

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

СУЗДАЛЬЦЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ХРОНИЧЕСКАЯ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ
ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

3.1.22. – Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Валишин Д.А.

Уфа – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Современные представления о хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр	12
1.2 Иммунопатогенез инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр	21
1.3 НПВП-индуцированная патология дыхательных путей: современное состояние вопроса	26
1.4 Патогенез хронического эозинофильного воспаления при НПВП- индуцированных респираторных заболеваниях	29
1.5 Роль инфекционных факторов в развитии НПВП-индуцированной патологии	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов	36
2.2 Методы исследования	38
2.3 Методы статистической обработки результатов	42
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ.....	45
ГЛАВА 4 СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА КЛЕТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НПВП-ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ	54
4.1 Состояние гуморального иммунного ответа на белки вируса Эпштейна-Барр при НПВП- индуцированных респираторных заболеваниях.....	54
4.2 Результаты фенотипирования лимфоцитов и анализа состава клеток крови у пациентов с НПВП – гиперчувствительностью в сочетании с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр	61

ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И КЛЕТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ И ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР.....	67
5.1 Результаты анализа профиля вирусспецифических антител и клеток крови при НПВП-индуцированных бронхиальной астме и риносинусите	67
5.2 Сравнительный анализ состояния иммунной системы при НПВП-индуцированной и атопической бронхиальной астме.....	76
5.3 Результаты оценки паттернов противовирусных антител класса IgG у пациентов с НВПВ-непереносимостью и хроническим тонзиллитом, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр	80
ГЛАВА 6 ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В ПОЛИПАХ У ПАЦИЕНТОВ С НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОЛИПОЗОМ НОСА.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Герпесвирусные инфекции в настоящее время признаются актуальной медико-социальной проблемой вследствие их широкой распространенности в человеческой популяции (Исаков В.А. и др., 2013; Мелехина Е.В. и др., 2016; Соломай Т.В., 2020). Генетическая особенность герпесвирусов позволяет им находиться в организме человека в латентном, реактивированном и персистирующем состояниях (Касимова Е.Б., 2016; Якушина С.А. и др., 2018; Понежева Ж.Б. и др., 2019). Большой научно-практический интерес вызывает вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), которым инфицировано более 90% населения (Касимова Е.Б. и др., 2017; Valfour N.N. et al., 2014). Пролиферация вируса может происходить во всех органах, приводя к развитию в них структурных изменений (Харламова Ф.С., 2006; Данилова Н.В. и др., 2021; Ryan J.L., 2012). В амбулаторной врачебной практике часто встречаются респираторные заболевания вирусной этиологии, при которых именно ВЭБ играет ведущую роль в развитии хронического поражения дыхательных путей посредством инфицирования клеток слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани (Медведев А.Ю., 2011; Tugizov S., 2007; Cohen J.I. et al., 2011). Представляется значимым исследование экспрессии вирусных белков в тканях и специфического иммунного ответа к ним при разных клинических фенотипах респираторной патологии. Несмотря на достигнутые успехи в понимании этиологии и патогенеза аллергической бронхиальной астмы и риносинуситов, неаллергические формы болезни до сих пор ставят перед врачами разного профиля много сложных задач, так как они часто ассоциированы с более тяжелым течением обструктивного процесса в дыхательных путях. В настоящее время НПВП-индуцированная бронхиальная астма и полипозный риносинусит рассматриваются как единая по этиологии и патогенезу хроническая вирус-ассоциированная эозинофильная воспалительная патология дыхательных путей

(НИРЗ), в формировании которой основную роль играют иммунные механизмы (Суздальцева Т.В., 2000; Kowalski M.L. et al., 2013). Роль ВЭБ в развитии данной патологии сегодня не имеет прямых доказательств и требует проведения дополнительных исследований. На сегодняшний день нет четких представлений о том, какое значение имеют изменения отдельных регуляторных субпопуляций лимфоцитов в развитии НПВП-индуцированной патологии. До сих пор неясно, почему, несмотря на наличие явных признаков интерлейкин-5-зависимого эозинофильного воспаления, в патогенезе данной патологии превалирует иммунный ответ, характерный для многих инфекционных процессов. Исследование этиологии и иммунопатогенеза респираторных заболеваний, связанных с гиперчувствительностью к НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), является актуальной медицинской и социальной проблемой, так как позволяет разработать пути контроля хронического прогрессирующего воспаления у пациентов, нередко сопровождающегося развитием угрожающих жизни осложнений и потерей работоспособности.

Степень разработанности темы исследования

В последнее десятилетие роли вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в развитии патологии внутренних органов уделяли внимание исследователи разных стран (Горейко Т.В., 2011; Красницкая А.С., 2012; Гурцевич В.Э., 2016; Триско А.А., 2017; Pascale M. et al., 2012; Chen J., 2019; Kerr J.R., 2019; Houen G., 2021). Их работы способствовали пониманию патогенеза многих онкологических и воспалительных заболеваний; отражали характер иммунных нарушений на фоне хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Дудукина Е.А., 2013; Бикбаева Т.В., 2016; Гурцевич В.Э., 2016; Borza C.M. et al., 2002; Pascale M. et al., 2012). Вместе с тем, участие данного вируса в индукции и прогрессировании эозинофильных респираторных болезней и лекарственной непереносимости, а также особенность реагирования иммунной системы на белки ВЭБ при различных фенотипах патологии не изучались. Несомненный интерес

представляют результаты экспериментальных научных работ, посвященных влиянию ВЭБ на метаболический каскад арахидоновой кислоты и эозинофилогенез (Schulam P.G., 1990; Gosselin J., 1997; Savard M., 2000). В существующих гипотезах развития респираторных заболеваний, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, указывается лишь на возможность вирусной этиологии процесса, но не рассматривается ВЭБ как возможный этиологический фактор (Szczeklik A., 1998). До сих пор непонятна роль CD4+25+-лимфоцитов и В1-лимфоцитов в патогенезе хронических неаллергических заболеваний органов дыхания. Учитывая участие этих клеток в регуляции иммунного ответа (Воробьев А.А., 2006; Дранник Г.Н., 2006), представляется значимым определение их места в патогенезе НПВП-индуцированных заболеваний и хронической ВЭБ-инфекцией. Проблема ВЭБ-ассоциированной патологии дыхательной путей требует дальнейшего изучения, исходя из современных возможностей научного поиска.

Цель исследования: установить особенности иммунопатогенеза хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у взрослых пациентов с респираторной патологией, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами.

Задачи исследования

1. Оценить частоту выявления клинических маркеров хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у взрослых пациентов с респираторной патологией, ассоциированной с НПВП-гиперчувствительностью.
2. Определить профиль антител класса IgM и IgG к белкам (VCAgp125, p19, p22, EBNA-1, EA-D) вируса Эпштейна-Барр методом иммуноблота и состояние клеточного звена иммунной системы у взрослых пациентов с патологией, индуцированной НПВП.

3. Изучить гуморальный ответ иммунной системы на вирус Эпштейна-Барр и фенотип лимфоцитов при НПВП-гиперчувствительности у взрослых пациентов с хроническим риносинуситом и бронхиальной астмой.

4. Провести анализ серологических вирусспецифических и клеточных параметров состояния иммунной системы у взрослых пациентов с НПВП-индуцированной и атопической респираторной патологией, инфицированных ВЭБ.

5. Исследовать экспрессию белков вируса Эпштейна-Барр (LMP, PE2, EBV3) и лимфоцитарных маркеров (CD20 и CD13) в клетках полипов при НПВП-индуцированном полипозе носа с помощью метода иммуногистохимии.

Научная новизна работы

Впервые установлены особенности реагирования иммунной системы на разные белки вируса Эпштейна-Барр с помощью метода иммуноблота при НПВП-индуцированной и атопической патологии с учетом фенотипа заболеваний (Свидетельство №215 «Бронхиальная астма и полипозный риносинусит, ассоциированные с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, являются респираторной формой хронических инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр» от 25 декабря 2019 г.).

Получены данные по участию неизученных ранее отдельных фенотипических разновидностей лимфоцитов, в том числе CD4+25+-клеток, в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ИВЭБ), ассоциированной с НПВП-непереносимостью.

Доказана экспрессия белков ВЭБ, в частности LMP, PE2, EBV3, и белков CD20 и CD13 в клетках полипов носа с помощью метода иммуногистохимии у пациентов с НПВП-гиперчувствительностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленная в ходе исследования взаимосвязь между хронической ИВЭБ и респираторной патологией, ассоциированной с НПВП-гиперчувствительностью,

дает возможность разработать новые подходы к диагностике и этиотропной терапии заболевания.

Предложено использование с целью диагностики НПВП-ассоциированной респираторной патологии дополнительных иммунологических параметров, в частности, определение содержания CD4+25+-лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии и антител класса IgG к белкам ВЭБ методом иммуноблота.

Обоснована возможность использования метода иммуногистохимии для определения экспрессии белков ВЭБ в клетках полипов носа с целью диагностики ВЭБ-ассоциированного назального полипоза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хроническая ВЭБ-инфекция у взрослых пациентов с респираторной патологией, индуцированной НПВП, отличается повышенной продукцией антикапсидных IgG-антител к белкам VCAp125, p19 и снижением количества CD4+25+-лимфоцитов в крови, что отражает особый характер реагирования иммунной системы на вирус.

2. Профиль гуморального ВЭБ-специфического иммунного ответа и изменений фенотипа лимфоцитов крови у взрослых пациентов с разными клиническими вариантами респираторной НПВП-индуцированной патологии, а именно: хроническим риносинуситом и бронхиальной астмой, не имеет достоверных различий, но отличается от такового при заболеваниях дыхательных путей с ведущим атопическим механизмом развития.

3. Полипоз носа, сочетающийся с НПВП-гиперчувствительностью, ассоциирован с ВЭБ-инфекцией, о чем свидетельствует выявление экспрессии белков вируса, в частности LMP 1, EBV3, PE2, в клетках полипов.

Методология и методы исследования

Представленная на защиту научно-исследовательская работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. На участие

в исследовании получено информированное согласие всех пациентов. При проведении работы был определен объем выборки, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка результатов исследования. При выполнении диссертации использованы современные методы диагностики. Статистический анализ полученных клинико-лабораторных данных позволил выявить особенности вирусспецифического гуморального иммунного ответа при различных вариантах течения инфекции, вызванной ВЭБ, и хронической неаллергической респираторной патологии. Проведена сравнительная оценка результатов у различных групп пациентов.

Степень достоверности результатов исследования

Необходимое число наблюдений в выборках, правильное формирование основных и контрольных групп, использование современных лабораторных методов и способов математической обработки результатов позволили получить достоверные научные данные, которые легли в основу изложенных положений, выводов и практических рекомендаций. Результаты исследований оценивались с помощью общепринятых методов статистического анализа в соответствии с решаемыми задачами, в том числе стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0 (StatSoft Inc.)».

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность специализированного центра «Лечебно-диагностический центр Иммунологии и Аллергологии» города Самара и кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты настоящего исследования используются при подготовке студентов и ординаторов, а также на циклах повышения квалификации врачей на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По результатам диссертационного исследования получено свидетельство на объект интеллектуальной собственности «Бронхиальная астма и полипозный риносинусит, ассоциированные с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, являются респираторной формой хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр» от 25 декабря 2019 г. № 215 (Торгово-промышленная палата Самарской области), в котором впервые обозначены особенности иммунного ответа на ВЭБ при НПВП-индуцированной патологии.

Апробация результатов исследования. Основные результаты исследований по работе представлены на научных конференциях и конгрессах: «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2007, 2011), «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Казань, 2009), ежегодном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012, 2019), Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), заседании Самарского отделения Всероссийского научного общества инфекционистов (Самара, 2018, 2019), в материалах XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием (2020), XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2021).

Личный вклад автора Автором проведен аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, сформулирована цель и задачи исследования, составлен дизайн исследования, выполнено клиническое обследование пациентов, проведен анализ результатов клинико-лабораторных данных 230 пациентов с хронической ВЭБ инфекцией, совместно со специалистом клинико-лабораторной диагностики выполнена микроскопия

иммуногистохимических препаратов и оценка результатов иммуноблота, проведен статистический анализ полученных результатов, сделаны научные выводы.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности : 3.1.22.- «Инфекционные болезни», как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности и подходы к диагностике инфекционных болезней у человека, в частности, инфекции вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований : пунктам 1,2,3 паспорта специальности «Инфекционные болезни».

Сведения о публикациях по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 - в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа содержит 12 таблиц, 22 рисунка. Список литературы включает 244 источников, из которых отечественных - 95 и зарубежных - 149.

ГЛАВА 1 ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр

В виду широкой распространенности хроническая ВЭБ-инфекция сегодня признается актуальной медико-социальной проблемой, так как сопровождается существенным нарушением качества жизни людей, снижением их работоспособности и материального уровня [55, 63, 80, 98, 189, 214, 215]. Несмотря на то, что более 90% людей разного возраста инфицированы вирусом, врачи разных специальностей недостаточно информированы о хроническом течении этой вирусной инфекции. Первичное инфицирование происходит чаще всего в возрасте до 20 лет и в 40% случаев проявляется в виде респираторной инфекции. ВЭБ-ассоциированный инфекционный мононуклеоз диагностируется у 25% пациентов, преимущественно детского возраста [31, 35, 92, 133]. Хроническая форма ВЭБ-инфекции развивается у 15-25% лиц, перенесших острую ВЭБ-инфекцию [64, 161]. В амбулаторной практике врачи сталкиваются в основном с легкими формами первичной инфекции, что объясняет факт распространенной гиподиагностики ИВЭБ. Вместе с тем, известно, что после первичного контакта вирус может пожизненно персистировать в клетках иммунной системы и эпителия слизистых [55, 60].

Массовое распространение и многообразие повреждающих эффектов герпесвирусов [5, 38, 40, 43, 88] дает основание рассматривать их как наиболее значимый патоген для жизнедеятельности человеческого организма. В России в период с 2000 по 2008 годы отмечен рост заболеваемости ВЭБ-инфекции в два раза. Данная тенденция сохраняется до настоящего времени и связывается как с

воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды на иммунную систему, так и с расширением возможностей лабораторной диагностики ИВЭБ [36, 47, 187]. Вызывает беспокойство способность вируса к длительной персистенции и нахождению в латентной форме с дальнейшей клинической манифестацией вплоть до развития жизнеугрожающих осложнений [107, 129, 142].

Патогенные для человека герпесвирусы делятся на подсемейства: α -герпесвирусы (HSV-1, HSV-2 и VZV) с характерными для них быстрой репликацией и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток; β -герпесвирусы (CMV, HHV-6, HHV-7) с длительным репродуктивным циклом; γ -герпесвирусы (EBV и HHV-8), обладающих тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они длительно персистируют [36, 43, 94, 107, 109, 127, 179]. Эпштейна-Барр вирус, открытый в 1964 году, по таксономическим критериям относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Lymphocryptovirus*, роду *Humanherpesvirus 4* [33, 39, 45, 67, 95, 104, 125]. Геном ВЭБ представлен двухспиральной ДНК. Линейная вирионная ДНК в инфицированных клетках чаще всего находится в ядре в виде замкнутого кольца (эписомы). Капсид вируса имеет форму икосаэдра диаметром 120-150 нм, покрытый липидным слоем [221]. Геном ВЭБ кодирует более 90 генов [94, 120]. Единственным природным хозяином вируса является человек.

Основные клетки-мишени для ВЭБ - CD21+-клетки, в том числе В-лимфоциты, однако, вирус может поражать и эпителий ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта, эндотелий сосудов, а также CD21-иммунокомпетентные клетки, экспрессирующие, в том числе, белок CD35 [93, 102, 136, 151, 152, 207]. Н. Kimura с соавт. [154] выявили, что почти четверть периферических лимфоцитов с фенотипом CD3(+)CD4(-)CD8(-) гамма-дельта+ заражены ВЭБ. Репликация ВЭБ в клетках эпителия описана при волосатоклеточной лейкоплакии языка [44, 115]. Имеются данные о персистенции ВЭБ в клетках костного мозга [151].

S. Tugizov с соавт. [233] описали передачу ВЭБ от В-лимфоцитов сначала к CD14+ моноцитам крови, которые затем дифференцируются в макрофаги и мигрируют в эпителий слизистой оболочки ротовой полости. Ф.С. Харламова и соавт. [88] указали на возможность заражения соседних клеток после лизиса инфицированных эпителиоцитов. Предполагают, что широкий спектр восприимчивых к инфицированию ВЭБ типов клеток обусловлен их патологическим состоянием [137]. Инфицированные В-лимфоциты приобретают способность к постоянному синтезу гетерофильных антител, антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора, холодových агглютининов [18, 22, 51, 71, 88, 150, 174]. Вызывает интерес способность ВЭБ поражать Т-лимфоциты еще на ранних стадиях дифференцировки в тимусе [193, 239]. В 1996 году обнаружено, что большие незрелые тимоциты с фенотипом CD3(+)CD4(+)CD8(+) также экспрессируют молекулу CD21, что способствует инфицированию их ВЭБ. Уже на ранних этапах вирусной инфекции возможно нарушение пролиферации, функциональной активности незрелых Т-лимфоцитов и индукция развития аутоиммунных и опухолевых заболеваний [238].

В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков [25]. В настоящее время доказано клиническое значение иммуногенных белков четырех групп: ранние антигены (early antigen, EA), включающие, в частности, белки p54 и p138; капсидные антигены (viral capsid antigen, VCA), в состав которых входят протеины p150, p125, p19, p23 и некоторые другие белки; ядерные антигены (Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA), включающие, в том числе, белок p72; латентные мембранные белки (latent membrane protein, LMP) [24, 163, 186].

Наиболее изучен белок наружной мембраны вируса gp350, который по структуре имеет сходство с продуктом деградации третьего компонента системы комплемента – молекулой C3dg и комплементарен рецептору CD21 (или CR2) В-лимфоцитов. С помощью gp350 происходит адгезия ВЭБ к поверхности клетки, имеющей рецептор CD21, и начало эндоцитоза. В своих работах ряд авторов показали, что взаимодействие ВЭБ с клеткой может проходить также посредством

вирусных белков gp85, gp110, gp42 и молекулы HLA II класса на поверхности клеток организма человека [52, 71, 88, 118, 144, 198, 200].

Доказано, что пораженные клетки экспрессируют различные ядерные белки ВЭБ: EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-5, EBNA-LP [51, 148, 202, 206]. EBNA-1 – это толерантный белок, который угнетает процессинг и MHC-ассоциированную презентацию вирусных протеинов клеткам иммунной системы и, тем самым, развитие вирусоспецифического иммунного ответа Th2-типа [51, 74, 206]. EBNA-2 регулирует транскрипционные вирусные и клеточные гены, которые участвуют в иммортализации В-лимфоцитов; ослабляет действие интерферона (IFN) I типа на инфицированные ВЭБ клетки [17]. В работе В. Abdulkarim с соавт. [100] упоминается о кооперации белков EBNA-2 и EBNA-LP для инициации перехода инфицированной клетки из фазы G0 в G1. Белок EBNA2 (PE2) экспрессируется совместно с белком EBNA-LP после попадания ВЭБ в В-лимфоциты, вызывает экспрессию других вирусных и клеточных генов, индуцирует продукцию «вирусного IL-10». В отличие от EBNA-1 белки семейства EBNA-3 являются главной мишенью для цитотоксических клеток: EBNA-3с-белок усиливает Th-1 иммунный ответ [17, 41, 157].

Наиболее изучены биологические эффекты латентного мембранного протеина LMP1, у которого наряду с антиапоптотическим действием обнаружена также выраженная иммуносупрессивная и провоспалительная активность. LMP1 находятся на поверхности инфицированных клеток и участвуют в развитии латентной (непродуктивной) инфекции [51, 98, 172]. В ходе экспериментальных исследований N. Ahsan и соавт. [96] показали биологическую значимость LMP-1 в повышении выживаемости ВЭБ и пролиферации В-лимфоцитов и других инфицированных клеток. LMP-1 стимулирует антиапоптотические гены bcl-2 и A20, продукты которых блокируют сигнальные пути апоптоза. Известно, что LMP-1 активирует клеточные трансмембранные рецепторы семейства TNFR (tumor necrosis factor receptors – рецепторы фактора некроза опухоли), в том числе TNF-R2, CD30, CD40 [51, 162, 172, 232], что приводит к активации клеточных факторов транскрипции (ядерного фактора kB, AP-1). Данный белок усиливает

экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста, индуцирует синтез матриксной металлопротеиназы 9, повышает инвазивную активность и метастазирование опухолей. Получены данные об ингибирующем эффекте аспирина на индукцию экспрессии металлопротеиназ под действием LMP-1 [182]. Влияние LMP-1 на экспрессию гена ВЭБ - BCRF-1 продемонстрирована в работе N.S. Sung [222]. Белок BCRF-1(PE2), или интерлейкин 10-подобный белок по аминокислотной последовательности совпадает на 70% с цитокином IL-10. Установлена способность белка подавлять синтез IFN-gamma периферическими мононуклеарами [45].

Выделяют три типа латентности ВЭБ. I тип описан у пациентов с лимфомой Беркитта и характеризуется экспрессией вирусных мРНК EBERs (Epstein-Barr early regions) и EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1); II тип ассоциирован с назофарингеальной карциномой, болезнью Ходжкина, связан с экспрессией латентных мембранных белков: LMP-1, LMP-2A, LMP-2B, а также EBERs и EBNA-1; III тип встречается при лимфомах, злокачественных новообразованиях, ВИЧ-инфекции и других заболеваниях и характеризуется экспрессией наряду с молекулами EBERs и EBNA-1 белков EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C и LMP [149, 206].

Комплекс капсидных антигенов состоит из 30 различных протеинов, в том числе VCA-gp125/110 (BALF-4), VCA-p18/19 (BFRF-3), VCA-p40 (BdRF-1), VCA-p23 (BLRF-2), VCA-p143 (BNRF-1), VCA-p160 (BcLF-1), VCA-gp350/220 (BLLF-1). Капсидный вирус-специфический белок VaRF- функционирует как растворимый рецептор к IL-1 и является одним из компонентов ускользания вируса от иммунного надзора при активной реактивации [198]. Антитела к капсидным антигенам вовлечены в гуморальный и цитотоксический иммунный ответ при разных клинических формах ВЭБ-инфекции [19, 74, 112, 186].

Другие белки ВЭБ дают ему возможность регулировать иммунный ответ и воспалительный процесс. Так, белок ВІЗ ингибирует продукцию IL-12 и развитие Th1-иммунного ответа [112, 240]. В реализации указанных выше эффектов участвует также LMP1 белок [20, 58, 121, 228, 236]. Внимание вирусологов в

последние годы привлекает белок ВЭБ ZEBRA (Z Epstein-Barr virus Replication Activator), который активирует ранние вирусные гены, индуцирует вирусную репликацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки [177, 219, 243].

На стадии изучения находятся ВЭБ-ассоциированные суперантигены. Именно эти белки причастны к индукции поликлональной неспецифической активации лимфоцитов, развитию «цитокинового взрыва», формированию иммунодефицита, развитию аутоиммунных заболеваний, гиперпродукции иммуноглобулина Е, массовой гибели иммунокомпетентных клеток, в том числе клеток памяти [1, 51, 106].

Патогенность ВЭБ реализуется посредством формирования различных вирус-ассоциированных заболеваний, в том числе: инфекционного мононуклеоза, хронической ВЭБ-инфекции, оральная лейкоплакия, лимфомы Ходжкина, неходжскинской лимфомы, лимфомы Беркитта, синдрома Рихтера, плазмобластной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, лимфоматоидного гранулематоза, назофарингиальной карциномы, лимфоэпителиоподобной карциномы, аденокарциномы желудка и других [1, 2, 21, 41, 115, 131, 138, 149, 169, 175, 178, 195, 231, 241]. На сегодняшний день доказана роль ВЭБ в развитии острого и хронического тонзиллита, хронической воспалительной патологии желудка и кишечника [49, 57, 75, 202]. Противоречивые данные получены при исследовании экспрессии вирусных белков в полипах носа [141, 147, 156, 215]. Причастность ВЭБ-инфекции к развитию хронического эозинофильного процесса в дыхательных путях и формированию НПВП-гиперчувствительности остается неясной, исследования по этой проблеме не проводились.

Несомненный научный интерес представляет работа М. Savard с соавт. [210], в которой продемонстрирован супрессирующий эффект ВЭБ на продукцию в моноцитах простагландина PgE₂-плейотропной иммуномодулирующей молекулы, которая образуется путем диоксигенации арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Известно, что угнетение биосинтеза PgE

сопровождается ингибцией экспрессии COX-2 изоформы фермента. Примечательно, что этот эффект ВЭБ отменялся применением фосфонацетиловой кислотой, ингибирующей полимеризацию ДНК герпесвирусов. Полученные данные проясняли влияние ВЭБ на фагоцитоз моноцитов и продукцию провоспалительных медиаторов.

Взаимосвязь ВЭБ и циклооксигеназной системы показана также в работах других исследователей. В работе L. Zuo с соавт. [113] доказана возможность регуляции процесса метастазирования ВЭБ-ассоциированной назофарингиальной карциномы с помощью типичного COX1-ингибитора аспирина путем влияния на эпителиально-мезинхимальный транспорт и секрецию экзо-LMP-1 в инфицированных вирусом клетках. Н. Zhang с соавт. [244] впервые на экспериментальных моделях изучили возможность применения аспирина для повышения эффективности лечения одной из химиорезистентных ВЭБ-ассоциированных опухолей – НК-Т-клеточной лимфомы. Авторы показали, что аспирин ингибирует не только рост опухоли, но и репликацию ВЭБ.

D. Ioannidis с соавт. [156] при обследовании 91 пациента с хроническим полипозным риносинуситом с использованием метода ПЦР в 26,4% случаев обнаружили ДНК ВЭБ, в 14% - ДНК вируса герпеса 6 типа, в 1,1% – ДНК вируса герпеса 1 типа и цитомегаловируса. Ни у одного пациента с полипами носа не выявлена ДНК вируса герпеса 2 типа, вируса папилломы человека и вируса Varicella-zoster. Вместе с тем, Q. Тао с соавт. [226] при исследовании 13 полипов методом ПЦР выявили ДНК ВЭБ у 69% пациентов, EBNA – у 85% пациентов. Вирус присутствовал только в стромальных лимфоцитах. В 3% случаях в единичных стромальных клетках с помощью иммуногистохимического метода обнаружены белки ВЭБ: EBNA-2, LMP-1 и ZEBRA. LMP-1 - иммуногистохимическая метка выявлялась также в В- и Т-лимфоцитах. Следует учесть, что в перечисленных выше работах исследования проводились без учета фенотипов полипов.

Около 25 лет назад при обследовании 20 пациентов с криптогенным фиброзирующим альвеолитом J.J. Egan с соавт. [134] в 70% случаев выявили

признаки репликации ВЭБ. Экспрессия белков вируса обнаружена в легочных эпителиальных клетках. К. Tsukamoto с соавт. [232] выявили ДНК ВЭБ в легочной ткани у 96% пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, тогда как белок вируса LMP1 определялся только в 9 из 29 образцов легочной ткани. Авторы отметили, что LMP1-позитивные пациенты умирали чаще от дыхательной недостаточности, чем LMP1-негативные.

Реактивация ВЭБ с развитием симптомов патологии верхних дыхательных путей описана многими исследователями [44, 49, 52, 57, 61, 194, 203]. В частности, показана возможность активации вируса на фоне физических и психологических перегрузок у спортсменов, частое обострение фарингита у подростков [173]. У профессиональных пловцов 55% случаев патологии верхних дыхательных путей было ассоциировано с репликацией ВЭБ на фоне супрессии местного иммунитета [143]. А.Л. Сох с соавт. [124] показали, что профилактический прием валцикловира редуцирует репликацию ВЭБ, при этом препарат не купировал респираторные симптомы при обострении инфекции. Данные, полученные авторами, не утратили своей значимости для понимания участия вируса в развитии респираторной патологии.

Способность герпесвирусов активировать супрессорные Т-лимфоциты и макрофаги, угнетать CD4⁺ - клетки и гранулоциты, блокировать активацию НК-клеток описана многими исследователями. Формирующийся вирус-ассоциированный иммунодефицит лежит в основе хронизации воспалительных процессов, появления микст-инфекций, развития осложнений [13, 15, 34, 51, 55, 79, 167, 239, 240]. Н. Yanai с соавт. [242] обнаружили ДНК вируса и вирусные белки (EBNA-1, LMP-1) в слизистой оболочке желудка при хроническом атрофическом гастрите и/или кишечной метаплазии. Предполагается также связь хронической ИВЭБ с развитием аутоиммунного гастрита у детей. При наличии ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка данная патология диагностировалась в 88,6% случаев [11, 242]. В работе мексиканских ученых при обследовании 333 детей показано, что дети, инфицированные ВЭБ и Н. Руби, достоверно чаще имели признаки выраженного гастрита, в отличие от пациентов с моноинфекцией

[116]. Проблема микст-инфекций при НПВП-гиперчувствительности на фоне хронической ВЭБ инфекции на сегодняшний день остается малоизученной.

