

Клинико-патогенетические аспекты апоптоза у больных хроническими вирусными инфекциями высокого онкогенного риска

А.А.Шевченко¹, М.Р.Иванова¹, З.Ф.Хараева¹, В.П.Чуланов², С.М.Баразбиева¹, Р.Х.Жемухова¹

¹Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова, Нальчик;

²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Целью исследования было изучение маркеров апоптоза в сыворотке крови пациентов с хроническими вирусными инфекциями высокого онкогенного риска. Наиболее выраженные изменения апоптоза обнаружены при парентеральных хронических вирусных гепатитах, герпетической инфекции средней и тяжелой степени тяжести, папилломавирусной инфекции, вызванной вирусами 16-го, 18-го типов. ФНО- α -зависимые пути противовирусной защиты были активированы во всех исследуемых группах больных хроническими вирусными инфекциями, при этом уровень ФНО- α являлся показателем активности воспаления и коррелировал с тяжестью течения инфекционного процесса, что позволило использовать его в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, герпетические инфекции, папилломавирусная инфекция, апоптоз, фактор некроза опухоли

Clinico-pathogenetic aspects of apoptosis in patients with chronic viral infections a high oncogenic risk

A.A.Shevchenko¹, M.R.Ivanova¹, Z.F.Kharaeva¹, V.P.Chulanov², S.M.Barazbieva¹, R.Kh.Zhemukhova¹

¹Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University, Nalchik;

²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow

The objective of the work was to study the markers of apoptosis in blood serum of patients with chronic viral infections a high oncogenic risk. The most marked changes of apoptosis were found in parenteral chronic viral hepatitis, moderate and severe herpetic infection, papilloma virus infection caused by type 16 and 18 viruses. TNF- α -dependent routes of antiviral defense were activated in all studied groups of patients with chronic viral infections, TNF- α indicated the activity of inflammation and correlated with the severity of infectious process, which permitted to use it as a diagnostic criterion in occult infections.

Key words: viral hepatitis, herpetic infections, papilloma virus infection, apoptosis, tumor necrosis factor

Программируемая клеточная гибель или апоптоз является важнейшим механизмом контроля клеточной популяции в многоклеточном организме. Наиболее хорошо изучена последовательность событий, приводящих клетку к апоптозу в результате взаимодействия белков из семейства фактора некроза опухоли (ФНО) со специфическими рецепторами [1, 2]. ФНО- α – один из основных цитокинов, способных оказывать прямое повреждающее действие на клетки-мишени и лизировать клетки, инфицированные вирусом, является необходимым и в то же время достаточным индуктором местных и системных воспалительных реакций [3]. ФНО также является индуктором апоптоза и воспринимает-

ся рецепторами, по структуре напоминающими Fas. Цитоплазматический фрагмент Fas- и ФНО-рецепторов содержит домен «смерти», транслирующий апоптозный сигнал на внутриклеточный аппарат апоптоза [4].

Ярким представителем этой группы белков является система Fas/Fas-L. Fas-L является цитокином из ФНО-семейства и экспрессируется на поверхности различных клеток, в том числе на активированных Т-лимфоцитах и натуральных киллерах [5, 6]. Возможным механизмом Fas-рецепторной недостаточности при вирусных хронических инфекциях является увеличение содержания растворимого рецептора Fas26 (sFas), продукта альтернативного сплайсинга mPНК FasR и протеолитического отщепления трансмембранного FasR. TRAIL (Apo2L) (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) – это лиганд DR3 и DR5 [6]. Так же, как и CD95L, Apo2L запускает быстрый апоптоз во многих злокачественных линиях клеток [7]. В случае хронических вирусных инфекций с высоким онкогенным риском роль TRAIL и участие этого рецепторного пути в активации апоптоза не ясны.

Для корреспонденции:

Шевченко Анна Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник медико-биологического центра Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866-2) 42-2468

Статья поступила 11.05.2010 г., принята к печати 09.09.2010 г.

