
г.Москва, Ленинский проспект, д.2
8(495)978-66-63