Внимание исследователей в последнее десятилетие обращено на изучение роли ВЭБ в развитии хронических тонзиллитов [49, 57]. Около 70% заболеваний ЛОР-органов являются проявлением вирусных инфекций, среди которых одно из первых мест занимает реактивация ВЭБ-инфекции [34, 35, 74]. Обследовав 50 пациентов с хроническим тонзиллитом, А.С. Красницкая и Н.А. Боровская [49, 56, 61] выявили признаки инфицирования ВЭБ во всех случаях. У 20 пациентов в биологических материалах выявлялась ДНК вируса, из них у 76% обнаруживались антитела IgG к раннему антигену, а у 34% пациентов – IgM антитела к капсидным антигенам. Авторы показали, что при обострении ВЭБ-ассоциированного тонзиллита происходят выраженные изменения локального иммунитета, в частности, усиление продукции IL6, IL10, IL17, TGF-beta, sIgA, тогда как угасание процесса сопровождалось возрастанием локального синтеза IL4 и сохранением повышенной продукции IL17, TGF-beta. С повышенной продукцией IL6 связано появление многих клинических симптомов обострения инфекции, а также увеличение уровня С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоида.

До сих пор имеются противоречия по классификации патологии, вызываемой ВЭБ. Принято выделение первичной инфекции, основной формой которой является инфекционный мононуклеоз; хронической инфекции и ВЭБ-ассоциированных заболеваний [8, 22, 50, 61, 83, 89, 92, 95, 105, 189, 190]. В практике инфекционистов используется классификация инфекционного мононуклеоза, предложенная А.А. Колтыпиным [39]. Только 50 лет спустя были определены критерии диагностики хронической ВЭБ инфекции, в том числе: наличие в анамнезе указания на перенесенную более, чем 6 месяцев назад первичную инфекцию, выявление в высоком титре антител к капсидному или ядерному антигенам, а также нарастание количества ВЭБ в тканях, доказанное иммунофлюоресцентным методом с вирусным ядерным антигеном [62, 97, 108, 221]. По мнению И.К. Малашенкова [55] целесообразно выделение

бессимптомного носительства (латентная инфекция), хронической рецидивирующей инфекции и вирус-ассоциированных заболеваний (онкологические, аутоиммунные, синдром хронической усталости). Течение хронической ИВЭБ может быть активным по типу хронического инфекционного мононуклеоза, генерализованным с полиорганной патологией и стертым (атипичным) с длительным субфебрилитетом неясного генеза и признаками вторичного иммунодефицита. Хроническая ВЭБ инфекция в соответствии с современными представлениями считается системным лимфопролиферативным расстройством, для которого характерны персистирующий инфекционный мононуклеозоподобный, интоксикационный, астеноневротический симптомокомплексы [51, 60, 67, 95, 115, 159, 160].

Широкая распространенность, специфическая тропность ВЭБ к различным клеткам организма, способность его угнетать иммунные механизмы защиты, многообразие клинических проявлений позволяют отнести ИВЭБ к наиболее актуальным заболеваниям человека [3, 6, 9, 15, 43, 47, 202].

1.2 Иммунопатогенез инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр

Принято считать, что хроническая ИВЭБ развивается только при иммунодефицитных состояниях, однако, частота последних ниже, чем распространенность инфицирования населения вирусом [55, 99]. В последние годы отмечается рост частоты выявления клинических проявлений хронической ИВЭБ у пациентов без тяжелой иммунной патологии [4, 9, 47, 54, 226].

Выявление инфицирования ВЭБ и фазы заболевания проводится с помощью методов специфической иммунодиагностики [25, 54, 108, 120, 146, 192]. Много исследований посвящено изучению параметров клеточного и гуморального иммунного ответов при острой форме инфекции. Однако, остается открытым вопрос иммунопатогенеза хронической инфекции у взрослых и у детей [15, 16, 147, 216].

Судьба ВЭБ в организме человека во многом зависит от эффективности противовирусного иммунного ответа. При типичном развитии инфекционного процесса на стадии первичной инфекции ведущую роль играет гуморальный иммунный ответ. Однако, установлено, что уже на начальном этапе инфицирования ВЭБ взаимодействует с секреторным IgA и натуральными киллерами (NK-клетками), которые препятствуют проникновению вируса внутрь клетки [88, 174]. После инфицирования клетки происходит каскадная активация провоспалительных цитокинов, в том числе IFN1 [45, 132]. Последний повышает экспрессию костимуляторных молекул на антиген-презентирующих дендритных клетках, активирует NK-клетки и макрофаги, усиливает экспрессию молекул MHC I класса и синтез клетками печени белков.

Во многих работах показано, что на начальных стадиях активной инфекции процессинг и презентация ВЭБ-вирусных антигенов антиген-распознающим лимфоцитам ведет к продукции плазматическими клетками иммуноглобулинов, сначала класса IgM, затем – IgG к капсидным и ранним антигенам вируса с максимальным уровнем их на второй неделе заболевания [14, 76]. Уровень специфических IgM в сыворотке крови постепенно снижается и через 1-3 месяца данные антитела не выявляются, но могут выявляться при активации инфекции. Содержание вирус-специфических IgG-антикапсидных антител также постепенно снижается, выходит на постоянный уровень, который в большинстве случаев сохраняется в течение всей жизни пациента. IgG-антитела к ранним антигенам сохраняются до пяти месяцев и вновь появляются при реактивации инфекции. IgG-антитела к EBNA появляются в сыворотке крови на третьей неделе инфекционного процесса, уровень их нарастает и выходит на плато на третьем месяце заболевания. Антиядерные антитела присутствуют в крови на протяжении всей жизни пациента [55, 77]. Первичный иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барр часто сопровождается поликлональной стимуляцией лимфоцитов, что проявляется повышенной продукцией иммуноглобулинов всех классов, включая IgE, ЦИК, РФ, АНФ. Причем, при тяжелом течении заболевания повышенная продукция ЦИК и IgE сохраняется даже в период реконвалесценции [1, 18, 55].

Около 20% вирус-инфицированных лимфоцитов в острую фазу инфекции погибают, отражением чего является снижение в крови количества CD19+лимфоцитов и растворимых CD23-молекул [32, 51, 201]. Считается, что эффективный противовирусный ответ формируется по Th1-пути, вовлекает большое количество лимфоцитов, в том числе CD4+, CD8+-клеток, NK-клеток; макрофагов и сопровождается продукцией интерлейкинов, в частности IL-12, IL-2, IL-1, IL-6, IL-8, ФНО-альфа, ИНФ-гамма. Под действием перфоринов, гранзимов, которые синтезируются цитотоксическими клетками, запускается апоптоз инфицированных клеток и их гибель [52]. На фоне высокой вирусной нагрузки, изменения спектра экспрессируемых вирусных белков, повышенной продукции IL-4 и IL-10 иммунный ответ может пойти по атипичному Th2-пути, с чем связано развитие осложнений и хронизация процесса [52, 56, 64, 82, 157, 162]. Данные по количеству различных субпопуляций лимфоцитов в остром периоде болезни противоречивы [18, 84, 87].

Доказано, что исход острой ИВЭБ зависит от типа вируса, выраженности иммунной дисфункции, спектра хемокинов и экспрессируемых вирусных белков (в первую очередь LMP-1 EBNA-1, IL-10-подобный белок), иммуногенетической предрасположенности к ВЭБ- ассоциированным заболеваниям [89, 99, 161, 212]. У большинства людей с нормально функционирующей иммунной системой после первичного инфицирования ВЭБ наступает клиническое выздоровление, но вирус в организме остается. Во многих случаях формируется латентная (непродуктивная) или хроническая рецидивирующая инфекции. ДНК вируса в латентно инфицированных клетках может быть интегрирована в хромосомы хозяина, что сопряжено с риском малигнизации, но чаще она свободно расположена в виде эписомы [17, 23, 77, 89, 127, 146]. Прогностически неблагоприятным признаком считается длительное отсутствие продукции антител к EBNA, что свидетельствует о неэффективности иммунного ответа [55].

В зависимости от состояния иммунной системы, внутриклеточных сигналов и качества иммунного контроля вирус периодически активизируется, реализуя литический цикл репродукции. Активация ВЭБ ведет к клинической

манифестации заболевания и появлению антител класса G и M к ранним антигенам, повышению продукции антикапсидных антител [87, 119].

ВЭБ является лимфотропным иммуносупрессивным заболеванием и сопровождается развитием транзиторного или стойкого иммунодефицита [14, 88, 216], проявляющегося увеличением частоты развития инфекционно-воспалительных процессов разной этиологии и локализации. В ряде случаев при неэффективном иммунном ответе инфекция переходит в хроническую форму [60, 61, 65, 119, 158, 160]. Исходом заболевания может быть развитие лимфопролиферативных, онкологических, аутоиммунных заболеваний, синдрома хронической усталости [1, 7, 15, 19, 29, 52, 85, 93, 107, 129, 132, 138, 149].

Выявление антител к различным белкам вируса Эпштейна-Барр позволяет определить форму и стадию ИВЭБ. Так, при первичной инфекции выявляются преимущественно антитела классов IgG и IgM к ранним и капсидным антигенам; при хронической неактивной инфекции – антитела классов IgG к капсидным и ядерным антигенам; при реактивации инфекции – к капсидным, ядерным и ранним антигенам или к gpVCA125 и ядерным антигенам. Наличие антител к p19 свидетельствует о завершенности первичной инфекции или обострения, а антител к p22 – о давности инфекции [14, 59, 62, 69, 70, 76, 148, 186, 243].

Т.В. Горейко [14] опубликованы результаты научного исследования, посвященного проблемам диагностики и иммунопатогенеза хронической ВЭБ-инфекции. Проведя обследование 345 пациентов, автор показала, что антитела к ядерным антигенам выявляются у 92%, к капсидным – у 88%, к раннему белку – у 10% пациентов, причем преобладающим профилем антител является сочетание антител IgG к ядерным и капсидным белкам, что отражает персистенцию вируса. Среди капсидных антител в 80% случаев обнаруживались антитела к VCA125 при соотношении IgGVCAgp125/p22 более 1, что расценивалось как дополнительный признак реактивации вируса. Рекомендованный автором для диагностики активации хронической ИВЭБ показатель: соотношение IgGVCAgp125/p22 более 1 позволяет установить активность инфекционного процесса в тех случаях, когда

не выявлялись IgM антитела и IgG к ранним антигенам, что имеет большое значение для врачебной практики.

Установлено, что изолированное выявление антител к EBNA может наблюдаться при паст-инфекции или элиминации ВЭБ, отсутствие антител к EBNA при наличии антител к капсидным и ранним антигенам – при высоком риске развития ВЭБ-ассоциированных онкологических заболеваний.

По данным Т.В. Горейко с соавт. [15] хроническая ВЭБ инфекция сопровождается снижением абсолютного и относительного количества NK-клеток, CD3+8+-лимфоцитов. Выявленное автором в 19,4% случаев увеличение содержания CD25+-клеток и взаимосвязь этого параметра с содержанием CD4+3+-лимфоцитов рассматривалось как проявление преобладания ТН1-типа иммунного ответа у данной категории пациентов.

Уровень IgE обычно рассматривается как маркер Th-2- пути дифференцировки CD4+лимфоцитов, но у пациентов без признаков аллергии он часто указывает на поликлональную активацию В-лимфоцитов под действием вирусов [1, 106, 217]. Именно с поликлональной активацией В-клеток связывают индукцию вторичного аутоиммунного синдрома при различных вирусных инфекциях, включая хроническую ИВЭБ.

В развитии хронической ВЭБ инфекции основная роль отводится Т-клеточному иммунному ответу [15, 51, 77, 82]. По данным И.К. Малашенкова с соавт. [55], более чем у половины больных с хронической ИВЭБ снижена способность к стимулированной продукции интерферона, повышено содержание сывороточного интерферона, ЦИК, имеется дисиммуноглобулинемия, нарушение avidности антител, цитотоксических лимфоцитов, угнетение фагоцитоза.

ВЭБ является иммуотропным вирусом, его ДНК выявлена в В- и Т-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах. Согласно современным данным, в процессе персистенции ВЭБ включаются механизмы иммуносупрессии, затрудняющие эффективный контроль инфекционного процесса [85, 90, 95, 177, 202]. Реактивация вирусной инфекции происходит при угнетении механизма контроля инфицированных В-лимфоцитов [15, 46, 98, 110, 161]. ВЭБ способен

поражать клетки, участвующие в противоинфекционной защите, и обеспечивать выживаемость вирус-инфицированных клеток путем воздействия на механизмы апоптоза [62, 77, 87]. В процессе жизнедеятельности вируса происходит изменение экспрессии его белков, что затрудняет распознавание их клетками памяти [52]. Находясь в организме, вирус индуцирует включение иммуносупрессивных процессов благодаря нарушению иммунорегуляции [32, 85, 120]. Основными эффекторными клетками при хронической ВЭБ-инфекции считаются Т-лимфоциты и NK-клетки. При хронизации инфекции обнаружено значительное снижение пула CD8+21+-цитотоксических лимфоцитов и усиление супрессорного действия Т-лимфоцитов на продукцию вирус-специфических антител [18, 201, 239].

Немногочисленность и противоречивость данных об иммунопатогенезе хронической ВЭБ инфекции, в частности малая изученность механизмов иммунорегуляции, определяют необходимость проведения подобных исследований.

1.3 НПВП-индуцированная патология дыхательных путей: современное состояние вопроса

В практике врачей разных специальностей респираторная патология, ассоциированная с непереносимостью лекарственных препаратов, вызывает затруднения как на диагностическом, так и на лечебном этапах. Одним из самых сложных и до сих пор непонятных заболеваний остается «астматическая триада», подробно описанная М. Samter, R.F. Beersy [208]. Авторы описали патогенетическую взаимосвязь бронхиальной астмы (БА), повышенной чувствительности к аспирину и полипозного ринита. Впоследствии было показано, что не только аспирин, но и НПВП с другой химической структурой, могут вызывать схожие клинические проявления [153, 165]. Долгое время общепринятым считался термин «Аспирин-индуцированное респираторное заболевание» («Aspirin-exacerbated respiratory disease», AERD), а с 2013 г. на

Международном конгрессе EAACI/WAO был введен термин «Non-steroidal-anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease» («НПВП-индуцированное респираторное заболевание», что отражает не только патогенетическое единство поражения дыхательной системы и лекарственной непереносимости, но и определяет НПВП как основной триггер развития данного заболевания [153]. Известно, что формирование и развитие фенотипических вариантов патологии не связано с непрерывным контактом с лекарствами, которые являются лишь триггерами обострения и маркером болезни [114, 180, 191]. Гиперчувствительность к НПВП, относящихся к разным химическим группам, относят к неаллергической форме лекарственной непереносимости, в частности, псевдоаллергии I типа, имеющей особый патогенез и клиническое своеобразие, что предполагает возможность их этиологического единства [48, 153, 168, 171]. Однако, до сих пор причина развития респираторных заболеваний, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами (НИРЗ) не установлена [12].

НИРЗ известны более 50 лет, но даже в самых последних публикациях по этой теме встречается фраза о том, что механизмы развития «астматической триады» остаются неясными [91]. В общей популяции гиперчувствительность к НПВП выявляется у 0,5-1,9% среди пациентов, страдающих БА – у 4,3-11%, при проведении диагностических провокационных тестов в 21-25% случаев [181].

Сегодня можно считать доказанным, что, во-первых, НИРЗ является одной из форм неаллергической патологии дыхательных путей; во-вторых, в основе развития бронхиальной астмы и полипозного риносинусита лежит хроническое эозинофильное воспаление; в-третьих, этиология и патогенез клинических синдромов заболевания схожи [10, 12, 30, 68, 73, 101, 111, 147, 164, 171, 180, 183, 199].

Согласно общепризнанной в настоящее время гипотезе основным звеном патогенеза НИРЗ является нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (АК), которое проявляется угнетением циклооксигеназного пути и усилением синтеза продуктов липооксигеназного метаболического пути [164, 196]. Известно, что

именно способность ингибировать фермент циклооксигеназу COX1 объединяет лекарственные препараты группы НПВП, вызывающие различные патологические реакции при НИРЗ [197, 234]. У пациентов с НПВП-индуцированной астмой выявлен выраженный дефицит бронхорасширяющих простагландинов PgE₂, PgI₂ и простациклина, снижение активности циклооксигеназы-1 (COX-1) в верхних дыхательных путях и клетках крови, повышение экспрессии COX2 в воспалительных клетках [122, 184]. В условиях угнетения циклооксигеназы при НИРЗ метаболизм арахидоной кислоты (АК) идет по липооксигеназному пути с гиперпродукцией лейкотриенов (ЛТ), что демонстрируют многочисленные исследования [12, 141].

В бронхиальных биоптатах у больных с аспириновой астмой Cowburn A.S. с соавт. [123] выявили значительно повышенную экспрессию LTC₄-синтетазы. Другими авторами было установлено, что у НПВП-чувствительных пациентов превалирует частота генотипов C/C и C/A [86], с чем связана усиленная продукция цистеиновых лейкотриенов [117]. Цистеиновые ЛТ посредством прямого и опосредованного действия на эозинофилы индуцируют развитие эозинофильного воспаления дыхательных путей [86].

На сегодняшний день не вызывает сомнения патогенетическая роль тромбоцитарных нарушений в развитии НИРЗ. Вместе с тем, участие тромбоцитов в вирус-ассоциированной патологии остается неясной [27]. Более 20 лет назад P.G. Schulam с соавт. [213] установили, что фактор активации тромбоцитов индуцирует продукцию эйкозаноидов, поступление кальция, экспрессию онкогенов в человеческих В-клетках, трансформированных под действием ВЭБ. Тромбоцит нередко становится клеткой-мишенью для различных герпесвирусов, включая ВЭБ. Можно предположить, что индуцированная вирусом активация тромбоцитов с продукцией провоспалительных медиаторов, нарушением микроциркуляции может быть одним из важных звеньев патогенеза НИРЗ.

1.4 Патогенез хронического эозинофильного воспаления при НПВП-индуцированных респираторных заболеваниях

Известно, что в основе формирования НПВП-индуцированной астмы и полипозного риносинуса лежит хронический эозинофильный воспалительный процесс, вовлекающий, наряду с эозинофилами, большое количество других воспалительных клеток, в том числе тучных клеток, тромбоцитов, макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов [86, 183, 211, 235]. Однако, ключевой клеткой в патогенезе НИРЗ является эозинофил. При НИРЗ часто обнаруживается гиперэозинофильный синдром, проявляющийся системной и тканевой гиперэозинофилией. Тканевая эозинофилия обусловлена повышенной миграцией клеток в ткани и увеличение времени их жизни [139, 140, 183]. Доказано, что в процессе созревания, дифференцировки эозинофилов участвуют многие биологические факторы, в том числе, колониостимулирующие факторы, IL-3, IL-5 [166]. Наряду с защитными функциями, эозинофилы вызывают повреждение различных тканей благодаря высвобождению биологически активных веществ, таких как эозинофильный катионный протеин (ЕСР), главный белок со свойствами основания, белок X, эозинофильная пероксидаза, свободных радикалов, TNF-alpha, LTC₄, PAF и других [139, 166]. Во многих исследованиях показана роль цитотоксического медиатора – ЕСР в повреждении мембран клеток при бронхиальной астме. Биологически активные продукты эозинофилов индуцируют высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления из базофилов и тучных клеток, что также приводит к отеку тканей, бронхоконстрикции и гиперреактивности бронхов, усилению образования слизи в бронхах, деструкции реснитчатого эпителия, нарушение микроциркуляции и иннервации тканей, срыву иммунорегуляции [103, 111, 139, 237].

При НИРЗ эозинофилы являются основными источниками лейкотриенов [155, 205], которые, в свою очередь, являются хемоаттрактантами правильно ли написано для них самих эозинофилов, наряду с C5a, PAF, IL-8, RANTES, MIP.

C.J. Corrigan, A.B. Kay [122] доказали роль эозинофилов в патогенезе БА, в частности ими установлена способность эозинофилов в разных условиях продуцировать Th1 (IL-2, INF-gamma) и Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) цитокины. Эозинофилы, изолированные из крови пациентов с НИРЗ, в большом количестве продуцируют 15-гидрокситетраноевую кислоту и эотоксин С4, обладающие сильным провоспалительным действием [209]. В понимании механизмов развития воспалительного процесса большое значение имеет способность эозинофилов экспрессировать различные молекулы адгезии, в том числе ICAM-1, наличие рецепторов для компонентов комплемента, липидных медиаторов, цитокинов и вирусов [27, 103, 140, 170].

В отдельных исследованиях показано, что в тканях полипов носа при НИРЗ повышен уровень экспрессии молекул адгезии ICAM-1 на сосудистом эндотелии и эпителиальных клеток, значительно угнетен IL5-зависимый эозинофильный апоптоз, что объясняет стойкий характер гиперэозинофилии при данном заболевании [128, 166, 188].

На молекулярном уровне в развитии хронического полипозного риносинусита ведущую роль играет Th2-иммунный ответ, тогда как при хроническом риносинусите без полипов – Th-1 иммунной ответ. P. Tomassen с соавт. [230] провели анализ воспалительных маркеров у 226 пациентов с хроническим риносинуситом и выделили 10 «воспалительных эндотипов» заболевания. По материалам Европейского конгресса биологов по хроническому полипозному риносинуситу с или без астмы [140], у большинства пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и у более половины пациентов с астмой выявляется Th-2 тип воспалительного ответа. По данным ряда авторов IgE при полипозе носа не являлся аллерген-специфическим и коррелирует с IL-5 и растворимой молекулой CD23 [27, 205, 230].

Изучению иммунопатогенеза НИРЗ посвящено много исследований [27, 135, 184, 199]. В ряде работ показаны появление в крови с «астматической триадой» лимфоцитов с аномальным фенотипом, повышение содержания CD56+ - лимфоцитов, абсолютного количества CD8+- клеток и активности

цитотоксических Т-лимфоцитов, повышение уровня β 2-микроглобулина в крови, селективная гиперпродукция иммуноглобулинов класса М [42,81]. Подобные изменения в иммунной системе установлены также и при хронических вирусных заболеваниях [126].

В работе Н.А. Канчуриной с соавт. [42] продемонстрировано угнетение фагоцитоза, снижение количества Т-лимфоцитов, CD4⁺-и CD8⁺-лимфоцитов в стадии ремиссии аспирина-индуцированной патологии. Другие авторы указывают на повышенное содержание в крови пациентов с аналогичной патологией CD4⁺-клеток и CD25⁺-лимфоцитов [185]. Известно, что дифференцировка CD4⁺25⁺-лимфоцитов происходит в тимусе. Зрелые клетки поступают в лимфоидные органы и при определенных условиях мигрируют в очаги воспаления. Для этой субпопуляции клеток характерная экспрессия CD4, CD5, CD25 CD122, CD134, CD45RO, CD62 L, GITR, CTLA-4, TLF4, IL-10, TGF- betta [193, 229]. Супрессорное действие регуляторных клеток связано с наличием у них транскрипционного фактора скурфина, являющегося продуктом гена FoxP3 [167]. Снижение количества CD4⁺25⁺-лимфоцитов выявлено при аутоиммунных, вирусных, аллергических заболеваниях, а повышение их содержания – при онкопатологии [13, 78, 204].

В последние годы внимание исследователей обращено на роль врожденных лимфоидных клеток (ILC) в развитии заболеваний, в том числе ILC2 при бронхиальной астме [109]. Эти исследования позволяют понять патогенез хронического воспаления при НИРЗ, ассоциированном с поражением эпителия дыхательных путей под действием вирусов, в частности ВЭБ. Известно, что ILC2 продуцируют IL5 и IL13 после стимуляции IL33 и тимическим стромальным лимфопоэтином (TSLP). IL33 синтезируется в условиях разрушения клеток эпителия бронхов при воздействии микробов, аллергенов и высвобождения ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs). IL33 и TSLP активируют NKT-лимфоциты. Установлено, что ILC2 продуцируют Th2-цитокины, стимулируют синтез IgE и развитие эозинофильного воспаления. В ряде работ показано, что ILC2 могут продуцировать IL4 под действием LTD4 и

PgD4, высвобождающихся из разрушенных тучных клеток. ILC3 стимулируются бактериями, синтезируют IL17 и участвуют в развитии нейтрофильного воспаления. В иммунный ответ на вирусы и аллергены вовлечены также плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDCs), продуцирующие большое количество интерферонов. Эозинофильная астма в настоящее время рассматривается как фенотип тяжелой астмы, одним из вариантов ее является НПВП-индуцированная астма [122, 176, 197, 205]. Дальнейшее изучение роли врожденных лимфоидных клеток при вирус-ассоциированных заболеваниях дыхательных путей представляется актуальным.

Принимая во внимание тот факт, что эозинофил может быть мишенью для вируса Эпштейна-Барр, представляется важным исследование особенностей эозинофильного воспаления на фоне хронической ВЭБ-инфекции.

1.5 Роль инфекционных факторов в развитии НПВП-индуцированной патологии

С позиций вирусной концепции НИРЗ рассматривается как проявление хронической вирусной инфекции [81, 223]. Некоторыми пульмонологами замечено, что НИРЗ начинается обычно после острых респираторных вирусных инфекций [224]. А. Szczeklik [223] высказал предположение, что в ответ на вирус, через некоторое время после первичного контакта, образуются специфические цитотоксические лимфоциты, активность которых в физиологических условиях угнетается PgE2, продуцируемым альвеолярными макрофагами. При исходном дефиците PgE у больных НИРЗ прием НПВП резко угнетает их продукцию, следствием чего является активация цитотоксических лимфоцитов с последующим цитотоксическим иммунным ответом по отношению к вирус-инфицированным клеткам дыхательных путей. Автор гипотезы полагает, что следствием индуцированной цитотоксической реакции является разрушение клеток, высвобождение свободных радикалов, лизосомальных ферментов и медиаторов, которые обуславливают развитие приступа удушья. По мнению А.

Szczeklik [224] вирус может: 1) модифицировать сигнал для молекулы циклооксигеназы с последующей гиперпродукцией лейкотриенов, 2) вызывать иммунологический ответ посредством цитотоксических лимфоцитов и эозинофилов, 3) индуцировать развитие аутоиммунного воспаления, о чем свидетельствует появление в крови больных с НИРЗ антител к ДНК и тканевым антигенам. Однако, до настоящего времени было неясно, какой вирус обладает такой активностью.

В 1999 году на международной конференции по аспири-индуцированной патологии японские пульмонологи доложили, что при использовании зовиракса для лечения герпеса у больных с астмой отмечается улучшение состояния больных с регрессией как бронхиальных, так и назальных симптомов, снижение уровня LTB₄ в моче. Дальнейшие исследования показали снижение порога чувствительности к аспирину при НИРЗ на фоне хронической герпетической инфекции [223, 224, 225]. У 65% пациентов с НИРЗ выявлено значительное увеличение (более чем в четыре раза) титра антител класса IgG к цитомегаловирусу, из них у 40% обнаруживались антитела к предраннему белку вируса [81]. В ряде исследований было показано, что при определенных условиях вирусы семейства герпеса, способны оказывать выраженное патогенное действие на дыхательные пути [111]. Установлено, что при проникновении вируса через верхние дыхательные пути усиливается экспрессия ICAM-1 рецепторов на поверхности эпителия и продукция этими клетками хемокинов (RANTES, MIP-1alpha) [80, 152]. Большая часть респираторных вирусов индуцирует воспаление через активацию фактора транскрипции NF-kB, однако, так как при НПВП-индуцированной патологии имеется угнетение NF-kB, характер воспаления у таких больных может меняться [130].

Изучение роли инфекционных факторов в развитии НПВП-индуцированной патологии продолжает привлекать внимание исследователей во всем мире. Y.J. Suh с соавт. [218] было выявлено значительное повышение продукции специфического иммуноглобулина E к стафилококковому энтеротоксину A и B в полипах носа при НИРЗ и взаимосвязь данного параметра с маркерами

эозинофильного воспаления (ЕСР, И-5). Предполагают, что стафилококковый суперантиген может вызывать развитие эозинофильного воспаления в тканях дыхательных путей, участвовать в формировании полипов и индуцировать обострение у пациентов с НИРЗ. Обнаружено, что респираторные вирусы обладают способностью индуцировать развитие эозинофильного воспаления посредством повышения продукции IFN- γ и фибриногена [223, 227].

В некоторых работах показано, что герпесвирусы могут индуцировать развитие или провоцировать обострения БА как напрямую, через инфекцию дыхательных путей, так косвенно, путем включения иммунологических и нейрогенных механизмов воспаления [27, 220, 225, 227]. Представляют интерес данные о повышенной экспрессии молекул адгезии VCAM-1 на эндотелии сосудов и локальной гиперпродукции CSF-GM, И-3, И-5 у пациентов с аспирином-индуцированным полипозом носа и респираторной герпетической инфекцией. [223, 227]. При вирусных заболеваниях эозинофилия крови и повышение уровня IgE вызывает активацию цитотоксических клеток и тромбоцитов [1, 52, 146, 217].

Для понимания патогенеза НИРЗ важны результаты экспериментального исследования роли ВЭБ в метаболизме арахидоновой кислоты, опубликованного J. Gosselin, P. Vorgeat [145]. По данным авторов, преинкубация моноклеаров с ВЭБ сопровождалась быстрым (в течение 15 минут) усилением продукции лейкотриенов В и С. Причем, активирующий эффект отменялся добавлением антител к gp350, который отвечал за взаимодействие ВЭБ с клетками.

Рядом автором [28, 103] указано на высокую частоту выявления признаков инфицирования *Pneumococcus* – 61%, *H. Influenza* – 33%, *St. Aureus* – 26,6%, *Candida* – 26%, *Neisseria* – 40%, цитомегаловирусом, хламидиями при НИРЗ.