Целью нашего исследования было изучение маркеров апоптоза в сыворотке крови пациентов с хроническими вирусными инфекциями высокого онкогенного риска.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились пациенты с вирусными парентеральными гепатитами, герпетической и папилломавирусной инфекциями. 155 больных хроническими вирусными гепатитами в возрасте от 18 до 76 лет проходили стационарное лечение в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ и СР КБР. Преобладали лица мужского пола (88%). Из них – 76 больных с хроническим гепатитом В (ХГВ), 37 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и 38 – с хроническим вирусным гепатитом сочетанной этиологии. При ХГВ длительность заболевания к моменту поступления составляла 7,8 года, при ХГС – 11,2 года и при хроническом вирусном гепатите сочетанной этиологии – 5,6 года. Из числа всех обследованных 48% пациентов отмечали парентеральное потребление наркотиков. У 75% пациентов отсутствовали указания на перенесенный острый гепатит в анамнезе. При анализе клинико-биохимической активности было выявлено, что с минимальной активностью по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) в исследование вошли 32 пациента (0-1N АЛТ), с умеренной степенью активности (2-4N АЛТ) – 77, с высокой степенью активности (>4N АЛТ) – 46. Больные получали симптоматическое лечение без включения противовирусных препаратов. Диагноз был выставлен на основании клинико-эпидемиологической и молекулярно-биохимической оценки. Всем пациентам проводилось определение маркеров вирусных гепатитов методом иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-системы «Вектор-Бест», Россия), ДНК вируса гепатита В (HBV), РНК вируса гепатита С (HCV), РНК вируса гепатита D (HDV), а также определение генотипа HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем «АмплиСенс» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия), генотипирование HBV проводилось методом прямого секвенирования S-гена с последующим филогенетическим анализом.

С хронической рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией (вирус простого герпеса (ВПГ) типов 1, 2) наблюдали 70 пациентов (48 женщин, 22 мужчин). Критериями выбора пациентов для обследования являлись: 1) наличие различной частоты рецидивов генитального герпеса – от 2 до 12 и более раз в год; 2) продолжительность генитальной герпесвирусной инфекции более одного года; 3) обследование в фазе обострения процесса не позднее 48 часов от момента появления высыпаний или в продромальном периоде; 4) отсутствие приема иммуномодулирующей терапии в течение последних 3 месяцев. Диагноз инфекции, вызванной ВПГ-1,2, был верифицирован на основании клинической картины и данных лабораторного обследования, согласно рекомендациям 5-го международного форума (IHMF-1997) по диагностике генитального герпеса. По тяжести клинического течения легкая форма инфекции (1–2 рецидива в год), вызванной вирусом генитального герпеса (ВПГ) типов 1, 2, диагностирована у 10 (22,5%) пациентов исследуемой группы, среднетяжелая форма (3–5 рецидива в год) – у 40 (70,8%), тяжелая (6–12 и более рецидивов в год) – у 20 (6,7%).

Также наблюдалось 40 человек с диагностированной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, из них 29 женщин и 11 мужчин. ЦМВ-инфекция в основном была выявлена при клинико-лабораторном обследовании по установлению причин бесплодия (25%) и привычного невынашивания беременности (20%), 5% пациентов имели жалобы на частые рецидивирующие респираторные инфекции (от 4 до 8 раз в год).

Помимо пациентов с герпетической инфекцией, под наблюдением находились 136 пациентов с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) (68 женщин, 28 мужчин). У всех пациентов ВПЧ-инфекция подтверждалась ПЦР-анализом. Цитологические изменения при кольпоскопии у женщин с ВПЧ высокого онкогенного риска (16-й, 18-й типы) (койлоцитарная атипия, наличие в мазках двуядерных и многоядерных клеток, амфифилия цитоплазмы и пр.) были обнаружены у 48 пациенток (50%). При ВПЧ низкого онкогенного риска (10-й, 13-й типы) цитологические изменения при кольпоскопии не зарегистрированы. Анализ ранее проводимой терапии у обследуемых пациентов показал, что у 48% пациентов комплексная терапия не проводилась. Примерно половина всех пациентов использовали иммуномодуляторы (препараты интерферонов, индукторы интерферонов). В группу контроля вошли 30 здоровых доноров, не имеющих антител к ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ в сыворотке крови и не содержащих ДНК ВПГ, ЦМВ и других инфекций, передающихся половым путем, в половом тракте.