Изучение роли Эпштейн-Барр вируса в патогенезе хронических респираторных заболеваний, ассоциированных с непереносимостью НПВП не проводилась. Вместе с тем, учитывая данные об участии вируса в развитии воспаления дыхательных путей, а также потенциальных возможностях его в нарушении метаболизма арахидоновой кислоты и активации эозинофилов, подобные исследования представляются актуальными.

Теоретическими предпосылками для изучения роли Эпштейна-Барр-вирусной инфекции в развитии НПВП-ассоциированной патологии были следующие: 1) ведущей этиологической концепцией НПВП-ассоциированной патологии является вирусная, до сих пор неясно какой вирус играет основную роль в развитии заболевания; 2) вирус Эпштейна-Барр проникает в организм через верхние дыхательные пути и в течение длительного времени может находиться в различных клетках, вызывая развитие хронического воспалительного процесса и дисбаланса в иммунной системе; 3) определенные штаммы вируса Эпштейна-Барр могут нарушать метаболизм арахидоновой кислоты и вызывать развитие хронического эозинофильного воспаления и непереносимость НПВС.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов

Научная работа выполнялась на базе специализированного медицинского центра «Лечебно-диагностический центр Иммунологии и Аллергологии» (г. Самара) с 2012 по 2020 гг. Клинико-лабораторное обследование пациентов осуществлялось при их информированном согласии.

Объектом исследования были 230 взрослых пациентов мужского и женского пола от 18 до 70 лет, которые обратились с целью проведения обследования и получения консультативной помощи (медиана возраста обследуемых – 52 года, женщины составляли 57%, мужчины – 43%). В общей выборке были выделены две группы сравнения: Группа 1 включала 100 пациентов, имеющих признаки гиперчувствительности к НПВП, Группа 2 (контрольная) включала 100 обследуемых с сопоставимыми диагнозами без клинико-лабораторных признаков непереносимости НПВП. Среди обследованных Группы 1 женщины составляли 68%, мужчины – 32%, медиана возраста обследуемых – 54 года, среди пациентов группы 2 женщин было 58%, мужчин – 42%, медиана возраста обследованных – 49 лет. Группу 3 составили 20 женщин (66,7%) в возрасте от 38 до 56 лет и 10 (33,3%) мужчин в возрасте от 43 до 64 лет с НПВП-индуцированными полипами носа, находившихся в отделении оториноларингологии МСЧ 1 г. Самара с целью проведения полипэктомии. Дополнительно, методом случайной выборки, были выделены дополнительные подгруппы пациентов для сравнительной оценки изучаемых параметров с учетом фенотипических вариантов заболеваний.

Критерии включения в исследование: письменное информированное согласие пациентов на проведение исследований, возраст 18-70 лет; отсутствие указания на прием системных иммуномодуляторов и противовирусных препаратов за 3 месяца до исследования и проведение химиотерапии и лучевой

терапия в течение 6 месяцев до исследования. Критерием включения пациентов в Группу 1 было наличие признаков непереносимости НПВП (по данным анамнеза или/и положительному результату теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) с НПВП. Критерия исключения из групп исследования: отказ от участия в исследовании; наличие лабораторных признаков ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, острых инфекционных заболеваний, первичных иммунодефицитов, психических и онкологических заболеваний. Критерием исключения из Группы 2 было наличие непереносимости НПВП.

Пациенты обращались за медицинской помощью к специалистам различного профиля (аллерголог-иммунолог, пульмонолог, гастроэнтеролог, гематолог, терапевт, ревматолог, эндокринолог). На первом этапе проводилось клиническое обследование пациентов, оценивался анамнез и данные амбулаторных карт. При опросе использовалась специально разработанная «Анкета». При сборе анамнеза выяснялось наличие или отсутствие признаков непереносимости лекарственных препаратов. Изучалась медицинская документация амбулаторного больного (форма 025/у-04). Наряду с данными анамнеза для выявления лекарственной непереносимости использовались имеющие в медицинских документах результаты проведения провокационных тестов, определения специфических IgE против препаратов группы НПВП и антител класса IgG и IgA к CagA *H. Pylori*. При внешнем осмотре оценивалось состояние кожных покровов и слизистых, состояние языка (цвет, влажность, налет), наличие патологических изменений языка, миндалин, лимфатических узлов. Проводилось клиническое исследование состояния внутренних органов. Анализировались данные УЗИ, рентгенологического обследования больных.

На клиническом этапе обследования оценка состояния иммунной системы проводилась по частоте возникновения и/или рецидивирования инфекционно-воспалительных процессов, наличию очагов хронического воспаления в органах, изменениям в органах иммунной системы (лимфатических узлах, селезенке, тимусе). Особое внимание уделялось анализу признаков хронической ИВЭБ: боли, жжению, першению в горле, общей слабости, быстрой утомляемости,

депрессии, раздражительности, нарушению сна, головной боли, повышению температуры тела, боли в мышцах, суставах, увеличению лимфатических узлов, гиперемии зева, увеличению миндалин, селезенки и печени.

На втором этапе больным осуществлялось лабораторное обследование: общий анализ крови, оценка фенотипа лимфоцитов по CD-маркерам (CD3+, CD4+, CD4+25+, CD3+8+, CD19+, CD19+5+, CD56+16+3-, CD56+16+3+), определение антител класса IgG и IgM к белкам ВЭБ (VCAgp125, p22, p19, EBNA-1, EA-D). Для фенотипирования лимфоцитов и оценки клеточного состава лейкоцитов крови использовалась венозная кровь, забранная утром натощак в специальные вакуумные пробирки с антикоагулянтом (гепарин 20ЕД/мл). У 30 исследуемых Группы 1 и 30 - Группы 2 проводилось ПЦР-исследование слюны на выявление ДНК ВЭБ. Для ПЦР-диагностики ВЭБ-инфекции слюна собиралась в стерильные контейнеры и в течение 2 часов отправлялась в ПЦР-лабораторию. У 30 больных с полипозом носа, ассоциированным с непереносимостью НПВП, проводился иммуногистохимический анализ белков ВЭБ в полипах носа, удаленных в процессе полипэктомии, после их фиксации в растворе формальдегида и специальной подготовки к анализу.

2.2 Методы исследования

В условиях собственной лаборатории «Лечебно-диагностического центра Иммунологии и Аллергологии» пациентам проводились диагностические исследования с использованием общепринятых сертифицированных лабораторных технологий: оценка лейкоцитарной формулы, анализ фенотипа лимфоцитов, определение уровня вирусспецифических антител методом иммуноблота, иммуногистохимическое исследование белков ВЭБ в клетках полипов носа. В лаборатории МСЧС № 2 г. Самара проводилось определение ДНК ВЭБ в слюне методом ПЦР.

Оценка фенотипа лимфоцитов

Оценка фенотипа популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови осуществлялась методом лазерной проточной непрямой цитофлюориметрии (проточный цитометр «FACSCan» фирмы Becton Dickenson, США, наборы реагентов для проточной цитометрии фирм Becton Dickenson, США) с использованием двухцветных моноклональных антител к различным поверхностным антигенам и окрашивания антиглобулиновыми антимишными антителами, мечеными флюорохромами FITC и PE. Клетки исследовались в цельной крови с последующим лизисом эритроцитов. На поверхности лимфоцитов выявлялись следующие дифференцировочные антигены (CD):

CD3 – молекулярный комплекс, являющийся маркером Т-лимфоцитов,

CD4 – дифференцировочный антиген Т-хелперов, выполняющий роль рецептора для антигенов HLAII класса,

CD8 – поверхностная молекула большинства цитотоксических Т-лимфоцитов, участвующая в распознавании молекул HLA I класса,

CD19 – ключевая молекула трансдукции сигналов, регулирующих активацию и дифференцировку В-лимфоцитов, в сочетании с экспрессией CD5+ является маркером В1-лимфоцитов,

CD16 – мембранный низкоаффинный рецептор для IgG, экспрессированный на большинстве NK-клеток, макрофагов, гранулоцитов,

CD56 – поверхностная молекула адгезии нервных клеток, являющаяся маркером NK-клеток,

CD5+ – антиген экспрессируется на Т- и части В-лимфоцитах (В1-клетки),

CD25+ – антиген экспрессируется на Т-лимфоцитах, является рецептором к IL2, в сочетании с CD4+ представлен на поверхности лимфоцитов, выполняющих регулируемую функцию.

Фенотипические параметры клеток обрабатывались с помощью компьютерной программы BDSimulset. Находили относительное и абсолютное количество клеток, экспрессирующих определенные маркеры.

Отдельные разновидности лейкоцитов крови анализировались кондуктометрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе («Гемалайт 1270», фирмы ДИКСИОН, Россия).

Серологические методы исследования

С целью определения антител разных классов к белкам ВЭБ в сыворотке крови пациентов использовался референтный высокочувствительный и высокоспецифичный метод иммуноблот, позволяющий точно определить форму и стадию хронической ИВЭБ без применения дополнительных исследований, в том числе определения авидности антикапсидных антител и ПЦР-диагностики. При проведении иммуноблота использована тест-система «Anti-EBV-Profile 2 EUROLINE (IgG, IgM)» фирмы «EUROIMMUN» (Германия) для выявления в сыворотке крови специфических антител IgG и IgM к пяти антигенам ВЭБ с различной молекулярной массой: VCA gp125, VCA p19, EBNA-1, p22, EA-D. Результаты иммуноблота обрабатывались при помощи специальной компьютерной программы «EuroLineScan». Получали графическое изображение антительного профиля к белкам ВЭБ и полуколичественные значения специфических антител. Результат исследования «-» оценивался как отсутствие антител; «+» - низкий уровень (незначительное увеличение), «++» - средний уровень (умеренное повышение), «+++» - высокий уровень (значительное увеличение) определяемых антител. Для каждого исследуемого образца вычислялось соотношение IgG антител к VCAgp125/p22. Результат $gp125/p22 > 1$ расценивался как признак реактивации вируса.

Методы оценки экспрессии белков ВЭБ и CD-маркеров лимфоцитов в клетках полипов носа

Оценка экспрессии белков вируса Эпштейна-Барр выполнялась в полипах носа методом иммуногистохимии. Иммуногистохимия – метод идентификации и определения локализации в клетке и тканях структур, имеющих антигенные свойства, основанный на реакции антиген-антитело. В настоящей работе использован иммуноферментный вариант иммуногистохимии, предполагающий применение следующих реагентов: смесь лиофилизированных мышинных моноклональных антител: CS1, IgG1, CS2, IgG1, CS3, IgG1, CS4, IgG1 к латентному мембранному протеину (LMP) вируса Эпштейна-Барр (NCL-EBV-CS1-4), лиофилизированные мышинные моноклональные антитела IgG2a клон EL8 к NCL-EBI-3, лиофилизированные мышинные моноклональные антитела IgG1 клон PE2 к NCL-EBV-PE2 (Novocastra, LeacaBiosystems, Англия), моноклональные антитела к антигенам CD20, CD13. Объектом исследования были 30 полипов носа. Материал для исследования забирался у пациентов сразу после оперативного вмешательства, фиксировался в 10% формалине на фосфатном буфере pH 6,8 – 7,2 в соотношении 1:20. Получение парафиновых блоков из фиксированного материала (полипы) осуществлялось в автоматическом режиме на вакуумном инфилтративном процессоре «The Tissue – TekVIP» (Германии). На микротоме «MicrotomeachariotLeicaSM 2000R» (Германия) получали срезы толщиной 4 мкм с применением одноразовых микротомных ножей. Срезы переносились на стекла Polysinslides (Германия) – два среза на одно стекло и высушивались. Процесс депарафинизации проводился с использованием ксилола и этанола. Иммуногистохимическое исследование проводилось в лаборатории АО «Лечебно-диагностическом центре Иммунологии и Аллергологии» с использованием моноклональных антител к CD13 (разведение 1:50), CD20 (разведение 1:50), LMP-1 (разведение 1:100), EBI-3 (разведение 1:100), EBV-PE2 (разведении 1:100).

Видео-микроскопическая оценка препаратов осуществлялась на световом видеомикроскопе Micros 300 при суммарном увеличении x720 (окуляры 18, объектив 40) и с использованием масляной иммерсии при увеличении x 1800

(окуляры 18, объектив 100). Признаком специфического окрашивания было появление коричневого окрашивания мембраны и цитоплазмы клеток (в том числе гранулоциты, эпителиальные, моноклеарные клетки). В качестве положительного контроля на присутствие LMP-1 использовались лимфомы, про которые точно известно, что в них присутствует определяемый антиген в достаточном для иммуноцитохимического выявления количестве. В качестве отрицательного контроля на присутствие LMP-1 использовались срезы мышц, про которые точно известно, что в них определяемый антиген отсутствует. Оценка клеток ткани полипа проводилась в два этапа: общая визуальная оценка окрашивания всего среза ткани при малом увеличении (x100) и участков эпителия и клеточного инфильтрата на наличие положительно окрашенных клеток при большом увеличении (x400; x1000). Проводился подсчет 100 клеток, определялся процент положительно-окрашенных клеток, мембрана или цитоплазма которых имеет специфическое окрашивание. При микроскопии препаратов оценивалась гистологическая картина полипов.

Оценка наличия ДНК ВЭБ в организме проводилась с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В каждой из групп были выделены 2 подгруппы по 30 пациентов для ПЦР-исследования ДНК вируса в слюне качественным методом с помощью набора реагентов «ЭБАРПОЛ» в формате Флуоропол-РВ (ООО НПФ «Литех», Россия).

2.3 Методы статистической обработки результатов

Результаты исследований оценивались с помощью общепринятых методов статистического анализа в соответствии с решаемыми задачами, в том числе стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0» (StatSoft Inc.) , «WINPEPI» (Лапач С.Н. и др. 2000, Реброва О.Ю., 2002, Салин В.Н., 2002, Abramson, 2011). Применялись программные модули Describe и Compare. Для определения различий в двух группах использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости

при проверке статистических гипотез был задан 0,05. Использован также метод описательной статистики с определением медианы показателей и интерквартильного размаха с представлением результатов в виде медианы показателя и интерквартильного размаха соответствии с современными требованиями. Используемые статистические подходы позволили выявить достоверные различия между сравниваемыми группами и ряд значимых связей между признаками.

При проведении исследования использованы принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Форма добровольного согласия на проведение клинико-лабораторных исследований утверждена на заседании ЛЭК «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии» 25.01.2018 г. Каждый пациент был информирован о проведении клинических и лабораторных исследований и подписывал добровольное информированное согласие.

Дизайн проведенного исследования отражен на рисунке 1.

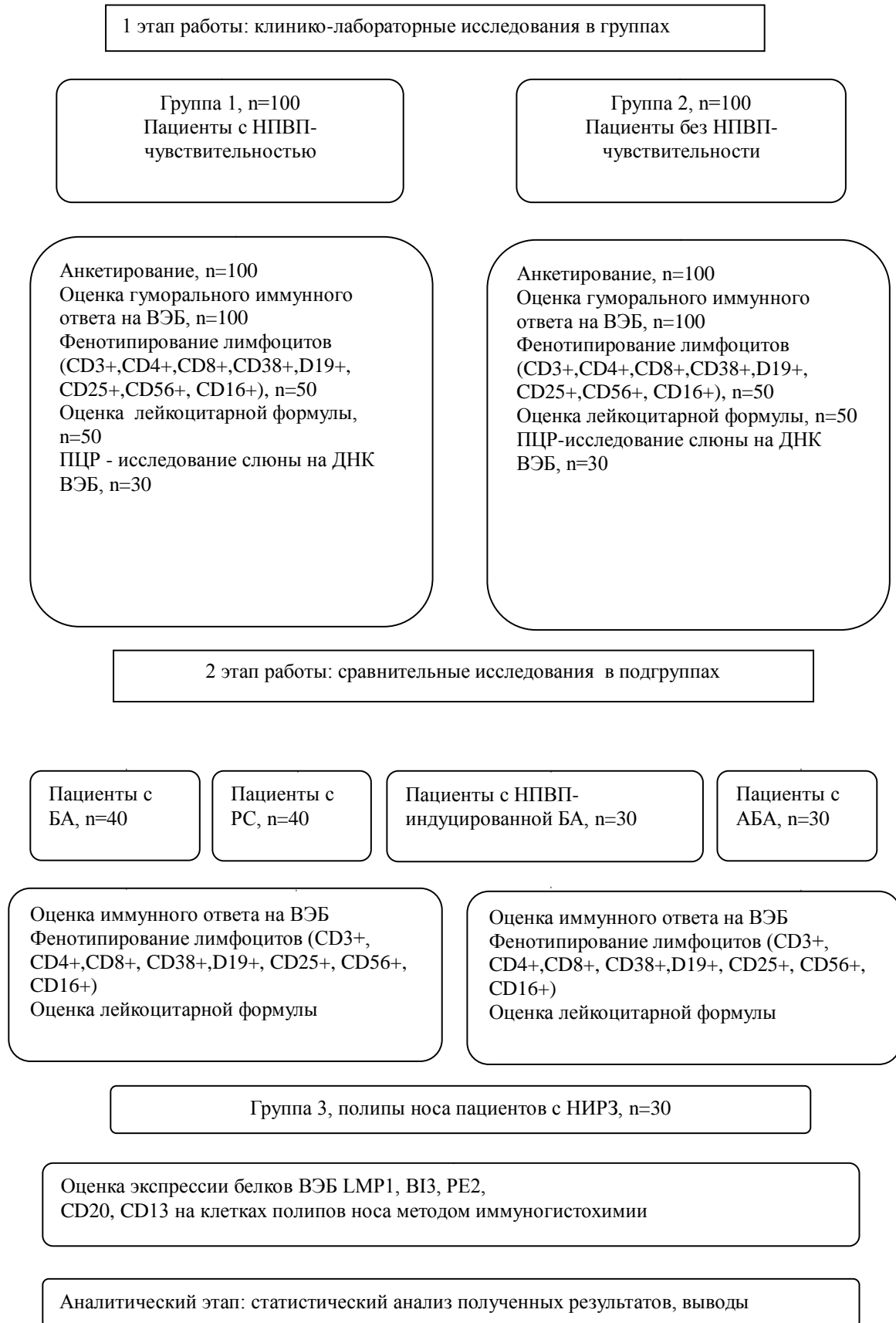


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Для реализации поставленных задач в период 2012- 2020 гг. проведено клиническое обследование 230 взрослых пациентов, отобранных с учетом критериев включения и исключения, из которых было сформированы 3 группы исследования.

Основная клиническая группа (Группа 1) – взрослые пациенты с НПВП-гиперчувствительностью, в которую вошли 100 человек. **Контрольная группа** (Группа 2) - 100 НПВП-толерантных взрослых пациентов с сопоставимыми диагнозами. Все пациенты обращались в «ЛДЦ» за плановой медицинской помощью к врачам амбулаторного профиля. Группа 3 была сформирована с целью исследования полипов носа методом иммуногистохимии из когорты больных, госпитализированных в отделение оториноларингологии МСЧ 1 г. Самара из 30 пациентов с НПВП-индуцированным полипозом носа.

С целью систематизации данных анамнеза, жалоб и результатов клинического обследования было проведено анкетирование пациентов. В анкете признаки были объединены по органному принципу, в частности: симптомокомплекс поражения респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, кожи, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, иммунной системы (в том числе, периферическая лимфаденопатия, поражение лимфоглоточного кольца, данные по аллергическим заболеваниям, частоте рецидивирования острых инфекционно-воспалительных процессов и наличию очагов хронической инфекции), нервной системы, опорно-двигательной системы. В таблице 1 приведена частота выявления основных жалоб пациентов, по которым сравниваемые группы достоверно различались.

Таблица 1 -Частота выявления основных жалоб у пациентов двух сравниваемых групп

Жалобы	Частота жалоб у исследуемых пациентов (в абс. чис. и %)				p
	Группа 1, n=100		Группа 2, n=100		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
Кашель	65	65,0	16	16,0	<0,05
Одышка	57	57,0	12	12,0	<0,05
Приступы удушья	57	57,0	12	12,0	<0,05
Затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, чихание	88	88,0	39	39,0	<0,05
Аносмия, гипосмия	56	56,0	5	5,0	<0,05
Слабость, утомляемость	48	48,0	15	15,0	<0,05
Поражение периферических лимфатических узлов и лимфоглоточного кольца	67	67,0	40	40,0	<0,05
Длительный субфебрилитет	28	28,0	4	4,0	<0,05
Раздражительность, нарушение памяти, депрессия	45	45,0	21	21,0	<0,05
Боль в области желудка, изжога	67	67,0	49	49,0	<0,05
Примечание: Группа 1 - НПВП-чувствительные и Группа 2 - НПВП-толерантные пациенты, p - достоверность различий					

Анализ данных больных группы 1 показал, что при обращении все пациенты жаловались на те или иные проявления патологии дыхательных путей. В частности, 88 исследуемых испытывали затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, чихание. Нарушение обоняния зарегистрировано у 56% пациентов, а у каждого второго пациента наблюдалась аносмия. Длительная нафтизиновая зависимость имела у 7 больных. Большинство больных группы 1

жаловались на приступы удушья, одышку (57%); приступообразный кашель беспокоил 65% больных. У НПВП-чувствительных исследуемых значительно ($p < 0,05$) чаще, чем у пациентов группы 2, было периодическое повышение температуры тела (28% и 14%, соответственно), проявления синдрома хронической усталости (48% и 15%, соответственно) и психоэмоциональные расстройства (45% и 21%, соответственно).

У 67 больных группы 1 определялось увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов и глоточных миндалин. Нередко регистрировались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, при этом больные группы 1 чаще (67%), чем больные Группы 2 (49%) жаловались на периодические боли в области желудка, изжогу ($p < 0,05$).

До 42% пациентов обеих групп жаловались на боль в горле и в мышцах, головную боль, частые инфекционно-воспалительные заболевания. Проявления патологии кожи в виде крапивницы, отека Квинке, хронического дерматита и пиодермии, обнаруживались у 18% исследуемых группы 1 и у 15% - группы 2.

Согласно данным анамнеза, 80% больных группы 1 указывали на затяжной характер различных инфекционно-воспалительных процессов, часто протекающих без повышения температуры. На фоне высокой температуры тела более 50% пациентов (53 чел.) отмечали уменьшение выраженности обструкции дыхательных путей. Вместе с тем, после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) обычно наблюдалось усиление обструктивных проявлений.

При проведении противовирусной терапии, в том числе по поводу обострения герпетических инфекций, состояние пациентов быстро улучшалось. У 70 больных группы 1 (70%) обнаружены клинические признаки вторичного иммунодефицитного состояния, в том числе, частые ОРВИ, очаги хронических инфекционно-воспалительных процессов разной локализации. Только один больной этой группы имел в анамнезе указание на перенесенный инфекционный мононуклеоз. На частые ангины в детстве указывали 5 больных группы 1 и 15—группы 2.

Нозологический спектр, обнаруженной у пациентов группы 1 и группы 2 патологии, указан в таблице 2.

Таблица 2 - Частота встречаемости основных нозологических форм и клинических синдромов у пациентов сравниваемых групп

Нозологические формы (синдромы)	Частота нозологических форм, синдромов у исследуемых пациентов (в абс. чис. и %)				p
	Группа 1, n=100		Группа 2, n=100		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
Риносинусит	100	100,0	41	41,0	<0,05
Полипоз носа	63	63,0	4	4,0	<0,05
Бронхиальная астма	74	74,0	10	10,0	<0,05
Хронический бронхит	17	17,0	5	5,0	<0,05
Хронический фарингит	47	47,0	29	29,0	>0,05
Хронический тонзиллит	23	23,0	33	33,0	>0,05
Хронический гастродуоденит	67	67,0	36	36,0	<0,05
Язвенная болезнь	4	4,0	0	0	>0,05
Грыжа пищевода	4	4,0	0	0	>0,05
Хронический панкреатит	16	16,0	6	6,0	<0,05
Хронический холецистит	18	18,0	7	7,0	<0,05
Синдром избыточного бактериального роста	7	7,0	4	4,0	>0,05
Хронический стоматит	10	10,0	3	3,0	<0,05
Глютеновая энтеропатия	0	0	1	1,0	>0,05
Синдром Жильбера	0	0	1	1,0	>0,05
Полипоз желчного пузыря	1	1,0	4	4,0	>0,05
Вирусный гепатит С	4	4,0	1	1,0	>0,05

Продолжение таблицы 2					
Крапивница	19	19,0	6	6,0	<0,05
Хронический дерматит	7	7,0	14	14,0	<0,05
Ангioneвротические отеки	5	5,0	0	0	<0,05
Пиодермия	0	0	3	3,0	>0,05
Микоз кожи	3	3,0	4	4,0	>0,05
Экзема	1	1,0	3	3,0	>0,05
Витилиго	1	1,0	0	0	>0,05
Васкулит	1	1,0	1	1,0	>0,05
Узловатая эритема	1	1,0	1	1,0	>0,05
Хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса	22	22,0	66	66,0	>0,05
Сахарный диабет 2 тип	6	6,0	3	3,0	>0,05
Заболевания щитовидной железы	10	10,0	6	6,0	>0,05
Ожирение	1	1,0	4	4,0	>0,05
Гипертоническая болезнь	18	18,0	6	6,0	<0,05
Артрозы	6	6,0	4	4,0	>0,05
Синдром хронической усталости	48	48,0	8	8,0	<0,05
Аутоиммунные заболевания	8	8,0	9	9,0	<0,05
Хроническая анемия	1	1,0	4	4,0	>0,05
Примечание: Группа 1-НПВП-чувствительные и Группа 2- НПВП-толерантные пациенты, р- достоверность различий					

Как видно из таблицы 2, установлено статистически значимое различие сравниваемых групп по частоте выявления отдельных видов патологии внутренних органов. Респираторная патология, в том числе- хронический риносинусит (100%), полипоз носа (63%) и бронхиальная астма (74%), были преобладающими нозологическими формами при НПВП-непереносимости. Дебют хронической респираторной патологии при непереносимости НПВП

происходил в среднем в 35 лет. Большинство пациентов указывали на тот факт, что первые проявления ринита появились у них после ОРВИ-подобного инфекционного заболевания. Вскоре после дебюта началось нарушение обоняния. У 63% больных выявлялись полипы носа, из них у 70% проводилась полипэктомия. Отличительной особенностью полипоза при НПВП-непереносимости являлся его рецидивирующий характер и вовлечение в процесс пазух носа. 83 исследуемых группы 1 отмечали, что до появления у них приступов удушья длительное время наблюдался приступообразный надсадный малопродуктивный кашель. Респираторная патология у этих пациентов была хронической и имела круглогодичный характер. Примечательно, что у многих больных (около 70%) на начальных этапах не было клинических проявлений НПВП-непереносимости.

Среди пациентов группы 1 БА была диагностирована в 74% случаев, что более чем в 7 раз превышало аналогичный показатель в группе 2. Медиана продолжительности заболевания составила 15 лет. У 10 исследуемых группы 1 первый приступ удушья появился после приема анальгетиков на фоне болевого синдрома, у 15% – после полипэктомии. Причем, ухудшение состояния у часто возникало в холодное время и летом (период употребления большого количества фруктов и овощей, содержащих природные салицилаты). Более чем в 30% случаев причиной развития астматического статуса были НПВП. НПВП-ассоциированный астматический статус развивался обычно внезапно и протекал тяжело, во всех случаях больные были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Неспецифическая гиперреактивность бронхов у всех НПВП-чувствительных больных проявлялась обструкцией дыхательных путей в ответ на действие холодного воздуха и химических веществ (косметические и строительные запахи). Толерантность к физическим нагрузкам у 60% пациентов была низкой.

Клинико-anamнестические данные свидетельствовали о том, что ряд патологии желудочно-кишечного тракта достоверно чаще выявлялся также у исследуемых с НПВП-гиперчувствительностью. Так, именно в этой группе у 67

больных имелись проявления хронического гастродуоденита в отличии от группы 2, где частота встречаемости данной патологии была более чем в 2 раза меньше. Принимая во внимание тот факт, что *H. Pylori* способен усиливать репликацию ВЭБ в клетках, была проведена оценка инфицированности *H. Pylori* по данным, представленным в амбулаторных картах. Установлен факт обнаружения антител класса IgG к CagA белку *H. Pylori* у 90% больных группы 1. В группе 2 частота выявления антихеликобактерных IgG - антител была достоверно ниже (38% случаев). По частоте встречаемости антител класса А к CagA белку *H. Pylori* достоверных различий в группах не обнаружено, данные антитела обнаруживались в единичных случаях. Гипертоническая болезнь также чаще регистрировалась в группе 1 ($p < 0,05$).

Частой причиной индукции респираторных симптомов у больных группы 1 были употребление пищевых продуктов и лекарственных препаратов. Так, у 87% из них наблюдалась пищевая непереносимость, особенностью которой был дозозависимый характер. 38 пациентов группы 1 имели гиперчувствительность к различным видам алкоголя, в том числе алкогольсодержащим лекарственным препаратам и продуктам. Среди больных с НПВП-непереносимостью, имеющих повышенный уровень IgE без признаков сопутствующих аллергических заболеваний, гиперчувствительность к алкоголю выявлялась в 100% случаев. На втором месте по частоте встречаемости отмечалась непереносимость фруктов и овощей, что представляло для пациентов наиболее сложную психологическую проблему. В группе 2 пищевая непереносимость встречалась редко (6%) и была преимущественно связана с перекрестными аллергическими реакциями на пыльцевые и пищевые аллергены.