Оценку содержания сывороточного растворимого Fas рецептора (sFas) проводили методом твердофазного ИФА с использованием стандартной тест-системы «human sAPO-1/Fas ELISA BMS245» (Bender MedSystems). Определение уровня TRAIL в сыворотке крови также проводили методом твердофазного ИФА с использованием стандартной тест-системы «human TRAIL ELISA» (Biosource). Исследование уровня ФНО-α в сыворотке крови пациентов проводили с помощью тест-системы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Все пробы исследовались в динамике (в течение 30 дней): с момента поступления в стационар (или рецидива инфекции) и спустя месяц после проводимой комплексной терапии (с подключением ациклических нуклеозидов и иммуномодуляторов – препараты интерферонов, индукторы интерферонов).

Результаты проведенных исследований обработаны при использовании компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica с применением метода вариационной статистики, регрессивного и корреляционного анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении генотипа 42 пациентам с хронической HCV-инфекцией, включая и гепатиты сочетанной этиологии, было получено следующее соотношение: 16 больных имели генотип 1b, 21 пациент – 3a и 5 человек – генотип 2. Как свидетельствуют полученные данные, на территории Кабардино-Балкарской республики превалирует генотип 3a, в убывающем порядке встречаются генотипы 1b и 2. При генотипировании 67 больных с хронической HBV-инфекцией, включая гепатиты сочетанной этиологии, было установлено, что 61% пациентов имели генотип D вируса и 39% – генотип A.

При изучении ФНО-индуцированного пути апоптоза у больных вирусным гепатитом В были выявлены следующие закономерности. При поступлении в стационар, когда максимально выраженными были симптомы интоксикации, иногда – желтуха и, соответственно, биохимические показатели цитолитического, мезинхимально-воспалительного и холестатического синдромов, у больных из данной группы отмечалось существенное повышение концентрации исследуемого фактора. В период купирования клинических и биохимических изменений, на 30-е сутки после поступления, показатели sFas достоверно снижались, но не приходили в норму.

У больных ХГС отмечались однонаправленные изменения концентрации sFas, как и у больных ХГВ. При поступлении в стационар, когда у больных отмечается интоксикация и, соответственно, изменения биохимических показателей, было выявлено закономерное повышение содержания sFas в сыворотке крови. В период купирования клинических и биохимических изменений показатели FAS-лиганда достоверно снизились, но не приходили в норму. Из табл. 1 видно, что изменения содержания sFas связаны с этиологической структурой гепатитов. При гепатите С выявляется достоверно более высокая концентрация изучаемого показателя по сравнению с данными при остром гепатите В и у больных гепатитом сочетанной этиологии. Причем стоит отметить, что даже через 30 дней изучаемый показатель в группе больных ХГС – самый высокий в представленных группах (табл. 1).

При изучении концентрации ФНО в сыворотке крови пациентов с гепатитами были получены сопоставимые с показателями sFas результаты. Однако, в отличие от данных по sFas, наиболее высокие результаты ФНО в сыворотке крови наблюдались в группе больных ХГВ, достоверно отличающиеся от показателей в группе ХГС и гепатитами сочетанной этиологии. Такой результат, по-видимому, является следствием выраженности некровоспалительных процессов у больных ХГВ.

В отличие от показателей sFas и ФНО, для которых было характерно повышение их концентрации в сыворотке крови, у больных хроническими вирусными гепатитами для показателей TRAIL имела противоположная тенденция. Во всех периодах обследования в представленных группах пациен-

тов имело место достоверное снижение концентрации исследуемого фактора. Причем следует отметить, что самые низкие значения из представленных регистрировались в группе больных ХГС в отличие от группы пациентов с ХГВ и хроническими гепатитами сочетанной этиологии.

Интересные данные были получены при исследовании сывороточных маркеров апоптоза в зависимости от степени биохимической активности в исследуемых группах пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Наиболее выраженные изменения изучаемых показателей были получены в группе с высокой степенью биохимической активности (табл. 2). Достоверно более высокие показатели концентрации sFas были получены во всех периодах заболевания у больных хроническим гепатитом с умеренной и высокой степенью биохимической активности по сравнению с группами больных ХГВ и гепатитами сочетанной этиологии. С другой стороны, у этой группы больных были получены достоверно более низкие показатели растворимого TRAIL при всех вариантах уровня биохимической активности. Наиболее высокие показатели концентрации ФНО- α были выявлены в группе больных ХГС по сравнению с данными у пациентов с ХГС и гепатитами сочетанной этиологии при всех степенях биохимической активности.

При исследовании пациентов с ВПГ1,2-инфекцией отмечалось повышение уровня sFas в момент рецидива при легкой степени на 42%, средней степени тяжести – на 35%, тяжелой степени – на 26% (табл. 3). Через 30 суток на фоне проводимой терапии уровень sFas значительно снизился, но превышал уровень контрольной группы ($p < 0,01$). При ЦМВ-инфекции в момент рецидива значение sFas на 75% было выше уровня контрольной группы и сохраняло свой уровень повышенным на 15% через 30 суток лечения ($p < 0,01$). Таким образом, при различных типах герпетической инфекции активируется способность организма элиминировать вирус. В то же время способность к апоптозу при тяжелых формах ВПГ1,2-инфекции меньше, чем при более легких формах (средней и легкой степени тяжести).

Для ВПЧ доказана их способность индуцировать образование неопластических процессов у человека. На основании этой способности их принято подразделять на разновидности низкого (типы 3, 6, 11, 13, 32, 34), среднего (типы 30, 35, 45, 52, 53) и высокого (типы 16, 18, 31, 33, 39, 50, 59) онкогенного

Таблица 1. Показатели содержания ФНО- α , sFas и TRAIL в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами (пкг/мл)

Группа пациентов	Показатель	При поступлении в стационар, $M \pm S$	Через 30 сут, $M \pm S$
Вирусные гепатиты	ХГВ	ФНО- α ($n = 30$; 17)	$55,0 \pm 1,6^{1,3}$
		sFas ($n = 46$; 22)	$1739,0 \pm 64,7^{1,3}$
		TRAIL ($n = 29$; 18)	$119 \pm 13,0^{1,3}$
	ХГС	ФНО- α ($n = 20$; 14)	$41,0 \pm 3,3^1$
		sFas ($n = 20$; 15)	$2366,0 \pm 85,7^1$
		TRAIL ($n = 15$; 11)	$55 \pm 19,6^1$
Хронический вирусный гепатит сочетанной этиологии	ФНО- α ($n = 27$; 19)	$48 \pm 1,9^1$	
	sFas ($n = 25$; 17)	$2177 \pm 73,3^1$	
	TRAIL ($n = 15$; 12)	$112 \pm 21,7^1$	
Доноры	ФНО- α	$18,0 \pm 2,0$	–
	sFas	$1250,5 \pm 135,5$	–
	TRAIL	$199 \pm 5,3$	–

Здесь и в табл. 2–4: M – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение

¹достоверность различий по отношению к показателям доноров, $p < 0,001$

²достоверность различий по отношению к показателям предыдущего периода, $p < 0,001$

³достоверность различий к показателям у больных ХГС, $p < 0,001$

⁴достоверность различий по отношению к показателям с умеренной степенью биохимической активности в каждой группе.

риска. В последнее время с раком шейки матки связывают около 20 типов ВПЧ. Наиболее часто среди них выявляются ВПЧ 16-го и 18-го типов. Обращают на себя внимание данные, полученные при исследовании сыворотки крови пациентов с ВПЧ разной степени онкогенного риска. Так, при ВПЧ 16-го, 18-го типов sFas в момент рецидива снижен на 22% по сравнению с донорской группой (табл. 3). Через 30 суток с момента лечения изменений не отмечалось. Сниженное количество sFas приводит к уменьшению возможности клетки запустить апоптоз и, таким образом, увеличению вероятности сохранения вирусов. Возможно, одним из механизмов антиапоптотической активности является описанная в литературе способность ВПЧ взаимодействовать с геном *p53* и подавлять транскрипционную активность белков, входящих в состав Fas [8]. В случае инфицирования ВПЧ низкого онкогенного риска (типы 10, 13) на фоне комплексной терапии (на 30-е сутки) уровень sFas приближался к норме (табл. 3).