Повышенная чувствительность к лекарственным препаратам имела место у всех исследуемых группы 1, в том числе на НПВП в 100% случаев, антибиотикам – в 14% случаев, препаратам других групп – 20% случаев. По данным анамнеза непереносимость лекарственных препаратов отмечалась у 11% больных группы 2, из них: к антибиотикам – в 50%, к препаратам других групп (за исключением НПВП) – в 56% случаев. Особенностью лекарственной непереносимости у

большинства пациентов группы 1 был дозозависимый характер и развитие схожих клинических реакций на препараты разных химических групп. У большинства больных (85%) нестероидные противовоспалительные препараты вызывали приступы удушья, кашель, затрудненное носовое дыхание; реже – появление зудящих высыпаний, отеков. В 2% случаев наблюдались респираторные реакции при приеме производных парааминофенолов (в частности, парацетамола). У 70% пациентов непереносимость НПВП развивалась постепенно, после появления симптомов риносинусита. Большинство пациентов с НПВП-непереносимостью (79 чел.) имели отрицательный семейный анамнез. В 20% случаев выявлялись признаки риносинусита, бронхиальной астмы и НПВП-непереносимости у близких родственников (брат, сестра, отец). Родственники НПВП-чувствительных пациентов часто страдали от приступообразной головной боли и принимали обезболивающие средства. Признаки сопутствующей аллергической патологии обнаружены у 21% пациентов группы 1 и 24% - группы 2 (по данным анамнеза и результатам обследования, имеющихся в медицинских документах пациентов). Для решения задач работы был проведен анализ основных клинических проявлений хронической ИВЭБ в группе 1 и группе 2, результаты которого представлены на рисунке 2.

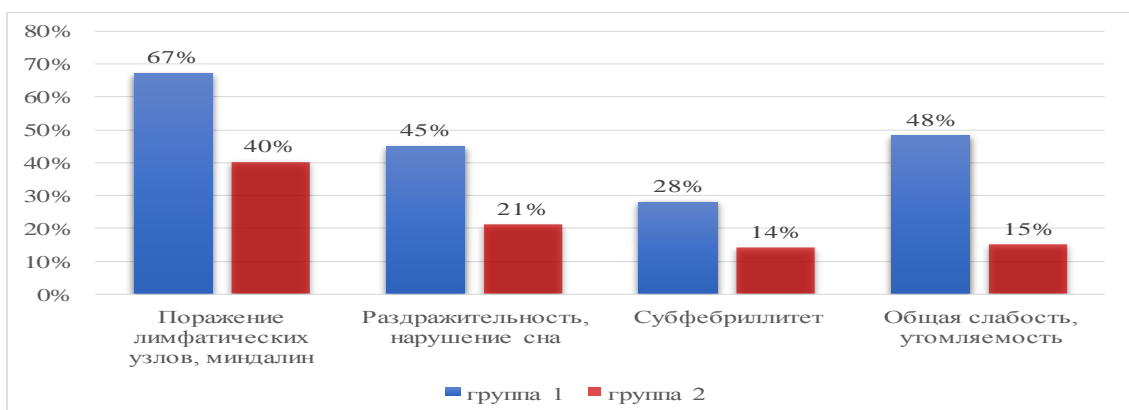


Рисунок 2 - Частота встречаемости основных клинических симптомов хронической ИВЭБ, по которым сравниваемые группы достоверно различались.

У всех пациентов группы 1 и у 48 пациентов (48%) группы 2 выявлялись те, или иные признаки хронической ИВЭБ, в частности: периферическая лимфаденопатия, увеличение глоточных миндалин (67% и 40%, соответственно, $p < 0,05$); боль в горле, мышцах (42% и 38%, соответственно, $p > 0,05$); периодический субфебрилитет (28% и 14%, соответственно, $p < 0,05$), не связанный с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями; раздражительность, нарушение сна (45% и 21%, соответственно, $p < 0,05$); общая слабость, утомляемость (48% и 15%, соответственно, $p < 0,05$). На ежедневный характер перечисленных проявлений в течение 6 месяцев до обращения указывал 41% больных группы 1 и 25% - группы 2. В остальных случаях отмечался периодический характер проявлений хронической ИВЭБ в течение года.

Проведенный анализ выявил значительно большую частоту обнаружения респираторной и желудочно-кишечной патологии, а также клинических признаков ВЭБ инфекции у пациентов с НПВП-непереносимостью.

ГЛАВА 4 СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА КЛЕТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НПВП-ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

4.1 Состояние гуморального иммунного ответа на белки вируса Эпштейна-Барр при НПВП- индуцированных респираторных заболеваниях

В клинической практике нередко возникает необходимость применения лабораторных критериев, которые бы подтверждали роль ВЭБ в развитии определенных синдромов болезни и давали бы возможность врачу определить форму хронической ВЭБ инфекции. С этой целью использованы методы, которые позволяли оценить профиль антител разного класса к белкам вируса.

Исследование антител к белкам ВЭБ методом ИБ проведено у 100 пациентов группы 1 и 100 - группы 2. Результаты исследования представлены на рисунке 3 и в таблице 3.

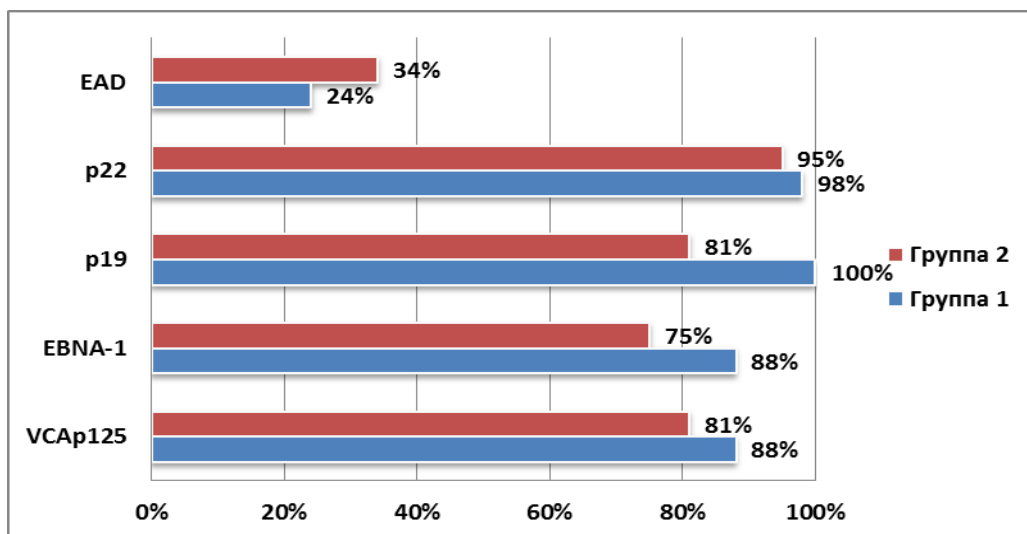


Рисунок 3 - Частота обнаружения антител класса IgG к различным белкам ВЭБ в сравниваемых группах.

Таблица 3 - Частота встречаемости различных вариантов изменения уровня иммуноглобулинов класса IgG к белкам ВЭБ у пациентов группы 1 и группы 2

Уровень антител класса IgG к антигенам ВЭБ	Частота выявления вариантов изменения уровня IgG-антител у исследуемых пациентов (в абс. чис. и %)				p
	Группа 1, n=100		Группа 2, n=100		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
AVCAgp125					
низкий	22	22,0	25	25,0	>0,05
средний	9	9,0	17	17,0	>0,05
высокий	57	57,0	39	39,0	<0,05*
не определяются	12	12,0	19	19,0	>0,05
AVCA19					
низкий	8	8,0	18	18,0	<0,05*
средний	12	12,0	21	21,0	<0,05*
высокий	80	80,0	46	46,0	<0,05*
не определяются	0	0	15	15,0	<0,05*
Ap 22					
низкий	13	13,0	39	39,0	<0,05*
средний	29	29,0	21	21,0	>0,05
высокий	56	56,0	37	37,0	<0,05*
не определяются	2	2,0	3	3,0	>0,05
АЕВNA-1					
низкий	5	5,0	5	5,0	>0,05
средний	21	21,0	24	24,0	>0,05
высокий	62	62,0	46	46,0	>0,05
не определяются	12	12,0	25	25,0	>0,05
АЕА-D					
низкий	17	17,0	24	24,0	>0,05
средний	3	3,0	8	8,0	>0,05
высокий	4	4,0	2	2,0	>0,05
не определяются	76	76,0	66	66,0	>0,05

Примечание: Группа 1 - НПВП-чувствительные и Группа 2 - НПВП-толерантные пациенты, p - достоверность различий, * отмечены достоверные различия в группах (p<0,05)

Согласно полученным данным, у большинства исследуемых обеих групп преимущественно продуцировались антиядерные и антикапсидные вирусспецифические антитела, что ассоциировалось с хронической ИВЭБ. Антитела класса IgG к VCAp125 обнаружены у 88% НПВП-чувствительных и 81% НПВП- толерантных пациентов. В таблице 3 показаны различные варианты отклонений от нормы уровня тестируемых антител. Так, для больных группы 1 был характерен высокий уровень IgG- антител к VCAgp125 (57 чел.) в отличие от группы 2, в которой данный показатель выявлялся значительно реже (39 чел.).

IgG-антитела к вирусному капсидному белку p19 также определялись у большинства больных группы 1 и группы 2 (100 чел. и 81 чел., соответственно). Высокие значения данного показателя достоверно ($p < 0,05$) чаще определялись у исследуемых группы 1 (в группе 1- 80 чел., в группе 2- 46). Для больных с НПВП-непереносимостью была нехарактерной серонегативность по антителам к p19.

Частота выявления антител класса IgG к p22, отражающих давность инфекционного процесса, в сравниваемых группах достоверно не различалась ($p > 0,05$). Однако, высокий уровень этих антител значительно чаще ($p < 0,05$) регистрировался у НПВП-чувствительных больных (группа 1 - 56%, группа 2 - 37% случаев).

Продукция антител класса IgG к основному ядерному антигену ВЭБ-EBNA-1- выявлена у 88% пациентов группы 1 и 75% пациентов группы 2. Причем, чаще отмечался высокий уровень антител в обеих группах, в частности в группе 1- в 62%, в группе 2- в 46% случаев.

Самой редкой находкой при тестировании вирус-специфических антител у обследованных были IgG-антитела к раннему диффузному антигену (EA-D), указывающие на активность инфекции. В группе 1 антитела к EA-D обнаруживались у 24%, в группе 2 – у 34% пациентов. В обеих группах выраженность продукции этих антител была не высокой.

Согласно результатам, представленным на рисунке 4, антитела класса IgM к белкам ВЭБ обнаруживались у исследуемых значительно реже, чем антитела

класса IgG, в частности, в группе 1 у 23%, в группе 2 - у 28%. Преимущественно, это были антитела к EBNA-1, p22 и EA-D белкам.

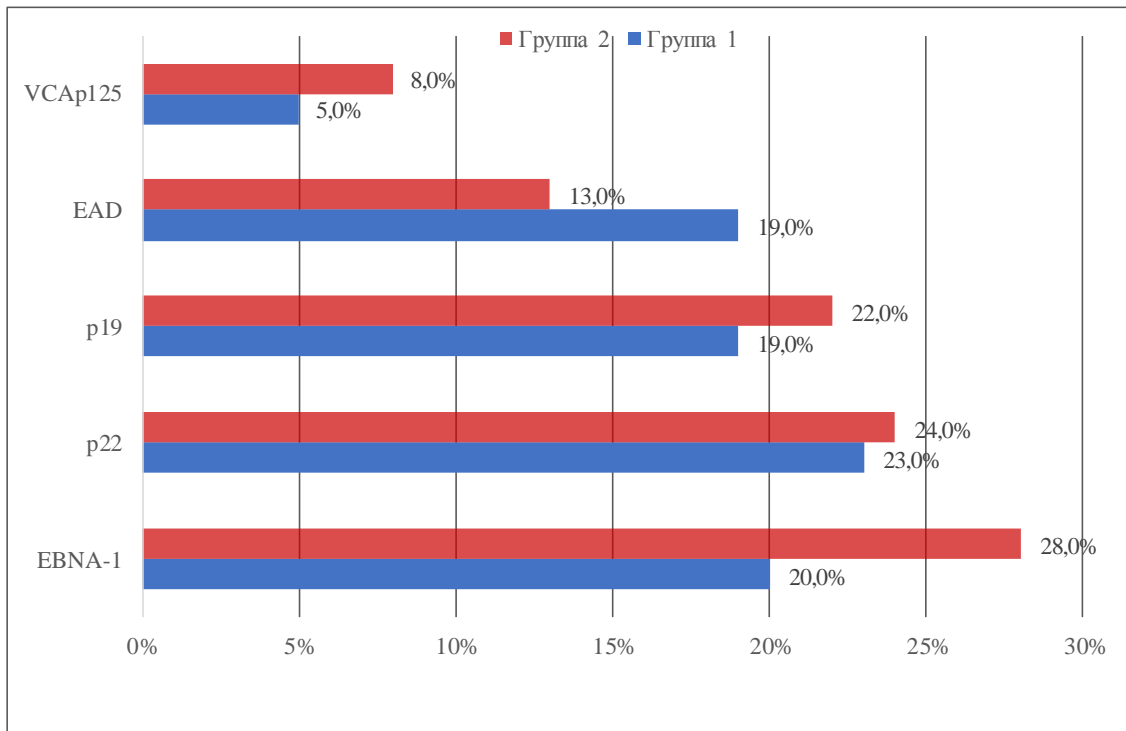


Рисунок 4 - Частота выявления антител класса IgM к белкам ВЭБ в исследуемых группах.

Различия в группах сравнения были недостоверными ($p > 0,05$). Примечательно, что ни у одного из обследованных не зафиксировано высокого уровня IgM-антител к VCAgp125, EBNA-1, EA-D. В среднем и низком количестве чаще обнаруживались антитела класса IgM к EBNA-1 (в группе 1 в 20%, в группе 2 – в 28% случаев), к EA-D (в группе 1 в 19%, в группе 2 – в 13% случаев), к VCAgp125 (в группе 1 в 5%, в группе 2 – в 8% случаев). У большинства больных, серопозитивных по IgM-антителам к ВЭБ, были проявления лимфопролиферативного, респираторного и астеноневротического синдромов, субфебрилитет, характерные для активации вирусного процесса.

У 30 пациентов группы 1 (НПВП-чувствительные) и группы 2 (НПВП-толерантные), отобранных методом случайной выборки, определялась ДНК ВЭБ в слюне. У большинства исследуемых ДНК ВЭБ в слюне не обнаружена. ДНК-позитивными были 29% пациентов группы 1 и 23% пациентов группы 2, причем,

в профилях IgG антител у них преобладали антитела к EA-D, VCAp125. У всех ДНК-позитивных пациентов выявлены IgG -антитела к капсидным и ядерным антигенам вируса, что указывало на активность хронической инфекции.

В соответствии с полученными данными, обследованные пациенты каждой группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от формы ВЭБ-инфекции:

1. пациенты с высокой вероятностью первичной инфекции, у которых определялись антитела класса IgG к антигенам VCAgp125 и/или gp19 и/или EAD и/или IgM к любому антигену вируса, но не обнаруживались антитела к EBNA-1 и p22;

2. пациенты с наиболее вероятной хронической неактивной инфекции, у которых не обнаружено антител к EA-антигену, а также каких-либо антител класса IgM, но выявлены антитела класса IgG к антигенам EBNA-1 и/или p22;

3. пациенты с признаками типичной реактивации инфекции, у которых имелись как маркеры активной инфекции (антитела к EA-антигену или антитела IgM к любым белкам ВЭБ), так и маркеры хронической инфекции (IgG к антигену к EBNA-1 и/или p22).

На рисунке 5 отражена частота встречаемости различных вариантов течения ВЭБ-инфекции в группе 1 и группе 2.

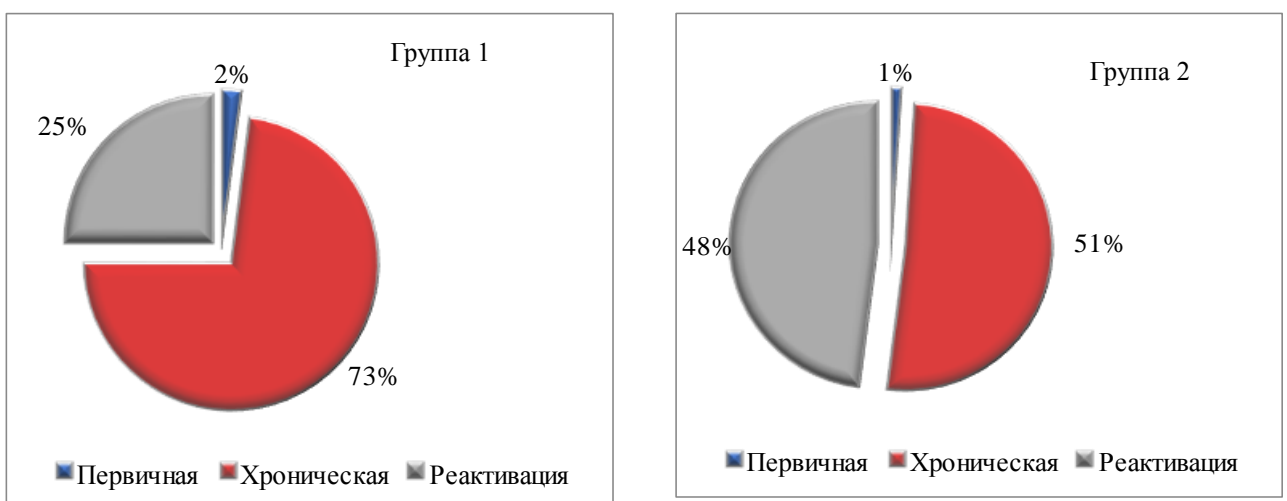


Рисунок 5 - Частота встречаемости различных вариантов течения ВЭБ-инфекции в группе 1 и группе 2.

Согласно результатам проведенного анализа, лабораторные признаки первичной инфекции выявлялись очень редко, в частности, в 2% случаев группы 1 (2 чел.) и 1% (1 чел.) - группы 2 ($p < 0,05$). У большинства пациентов в обеих группах имела место хроническая ВЭБ-инфекция с более частой ($p < 0,05$) типичной реактивацией у исследуемых группы 2 (группа 1 - 25%, группа 2 - 48% случаев). Среди НПВП-чувствительных больных хроническая неактивная инфекция установлена в 73%, НПВП-толерантных- 51% случаев; признаки атипичной реактивации при соотношении AVCA125/Аp22 >1 - в 35% и 22% случаев, соответственно.

Своеобразие противовирусного иммунного ответа при определенной патологии отражает паттерн антител к вирусным белкам (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота выявления различных паттернов IgG у пациентов сравниваемых групп

Паттерн антител	Частота встречаемости различных паттернов IgG-антител у исследуемых пациентов (в абс. чис. и %)				p
	Группа 1, n=100		Группа 2, n=100		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
AVCAgp125-/p19-/EBNA-1- /p22+/EA-D-	0	0	11	11,0	<0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1- /p22+/EA-D-	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1- /p22+/EA-D-	7	7,0	0	0	<0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1- /p22+/EA-D+	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1- 1+/p22-/EA-D+	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1- 1+/p22+/ EA-D-	5	5,0	3	3,0	>0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1- 1+/p22+/ EA-D+	0	0	1	1,0	>0,05

Продолжение таблицы 4					
AVCAgp125+/p19-/EBNA-1+/p22+/ EA-D-	0	0	2	2,0	>0,05
AVCA gp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D-	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125+/p19-/EBNA-1+/p22+/ EA-D-	0	0	2	2,0	>0,05
AVCAgp125+/p19-/EBNA-1+/p22+/ EA-D+	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22-/EA-D-	1	1,0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/ EA-D-	3	3,0	0	0,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/ EA-D+	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22-/EA-D-	0	0	2	2,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22-/ EA-D+	0	0	2	2,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/ EA-D-	65	65,0	43	43,0	<0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/ EA-D+	19	19,0	25	25,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/ EA-D-	0	0	1	1,0	>0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1-/p22+/ EA-D-	0	0	1	1,0	>0,05
Примечание: Группа 1 - НПВП-чувствительные и Группа 2 - НПВП-толерантные пациенты, p – достоверность различий показателей в группах					

Согласно данным анализа, у большинства пациентов с НПВП-непереносимостью (84%) выявлялись два паттерна исследуемых IgG - антител: AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- и AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D+. По частоте встречаемости первого из них сравниваемые группы достоверно различались ($p < 0,05$), а именно: в группе 1 она была значительно выше, чем в группе 2 (65% и 43%, соответственно). Примечательно, что эти

варианты паттернов отличались между собой только по наличию антител к раннему диффузному антигену вируса (в 19% случаев группы 1 и 25% случаев группы 2). В 7% случаях в группе 1 был обнаружен необычный для группы 2 паттерн антител AVCAgp125-/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-. Из 20 установленных в двух группах паттернов антител в группе 1 выявлены только 6, в каждый из них входили антитела к p19. В обеих группах в большинстве профилей входили антитела к VCAgp125. Среди НПВП-чувствительных больных в пяти паттернах наблюдались антитела к белку p22. Вместе с тем, у НПВП-толерантных пациентов в 11% случаев выявлялся необычный профиль антител AVCAgp125-/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D-, указывающий на аномальный гуморальный иммунный ответ. Определение стадии инфекционного процесса в этих случаях представлялась затруднительной и требовала наблюдения пациентов в динамике.

4.2 Результаты фенотипирования лимфоцитов и анализа состава клеток крови у пациентов с НПВП – гиперчувствительностью в сочетании с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр

Иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной лазерной цитофлуориметрии проведено у 50 пациентов основной и контрольной групп. При анализе результатов использованы нормативные показатели лаборатории «ЛДЦ Иммунологии и аллергологии».

Как видно из результатов проведенного анализа (Таблица 5) с использованием критерия Манна-Уитни для независимых выборок, по фенотипу лимфоцитов сравниваемые группы значительно ($p < 0,05$) отличались только по относительному и абсолютному содержанию CD4+-лимфоцитов, экспрессирующих антиген CD25, что указывало на роль этих клеток в патогенезе НПВП-индуцированной патологии на фоне ИВЭБ.

Таблица 5 - Количество фенотипических разновидностей лимфоцитов крови у пациентов (медиана, квартили)

Фенотипические варианты лимфоцитов	Количество лимфоцитов крови у исследуемых пациентов (в % и кл./мкл)		p
	Группа 1, n=50	Группа 2, n=50	
CD3+19-клетки	68[59;76]	72[61;79]	0,902
	1410[1270; 1640]	1560[1380;1790]	0,876
CD3-19+-клетки	13[10;17]	13[10;16]	0,748
	326[289; 439]	337[298;496]	0,720
CD5+19+-клетки	2[1;3]	2[1;3]	0,519
	52[52;74]	65[56;78]	0,634
CD3+4+-клетки	43[38;47]	43[40;48]	0,741
	868[790;1005]	947[850;1180]	0,836
CD4+25+-кл.	4*[2;6]	8[5;10]	0,010**
	79[58;108]	110[87;190]	0,047**
CD8+38+-клетки	6[4;8]	6[4;9]	0,471
	113[75;156]	119[81;345]	0,660
CD8+3+клетки	28[25;32]	25[19;35]	0,216
	447[410;560]	345[290;475]	0,390
CD56+3-клетки	10[6;13]	14[13;15]	0,190
	213[121;332]	317[290;425]	0,214
Примечание: Группа 1 - НПВП-чувствительные и Группа 2 - НПВП-толерантные пациенты, * - достоверность различий показателей в Группе 1 с показателями здоровых лиц, $p < 0,05$, ** - достоверность различий в сравниваемых группах, $p < 0,05$			

Медиана и интерквартильный размах относительного содержания CD4+25+-лимфоцитов в группе 1 составили 4,0[2; 6] %, в группе 2-8[5, 10] %, в

абсолютного количества CD4+25+-лимфоцитов - 79[58;108] кл./мкл и 110 [87;190] кл./мкл, соответственно.

Сравниваемые группы достоверно не различались ($p>0,05$) по относительному и абсолютному количеству Т-лимфоцитов (CD3+-клеток), CD3+4+-клеток, В-лимфоцитов (CD19+-клеток), В-1-лимфоцитов (CD19+5+-клеток), цитотоксических лимфоцитов (CD3+8+-клеток), NK-клеток (CD16+56+-клеток) и NKT-клеток (CD3+56+-клеток). Значения указанных выше показателей не выходили за рамки референсных.

Частотный анализ различных вариантов отклонений изучаемых параметров показал иммунопатогенетическую неоднородность сравниваемых групп (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота выявления отдельных вариантов отклонений от нормы содержания различных фенотипических разновидностей лимфоцитов крови у пациентов сравниваемых групп

Вариант отклонения от нормы относительного содержания клеток	Частота выявления отдельных вариантов отклонений от нормы содержания различных фенотипических разновидностей лимфоцитов крови у пациентов сравниваемых групп (в абс. чис. и %)				p
	Группа 1, n=50		Группа 2, n=50		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
CD3+					
повышено	10	20,0	11	22,0	>0,05
снижено	5	10,0	11	22,0	>0,05
CD3+4+					
повышено	13	26,0	14	28,0	>0,05
снижено	5	10,0	11	22,0	>0,05
CD3-19+					
повышено	10	20,0	14	28,0	>0,05
снижено	11	22,0	16	32,0	>0,05

Продолжение таблицы 6					
CD5+19+					
повышено	17	34,0	16	32,0	>0,05
снижено	1	2	1	2,0	>0,05
CD3+ 8+					
повышено	4	8,0	1	2,0	<0,05*
снижено	32	64,0	33	66,0	>0,05
CD8+38+ повышено	2	4	4	8,0	>0,05
снижено	0	0	0	0,0	-
CD4+25+ повышено	3	6,0	13	26,0	<0,05*
снижено	38	76,0	10	20,0	<0,05*
CD16+56+					
повышено	0	0	0	0	-
снижено	1	2,0	20	40,0	<0,05*
Примечание: Группа 1-НПВП-чувствительные и Группа 2- НПВП-толерантные пациенты, * - достоверность различий показателей в сравниваемых группах, $p < 0,05$.					

Относительное содержание CD4+25+-лимфоцитов было снижено у 76% больных группы 1 и только у 20% - группы 2 ($p < 0,05$). Повышение данного показателя значительно чаще ($p < 0,05$) встречалось у исследуемых группы 2 (в группе 1 - 6% и в группе 2 - 26% случаев, соответственно).

Общее количество зрелых В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ и Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+19- было нормальным у большинства пациентов сравниваемых групп. В 34% случаев в группе 1 и 32% - в группе 2 выявлялось повышение относительного числа CD19+5+-клеток. Различия групп по величине данного показателя были недостоверны ($p > 0,05$).

Относительное количество CD3+4+-клеток у большинства НПВП-чувствительных больных (64%) было нормальным. Снижение относительного количества CD3+8+-лимфоцитов наблюдалось в 64% случаев в группы 1 и 66%

пациентов группы 2. Вместе с тем, достоверные различия групп отмечены по варианту повышения этого показателя. Так, повышение относительного количества CD3+8+-лимфоцитов имело место у 8% НПВП-чувствительных и только у 2% НПВП-толерантных больных ($p < 0,05$).

Относительное содержание НК-клеток с фенотипом CD16+56+ было снижено у 20 исследуемых группы 2 и лишь у 1- группы 1 ($p < 0,05$). Таким образом, подобное изменение данного показателя было нехарактерным для пациентов с НПВП-непереносимостью. Анализ сопутствующей патологии у больных с НК- дефицитом показал, что при значительном снижении количества CD16+56+-клеток чаще выявлялись вялотекущие хронические инфекционно-воспалительные процессы различной локализации и этиологии (вирусной, грибковой, бактериальной), наблюдалось вялотекущее течение воспалительных процессов.

Результаты оценки лейкоцитарной формулы

Наиболее доступным методом диагностики заболеваний для амбулаторной практики является оценка лейкоцитарной формулы крови. Результаты данного исследования показали, что у большинства больных группы 1 общее содержание лейкоцитов (82 чел.); относительное количество сегментоядерных лейкоцитов (54 чел.), палочкоядерных лейкоцитов (100 чел.), моноцитов (64 чел.) находилось в пределах референсного интервала. Вместе с тем, часть показателей в сравниваемых группах достоверно различались (Рисунок 6).

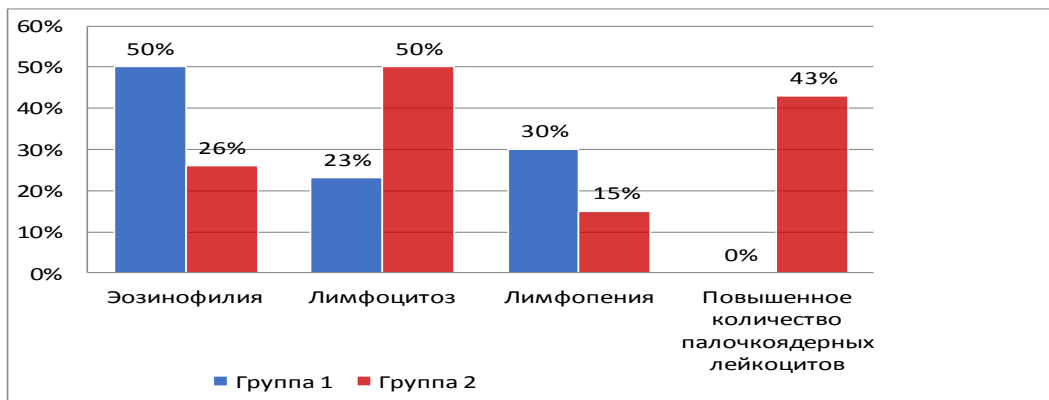


Рисунок 6 - Статистически значимые отклонения от нормы некоторых гематологических показателей при НПВС-непереносимости.