Сывороточные концентрации TRAIL в изученных группах пациентов оказались близки к нормальным значениям лишь в группе больных с ВПЧ низкого онкогенного риска и в группе пациентов с ВПГ1,2-инфекцией легкой степени тяжести и ЦМВ-инфекцией. Обращает на себя внимание выявленная тенденция к снижению TRAIL в сыворотке крови в случаях с более тяжелым течением инфекционного процесса (табл. 4). Резко сниженные показатели у пациентов с ВПЧ высокого онкогенного риска свидетельствуют в пользу того, что отсутствие TRAIL-рецепторного апоптоза может быть одной из причин онкогенеза.

Другими регуляторами процессов апоптоза являются цитокины. Известно, что ФНО продуцируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами в ответ на антигенную стимуляцию. Обнаружили, что при ВПГ1,2-инфекции и ЦМВ-

инфекции уровень ФНО-α в момент рецидива значительно повышался, сохраняясь высоким через 30 сут с момента лечения (табл. 3). Значения ФНО-α коррелировали со степенью тяжести заболевания при ВПГ1,2-инфекции.

При ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска ФНО-α повышался на 90 и 94%, соответственно; достоверного снижения ФНО-α на фоне комплексной противовирусной терапии не наблюдалось.

Система программируемой клеточной смерти – существенный фактор иммунитета, поскольку гибель зараженной клетки может предотвратить распространение инфекции в организме. У некоторых вирусов выработались специальные приспособления, направленные на подавление апоптоза в заражаемых клетках. В одних случаях в геноме вируса имеются гены, кодирующие белки, которые и по строению, и по функции очень похожи на клеточные антиапоптотические белки-регуляторы (например такие, как уже упоминавшийся Vcl-2 или белки, подавляющие активность протеаз). В других – вирусные белки стимулируют синтез клеткой ее собственных антиапоптотических белков. Так или иначе, создаются предпосылки для беспрепятственного размножения вируса [8]. Роль растворимых форм мембранных молекул иммунных клеток и активации апоптоза в патогенетическом механизме развития хронических вирусных инфекций с высоким онкогенным риском представляется весьма актуальной.

Повышение концентрации ФНО-α в сыворотке крови при вирусных гепатитах было выявлено во многих исследованиях и расценивается как маркер некробиотических процессов, развивающихся в ткани печени [9]. Поэтому логично, что наиболее высокие показатели получены у больных ХГВ. Что, по-видимому, отражает преобладание некротических процессов над апоптотическими механизмами у этой группы

Таблица 2. Показатели содержания ФНО-α, sFas и TRAIL в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от степени биохимической активности (пкг/мл)