Так, у каждого второго исследуемого с НПВП-непереносимостью и 26 больных группы 2 выявлялась эозинофилия крови (различия сравниваемых групп достоверны, $p < 0,05$). Ретроспективная оценка количества эозинофилов в крови по данным амбулаторной карты пациентов показала, что эозинофилия крови имела место уже на ранних этапах развития патологии, являлась стойкой.

Выраженность эозинофилии крови уменьшалась на фоне приема глюкокортикостероидов (в отдельных случаях до 0), в период обострения – увеличивалась. Медиана относительного количества эозинофилов крови у обследованных пациентов группы 1 была равна 7%, группы 2 – 3%. Эозинофилия крови часто предшествовала обострению заболевания. Снижение относительного содержания лимфоцитов выявлялось у 30% НПВП-чувствительных и 15% НПВП-толерантных пациентов, тогда как повышение данного показателя было характерным для исследуемых группы 2 (50% случаев). Примечательно, что увеличение относительного количества палочкоядерных лейкоцитов не обнаружено ни в одном случае группы 1, тогда как в группе 2 подобное изменение было в 43% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало следующее:

1. гуморальный ответ на ВЭБ при НПВП-индуцированной патологии преимущественно направлен против капсидных белков (VCA gp125, p19) и EBNA-1, что характерно для хронической ИВЭБ;
2. у пациентов с непереносимостью НПВП превалируют один паттерн противовирусных антител: VCAgp125+/VCAp19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- (у 65% пациентов);
3. НПВП-индуцированные заболевания – это форма иммунопатологии с преимущественным нарушением процессов иммунорегуляции, о чем свидетельствует значительное снижение относительного и абсолютного содержания CD4+25+-клеток и повышение количества эозинофилов.

ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И КЛЕТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ И ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

5.1 Результаты анализа профиля вирусспецифических антител и клеток крови при НПВП-индуцированных бронхиальной астме и риносинусите

Бронхиальная астма и риносинусит, ассоциированные с непереносимостью НПВП, являются основными клиническими фенотипами НПВП-гиперчувствительности. НПВП-индуцированный риносинусит на начальном этапе болезни развивается как самостоятельная нозологическая форма, к которой позже у многих пациентов присоединяется бронхиальная астма. Для проведения сравнительного анализа методом случайной выборки в группе 1 были выделены 2 подгруппы: в первую вошли 40 пациентов с НПВП-ассоциированным риносинуситом (медиана возраста – 49,3 лет) без признаков бронхиальной астмы, во вторую – 40 пациентов с НПВП-индуцированной БА (медиана возраста – 54 года). В первой подгруппе преобладали мужчины (55,5%), во второй – женщины (78,9%).

Результаты сравнительного анализа вирусспецифического гуморального иммунного ответа у пациентов с НПВП-индуцированной бронхиальной астмой и риносинуситом представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, проявления гуморального специфического иммунного ответа на различные антигены ВЭБ у большинства пациентов в сравниваемых подгруппах были аналогичными. Типичным для НПВП-индуцированного риносинусита и астмы являлась гиперпродукция антител к белкам gpVCA125 и p19 ВЭБ. Антитела к VCAgp125 в высоком титре обнаружены у всех пациентов с риносинуситом и 62,5% - с астмой. У каждого четвертого исследуемого с астмой этот показатель был низким, что было

нехарактерным для больных с риносинуситом ($p < 0,05$). Высокий уровень антител к р19 отмечался в 75% случаев в обеих сравниваемых подгруппах.

Таблица 7 - Частота выявления различных вариантов изменения уровня IgG к антигенам ВЭБ у пациентов с НПВП-индуцированным РС и БА

Уровень антител класса IgG к антигенам ВЭБ	Частота выявлений различных вариантов изменения уровня IgG к антигенам ВЭБ у пациентов сравниваемых подгрупп (в абс. чис. и %)				p
	Подгруппа 1, n=40		Подгруппа 2, n=40		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
AVCAgp125					
низкий	0	0	10	25,0	<0,05*
средний	0	0	5	12,5	>0,05
высокий	40	100	25	62,5	>0,05
AVCA19					
низкий	10	25,0	4	10,0	>0,05
средний	0	0	6	15,0	>0,05
высокий	30	75,0	30	75,0	>0,05
Ap 22					
низкий	0	0	5	12,5	>0,05
средний	15	37,5	0	0	<0,05*
высокий	25	62,5	35	87,5	>0,05
АЕА-D					
не определяются	25	62,5	30	75,0	>0,05
низкий	10	25,0	5	12,5	>0,05
средний	5	12,5	5	12,5	>0,05
высокий	0	0	0	0	

Продолжение таблицы 7					
EBNA-1					
не определяется	14	35,0	9	22,5	<0,05*
низкий	13	32,5	5	12,5	<0,05*
средний	0	0	5	12,5	<0,05*
высокий	13	32,5	21	52,5	>0,05
Примечание: Подгруппа 1 - НПВП-чувствительные пациенты с РС и Подгруппа 2 - НПВП-чувствительные пациенты с БА, * - достоверность различий показателей в сравниваемых группах, $p < 0,05$					

У всех больных подгруппы 1 и 87,5% - подгруппы 2 уровень выявленных антител к капсидному белку p22 был средним или высоким. В 12,5% случаев бронхиальной астмы содержание антител к p22 было сниженным, причем, в этих случаях уровень антител к VCAgp125 был высоким и соотношение AVCAgp125 к Ap22 было значительно больше 1, что указывало на реактивацию ВЭБ.

У большинства исследуемых с астмой (26 чел.) наблюдался вирус-специфический ответ с продукцией антител к EBNA-1 в высоком и среднем количестве. Однако, при риносинусите частота встречаемости такого ответа была значительно ниже (13 чел.). В 35% случаев в подгруппе 1 и 22,5% - в подгруппе 2 антиядерные антитела не выявлялись, что свидетельствовало о неэффективном иммунном ответе.

Антитела к раннему антигену ВЭБ обнаружены у 37,5% больных с риносинуситом и 25% - с астмой, преимущественно в низком и среднем количестве. Высокое содержание указанного вида антител в подгруппе 1 не зарегистрировано ни в одном случае.

Антитела класса IgM к белкам ВЭБ обнаружены в подгруппе 1 в 25%, в подгруппе 2 - у 32,5% случаев, в том числе к EBNA - 1 (20% и 22,5%, соответственно), к VCAgp125 (25% и 32,5%, соответственно) и к EA-D (20% и 12,5%, соответственно), преимущественно в низком титре. Различия в подгруппах сравнения были недостоверными ($p > 0,05$). Ни у одного из исследуемых не

зафиксировано высокого уровня IgM-антител к VCAgp125, EBNA-1, EA-D. У большинства больных, серопозитивных по IgM-антителам к ВЭБ, были клинические проявления, характерные для активной инфекции.

Результаты оценки профиля ВЭБ-специфических антител класса IgG, по которым сравниваемые группы достоверно различались, отражены в таблице 8.

Приведенные данные показывают, что общая картина вирус-специфического иммунного ответа при НПВП-индуцированном риносинусите и БА аналогичная таковой в общей группе пациентов с НПВП-непереносимостью. Превалирующим в сравниваемых группах был паттерн IgG-антител VCAgp125+/VCAp19+/EBNA-1+/p22+/EA-D-. Указанный профиль антител обнаруживался у 25 больных с риносинуситом и 21 пациента с астмой.

Таблица 8 - Частота выявления паттернов IgG -антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр у пациентов сравниваемых подгрупп

Паттерн антител	Частота выявления паттернов IgG -антител к антигенам ВЭБ у пациентов сравниваемых подгрупп (в абс.чис. и %)				p
	Подгруппа 1, n=40		Подгруппа 2, n=40		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/ EA-D-	5	12,5	6	15,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/ EA-D-	25	62,5	21	52,5	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/ EA-D+	10	25	13	32,5	>0,05

Примечание: Подгруппа 1 - НПВП-чувствительные пациенты с РС и Подгруппа 2 - НПВП-чувствительные пациенты с БА, p - достоверность различий показателей в сравниваемых группах.

Результаты оценки хронической формы ИВЭБ у пациентов сравниваемых групп отражены на рисунке 7. В соответствии с профилями антител хроническая неактивная ИВЭБ выявлялась у 62,5% больных с риносинуситом и 75%- с астмой, реактивация инфекции – у 37,5% и 25% пациентов, соответственно. Первичная ВЭБ-инфекция у пациентов обеих групп не обнаружена.

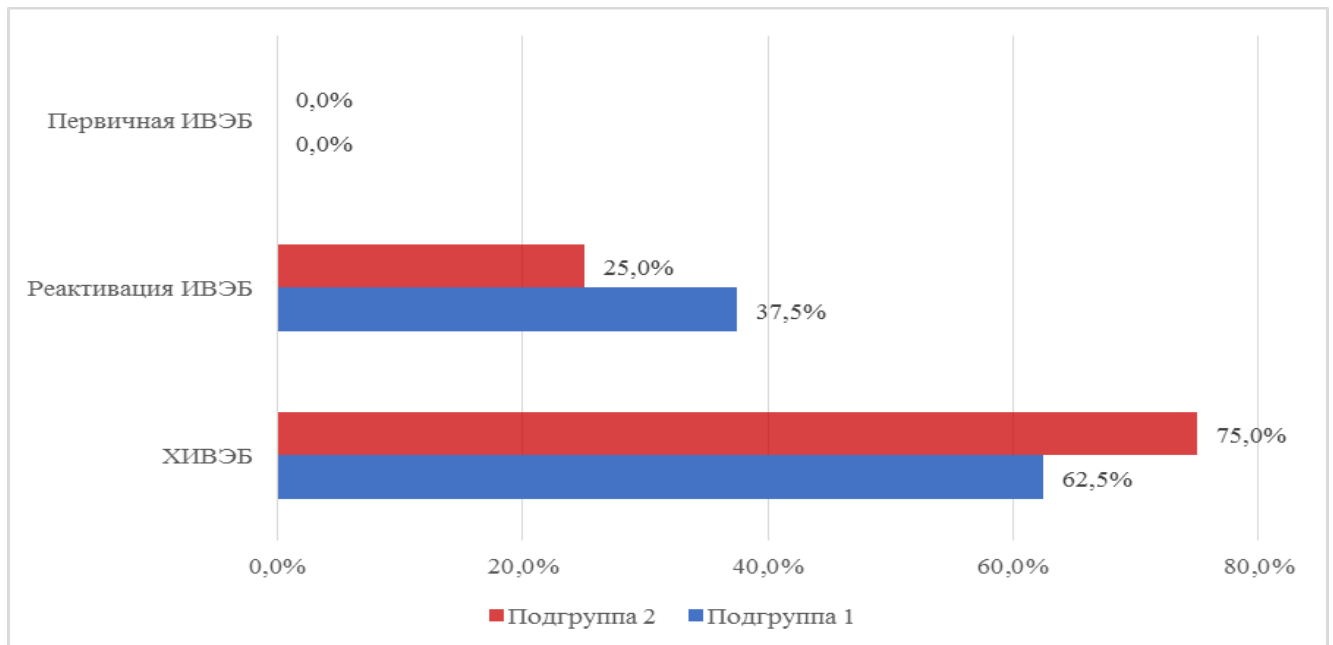


Рисунок 7 - Частота выявления различных вариантов течения Эпштейна-Барр у пациентов сравниваемых подгрупп.

По данным ПЦР-диагностики ДНК ВЭБ выявлялась только у больных с изолированным НПВП-индуцированным риносинуситом. Ни в одном из случаев бронхиальной астмы не было зафиксировано положительных результатов ПЦР-теста.

Оценка клеток крови при НПВП-индуцированном риносинусите и бронхиальной астме

Для понимания иммунопатогенеза изучаемых заболеваний большое значение имело исследование фенотипа лимфоцитов (Таблица 9).

Как видно из результатов проведенного анализа с использованием критерия Манна-Уитни для независимых выборок, по фенотипу лимфоцитов сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Таблица 9 - Содержание фенотипических вариантов лимфоцитов у пациентов с НПВП-индуцированными РС и БА (медиана, квартили)

Фенотипические варианты лимфоцитов	Относительное количество фенотипических вариантов лимфоцитов у пациентов сравниваемых групп (в %)		p
	Подгруппа 1, n=40	Подгруппа 2, n=40	
CD3+19-	69[61;72]	61[59;67]	0,866
CD3-19+	14[14;16]	11[7;15]	0,750
CD5+19+	2[2;3]	2[1;2]	1,000
CD3+4+	41[41;49]	44[39;48]	0,857
CD4+25+	4*[4;5]	4*[3;5]	0,857
CD8+38+	9[7;10]	5[3;7]	0,286
CD8+3+	36[36;39]	26[19;45]	0,286

Примечание: Подгруппа 1 - НПВП-чувствительные пациенты с РС и Подгруппа 2 - НПВП- чувствительные пациенты с БА, * - достоверность отличий показателей от референсных значений

У большинства исследуемых выявлялось характерное для общей группы НПВП-индуцированной патологии достоверно ($p < 0,05$) снижение относительного содержания CD4+25+-клеток.

У всех пациентов с изолированным НПВП-индуцированным риносинуситом наблюдалось нормальное ($5874 \pm 176,2 \times 10$ кл./л) общее количество лейкоцитов, тогда как у 50% больных с бронхиальной астмой данный показатель был повышен (различия в подгруппах достоверны, $p < 0,05$). Относительная эозинофилия крови отмечалась у 72,5% исследуемых с риносинуситом (медиана 8[6;10]%) и 62,5% - с БА (медиана 9[8;12]%). Лимфопения в два раза чаще регистрировалась при НПВП-ассоциированном риносинусите, чем при БА ($n=30$ и $n=15$, соответственно).

Согласно проведенному лабораторному анализу установлено следующее: для НПВП-индуцированных бронхиальной астмы и риносинусита в равной мере характерна повышенная продукция антител класса IgG к gpVCA125, p19; снижение содержания CD4+25+-клеток; эозинофилия крови.

В качестве клинического примера, демонстрирующего иммунный ответ на белки ВЭБ при НИРЗ, можно привести следующее наблюдение.

Больная С., 39 лет обратилась в “Лечебно-диагностический центре иммунологии и аллергологии” в апреле 2020 года. Диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая форма (аспирин-индуцированный вариант), персистирующее течение, контролируемая, ДН1. Хронический эозинофильный полипозный риносинусит, неаллергическая форма (аспирин-индуцированный вариант), персистирующее течение, anosmia. Лекарственная непереносимость, неаллергическая форма. Хроническая герпетическая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, неактивная форма. Хронический тонзиллит. Хронический гастроудоденит. Вторичное иммунодефицитное состояние.

При обращении жаловалась на затрудненное носовое дыхание, отсутствие обоняния. Из анамнеза: в течение 25 лет круглогодично беспокоит затрудненное носовое дыхание, с 2000 года отсутствует обоняние. С 2005 года - периодически возникает приступообразный кашель, около 10 лет назад появились приступы

удушья, сопровождающиеся свистящим дыханием. В апреле 1998 г. на фоне ОРВИ после приема аспирина ночью возник приступ удушья, выраженность которого усилилась при применении теофедрина. Развитие приступов не связано с действием определенного респираторного фактора, течение заболевания круглогодичное. Больная отмечает резкое ухудшение состояния после применения цитрамона, анальгина, аспирина, нурофена, тайледа, преднизолона, препаратов в желтой оболочке, новокаина, спиртовых настоек; потребления малины, яблок, картофеля. С 2011 г. до настоящего времени проводится базисная ингаляционная противовоспалительная терапия (Симбикорт, Релвар Эллипта). В течение первых 5 месяцев болезни больная отмечала периодическое повышение температуры тела до 37,2- 37,4С, слабость, боль в горле, снижение веса на 5 кг. В детстве были частые ангины. С 1999 г. – рецидивирующий полипоз носа, 6 раз проводилась полипэктомия. С 1998г.- аносмия. При аллергологическом обследовании сенсibilизации к аллергенам не обнаружена. Иммунологическое обследование, проведенное в 2010 году, выявило существенные изменения в состоянии клеточного звена иммунной системы (снижение относительного и абсолютного количества CD8+3+- лимфоцитов, CD4+25+- лимфоцитов НК-клеток, гипериммуноглобулинемия, значительное увеличение уровня сывороточного фибронектина), эозинофилия крови (относительное содержание эозинофилов в крови 6-12%). В октябре 2015 г. при определении антител к ВЭБ методом иммуноблот выявлена Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, активное течение (значительное (+++) увеличение уровня антител класса G к VCA125, p19, EBNA-1, умеренное (++) увеличение уровня антител к EA-D и gp22, соотношение VCA125/gp22- 2,4) . Антитела класса M к ВЭБ не выявлены. Обнаружена ДНК ВЭБ в слюне и крови методом ПЦР.

Пациентке был назначен противовирусный препарат интерферона- альфа для парентерального введения в дозе 1-5 млн.ЕД (курсовая доза 36 млн.МЕ). Больная отмечала значительное улучшение состояния на фоне и после проведения лечения : при использовании базисных противовоспалительных средств приступы

удушья не возникали, носовое дыхание восстановилось, рецидивов полипоза не было в течение года.

Через месяц после окончания курса лечения наблюдалось снижение уровня антител класса G к VCA125 и EA-D, повышение содержания антител к gp22, ПЦР-тест на ВЭБ был отрицательный, отмечалось увеличение относительного количества NK- клеток и CD3+8+ -лимфоцитов, нормализация уровней иммуноглобулинов классов A, M, G, снижение содержания фибронектина.

В январе 2020 года пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, без поражения легких. Температура тела повышалась до 37,4С, наблюдалась слабость, выявлялась РНК SARS-Cov-2 методом ПЦР. Осложнений заболевания не было.

При обследовании состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы чистые, зев гиперемирован, миндалины, увеличенные в размерах. Отмечено увеличение подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон до 1,5 см. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Артериальное давление 130/90 мм рт.ст., пульс 86 уд./мин., частота дыхания 16 в минуту. В общем анализе крови: повышение содержания эозинофилов крови (10%), остальные показатели в пределах нормы. По данным иммуноблота: уровень антител класса G к VCA125 (++) , p19 (+++), EBNA-1 (++) , gp22 (++) , EA-D (-), соотношение VCA125/gp22- 0,9 . Антитела класса M к ВЭБ не выявлены. ДНК ВЭБ в слюне и крови методом ПЦР не обнаружена.

Приведенный пример демонстрирует типичный для НПВП-индуцированной респираторной патологии ответ иммунной системы на ВЭБ и его динамику на фоне противовирусной терапии.

Таким образом, НПВП-индуцированные бронхиальная астма и риносинусит по основным тестируемым лабораторным показателям не различаются, что указывает на их этиопатогенетическую схожесть и дает возможность рассматривать данные фенотипические варианты как проявления единой НПВП-индуцируемой респираторной патологии.

5.2 Сравнительный анализ состояния иммунной системы при НПВП-индуцированной и атопической бронхиальной астме

Для того, чтобы установить, имеются ли особенности течения ВЭБ инфекции при аллергических заболеваниях, был проведен дополнительный анализ отдельных иммунологических показателей у пациентов с неаллергической НПВП-индуцированной астмой (подгруппа 1, n=30) и атопической астмой (подгруппа 2, n=30). Медиана возраста больных в подгруппе 1 – 54 года, в подгруппе 2 - 46 лет. В первой подгруппе преобладали мужчины (67,2%), во второй - женщины (73,2%). Критерием включения в подгруппу 2 было наличие признаков сенсibilизации немедленного типа к аллергенам по данным аллергологического исследования крови, направленного на выявления специфических IgE антител.

В таблице 10 представлена частота выявления профилей вирусспецифических антител IgG-класса.

Таблица 10 - Частота выявления паттернов IgG-антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр у пациентов с НПВП-индуцированной и атопической бронхиальной астмой (в абс. чис. и %)

Паттерн IgG- антител	Частота выявления паттернов IgG-антител к антигенам ВЭБ				p
	Подгруппа 1, n=30		Подгруппа 2, n=30		
	Абс.	%	Абс.	%	
AVCAgp125-/p19+/EBNA-/p22+/EA-D-	1	3,3	0	0	>0,05
AVCAgp125+/p19-/EBNA-/p22+/EA-D-	0	0	4	13,4	<0,05*
AVCAgp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D-	0	0	4	13,4	<0,05*

Продолжение таблицы 10					
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22-/EA-D-	1	3,3	0	0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-	0	0	4	13,4	<0,05*
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D-	20	66,7	10	33,1	<0,05*
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D+	8	26,7	8	26,7	>0,05
Примечание: Подгруппа 1- НПВП-индуцированная БА, Подгруппа 2- атопическая БА, * - достоверность различий показателей в сравниваемых группах, $p < 0,05$					

Согласно полученным результатам паттерны антител AVCAgp125+/ p19-/EBNA-1+/p22+/EA-D-; AVCAgp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D-; AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-, обнаруженные в 40,2% обследованных в Подгруппе 2, были типичными для атопического варианта бронхиальной астмы и не встречались при аспириин-индуцированной форме болезни ($p < 0,05$). При этом, самый распространенный паттерн IgG-антител AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- в 2 раза чаще регистрировался при неаллергической БА, ассоциированной с НПВП-непереносимостью (Подгруппа 1- 20 чел., Подгруппа 2 – 10 чел.). В 26,8% случаев атопической БА выявлялись профили антител с отрицательными показателями АЕВНА-1 на фоне положительных показателей AVCAgp125, в частности AVCAgp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D- (13,4%) и AVCAgp125+/VCAp19+/EBNA-1-/p22+/EA-D- (13,4%), что указывало на иной характер реагирования иммунной системы на ВЭБ на фоне классического Th2-иммунного ответа.

По данным частотного анализа у пациентов с НПВП-индуцированной астмой в отличие от атопической БА значительно чаще ($p < 0,05$) встречались сильно-положительные результаты детекции антител класса G к антигену VCAp19 ВЭБ (53,6% и 26,8% случаев, соответственно) и положительные

результаты детекции антител класса G к антигену EA-D (26,8% и 13,4% случаев, соответственно).

На рисунке 8 показана частота встречаемости различных вариантов течения ВЭБ-инфекции при НПВП-индуцированной и атопической БА. В обеих подгруппах преобладали случаи хронической неактивной ВЭБ-инфекции. Признаки первичной инфекции не были зарегистрированы ни в одном случае. Хроническая неактивная инфекция выявлялась в Подгруппе 1 у 66,7% исследуемых, в Подгруппе 2 - у 70%; признаки активации инфекции - у 33,3% и 30% исследуемых, соответственно.

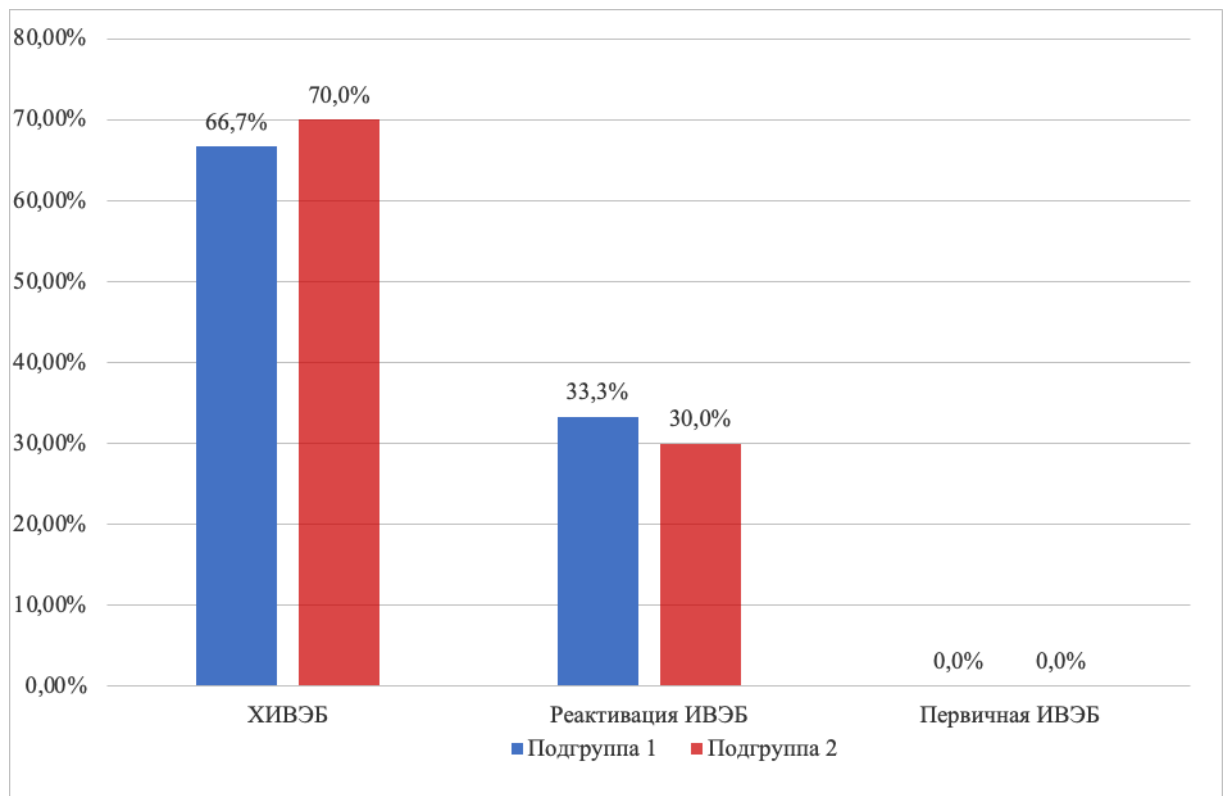


Рисунок 8 - Частота встречаемости различных вариантов течения ВЭБ инфекции у пациентов с атопической и НПВП-индуцированной астмой.

По частоте встречаемости различных вариантов течения ИВЭБ сравниваемые группы достоверно не различались.

Результаты сравнительного анализа фенотипа лимфоцитов крови в подгруппах показаны в таблице 11. Как видно из результатов проведенного

анализа с использованием критерия Манна-Уитни для независимых выборок, сравниваемые подгруппы достоверно ($p < 0,05$) различались только по относительному содержанию CD4+25+-клеток. Указанный параметр был низким у НПВП-чувствительных больных с БА (4[3;5]%) и не отличался от референсных значений при atopической БА (7[5;15]%). Абсолютное количество данных клеток было также существенно сниженным только при НПВП-индуцированной БА (180[40;157] кл./мкл.). По остальным тестируемым лабораторным показателям подгруппы достоверно не различались.

Таблица 11 - Содержание различных фенотипических вариантов лимфоцитов крови у пациентов с НПВП-индуцированной и atopической БА (медиана [квартили])

Фенотипические варианты лимфоцитов	Содержание различных фенотипических вариантов лимфоцитов крови у исследуемых пациентов (в %)		p
	Подгруппа 1, n=30	Подгруппа 2, n=30	
CD3+19-	67 [63;70]	61[59;64]	0,730
CD3-19+	13[11;17]	12[6;19]	0,611
CD5+19+	2[1;4]	2[1;4]	1,000
CD3+4+	43[38;48]	43[31;56]	0,907
CD4+25+	4*[3;5]	7[5;15]	0,015**
CD8+38+	5[3;8]	4[2;6]	0,366
CD8+3+	25[19;35]	29[23;32]	0,611

Примечание: Подгруппа 1 - НПВП-индуцированная БА, Подгруппа 2 - atopическая БА, *- достоверное отклонение показателя от нормального значения, ** - достоверное различие в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Таким образом, аллергический и неаллергический варианты бронхиальной астмы различались между собой по состоянию клеточного звена иммунной системы и реагированию иммунной системы на антигены вируса Эпштейна-Барр. При атопической БА чаще встречались случаи с отрицательными показателями АЕВНА-1 на фоне положительных показателей АVCAgp125, при НПВП-индуцированной БА характерным является паттерн IgG АVCAgp125+/VCAp19+/EBNA-1+/p22+/EA-D-. Изменение фенотипического состава лимфоцитов, проявляющееся снижением относительного и абсолютного количества CD4+25+-лимфоцитов, было типичным для НПВП-индуцированной БА.

5.3 Результаты оценки паттернов противовирусных антител класса IgG у пациентов с НПВП-непереносимостью и хроническим тонзиллитом, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр

Так как хронический тонзиллит является одной из наиболее частых клинических форм проявления ИВЭБ, из общей группы пациентов с непереносимостью НПВП была выделена подгруппа 1 пациентов (30 чел.) с хроническим тонзиллитом (по данным осмотра оториноларинголога). 75,8% данной подгруппы составляли женщины, 24,2% случаев – мужчины, медиана возраста – 53,8 лет. В контрольную подгруппу 2 (30 чел.) вошли обследуемые с НПВП-непереносимостью без хронического тонзиллита.

В таблице 12 приведена частота обнаружения различных серологических профилей ВЭБ-специфических антител у пациентов сравниваемых подгрупп. Представленные в таблице 12 данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий ($p > 0,05$) между сравниваемыми подгруппами по большинству паттернов противовирусных антител. В профиле вирусспецифических антител в обеих группах превалировал характерный для НПВП-индуцированной патологии паттерн IgG-антител: АVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- (подгруппа 1 -73,3%, подгруппа 2 -

56,6% случаев). Частота встречаемости указанного выше профиля у пациентов с тонзиллитом была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе исследуемых без тонзиллита.

Таблица 12 - Частота выявления паттернов IgG-антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр у пациентов с тонзиллитом на фоне НПВП-гиперчувствительности

Паттерн IgG- антител	Частота выявления паттернов IgG-антител у пациентов сравниваемых подгрупп (в абс. чис. и %)				p
	Подгруппа 1, n=30		Подгруппа 2, n=30		
	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-	2	6,7	3	10,0	>0,05
AVCAgp125-/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D-	0	0	3	10,0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-	0	0	1	3,4	>0,05
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D-	22	73,3	17	56,6	<0,05*
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D+	6	20,0	6	20,0	>0,05
Примечание: Подгруппа 1 - НПВП- чувствительные пациенты с тонзиллитом, Подгруппа 2 - НПВП-чувствительные пациенты без тонзиллита, * - отмечено достоверное различие в сравниваемых подгруппах ($p < 0,05$)					

В подгруппе 1 не выявлялись два профиля антител: AVCAgp125-/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- и AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-,

обнаруженные у 13,4% больных без тонзиллита. Антитела к EBNA-1 входили в профиль 93,3% больных подгруппы 1 и 86,7% - подгруппы 2, антитела к VCAgp125 – 93,3% больных подгруппы 1 и 73,3% пациентов подгруппы 2. Примечательно, что во всех выявленных паттернах имели место антитела к p19 и p22, что свидетельствовало о хронической инфекции. Иммуный ответ против EA-D-белка развивался у 20% исследуемых обеих подгрупп.

Антивирусные антитела класса IgM зарегистрированы в 20% случаев обеих подгрупп. Признаки хронической ВЭБ -инфекции имели место у 80% больных подгруппы 1 и 73,3% - подгруппы 2; а ее реактивации – у 20% больных подгруппы 1 и 26,7% - подгруппы 2.

Проведенный анализ показал, что наличие сопутствующего тонзиллита не изменяет общую картину реагирования иммунной системы на ВЭБ у НПВП-чувствительных пациентов с сопутствующей ИВЭБ.

ГЛАВА 6 ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В ПОЛИПАХ У ПАЦИЕНТОВ С НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОЛИПОЗОМ НОСА

Оценка роли ХИВЭБ в развитии НПВП-индуцированного полипоза носа не проводилась, что побудило к проведению настоящего исследования. Исследованы полипы носа, полученные в процессе хирургического лечения (полипотомия) 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин) с НПВП-индуцированной патологией в возрасте от 35 до 60 лет.

Гистологическая картина НПВП-индуцированных полипов носа

В 83,3% случаев гистологическая картина полипов носа была характерной для фиброзно-отечной формы полипоза носа.

На рисунке 9 виден выраженный отек слизистой оболочки носа, десквамация эпителия слизистой, признаки хронического воспаления: инфильтрация гранулоцитами, лимфоцитами, тучными клетками с признаками дегрануляции, плазматическими клетками.

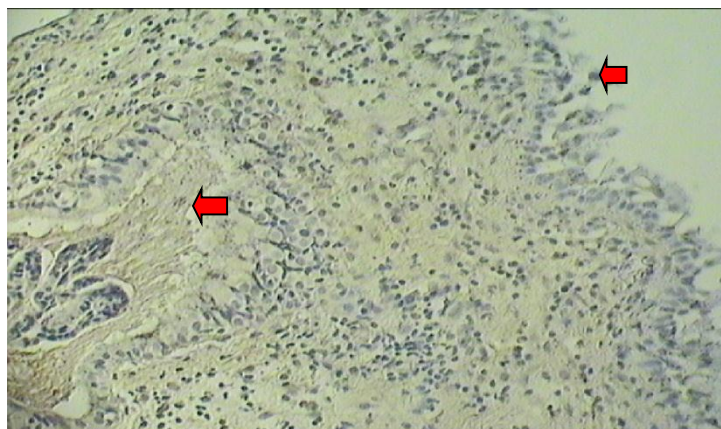


Рисунок 9 - Гистопатология полипа носа (x100).

Покровный эпителий полипов (n=30) имел форму многорядного мерцательного эпителия респираторного типа, часто с увеличением количества бокаловидных клеток.

Гистологическая картина полипов в 16,6% случаев отражала пролиферативную фазу воспаления, которая характеризовалась значительным увеличением количества лимфоцитов и плазматических клеток. В полипе, представленном на рисунке 10, показаны фиброзные изменения стромы, уменьшение клеточности.

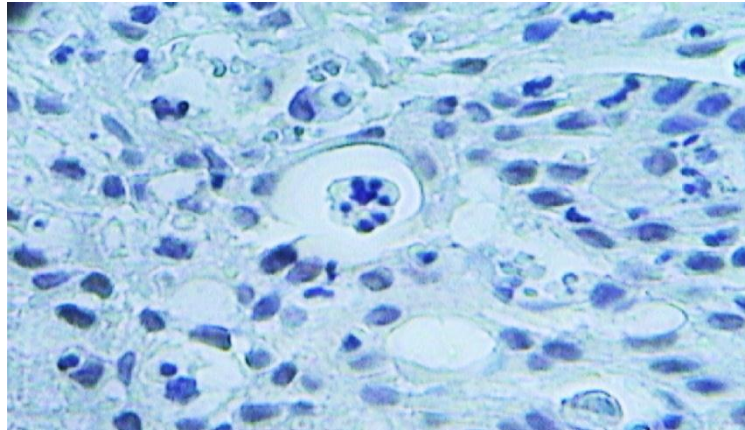


Рисунок 10 - Гистопатология полипа носа (x400).

Иммуноцитохимическая картина НПВП-индуцированных полипов носа

На рисунке 11, 12 показана экспрессия LMP1-белка в клетках полипов носа.

Данный белок выявлен в 76,6% полипов. Как видно на рисунках 11, 12, большинство эпителиальных клеток не экспрессировали LMP1-белок (в 94% случаев). Тогда как в клетках стромы, в том числе, лимфоцитах (в 67% случаев), макрофагах (в 59% случаев), гранулоцитах (в 71% случаев), плазматических (в 59% случаев) и тучных клетках (в 39% случаев) отмечалась наличие иммунохимической метки.

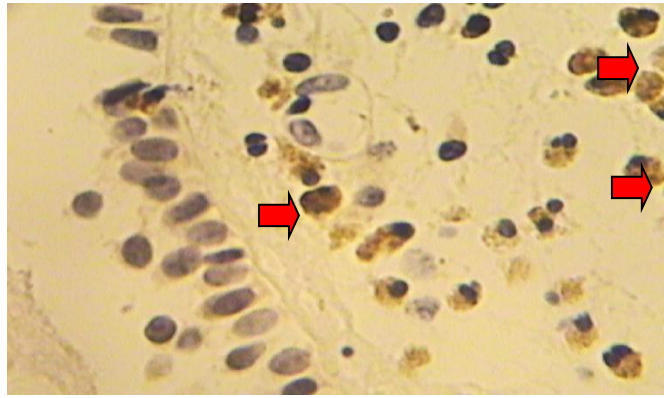


Рисунок 11 - Гистопатология НПВП-индуцированного полипа (LMP-белок).
Гистохимическая метка в клетках стромы полипа (x400).

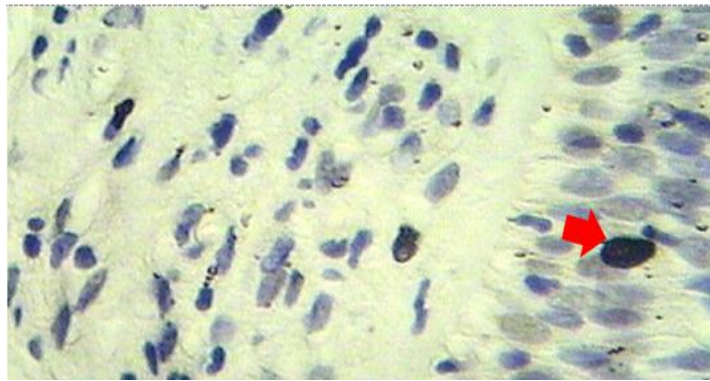


Рисунок 12 - Гистопатология НПВП-ассоциированного полипа (LMP-белок).
Гистохимическая метка в одной клетке эпителия полипа (x400).

На рисунке 13 показаны клетки лимфомы, экспрессирующие LMP-белок (положительный контроль). Наличие гистохимической метки в лимфоцитах лимфомы указывает на качество проведенного иммуногистохимического исследования полипов.

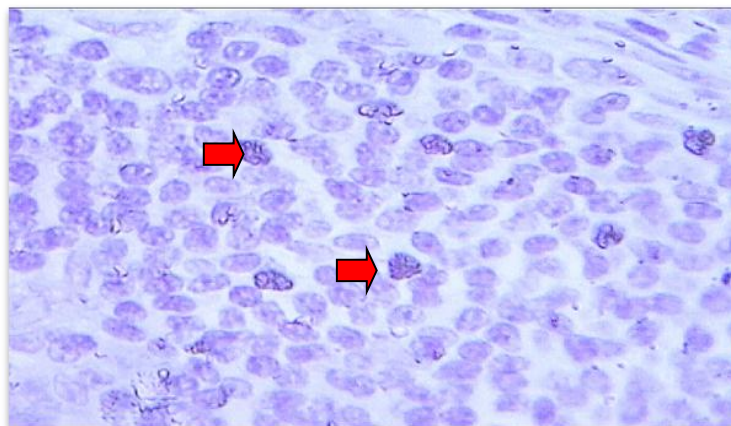


Рисунок 13 - Гистопатология лимфомы. Гистохимическая метка в лимфоцитах (положительный контроль) (x400).

На рисунке 14 представлен цитологический препарат мышечной ткани, который использован в качестве отрицательного контроля иммуногистохимического исследования. Отсутствие гистохимической метки в клетках свидетельствует о качестве исследования.

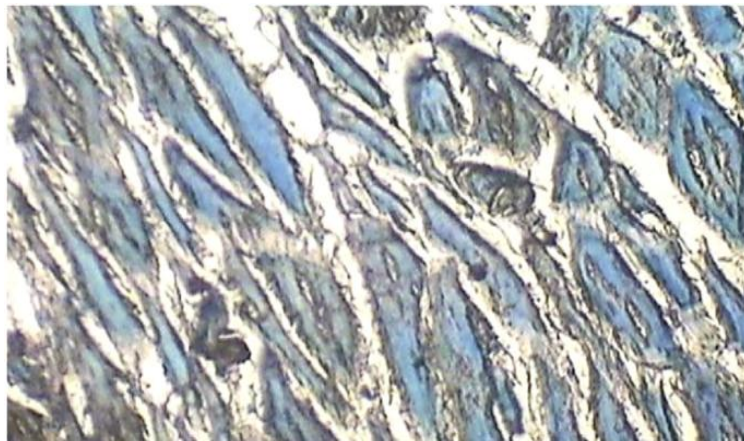


Рисунок 14 - Цитологический препарат мышечной ткани, который использован в качестве отрицательного контроля иммуногистохимического исследования.

Рисунок 15, 16 отражают экспрессию белка PE2 в клетках полипов. Данная иммуногистохимическая метка обнаружена в 83,3% полипов носа. Как видно на рисунках, этот белок экспрессируется на многих эпителиальных клетках (в 80% случаев) и клетках воспаления, в частности, гранулоцитах (в 64% случаев), лимфоцитах (в 46% случаев), тучных клетках (в 38% случаев).

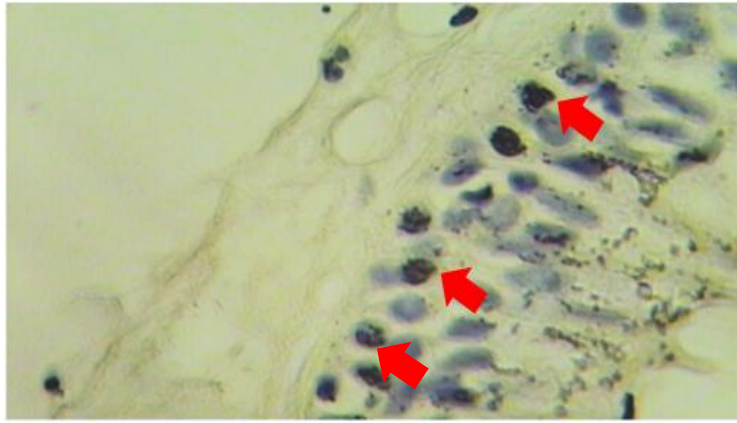


Рисунок 15 - Иммуногистохимия полипа. Гистохимическая метка в клетках эпителия полипа (x400).

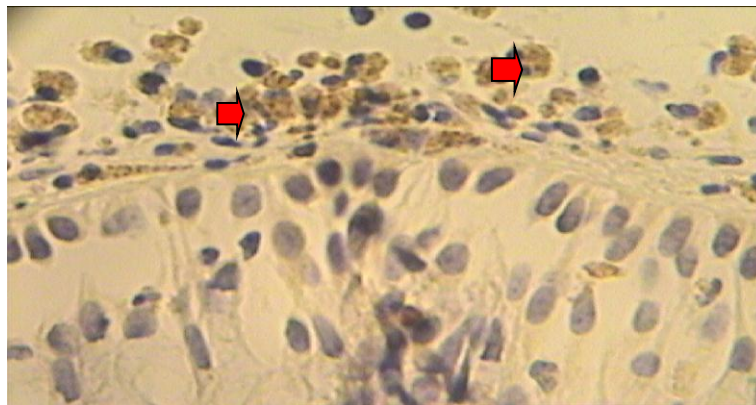


Рисунок 16 - Иммуногистохимия полипа. Гистохимическая метка в клетках стромы полипа (x400).

Белок EB13 также выявлен в большинстве исследуемых полипах (86,7% случаев), он определялся преимущественно в цитоплазме лимфоцитов (в 65% случаев), макрофагов (в 46% случаев), эозинофилов (в 54% случаев), что продемонстрировано на рисунке 17, 18, 19.

Экспрессия данного белка на большинстве эпителиальных (94% случаев) и эндотелиальных клеток (92% случаев) не обнаружена. На рисунке 17, 18, 19 показана экспрессия EB13 в цитоплазме разных видов лейкоцитов. В лимфоците, находящемся в поле зрения, гистохимическая метка отсутствует.

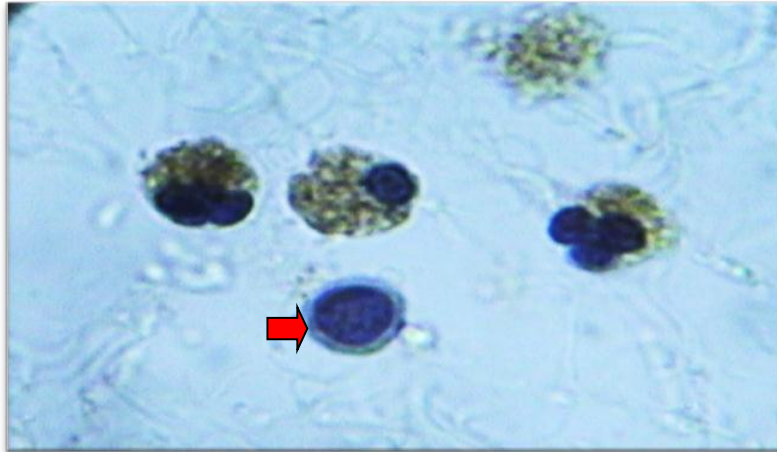


Рисунок 17 - Иммуногистохимия полипа(EBV-белок). Гистохимическая метка в цитоплазме лимфоцита отсутствует (x1000).

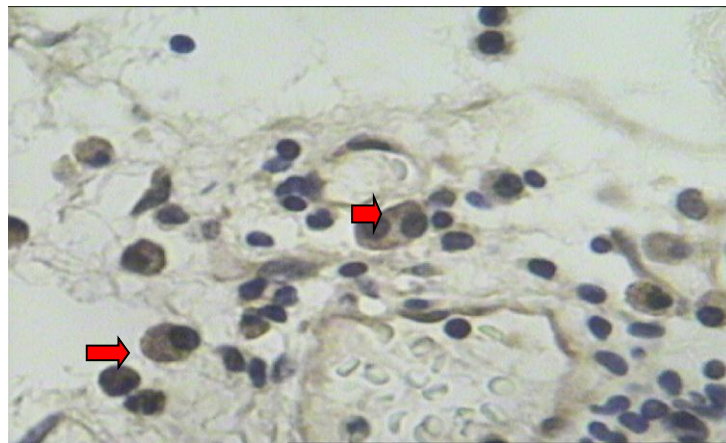


Рисунок 18 - Иммуногистохимия полипа (EBV-белок). Гистохимическая метка в клетках стромы полипа (x400).

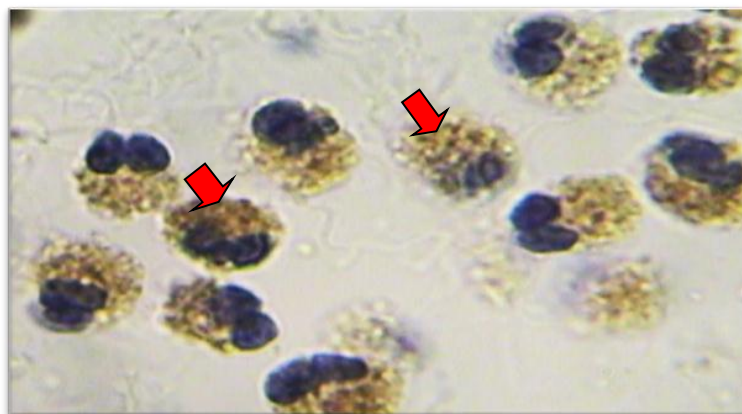


Рисунок 19 - Иммуногистохимия полипа (ЕВ13-белок). Гистохимическая метка в цитоплазме всех лейкоцитов в поле зрения (x1000).

Наряду с оценкой экспрессии вирусных белков в полипах носа оценивалась экспрессия отдельных CD-маркеров лимфоцитов. Известно, что CD20-белок, экспрессируется преимущественно на В-лимфоцитах, которые часто поражаются ВЭБ. Экспрессия данного белка обнаружена в 30 исследуемых полипов, что указывало на участие CD20⁺-клеток в развитии воспаления при полипозе носа. На рисунке 20 можно видеть наличие CD20-белка на мембране лимфоцита. Реже метка обнаруживалась на плазматических клетках, гранулоцитах с морфологическими признаками эозинофилов. На большинстве лимфоцитов малого и среднего размеров эта метка отсутствовала.

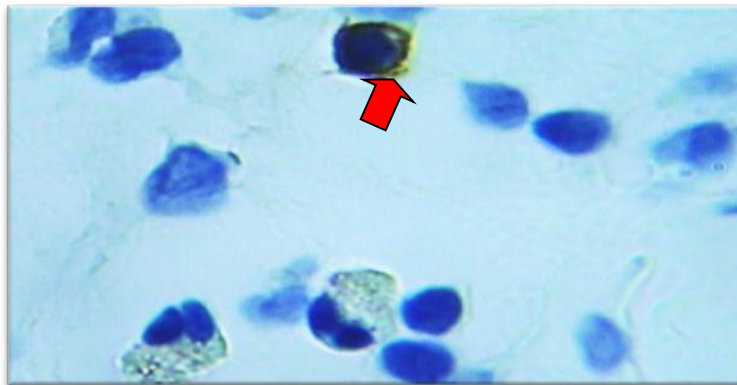


Рисунок 20 - Иммуногистохимия полипа носа (CD20- белок). Гистохимическая метка в клетке стромы полипа (x1000).

CD13-антиген, гиперэкспрессия которого характерна для лимфопролиферативных заболеваний, обнаружен на 64% эпителиальных и 40% стромальных клеток полипов носа, что демонстрирует рисунок 21.

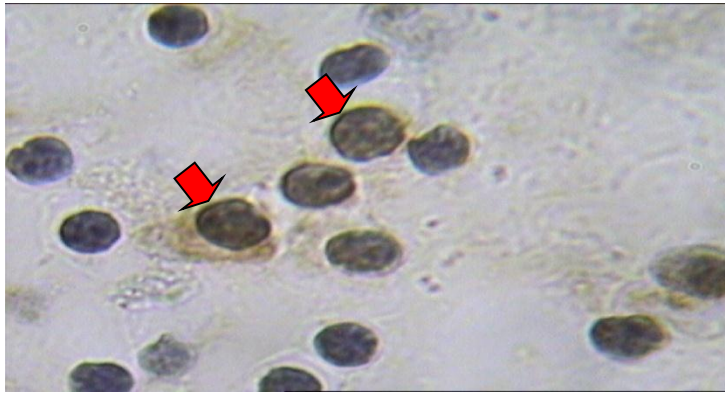


Рисунок 21 - Иммуногистохимия полипа носа (CD13-антиген). Гистохимическая метка в клетках стромы полипа (x1000).

В качестве клинического примера, отражающего участие ВЭБ в развитии полипозного риносинусита носа, индуцированного НПВП, приведено следующее наблюдение.

Больная С., 58 лет обратилась в “Лечебно- диагностический центр иммунологии и аллергологии” в июне 2018 года. Диагноз: Хронический полипозный риносинусит, неаллергическая форма (аспирин-индуцированный вариант), персистирующее течение, anosmia. Лекарственная непереносимость, неаллергическая форма. Хроническая герпетическая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, активная форма. Хронический фарингит. Вторичное иммунодефицитное состояние.

При обращении жаловалась на выраженное затрудненное носовое дыхание, боль в области лица, отсутствие обоняния, головную боль, боль в горле, быструю утомляемость, повышение температуры тела до 37,3С. Из анамнеза: в течение 15 лет круглогодично беспокоит затрудненное носовое дыхание, с 2006 года отсутствует обоняние. С 2009 года- периодически возникало повышение температуры тела до 37,5С, сопровождающиеся слабостью, болью в горле. В мае 2007г. на фоне ОРВИ после приема аспирина ночью возникло чихание, затрудненное носовое дыхание, отечность век. Обострение заболевания возникало в летне-осенний период при употреблении фруктов и овощей. Больная отмечала резкое ухудшение состояния после применения анальгин- содержащих

препаратов, аспирина, новокаина, спиртовых настоек; употребления смородины, малины, яблок, киви, моркови, картофеля. Впервые обратилась к оториноларингологу в 2011 году, при обследовании выявлен полипоз носа, anosmia. 5 раз проводилась полипэктомия. При многократном обследовании сенсibilизации к респираторным, пищевым, лекарственным аллергенам, антитела к гельминтам, лямблиям не обнаружены. По данным амбулаторной карты в течение 16 лет наблюдалась относительная эозинофилия крови (6-20%). Исследование на персистирующие инфекции носоглотки не проводилось. В детстве были частые ангины, тонзиллотомия проведена в возрасте 5 лет.

При обследовании состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы чистые, зев гиперемирован. Отмечено увеличение подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон до 1,7 см. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Артериальное давление 130 и 90 мм рт.ст., пульс 86 уд./мин., частота дыхания 16 в минуту. При ЛОР-осмотре: выраженная отечность слизистой носа, полипы. При компьютерной томографии придаточных пазух носа обнаружены многочисленные полипы в полости носа и гайморовых пазухах. В общем анализе крови: повышение содержания эозинофилов (14%) и лимфоцитов (48%), остальные показатели в пределах нормы. По данным иммуноблота: уровень антител класса G к VCA125 (+++), p19 (+++), EBNA-1 (+), gp22 (+), EA-D (-), соотношение VCA125/gp22- 2,9. Антитела класса M к ВЭБ не выявлены. Обнаружена ДНК ВЭБ в слюне и крови методом ПЦР. В августе 2018 года была проведена радикальная полипотомия. Удаленные полипы отправлены на иммуногистохимическое и гистологическое исследование в «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии». Гистологическая картина полипа соответствовала отечной форме заболевания с выраженными признаками хронического эозинофильного воспаления, деструкцией эпителия слизистой, увеличением количества бокаловидных клеток. Оценка экспрессии белков ВЭБ в клетках полипа показала наличие LMP1-белка в 80% лимфоцитов, 44% гранулоцитов, 42% плазматических и тучных клеток. Экспрессия PE2-ядерного белка вируса обнаружена в эпителиальных клетках (в 70%) и клетках воспаления,

в частности, гранулоцитах (в 34%), лимфоцитах (в 48%), тучных клетках (в 31%). Белок EB1-3 экспрессировался преимущественно в цитоплазме лимфоцитов (в 70%), макрофагов (в 36%), эозинофилов (в 64%).

Приведенный пример демонстрирует вовлеченность ВЭБ в формирование НПВП-индуцированного полипоза носа.

Впервые проведенное изучение экспрессии белков ВЭБ показало, что в клетках полипов имеются белки ВЭБ, причем, LMP и EB13-белки выявляются преимущественно в клетках воспаления, тогда как PE2-белок обнаруживается как в эпителиальных, так и в стромальных клетках полипов. В патогенез полипоза носа вовлечены CD20⁺- клетки и CD13⁺-клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное научное исследование посвящено изучению патогенетической роли ВЭБ-инфекции при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью НПВП. Хроническая патология верхних и нижних дыхательных путей, индуцированная НПВП, в настоящее время рассматривается как единое неаллергическое эозинофильное воспалительное заболевание, в основе которого лежит вирус-ассоциированное нарушение метаболизма арахидоновой кислоты с гиперпродукцией лейкотриенов. Однако, подтверждения этой гипотезы до проведения настоящей работы не было получено.

Наиболее частыми клиническими проявлениями хронической ВЭБ инфекции у обследованных больных с НПВП-индуцированной патологией были периферическая лимфаденопатия, увеличение глоточных миндалин (67%); боль в горле, мышцах (42%); периодический субфебрилитет (28%), раздражительность, нарушение сна (45%); слабость, утомляемость (48%). Больше половины пациентов указывали на периодический характер проявлений хронической ИВЭБ и снижение работоспособности в течение года. Обычно, на ранних этапах развития заболевания, перечисленные выше жалобы, как пациенты, так и многие врачи, не относят к существенным медицинским проблемам. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция в большинстве случаев не лечится в течение многих лет, что приводит к прогрессированию ВЭБ-ассоциированной патологии и снижению качества жизни больных.

Впервые проведенная оценка противовирусного гуморального иммунного ответа убедительно показала, что в развитии НИРЗ важную роль играет изученная нами хроническая ВЭБ-инфекция, о чем свидетельствовали следующие факты: НПВП-гиперчувствительность ассоциировалась преимущественно с двумя

паттернами противовирусных антител: VCA gp125+/VCA p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- (в 65% случаев) и VCA gp125+/VCA p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D+ (в 19% случаев) с выраженной продукцией антител к белку VCAgp125 и p19 у большинства пациентов. Признаки инфицирования вирусом Эпштейна-Барр выявлены у всех больных с НПВП-индуцированной респираторной патологией, из них у 73% имела место неактивная хроническая ИВЭБ, у 25% - реактивация инфекции, у 2%- первичная инфекция. Среди профилей антител класса IgG, типичных для хронической инфекции, антитела к раннему белку обнаружены в 24% случаев. Признаки атипичной реактивации вируса при соотношении AVCA125/Ar22 >1 отмечались в 35% случаев, ДНК ВЭБ в слюне по данным ПЦР-диагностики обнаруживалась у 29% пациентов с НПВП-непереносимостью.

Тестирование вирусспецифического иммунного ответа с помощью референтного метода иммуоблота может быть использовано для оценки течения хронической ИВЭБ при НИРЗ, обоснования необходимости проведения противовирусной терапии.

В проведенном исследовании показано, что хроническая инфекция вызванная вирусом Эпштейна-Барр, ассоциированная с непереносимостью НПВП, – это форма иммунопатологии с преимущественным нарушением процессов иммунорегуляции, о чем свидетельствовало достоверное снижение относительного и абсолютного содержания CD4+25+-клеток (медиана 4[2;6]%, медиана 79[58;108] кл.мкл, соответственно), играющих важную роль в регуляции иммунного ответа на различные патогены. Подобные нарушения обнаружены другими исследователями при аутоиммунных, вирусных и аллергических заболеваниях. Описанные иммунологический биомаркер может использоваться в медицинской практике для диагностики НИРЗ на фоне хронической ИВЭБ.

Для понимания механизмов развития НИРЗ в сочетании с ВЭБ- инфекцией были значимы результаты сравнительных иммунологических исследований, проведенных в группах пациентов с разными клиническими фенотипами болезни. В настоящее время уже не вызывает сомнения патогенетическая взаимосвязь бронхиальной астмы и риносинусита, ассоциированных с НПВП-

гиперчувствительностью. Получены новые данные о том, что ринит и астма, ассоциированные с непереносимостью НПВП, развиваются на фоне хронической ВЭБ-инфекции, со сходным типом реагирования иммунной системы на вирус, что предполагает разработку единой стратегии профилактики и лечения названных патологических процессов. Впервые был проанализирован клинико-иммунологический статус НПВП-чувствительных пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой на фоне ИВЭБ. Иммунологическое обследование пациентов показало, что профиль иммунного статуса и ВЭБ-специфического ответа при обоих фенотипах НИРЗ соответствует таковому в общей группе НПВП-чувствительных пациентов. Характерный для НПВП-гиперчувствительности паттерн IgG-VCA gp125+/VCA p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- отмечался в 62,5% случаев хронического риносинусита и 52,5% случаев БА. Только при БА (у 40% пациентов) выявлялся IgG-паттерн, в котором отсутствовали антитела к ядерному и раннему антигену ВЭБ, что свидетельствует об аномальном иммунном ответе на вирус. Хроническая неактивная ИВЭБ выявлялась у 62,5% больных с риносинуситом и 75% - с БА, реактивация инфекции – у 37,5% и 25% пациентов, соответственно. У большинства пациентов с НПВП-индуцированным риносинуситом и бронхиальной астмой выявила значительное снижение относительного содержания CD4+25+-Т-лимфоцитов и повышение содержания эозинофилов крови независимо от клинического фенотипа болезни, что отражает схожесть их иммунопатогенеза. В соответствии с полученными данными рассматривается возможность выделения группы риска по развитию НПВП-индуцированной астмы: хронический эозинофильный неаллергический риносинусит в сочетании с повышенной чувствительностью к НПВП на фоне хронической ВЭБ-инфекции. Дополнительные исследования в этом направлении позволили бы прояснить динамику вирус-ассоциированного иммунопатологического процесса при НПВП-индуцированном воспалении дыхательных путей. Проведение противовирусного лечения на этапе поражения верхних дыхательных путей могло бы предотвратить формирование бронхиальной астмы и прогрессирования полипозного риносинусита.