Группы пациентов	Показатель	При поступлении в стационар, М ± S	Через 30 сут, М ± S
ХГВ минимальной степени активности	ФНО-α (n = 8; 7)	37,0 ± 2,2 ^{1,3,4}	44,0 ± 1,7 ^{1,3,4}
	sFas (n = 8; 8)	1535,0 ± 85,3 ⁹	1484,0 ± 111,5
	TRAIL (n = 7; 7)	151 ± 17,0 ^{1,3}	131 ± 15,4 ¹
ХГС минимальной степени активности	ФНО-α (n = 13; 11)	26,0 ± 2,3 ^{1,4}	31,0 ± 1,9 ¹
	sFas (n = 12; 13)	1921,0 ± 65,7 ^{1,4}	1746,0 ± 71,3 ^{1,4}
	TRAIL (n = 13; 11)	72 ± 21,4 ¹	94 ± 18,2 ¹
Хронический вирусный гепатит сочетанной этиологии минимальной степени активности	ФНО-α (n = 11; 10)	42 ± 1,6 ^{1,3}	44 ± 2,7 ^{1,3}
	sFas (n = 11; 11)	1815,0 ± 76,3 ^{1,4}	1380,0 ± 123,1 ^{2,3,4}
	TRAIL (n = 9; 10)	134 ± 31,5 ^{1,3}	125 ± 31,3 ¹
ХГВ умеренной степени активности	ФНО-α (n = 49; 47)	52 ± 0,9 ^{1,3}	61 ± 0,7 ^{1,3}
	sFas (n = 48; 38)	1723,0 ± 42,3 ^{1,3}	1592 ± 36,2 ^{1,3}
	TRAIL (n = 47; 37)	132 ± 2,6 ^{1,3}	109 ± 3,2 ^{1,2,3}
ХГС умеренной степени активности	ФНО-α (n = 9; 7)	40 ± 4,3 ¹	38 ± 5,2 ¹
	sFas (n = 8; 8)	2268,0 ± 76,8 ¹	2367,0 ± 74,9 ¹
	TRAIL (n = 9; 7)	54 ± 5,9 ¹	79 ± 4,6 ^{1,2}
Хронический вирусный гепатит сочетанной этиологии умеренной степени активности	ФНО-α (n = 10; 7)	49 ± 3,9 ¹	50 ± 4,2 ^{1,3}
	sFas (n = 9; 8)	2023,0 ± 62,1 ^{1,3}	1495,0 ± 68,7 ^{2,3}
	TRAIL (n = 10; 7)	109 ± 33,6 ^{1,3}	103 ± 36,7 ^{1,3}
ХГВ высокой степени активности	ФНО-α (n = 19; 17)	63 ± 1,3 ^{1,3,4}	78 ± 1,5 ^{1,2,3,4}
	sFas (n = 18; 17)	1874,0 ± 64,1 ^{1,3}	1795 ± 56,9 ^{1,3,4}
	TRAIL (n = 17; 19)	102 ± 4,7 ^{1,3,4}	92 ± 5,4 ^{1,3,4}
ХГС высокой степени активности	ФНО-α (n = 15; 13)	56 ± 1,7 ^{1,4}	32 ± 2,7 ^{1,2}
	sFas (n = 14; 12)	2512,0 ± 62,4 ¹	2722,0 ± 69,4 ^{1,2,4}
	TRAIL (n = 15; 11)	45 ± 3,2 ^{1,4}	63 ± 2,8 ^{1,2,4}
Хронический вирусный гепатит сочетанной этиологии высокой степени активности	ФНО-α (n = 17; 15)	62 ± 2,1 ^{1,3,4}	58 ± 2,8 ^{1,3}
	sFas (n = 16; 15)	2179,0 ± 58,6 ^{1,3}	1659,0 ± 62,1 ^{1,2,3}
	TRAIL (n = 17; 14)	98 ± 5,8 ^{1,3}	88 ± 4,7 ^{1,3}
Доноры	ФНО-α	18,0 ± 2,0	–
	sFAS	1250,5 ± 135,5	–
	TRAIL	199 ± 5,3	–

Таблица 3. Содержание ФНО- α и растворимого лиганда sFas в сыворотке крови пациентов с герпетической и папилломавирусной инфекцией (пкг/мл)

Группа пациентов	Степень тяжести	ФНО- α , M \pm S	sFas, M \pm S
ВПГ 1, 2-инфекция	Легкая степень	1780,0 \pm 120,0 ¹	1380,0 \pm 110,0
	Средняя степень	1880,0 \pm 110,0 ¹	1780,0 \pm 100,0 ¹
	Тяжелая степень	1820,0 \pm 130,0 ¹	1880,0 \pm 140,0 ¹
ВПЧ-инфекция	Тип 16, 18	980,0 \pm 70,0 ¹	950,0 \pm 70,0 ¹
	Тип 10, 13	1300,0 \pm 110,0	1200,0 \pm 110,0

Таблица 4. Показатели содержания TRAIL в сыворотке крови больных с хронической герпетической и папилломавирусной инфекцией (пкг/мл)

Группа пациентов	Критерий	TRAIL, M \pm S
ВПГ 1, 2-инфекция	1	189,5 \pm 13,0
	2	154,5 \pm 13,0 ¹
	3	129,0 \pm 13,0 ¹
ВПЧ-инфекция	Высокого онкогенного риска	90,0 \pm 16,0 ¹
	Низкого онкогенного риска	180,0 \pm 14,0
		190,0 \pm 15,0

пациентов, о чем косвенно свидетельствуют более низкие показатели sFas и высокие показатели TRAIL. Снижение интенсивности апоптоза, возможно, косвенно подтверждает и более высокий онкогенный потенциал этого вируса.