Сравнительный анализ лабораторных показателей впервые выявил, что аллергический и НПВП-индуцированный варианты бронхиальной астмы различаются между собой по количественному составу фенотипических разновидностей лимфоцитов и реагированию иммунной системы на антигены вируса Эпштейна-Барр. Так, профили антител AVCAgp125+/p19-/EBNA-1+/p22+/EA-D-; AVCAgp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D-; AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D- были типичными для аллергического фенотипа заболевания, но не встречались при НПВП-индуцированной форме болезни. При atopической БА чаще встречались случаи с отрицательными показателями AEBNA-1 на фоне положительных показателей AVCAgp125, что свидетельствовало об аномальном иммунном ответе. Для НПВП-индуцированной астмы был характерен высокий уровень антител класса G к антигену VCAp19 ВЭБ (в 53,6% случаев НПВП-индуцированного и 26,8% случаев atopического вариантов БА) и положительный результат определения антител класса G к антигену EA-D (в 26,8% НПВП-индуцированного и 13,4% случаев atopического вариантов БА).

Оценка клеточного звена иммунной системы при разных фенотипах БА позволила установить характерное для НПВП-индуцированного варианта изменение содержания фенотипических вариантов лимфоцитов, а именно: снижение относительного и абсолютного количества CD4+25+-Т-лимфоцитов. При atopической БА указанный показатель был в пределах референсных значений. Полученные данные позволяют предположить, что существует связь этих маркеров с патогенетическими событиями, приводящими к развитию болезни. Осмысление выявленных биомаркеров предполагает их применение для диагностики, оценки прогноза и отбора контингента пациентов для определения тактики лечения.

В последнее десятилетие активно изучается роль ВЭБ в развитии хронических тонзиллитов. Так как данных по этому вопросу в контексте НПВП-непереносимости в сочетании с хронической ИВЭБ в доступной литературе нет, был изучен вирусспецифический гуморальный иммунитет у НПВП-

чувствительных пациентов с хроническим тонзиллитом. У пациентов с тонзиллитом клинико-лабораторные признаки хронической ИВЭБ выявлялись в 83,3% случаев, реактивации инфекции - в 16,7%. В профиле антител преобладали IgG-антитела к p19 (в 100% случаев). Антивирусные антитела класса IgM не обнаружены ни у одного пациента с сопутствующим хроническим тонзиллитом. В 35,3% случаев регистрировались положительные результаты ПЦР-диагностики на выявление ДНК ВЭБ в слюне. Полученные предварительные данные позволяют рассматривать хронический тонзиллит при НПВП-индуцированных заболеваниях как отдельный фенотипический вариант заболевания, для которого характерно наличие признаков хронической ИВЭБ. Представляет научный интерес исследование экспрессии белков ВЭБ в миндалинах при хроническом тонзиллите, ассоциированным с НИРЗ.

Для доказательства этиологической значимости какого-либо микроорганизма в развитии патологии важно подтвердить наличие его белков в тканях. В проведенном исследовании впервые получены результаты выявления различных белков вируса Эпштейна-Барр при НИРЗ. С помощью метода иммуногистохимии убедительно продемонстрировано, что белки ВЭБ экспрессируют не только клетки эпителия слизистой полипов носа, но и клетки, участвующие в развитии воспалительного процесса, в том числе гранулоциты, макрофаги, лимфоциты, плазматические и тучные клетки. Установлено, что белки вируса Эпштейна-Барр LMP-1 и EBV3 выявляются преимущественно в клетках воспаления, тогда как PE2-белок обнаруживался как в эпителиальных, так и в стромальных клетках. В патогенез НПВП-индуцированного полипоза носа были вовлечены В-лимфоциты с фенотипом CD20(+) и CD13+-лимфоциты, участвующие в развитии лимфопролиферативных процессов. Полученные данные демонстрируют ВЭБ-ассоциированный характер полипозного риносинусита, ассоциированного с НПВП-непереносимостью. Использование метода иммуногистохимии для выявления белков вируса Эпштейна-Барр может в дальнейшем использоваться для диагностики ВЭБ-ассоциированных фенотипов полипоза носа, в том числе НПВП-индуцированного неаллергического

эозинофильного полипоза, который был объектом изучения в проведенной работе. Научные исследования в этом направлении представляются значимыми.

Результаты проведенного исследования впервые показали особый тип ответа иммунной системы на ВЭБ при НПВП-индуцированной патологии. В условиях наследственной предрасположенности к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты вирус Эпштейна-Барр в качестве триггера может поддерживать патологический метаболический каскад с угнетением продукции IgE и гиперпродукцией лейкотриенов, что сопровождается формированием гиперчувствительности к НПВП и развитием эозинофильного воспаления в дыхательных путях (Воржева И.И., 2015; Savard M., 2000).. Известно, что патогенное воздействие ВЭБ на клетки дыхательного эпителия усиливает высвобождение цитокинов (в том числе IL33, IL25, TSLP). Подобным стимулирующим эффектом IL-2 через CD25-рецептор на поверхности лимфоцитов (Дранник Г.Н., 2006; Кетлинский, С.А., 2008; Todd S.C., 1996; Mygind N., 2000). В свою очередь, активированные лимфоциты продуцируют большое количество IL-5 и IL-13, являющихся ключевыми цитокинами в развитии эозинофильного воспаления и патологии гладкой мускулатуры респираторного тракта (Bousquet J., 1990; Corrigan C.J., 1992; Kowalski M.L., 2013). Индуцированная вирусом деструкция эпителия дыхательных путей прогрессирует путем включения цитотоксического ответа, который опосредуется активированными макрофагами и НКТ-клетками. На рисунке 22 отражены возможные механизмы патогенеза НПВП-индуцированной патологии на фоне инфекции, вызванной ВЭБ.

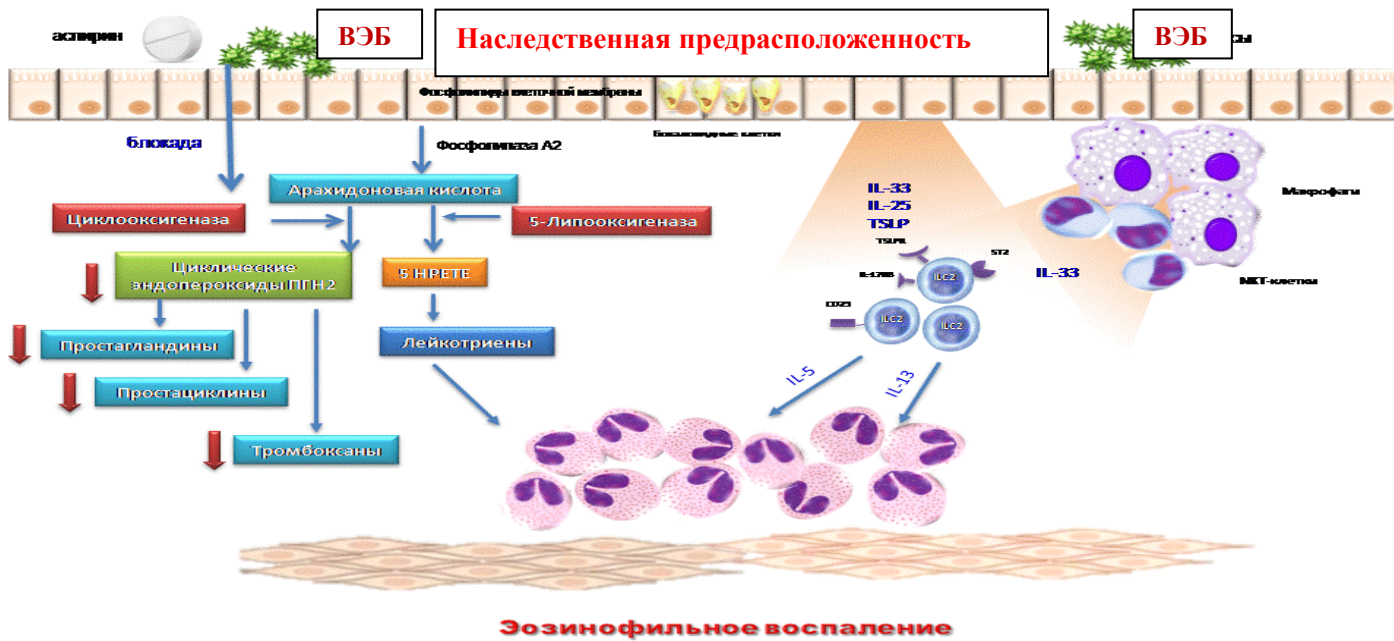


Рисунок 22 – Представления о патогенезе НПВП-индуцированной патологии на фоне ВЭБ-инфекции

Необходимо проведение дополнительных вирусологических (изучить возможное участие, помимо ВЭБ, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа с использованием генно-молекулярных методов диагностики) и иммунологических исследований для уточнения роли ВЭБ в формировании НИРЗ с целью разработки путей эффективного контроля развития хронического эозинофильного процесса в дыхательных путях посредством проведения противовирусной терапии.

Проведенное исследование имеет научно-практическое значение. Полученные данные проясняют иммунопатогенез сложных для диагностики и лечения патологических процессов – хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции и неаллергической эозинофильной патологии дыхательных путей, ассоциированной с НПВП-непереносимостью. Изучение роли ВЭБ в развитии респираторной патологии открывает перспективы для проведения дальнейших исследований по разработке этиотропной терапии и профилактике осложнений. Углубление представления о НПВП-индуцированной патологии как иммуноассоциированном заболевании дает возможность использовать иммунотропные воздействия для контроля хронического респираторного эозинофильного воспаления. Только благодаря мультидисциплинарному подходу можно

разработать и реализовать эффективную лечебно-профилактическую программу при хроническом вирус-ассоциированном неаллергическом эозинофильном воспалительном заболевании дыхательных путей.

ВЫВОДЫ

1. Клинические признаки хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции выявлены у всех взрослых пациентов с патологией, индуцированной нестероидными противовоспалительными средствами, и у 48% исследуемых без признаков НПВП- непереносимости, а именно: увеличение лимфатических узлов и небных миндалин (67% и 40%, соответственно), общая слабость, утомляемость (48% и 15%, соответственно), боль в горле, мышцах (42% и 48%, соответственно), субфебрильная температура (28% и 14%, соответственно).

У большинства обследованных пациентов основной клинической группы (73%) с помощью метода иммуноблота установлены лабораторные признаки хронической неактивной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у 25%-признаки реактивации инфекции. Серологические проявления первичной инфекции обнаружены в единичных случаях (2 человека).

2. Респираторные заболевания, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами, ассоциированы с ВЭБ-инфекцией с характерными биомаркерами : паттерн противовирусных IgG-антител- VCA gp125+/VCA p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- (65%) с выраженной продукцией IgG-антител к белкам ВЭБ VCA gp125, p19; снижение относительного и абсолютного содержания CD4+25+-лимфоцитов; эозинофилия крови.

3. Бронхиальная астма и риносинусит, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами, являются патогенетически сходными вариантами хронической респираторной патологии, на что указывает аналогичный характер вирусспецифического реагирования иммунной системы на белки вируса Эпштейна-Барр и изменений иммунологических параметров.

4. У пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией тип иммунного реагирования при атопическом и НПВП-индуцированном вариантах бронхиальной астмы различный; для аллергического фенотипа типичными являются три паттерна IgG-антител: AVCAgp125+/ p19-/ EBNA-1+/p22+/EA-D-;

AVCAgp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/ EA-D- ; AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D- и нормальные показатели содержания CD4+25+-лимфоцитов крови.

5. Развитие полипозного риносинусита, ассоциированного с НПВП гиперчувствительностью, происходит на фоне ВЭБ-инфекции, о чем свидетельствует выявленная с помощью метода иммуногистохимии экспрессия в клетках полипов носа вирусспецифических белков, в том числе, LMP1 (76,6%), EBV3 (86,7%), PE2 (83,3%), а также белков CD20 и CD13, являющихся маркерами вовлеченных в патогенез вирусной инфекции клеток иммунной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хронической респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, целесообразно включить в диагностический алгоритм определение антител класса IgG методом иммуоблота к белкам вируса Эпштейна-Барр с целью диагностики формы ИВЭБ и обоснования необходимости применения противовирусных препаратов, а также исследование количества CD4+25+ лимфоцитов методом проточной лазерной цитофлуориметрии для уточнения диагноза заболевания.

2. Для оценки участия ВЭБ в развитии полипоза носа и уточнения показаний к проведению противовирусной терапии рекомендуется исследовать в полипах носа, полученных при полипэктомии у пациентов с НПВП-гиперчувствительностью, вирусспецифические белки (LMP1, PE2, EBV3) методом иммуногистохимии.

3. ВЭБ-ассоциированный полипозный риносинусит и бронхиальную астму, сочетающиеся с НПВП-непереносимостью, рекомендуется рассматривать как отдельный эндотип респираторной патологии, требующий междисциплинарного подхода к проведению консервативной противовирусной и противовоспалительной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А –	антитела
АБА –	атопическая бронхиальная астма
АК –	арахидоновая кислота
АНФ –	антинуклеарный фактор
БА –	бронхиальная астма
ВЭБ –	вирус Эпштейна-Барр
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБ -	иммуоблот
ИВЭБ –	инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр
ИЛ –	интерлейкин
Кл. –	клетка
ЛТ –	лейкотриен
НИРЗ –	НПВП- индуцированные респираторные заболевания
НПВП –	нестероидные противовоспалительные препараты
ОРВИ –	острая респираторная вирусная инфекция
ПГ –	простагландин
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
РФ –	ревматоидный фактор
ТТЕЭЛ –	тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов
ЦИК –	циркулирующие иммунные комплексы
ФНО –	фактор некроза опухоли
СagA –	токсический белок А
CD –	кластер дифференцировки
CMV –	цитомегаловирус
СОХ –	циклооксигеназа
EA-D–	Early diffuse antigen (ранний антиген диффузный)
EBERs –	кодируемая Эпштейн-Барр вирусом малая РНК
EBI3 –	Epstein-Barr virus induced gene 3 (Эпштейн-Барр вирусом

	индуцированный ген 3)
EBNA-1 –	Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (Эпштейн-Барр вирусный ядерный антиген 1)
ECP –	эозинофильный катионный протеин
gp –	гликопротеин
HHV6,7,8 –	вирус герпеса человека 6,7,8
H. Pylori –	Helicobacter pylori (хеликобактер пилори)
HSV-1,2 –	вирус простого герпеса 1,2
IFN –	интерферон
Ig –	иммуноглобулины
IL –	интерлейкины
ILC –	Innate Lymphoid cells (врожденные лимфоидные клетки)
LMP –	Latent membrane protein (латентный мембранный протеин)
LOX –	Lipoxygenase (липооксигеназа)
LT –	Leukotriene (лейкотриен)
MHC	Major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
NERD –	Non-steroidal-anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory diseases (заболевания индуцированные непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов)
NK –	натуральный киллер
p-	протеин
PgE2 –	простагландин E2
PE2 –	PE2 clone nuclear antigen 2 (PE2 клон ядерного антигена 2)
Pg-	простогландин
pDCs –	плазмоцитоподобные дендритные клетки
TGFR –	Tumor necrosis factor receptors (рецепторы фактора некроза) опухоли
Th –	T-хелпер
TNF –	фактор некроза опухоли

TSLP –	тимический стромальный лимфопоэтин
VCA -	Viral Capsid Antigen (вирусный капсидный антиген)
VZV –	вирус варицелла зостер
ZEBRA –	Z активатор репликации вируса Эпштейна-Барр

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азова, М.М. Роль вируса Эпштейна–Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний / М.М. Азова, О.В. Гигани // Естествознание и гуманизм. – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 3.
2. Арова, А.А. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А.А. Арова, Л.В. Крамарь, А.М. Алюшин // Волгоградский научно–медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 26–31.
3. Баранова, И.П. Клинико–патогенетическая диагностика инфекционного мононуклеоза / И.П. Баранова, Д.Ю. Курмаева // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2016. – № 4. – С. 104–108.
4. Барычева, Л.Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 28–33.
5. Белозеров, Е.С. Медленные инфекции / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, Е.А. Иоанниди. – Элиста: Джангар, 2009. – 320 с.
6. Бертрам, Л.И. Особенности иммунологических показателей при заболеваниях, сопровождающихся развитием мононуклеозоподобного синдрома / Л.И. Бертрам, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2–3. – С. 152–153.
7. Бикбаева, Т.В. Характеристика иммунного ответа у больных ВЭБ–инфекционным мононуклеозом и ее значение в прогнозировании течения болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Бикбаева Татьяна Викторовна. – СПб., 2016. – 23 с.
8. Бир, Т.В. Трудности в диагностике инфекционного мононуклеоза / Т.В. Бир, Е.В. Дробунина, Е.П. Петренко // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2020. – № 1. – С. 40–42.
9. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ–ассоциированными патологиями и

здоровых лиц / Е.В. Гончарова, Н.Б. Сенюта, К.В. Смирнова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 11–17.

10. Волков, А.Г. Хронические полипозные риносинуситы: вопросы патогенеза и лечения / А.Г. Волков, С.Л. Трофименко. – Ростов н/Д: [б. и.], 2007. – 48 с.

11. Волынец, Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей / Г.В. Волынец // Детская гастроэнтерология. – 2005. – № 3. – С. 33–37.

12. Воржева, И.И. Аспириновая бронхиальная астма: особенности диагностики и лечения / И.И. Воржева // Практическая пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 2–13.

13. Воробьев, А.А. Роль клеток–регуляторов CD4+CD25+ в развитии хронических инфекционных заболеваний / А.А. Воробьев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 9–10. – С. 24–29.

14. Горейко, Т.В. Оценка информативности лабораторных показателей при хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10, 14.03.09 / Горейко Татьяна Владимировна. – СПб., 2011. – 24 с.

15. Горейко, Т.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейн–Барр / Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 121–130.

16. Гуморальный ответ на вирус Эпштейна–Барр при аллергии / Е.В. Свирцевская, М.А. Симонова, Е.В. Матушевская [и др.] // Вестник РГМУ. – 2019. – № 1. – С. 63–70.

17. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна–Барр и классическая лимфома Ходжкина / В.Э. Гурцевич // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 101–114.

18. Давидович, Г.М. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных острой Эпштейна–Барр–вирусной инфекцией / Г.М. Давидович, И.А. Карпов // Медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 41–43.

19. Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизованный пациент) / под ред. Н.Д. Ющука, Е.В. Волчковой. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 464 с.

20. Дидук, С.В. Влияние точечных мутаций в белке LMP1 вируса Эпштейна–Барр на цитоскелет клетки и активацию индуцибельной формы NO-синтазы / С.В. Дидук, К.В. Смирнова, В.Э. Гурцевич // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 3. – С. 62–67.

21. Долгих, Т.И. Иммунологические аспекты инфекционной патологии / Т.И. Долгих, М.В. Шмелев, Е.Ю. Минакова // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4–5. – С. 423.

22. Дранкин, Д.И. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза / Д.И. Дранкин, Н.А. Заяц // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2003. – № 1. – С. 26–33.

23. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.

24. Дроздова, Н.Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр: клинико–патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н.Ф. Дроздова, В.Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 59–63.

25. Дрыгина, Л.Б. Метод иммуоблота в диагностике хронической инфекции вируса Эпштейна–Барр / Л.Б. Дрыгина, Т.В. Горейко // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 11. – С. 64–67.

26. Дудукина, Е.А. Эпидемиология и роль вируса Эпштейна–Барр в развитии онкологических заболеваний / Е.А. Дудукина // Естественные науки. – 2013. – № 9. – С. 73–74.

27. Евсюкова, Е.В. Аспириновая бронхиальная астма (патогенез, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43: 14.00.16 / Евсюкова Елена Владимировна. – СПб., 2001. – 39 с.

28. Евсюкова, Е.В. Хламидийная инфекция и аспириновая бронхиальная астма / Е.В. Евсюкова, Г.Б. Федосеев, А.М. Савичева // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 64–86.
29. Зайцев, И.А. Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна–Барр / И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко // Здоров'я України 21 сторіччя: медична газета. – 2016. – № 9. – С.52.
30. Золотова, Т.В. Структурно–патогенетические аспекты антрохоанальных полипов / Т.В. Золотова // Российская ринология. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 29–32.
31. Зубко, Е.А. Современное течение инфекционного мононуклеоза у взрослых / Е.А. Зубко, В. А. Шилин // Forcipe. – 2019. – Т. 2, Спец.вып. – С. 470.
32. Иванова, В.В. Новые данные об инфекционном мононуклеозе / В.В. Иванова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 44–51.
33. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 2–е изд., перераб. и доп – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 1104 с. (Серия «Национальные руководства»)
34. Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром // Общая врачебная практика по Джону Нобелю: пер. с англ. – М., 2005. – Кн. 1. Основы общей врачебной практики. Частные синдромы. Инфекционные болезни. Гинекологические болезни. – С. 272–276.
35. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр вирусной этиологии: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения / О.В. Виговская, С.А. Крамарев, В.О. Дорошенко, И.В. Шпак // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 29–34.
36. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков; под ред. В.А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 304 с.
37. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков; под ред. В.А. Исакова. – 2–е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 677 с.

38. Ишутина, Н.А. Лизофосфатидилхолин и арахидоновая кислота – маркеры мембранодеструкции и их метаболизм в условиях герпес–вирусной инфекции / Н.А. Ишутина, Н.Н. Дорофиев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 93–95.
39. Казанцев, А.П. Справочник по инфекционным болезням / А.П. Казанцев, В.С. Матковский. – М.: Медицина, 1986. – 320 с.
40. Казмирчук, В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – Ростов н/Д: Феникс, 2009. – 248 с.
41. Калоева, З.В. Эпштейн–Барр вирусная инфекция в этиологии фосфолипидного синдрома / З.В. Калоева, Н.Ю. Мельникова, А.Н. Иванян // Материалы IV съезда акушеров–гинекологов России, Москва, 30 сент.–2 окт. 2008 г. / гл. ред. Г. Т. Сухих. – М., 2008. – С. 105.
42. Канчурина, Н.А. Клинико–иммунологическая характеристика больных с астматической триадой / Н.А. Канчурина // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: сборник материалов 1–го Национального конгресса РААКИ. – М., 1997. – С. 685.
43. Касимова, Е.Б. Ключевые вопросы диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза / Е.Б. Касимова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 4, № 5. – С. 38–44.
44. Катинас, Е.Б. Выявление вируса Эпштейна–Барр при пролиферативных заболеваниях ЛОР–органов [Электронный ресурс] / Е.Б. Катинас, Л.Р. Кучерова // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2009. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyyavlenie-virusa-epshteyna-barr-pri-proliferativnyh-zabolevaniyah-lor-organov> (Дата обращения: 05.03.2021).
45. Кетлинский, С.А. Цитокины : монография / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
46. Кишкун, А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 536 с.

47. Клинико–эпидемиологические аспекты Эпштейн–Барр вирусной инфекции [Электронный ресурс] / Е.Б. Касимова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-aspekty-epshteyn-barr-virusnoy-infektsii> (Дата обращения: 05.03.2021)

48. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 639 с.

49. Красницкая, А.С. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирус Эпштейн–Барр инфекцией / А.С. Красницкая, Н.А. Боровская // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 299–304.

50. Краснов, В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные методы лечения / В.В. Краснов. – Н. Новгород: Нижегородская медицинская академия, 2003. – 43 с.

51. Кудин, А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Бара инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ–инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение / А.П. Кудин // Медицинские новости. – 2006. – Т. 1, № 8. – С. 25.

52. Кудин, А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейн–Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А.П. Кудин // Медицинские новости. – 2006. – Т. 1, № 7. – С. 14–22.

53. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, Н.П. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.

54. Лядова, Т.И. Типы иммунного ответа при различных формах Эпштейна – Барр вирусной инфекции / Т.И. Лядова, О.В. Волобуева, О.В. Гололобова // Міжнародний медичний журнал. – 2017. – Т. 23, № 1.– С.70–71.

55. Малашенкова, И.К. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр–вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38.

56. Маркелова, Е.В. Патогенетическая роль в системе цитокинов при инфекционно–воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–29.

57. Медведев, А.Ю. Этиологические особенности ангин у больных, инфицированных вирусом Эпштейна Барр / А.Ю. Медведев, Д.А. Валишин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 88–90.

58. Молекулярно–биологические свойства гена LMP1 вируса Эпштейна–Барр: структура, функции и полиморфизм / К.В. Смирнова, С.В. Дидук, Н.Б. Сенюта, В.Э. Гурцевич // Вопросы вирусологии. – 2015. –Т. 60, № 3. – С. 5–13.

59. Наговицына, Е. Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр–вирусной этиологии / Е. Б. Наговицына // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 45–50.

60. Нестерова, И.В. Алгоритм клинико–иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейн–Барр герпесвирусной инфекции / И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 170–177.

61. Никольский, И.С. Характеристика активной хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: клинико–иммунологический синдром / И.С. Никольский, В.Д. Юрченко, К.И. Никольская // Современная инфекция. – 2003. – № 3. – С. 60–62.

62. Носик, Н.Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций / Н.Н. Носик, В.М. Стаханова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 2. – С. 70–78.

63. Осипова, Л.С. Особенности течения и лечения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Л.С. Осипова, П.Л. Шупика // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18 (387). – С. 3.

64. Особенности иммунного ответа при острой ВЭБ–инфекции у взрослых / А.А. Триско, М.Г. Авдеева, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова // Материалы IX научно–практической конференции Южно–федерального округа с

международным участием, Краснодар, 29–30 мая 2014 г. – Краснодар, 2017. – С. 138–139.

65. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых / М.Г. Авдеева, Х.А. Намитоков, А.В. Полянский, А.А. Триско // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 22–25.

66. Персистенция антигенов вируса Эпштейна–Барр при раке желудка: характеристика воспалительных клеточных реакций в опухоли / Н.В. Данилова, И.А. Михайлов, Н.А. Олейникова [и др.] // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 1 – С. 18–24.

67. Пиневич, А.В. Вирусология / А.В. Пиневич, А.К. Сироткин, О.В. Гаврилова. – СПб.: Изд-во Санкт–Петербургского ун-та, 2012. – 432 с.

68. Пискунов, С.З. К вопросу о патогенезе и морфогенезе антрохоанальных полипов / С.З. Пискунов // Российская ринология. – 2007. – № 3. – С. 22.

69. Понежева, Ж.Б. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна–Барр / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Т.И. Попова // Российский медицинский журнал. – 2019. – № 10. – С. 36–41.

70. Прохорова, Н.А. Клиническое значение молекулярно–генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 17–20.

71. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии : пер. с англ. / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвейз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.

72. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение программы прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

73. Рязанцев, С.В. Полипозные риносинуситы: этиология, патогенез, клиника и современные методы лечения : метод. рекомендации / С.В. Рязанцев, А.А. Марьяновский. – СПб., 2006. – 32 с.

74. Салахова, А.Х. Особенности специфического гуморального иммунитета при персистенции вируса Эпштейна–Барр в небных миндалинах / А.Х. Салахова, Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева // Современные проблемы науки и образования. – 2005. – № 2. – С. 84.

75. Салин, В.Н. Практикум по курсу «Статистика» (в системе STATISTICA) / В.Н. Салин. – М.: Перспектива, 2002. – 188 с.

76. Самарин, Д.В. Современные подходы к диагностике Эпштейна–Барр вирусной инфекции / Д.В. Самарин // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2. – С. 15–18.

77. Сарычев, А.М. Клинико–иммунологическая характеристика хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции / А.М. Сарычев // Материалы научно–практической конференции педиатров Юга России. – Ростов н/Д, 2003. – С. 73–74.

78. Сибиряк, Д.С. Количественная характеристика CD4+CD25+ регуляторных Т–лимфоцитов в периферической крови / Д.С. Сибиряк, С.В. Сибиряк, Р.Ш. Юсупова // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1, № 2 (10). – С. 132–138.

79. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 1(27). – С. 13–19.

80. Соломай, Т.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т.В. Соломай // Санитарный врач. – 2020. – № 9 (200). – С. 32–44.

81. Суздальцева, Т.В. Аспирин–индуцированная бронхиальная астма, иммунопатологический образ, патогенетические подходы к диагностике и лечению : автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.00.36 / Суздальцева Татьяна Владимировна. – Новосибирск, 2000. – 42 с.

82. Триско, А.А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр–вирусной этиологии у

взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09, 14.03.09 / Триско Анастасия Алексеевна. – Краснодар, 2017. – 24 с.

83. Тюняева, Н.О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) / Н.О. Тюняева, Л.В. Софронова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 184–190.

84. Уразова, О.И. Мононуклеары в крови при инфекционном мононуклеозе у детей / О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.П. Помогаева; Сиб. гос. мед. ун-т, НИИ фармакологии ТНЦ СО РАН. – Томск: Изд-во Томского университета, 2003. – 166 с.

85. Федорова, А.В. Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией / А.В. Федорова, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 89–96.

86. Фисенко, В.П. Лейкотриены: участие в патогенезе аллергического ринита, бронхиальной астмы и возможности фармакологического воздействия / В.П. Фисенко, Н.В. Чичкова // Врач. – 2007. – № 10. – С. 14–19.

87. Фомин, В.В. Иммунное воспаление – звено патогенеза инфекционного мононуклеоза / В.В. Фомин, С.А. Царькова, Е.Е. Удилова // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 44, № 4. – С. 28–33.

88. Харламова, Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 3–10.

89. Хмилевская, С.А. Эпштейна–Барр вирусный мононуклеоз: клинико–динамические особенности различных вариантов инфекции / С.А. Хмилевская // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 570–574.

90. Хромосомные нарушения, апоптоз и активность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей / О.И. Уразова, В.В. Новицкий, Л.С. Литвинова, А.П. Помогаева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 3. – С. 323–327.

91. Чичкова, Н.В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных / Н.В. Чичкова // Астма и аллергия. – 2015. – № 1 (72). – С. 19–23.
92. Шарипова, Е.В. Герпес–вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 5–12.
93. Шилова, О.Ю. Ассоциация рака гортани с вирусами папилломы человека и Эпштейна–Барр / О.Ю. Шилова // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 126–127.
94. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни / Е.П. Шувалова. – М.: Медицина, 2001. – 696 с.
95. Якушина, С.А. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний / С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.
96. Ahsan, N. Epstein–Barr virus transforming protein LMP1 plays a critical role in virus production / N. Ahsan, T. Kanda, K. Nagashima [et.al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 7. – P. 4415–4424.
97. Ambinder, R.F. Mononucleosis in laboratory / R.F. Ambinder, L. Lin // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 1503–1504.
98. Amon, W. Reactivation of Epshtein–Barr virus from latency / W. Amon, P.J. Farrell // Rev. Med. Virol. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 149–156.
99. Anderson, J. Clinical and immunological considerations in Epstein–Barr virus associated diseases / J. Anderson // Scand. J. Infect. Dis. – 1996. – – Vol. 100, Suppl. – P. 72–82.
100. Antiviral agent cidofovir decreases Epstein–Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV– related malignancies / B.S. Abdulkarim, S. Sabri, D. Zelenika [et.al.] // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, № 15. – P. 2260–2271.

101. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 355.
102. Babcock, G.J. EBV persistence in memory B cells in vivo / G.J. Babcock, L.L. Decker, M. Volk // *Thorley–Lawson Immunity.* – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 395–404.
103. Bachert, C. Nasal poliposis — a new concept on the formation of polyps / C. Bachert, P. Gevaert, P. van Cauwenberge // *Allergy Clin. Immunol. Int.* – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 130–135.
104. Balfour, H.H. Infectious mononucleosis / H.H. Balfour, S.K. Dunmire, K.A. Hogquist // *Clin. Transl. Immunol.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 33.
105. Balfour Jr., H.H. Progress, prospects, and problems in Epstein–Barr virus vaccine development / H.H. Balfour Jr. // *Curr. Opin. Virol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 1–5.
106. Barozzi, P. B cells and herpesviruses: a model of lympho–proliferation / P. Barozzi, L. Potenza, G. Riva // *Autoimmun. Rev.* – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 132–136.
107. Barzilai, O. Epstein–Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report / O. Barzilai, Y. Sherer, M. Ram // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 567–577.
108. Bauer, G. Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein–Barr virus serology / G. Bauer // *Clin. Lab.* – 2001. – Vol. 47. – P. 223–230.
109. Beck, K. Innate Lymphoid Cells: Important Regulators of Host–Bacteria Interaction for Border Defense / K. Beck, H. Ohno, N. Satoh–Takayama // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 1342.
110. Borza, C.M. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein–Barr virus / C.M. Borza, L.M. Hutt–Fletcher // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 594–599.
111. Bousquet, J. Eosinophilic inflammation in asthma / J. Bousquet, P. Chané, Y. Lacoste // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, № 10. – P. 1033–1039.

112. Brander, C. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses / C. Brander, B.D. Walker // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2000. – № 3. – P. 379–386.

113. Cadherin 6 is activated by Epstein–Barr virus LMP1 to mediate EMT and metastasis as an interplay node of multiple pathways in nasopharyngeal carcinoma / L.L. Zuo, J. Zhang, J. Liu [et al.] // *Oncogenesis.* – 2017. – № 6. – P. 402.

114. Campo, P. Mediator release after nasal aspirin provocation supports different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs / P. Campo, P. Ayuso, M. Salas // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1001.

115. Carbone, A. EBV–associated lympho–proliferative disorders: classification and treatment / A. Carbone, A. Gloghini, G. Dotti // *Oncologist.* – 2008. – Vol. 13. – P. 577–585.

116. Cardenas–Mondragon, M.G. Epstein Barr virus and *Helicobacter pylori* co–infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients / M.G. Cardenas–Mondragon, R. Carreón–Talavera, M. Camorlinga–Ponce // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 62850.

117. Celic, G. In vitro release of cysteinylleukotenes with aspirin stimulation and effect of PGE₂ on release of leukotrien from peripheral blood leukocyte in aspirin–sensitive asthmatic patients / G. Celic, S. Balbek, Z. Misirligil // *Aspirin Intolerance and Related Sjoidromes: a Multidisciplinary Approach: International Symposium.* – Rome, 1999. – P. 11–13.

118. Chen, J. Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein–Barr virus / J. Chen // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 674–683.

119. Cohen, J.I. Characterization and treatment of chronic active Epstein–Barr virus disease: a 28–year experience in the United States / J.I. Cohen, E.S. Jaffe, J.K. Dale // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 5835–5849.

120. Cohen, J.I. Epstein–Barr virus infection / J.I. Cohen // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.

121. Control of Epstein–Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1 / B. Adler, E. Schaadt, B. Kempkes [et al.] // PNAS. – 2002. – Vol. 99, № 1. – P. 437–442.
122. Corrigan, C.J. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma / C.J. Corrigan, A.B. Kay // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. – P. 501–507.
123. Cowburn, A.S. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin– intolerant asthma / A.S. Cowburn, K. Sladek, J. Soja // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101, № 4. – P. 834–846.
124. Cox, A.J. Valtrex therapy for Epstein–Barr virus reactivation and upper respiratory symptoms in elite runners / A.J. Cox, M. Gleeson, B.D. Pyne // Med. Sci. Sports Exerc. – 2004. – Vol. 36, № 7. – P. 1104–1110.
125. Cruchley, A.T. Epstein–Barr virus: biology and disease / A.T. Cruchley, D.M. Williams, G. Niedobitek // Oral Dis. – 1997. – Vol. 3. – P. 153–156.
126. Davies, K.A. Immune complex and diseases / K.A. Davies // Eur. J. Inter. Med. – 1992. – № 3. – P. 95–108.
127. Decker, L.L. Detection of the latent form of Epstein–Barr virus DNA in the peripheral blood of healthy individuals / L.L. Decker, L.D. Klaman, D.A. Thorley–Lawson // J. Virol. – 1996. – Vol. 70. – P. 3286–3289.
128. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirinehypersensitivity / M.L. Kowalski, J. Grzegorzcyk, R. Pawliczak, T. Kornatowski // Allergy. – 2002. – Vol. 57. – P. 493–500.
129. De–Thé, G. Nasopharyngeal Carcinoma / G. De–Thé // Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control. – N. Y.: Plenum, 1997. – P. 935–967.
130. Differential role of the transcription factor NF–kappaB in selection and survival of CD4+ and CD8+ thymocytes / E. Jimi, I. Strickland, E. Voll [et al.] // Immunity. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 523–537.
131. Down–regulation of GnT–V enhances nasopharyngeal carcinoma cell CNE2 radiosensitivity in vitro and in vivo / E. Zhuo, J. He, T. Wei [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 424. – P. 554–562.

132. Draborg, H.A. Impaired cytokine responses to Epstein–Barr virus antigens in systemic lupus erythematosus patients / H.A. Draborg, N. Sandhu, N. Larsen // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 16. – P. 1155–1161.
133. Ebell, M.H. Epstein–Barr virus infectious mononucleosis / M.H. Ebell // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 70, № 7. – P. 1279–1287.
134. Egan, J.J. Does the treatment of cryptogenic fibrosingalveolitis influence prognosis? / J.J. Egan, A.A. Woodcock // *Respir. Med.* – 1996. – Vol. 90. – P. 127–130.
135. Eosinophilic inflammation in asthma / C.J. Corrigan, J. Bousquet, P. Chané, Y. Lacoste // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, № 10. – P. 1033–1039.
136. Epstein–Barr virus infection negatively impacts the CXCR4–dependent migration of tonsillar B cells / B. Ehlin–Henriksson, F. Mowafi, G. Klein, A. Nilsson // *Immunology.* – 2006. – Vol. 117, № 3. – P. 379–385.
137. Epstein–Barr virus quantitation by real–time PCR targeting multiple gene segments: a novel approach to screen for the virus in paraffin–embedded tissue and plasma / J.L. Ryan, H. Fan, S.L. Glasser [et al.] // *J. Mol. Diagn.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 378–385.
138. Epstein–Barr virus–associated T– and NK–cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach / S.S. Hue, M.L. Oon, S. Wang [et al.] // *Pathology.* – 2020. – Vol. 52, № 1. – P. 111–127.
139. Finotto, S. TNF–alpha production by eosinophils in upper airways inflammation (nasal polyposis) / S. Finotto, I. Ohno, J. Marshall // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153, № 7. – P. 2278–2289.
140. Fokkens, W.J. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Bachert // *J Allrgy.* – 2019. – Vol. 74, № 12. – P. 2312–2319.
141. Fokkens, W.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol // *Rhinology.* – 2012. – Vol. 50, Suppl. 23. – P. 1–299.

142. Fujiwara, S. Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? / S. Fujiwara, H. Nakamura // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3202–3202.
143. Gleeson, M. Epstein–Barr virus reactivation and upper–respiratory illness in elite swimmers / M. Gleeson, D.B. Pyne, J.P. Austin // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 411–417.
144. Glenda, C.F. The ins and outs of EBV infection / C.F. Glenda, A.S. Krajewski, D.H. Crawford // *Trends Microbiol.* – 2000. – Vol. 8. – P. 185–189.
145. Gosselin, J. Epstein–Barr virus modulates 5– lipoxygenase product synthesis in human peripheral blood mononuclear cells / P. Borgeat // *Blood*. – 1997. – Vol. 89, № 6. – P. 2122–2130.
146. Gulley, M.L. Laboratory assays for Epstein–Barr virus–related disease / M.L. Gulley, W. Tang // *J. Mol. Diagn.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 279–292.
147. Ha, S.Y. The prevalence of Epstein–Barr Virus–positive lymphoid cells in nasal mucosa an extremely rare event / S.Y. Ha, S. Park // *Rhinology*. – 2014. – Vol. 52, № 4. – P. 403–405.
148. Henle, W. Antibody responses to Epstein–Barr virus–determined nuclear antigen (EBNA)–1 and eBNA–2 in acute and chronic Epstein–Barr virus infection / W. Henle, G. Henle, J. Andersson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – Vol. 84. – P. 570–574.
149. Heslop, H.E. Biology and treatment of Epstein–Barr virus–associated Non–Hodgkin lymphomas / H.E. Heslop // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2005. – P. 260–266.
150. Houen, G. Epstein–Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases / G. Houen, N.H. Trier // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 80.
151. Human peripheral blood and bone marrow Epstein–Barr virus–specific T–cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T–cell subsets / M. Guerreiro, I.K. Na, A. Letsch [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, № 6. – P. 1566–1576.
152. Hutt–Fletcher, L.M. Epstein–Barr virus entry / L.M. Hutt–Fletcher // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 15. – P. 7825–7832.

153. Hypersensitivity to Drugs and Biological Agents / L.M. Kowalski, P. Demoly, W.J. Pichler [et al.] // *Allergy*. – 2013. – Vol. 64–68. – P. 1219.
154. Identification of Epstein–Barr virus (EBV)–infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV–associated lymphoproliferative diseases / H. Kimura, K. Miyake, Y. Yamauchi [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200, № 7. – P. 1078–1087.
155. Immunohistochemical characterization of cellular infiltrate in nasal polyp from aspirin–sensitive asthmatic patients / H.S. Park, D.H. Nahm, K. Park [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 81, № 3. – P. 219–224.
156. Ioannidis, D. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls / D. Ioannidis, V.A. Lachanas, Z. Florou // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 81, № 6. – P. 658–662.
157. Jog, N.R. Epstein–Barr virus interleukin 10 suppresses anti–inflammatory phenotype in human monocytes / N.R. Jog, E.F. Chakravarty, J.M. Guthridge // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – DOI:10.3389/fimmu.2018.02198.
158. Kawamoto, K. A distinct subtype of Epstein–Barr virus–positive T/NK–cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein–Barr virus infection–like features / K. Kawamoto, H. Miyoshi, T. Suzuki // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103 № 6. – P. 1018–1028.
159. Kerr, J.R. Epstein–Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors / J.R. Kerr // *Clin. Pathol.* – 2019. – Vol. 72. – P. 651–658.
160. Kimura, H. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease / H. Kimura, J. I. Cohen // *Front. Immunol.* – 2017. – № 8. – P. 1867.
161. Kimura, H. Japanese association for research on Epstein–Barr virus related prognostic factors for chronic active Epstein–Barr virus infection / H. Kimura, T. Morishima, H. Kanegane // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187. – P. 527–533.
162. Kis, L.L. Cytokine mediated induction of major Epstein–Barr virus (EBV)–encoded transforming protein, LMP–1 / L.L. Kis, M. Takahara, N. Nagy // *Immunol. Lett.* – 2006. – Vol. 104, № 1–2. – P. 83–88.

163. Kluts, J.S. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns / J.S. Klutts, B.A. Ford, N.R. Perez // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, № 10. – P. 3204–3210.

164. Kowalski, M.L. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M.L. Kowalski, R. Asero, S. Bavbek // *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 68, № 10. – P. 1219–1232.

165. Kowalski, M.L. Classification of reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M.L. Kowalski, D.D. Stevenson // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* – 2013. – Vol. 33. – P. 135–145.

166. Kowalski, M.L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine / M.L. Kowalski, A. Lewandowska, J. Wozniak // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60. – P. 80–85.

167. Kozlov, V.A. Homeostatic proliferation as a basis for the inevitable formation of total immunodeficiency / V.A. Kozlov // *Med. Immunol. (Russia).* – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 403–408.

168. Kultu, A. Short-term beneficial effect of aspirin in patient with chronic rhinosinusitis and tolerant to acetylsalicylic acid / A. Kultu, A. Salihoglu, A. Haholu // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 400–403.

169. Kutok, J.L. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases / J.L. Kutok, F. Wang // *Ann. Rev. Pathol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 375–404.

170. Lane, S.J. The role of macrophage in asthma / S.J. Lane, A.R. Sausa, T.H. Lee // *Allergy.* – Vol. 49, № 3. – P. 201–209.

171. Ledford, D.K. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma / D.K. Ledford, S.E. Wenzel, R.F. Lockey // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2014. – Vol. 2. – P. 653–657.

172. Li, H.P. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1: structure and functions / H.P. Li, Y. S. Chang // *J. Biomed. Sci.* – 2003. – Vol. 10, № 5. – P. 490–504.

173. Longitudinal observation of Epstein–Barr virus antibodies in athletes during a competitive season / T. Pottgiesser, Y.O. Schumacher, B. Wolfarth [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84, № 9. – P. 1415–1422.

174. Lunemann, A. A distinct subpopulation of human NK cells restricts B cell transformation by EBV / A. Lunemann, L.D. Vanoaica, N. Azzi // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 4989–4995.

175. Malki, M.I. Co–presence of Epstein–Barr virus and high–risk human papillomaviruses in Syrian colorectal cancer samples / M.I. Malki, I. Gupta, Q. Fernandes // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 2403–2407.

176. Mascia, K. Apirinsensitivity and severity of asthma evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult–to–treat asthma / K. Mascia, T. Haselkorn, Y.M. Deniz // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 970–975.

177. Maurmann, S. Molecular Parameters for Precise Diagnosis of Asymptomatic Epstein–Barr Virus Reactivation in Healthy Carriers / S. Maurmann, L. Fricke, H. J. Wagner // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Dec. – P. 5419–5428.

178. McManus, E.T. Epstein–Barr virus Pneumonitis / E.T. McManus, P.V. Coyle, J. Lawson // *Ulser Med. J.* – 2009. – Vol. 78, № 2. – P. 137–138.

179. Measuring Epstein–Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV–associated disease / H. Kimura, Y. Ito, R. Suzuki [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 305–319.

180. Mitchell, J.E. Aspirin and salicylate in respiratory disease / J.E. Mitchell, I. Skypala // *Rhinology.* – 2013. – Vol. 51. – P. 195–205.

181. Mrowka–Kata, R. Current view on nasal polyps management in Samter’s triad patients / R. Mrowka–Kata, E. Czecior, D. Kata // *Otolaryngol. Pol.* – 2012. – Vol. 66. – P. 373–378.

182. Muroso, S. Aspirin Inhibits tumor cell invasiveness induced by Epstein–Barr Virus Latent membrane protein 1 through suppression of matrix metalloproteinase–9 expression / S. Muroso, T. Yoshizaki, S. Hiroshi // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 2555–2561.

183. Mygind, N. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy / N. Mygind, R. Dahl, C. Bachert // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 79–80.
184. Narayanankutty, A. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD) / A. Narayanankutty, J.M. Resendiz–Yernandez, R. Falfan–Valencia // *Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 46. – P. 566–578.
185. Novel, T. CD4 and CD8 T–cell subsets / T. Novel, M.J. Thomas, D.M. Kemeny // *Allergy*. – 1998. – Vol. 53, № 11. – P. 1122–1132.
186. Nystad, T.W. Prevalence of primary versus reactivated Epstein–Barr virus infection in patients with VCA IgG–, VCA IgM– and EBNA–1–antibodies and suspected infectious mononucleosis / T.W. Nystad, H. Myrmed // *J. Clin. Virol.* – 2007. – Vol. 38, № 4. – P. 292–297.
187. Odumade, O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein–Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Balfour Jr. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – Vol. 24. – P. 193–209.
188. Ogata, N. Intranasal lysin–aspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin–intolerant asthma / N. Ogata, Y. Darby, G. Scadding // *J. Laryngol. Otolaryngol.* – 2007. – Vol. 121. – P. 1156–1160.
189. Oka, S. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult / S. Oka, M. Nohgawa // *Leuk. Res. Rep.* – 2017. – № 8. – P. 1–3.
190. Pagano, J.S. Epstein–Barr virus and the infectious mono–nucleosis syndrome / J.S. Pagano // *Kelley’s: Textbook of Internal Medicine* / ed. by H.D. Humes, H.L. Dupont. – 4th ed. – Philadelphia: Lippin–cott–Raven Publishers, 2000. – P. 2181–2185.
191. Palikhe, N.S. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease / N.S. Palikhe, K. Joo–Hee, P. Hae–Sim // *Yonsei Med. J.* – 2009. – Vol. 50. – P. 744–750.
192. Paschale, M. Serological diagnosis of Epstein–Barr virus infection: problems and solutions / M. Paschale, P. Clerici // *World J. Virol.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 31–43.

193. Paterson, R.L. Activation of human thymocytes after infection by EBV / R.L. Paterson, C.A. Kelleher, J.E. Streib // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 3. – P. 1440–1449.
194. Pegtel, D.M. Epstein–Barr virus infection in ex vivo tonsil epithelial cell cultures of asymptomatic carriers / D.M. Pegtel, J. Middeldorp, D.A. Thorley–Lawson // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 22. – P. 12613–12624.
195. Pei, Y. Current Progress in EBV–Associated B–Cell Lymphomas / Y. Pei, A.E. Lewis, E.S. Robertson // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 1018. – P. 57–74.
196. Picado, C. Aspirin–intolerant asthma: role of cyclooxygenase enzymes / C. Picado // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57, Suppl. 72. – P. 58–60.
197. Plaza, V. Frequency and clinical characteristics of rapid–onset fatal and near–fatal asthma / V. Plaza, J. Serrano, J. Sanchis // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 846–852.
198. Protein of purified Epstein–Barr virus / E. Johannsen, M. Luftig, M.R. Chase [et al.] // *PNAS.* – 2004. – Vol. 101, № 46. – P. 16286–16291.
199. Rajain, J.P. Prevalence of aspirin–exacerbated respiratory disease among asthmatic patients. A meta–analysis of the literature / J.P. Rajain, N.E. Wineinger D.D. Stevenson // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 676.
200. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells / C.D. Shannon–Lowe, B. Neuhierl, G. Baldwin [et al.] // *Microbiology.* – 2006. – Vol. 103, № 19. – P. 7201–7202.
201. Rickinson, A.B. Cellular immune controls over Epstein–Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory / A.B. Rickinson, H.M. Long, U. Palendira // *Trends Immunol.* – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 159–169.
202. Rickinson, A.B. Epstein–Barr virus / A.B. Rickinson, E. Kieff, D.M. Knipe // *Fields Virol.* – 2001. – № 2. – P. 2575–2627.
203. Rickinson, A. Epstein–Barr virus in epithelium / A. Rickinson // *Nature.* – 1984. – Vol. 70, № 5973. – P. 99.
204. Rivas, M.N. Regulatory T cell in allergic diseases / M.N. Rivas, T.A. Chatila // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 3. – P. 639–351.

205. Rotenberg, M. Citokins regulate eosinophil production and differentiation / M. Rotenberg, W. Owen // *ACI News*. – 1989. – Vol. 6, № 1. – P. 12–16.
206. Rowe, M. Three pathways of Epstein–Barr virus gene activation from EBNA1–positive latency in B lymphocytes / M. Rowe, A.L. Lear, D. Croom–Carter // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66, № 1. – P. 122–131.
207. Ryan, J.L. Epstein–Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa / J.L. Ryan, Y.J. Shen, D.R. Morgan // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57, № 7. – P. 1887–1898.
208. Samter, M. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis / M. Samter, R.F. Beers // *Ann. Intern. Med.* – 1968. – Vol. 68. – P. 975–983.
209. Sanak, M. Aspirin–tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin–intolerant asthmatics / M. Sanak, B.D. Levy, C.B. Clish // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 44–49.
210. Savard, M. EBV suppresses prostaglandin E2, biosynthesis in human monocytes / M. Savard, C. Belanger, M.J. Tremblay // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164, № 12. – P. 6467–6473.
211. Scadding, G. Current management of aspirin–exacerbated respiratory disease / G. Scadding // *Prescriber*. – 2012. – Vol. 23, № 13–14. – P. 26–32.
212. Schooley, R.T. Epstein–Barr virus (infectious mononucleosis) / R.T. Schooley // *Principles and Practice of Infectious Diseases*. – 5th ed. – Churchill Livingstone, 2000. – P. 1599–1608.
213. Schulam, P.G. Evidence for 5–lipoxygenase activity in human B cell lines. A possible role for arachidonic acid metabolites during B cell signal transduction / P.G. Schulam, W.T. Shearer // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144, № 7. – P. 2696–2701.
214. Serum Epstein–Barr virus DNA load in primary Epstein–Barr virus infection / C.C. Bauer, S.W. Aberle, T. Popow–Kraupp [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75, № 1. – P. 54–58.
215. Settupane, G.A. Epidemiology of nasal polyps / G.A. Settupane // *Allergy Asthma Proc.* – 1996. – Vol. 17, № 5. – P. 231–236.

216. Shibayama, H. Virus-specific cytotoxic T cell in chronic active Epstein-Barr infection / H. Shibayama, K.I. Imadome, E. Onazawa // *Rinsho Ketsueki*. – 2017. – Vol. 58, № 6. – P. 583–588. – DOI: 10.11406/rinketsu.58.583
217. Small, C. Serum IgE levels in patients with human immunodeficiency virus infection / C. Small, J. McGowan, R. Klein // *Ann. Allergy Astma Immunol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 75–80.
218. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma / Y.J. Suh, S.H. Yoon, A.P. Sampson [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2004. – Vol. 34, № 8. – P. 1270–1275.
219. Stable expression of Epstein-Barr virus BZLF-1-encoded ZEBRA protein activates p53-dependent transcription in human Jurkat T-lymphoblastoid cells / D.H. Dreyfus, M. Nagasawa, C.A. Kelleher, W. Gelfand // *Blood*. – 2000. – Vol. 96, № 2. – P. 625–634.
220. Sterk, P.J. Virus-induced airway hyper responsiveness in man / P.J. Sterk // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 894–902.
221. Straus, S.E. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management / S.E. Straus, J.I. Cohen, G. Tosato // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118, № 1. – P. 45–58.
222. Sung, N.S. Epstein-Barr virus / N.S. Sung, J.S. Pagano // *Encyclopedia of life sciences*. – Nature Publishing Group, 2001. – P. 131-135.
223. Szezeklik, A. Aspirin-induced asthma as a viral disease / A. Szezeklik // *Clin. Allergy*. – 1998. – Vol. 18. – P. 15–20.
224. Szezeklik, A. Natural history of aspirin-induced asthma. ALANE Investigators European Network on aspirin-induced asthma / A. Szezeklik, E. Nizankowska, M. Duplaga // *Eur. Resp. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 432–436.
225. Taniguchi, M. Aspirin-induced asthma: pharmacological modulation including antiviral agents / M. Taniguchi // *Aspirin intolerance and related syndromes: a multidisciplinary approach: International symposium*. – Rome, 1999. – P. 56.

226. Tao, Q. Detection of Epstein–Barr virus–infected mucosal lymphocytes in nasal polyps / Q. Tao, G. Srivastava, P. Dickens // *Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 149, № 4. – P. 1111–1118.
227. The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults / M. Sokhandan, E.R. McFadden, Y.T. Huang, M.B. Mazanec // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 1570–1575.
228. The entry of Epstein–Barr virus into B lymphocytes and epithelial cells during infection / L.L. Zuo, M.J. Zhu, S.J. Du [et al.] // *Bing Du Xue Bao.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 476–482.
229. Todd, S.C. EBV induces proliferation of immature human thymocytes in an IL–2–mediated response / S.C. Todd, C.D. Tsoucas // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156, № 11. – P. 4217–4223.
230. Tomassen, P. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele // *J. Allergol. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 5. – P. 1449–1455.
231. Tsao, S.W. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma / S.W. Tsao, C.M. Tsang, K.W. Lo // *Philos. Trans. R. Soc. Lond B. Biol. Sci.* – 2017. – Vol. 372. – P. 1732.
232. Tsukamoto, K. Involment of Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / K. Tsukamoto, H. Hayakawa, A. Sato // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 958–961.
233. Tugizov, S. Epstein–Barr virus (EBV)–infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium / S. Tugizov, R. Herrera, P. Veluppilai // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 11. – P. 5484–5496.
234. Varghese, M. Aspirin–exacerbated asthma / M. Varghese, R.F. Lockey // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 75–83.
235. Velasquez, J.R. Aspirin–intolerant asthma: a comprehensive review of biomarkers and pathophysiology / J.R. Velasquez, L.M. Teran // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 45. – P. 75–86.

236. Wang, D. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells / D. Wang, D. Liebowitz, E. Kieff // *Cell*. – 1985. – Vol. 43, № 3. – P. 831–840.

237. Wardlaw, A.J. The eosinophil: New insight into its function in human health and disease / A.J. Wardlaw // *Pathology* – 1996. – Vol. 34. – P. 355–357.

238. White, C.A. Recruitment during infectious mononucleosis of CD3+CD4+CD8+virus-specific cytotoxic T cells which recognize Epstein–Barr virus lytic antigen BHRF1 / C.A. White, S.M. Cross, M.G. Kurilla // *Virology*. – 1996. – Vol. 219, № 2. – P. 489–492.

239. Williams, H. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells / H. Williams, K. McAulay, K.F. Macsween // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – P. 266–274.

240. Woodberry, T. Differential targeting and shifts in the immunodominance of Epstein–Barr virus – specific CD8 and CD4 T cell responses during acute and persistent infection / T. Woodberry, T.J. Suscovich, L.M. Henry // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192. – P. 1513–1524.

241. Yamashita, S. Severe chronic active Epstein–Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis / S. Yamashita, C. Murakami, Y. Izumi // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1998. – Vol. 52, № 4. – P. 449–452.

242. Yanai, H. Epstein–Barr virus infection in non–carcinomatous gastric epithelium / H. Yanai, K. Takada, N. Shimizu // *J. Pathol.* – 1997. – Vol. 183. – P. 293–298.

243. Zetterberg, H. The Epstein–Barr virus ZEBRA protein activates transcription from the early lytic F promoter by binding to a promoter – proximal AP–1– like site / H. Zetterberg, A. Jansson, L. Rimo // *J. Gen. Virol.* – 2002. – Vol. 83. – P. 2007–2014.

244. Zhang, Y. Low– dose aspirin use and reccurent gout attacks / Y. Zhang, T. Neogi, C. Chen // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 2. – P. 385–390.