С другой стороны, более высокое содержание sFas и низкое содержание TRAIL в сыворотке крови у больных ХГС может свидетельствовать об интенсивности синтеза рецептора «смерти» DR-5, который активно связывает TRAIL, в связи с чем снижается его концентрация в сыворотке крови. Повышенное содержание sFas, возможно, свидетельствует о снижении активности апоптоза, но не стоит забывать о множестве клеток иммунной системы, которые способны образовывать Fas-рецепторы, помимо гепатоцитов, которые принимают активное участие в формировании иммунного ответа у больных этой группы. В процессе апоптоза происходит гибель и этих клеток, в связи с чем может повышаться концентрация Fas-лиганда, что лишним раз обосновывает необходимость исследования маркеров апоптоза в различных биологических средах, помимо сыворотки крови. Следовательно, актуальной задачей следующего этапа работы при исследовании патологии печени будет изучение тканевых маркеров. Противоречивые данные, полученные в группе больных хроническими гепатитами сочетанной этиологии, требуют дальнейшего изучения и более тщательной группировки этих пациентов по этиологическому фактору. Результаты работы по распределению больных по уровню биохимической активности процесса свидетельствуют о параллелизме между интенсивностью цитолиза гепатоцитов, с одной стороны, и апоптоза и некроза этих клеток, с другой стороны, у больных хроническими вирусными гепатитами различной этиологии с парентеральным механизмом заражения.

При герпетической инфекции наиболее выраженные изменения выявлены при тяжелых формах течения ВПГ1,2-инфекции. Причинами тяжелого течения инфекционного процесса могут служить сниженный иммунитет и угнетение защитных противовирусных апоптозозависимых процессов.

Полученные данные исследования активности апоптоза при папилломавирусной инфекции демонстрируют наличие системных нарушений противовирусной защиты. В крови отмечено повышение количества sFas, которые, возможно,

связаны с лимфотропным действием вируса. Продуктивная вирусная инфекция приводит к гибели лимфоцитов, что может являться также одной из причин повышения sFas. При инфекции, вызванной ВПЧ 16-го, 18-го типов, снижение интенсивности апоптоза отражает атипичные изменения в клетках эпителия шейки матки и риск развития неопластического процесса. Выявление возможных причин снижения активности апоптоза создает условия для повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний. Перспективным направлением является дальнейшее изучение прогностической значимости показателей апоптоза, а также причин нечувствительности клеток к апоптозным лигандам (рецепторный фактор, генетический фактор). Кроме того, многообещающими являются также подходы, связанные с регуляцией апоптозо-специфических генов, которые могут реализоваться в разработке эффективных методов лечения на основе генной терапии.

Заключение

Таким образом, наиболее выраженные изменения апоптоза обнаружены при парентеральных хронических вирусных гепатитах, герпетической инфекции средней и тяжелой степени тяжести, папилломавирусной инфекции, вызванной вирусами 16-го, 18-го типов. ФНО- α -зависимые пути противовирусной защиты активированы во всех исследуемых группах больных с хроническими вирусными инфекциями, при этом уровень ФНО- α является показателем активности воспаления и коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия при скрытых инфекциях.

Работа поддержана федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы» (НК-193П).

Литература

- Lorenz H.M., Herrmann M., Winkler T., et al. Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis* 2000; 5: 443–9.
- Reed J.C. Apoptosis-based therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1(2): H1–121.

- Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. *Иммунология* 2007; 4: 249–53.
- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. *М.*, 2002; 327.
- Bodmer J. TRAIL receptor-2 signals apoptosis through FADD and caspase-8. *Nature Cell Biology* 2000; 2: 241–3.
- Norris J.S., Hyer M.L., Voelkel-Johnson C., et al. The use of Fas Ligand, TRAIL and Bax in gene therapy of prostate cancer. *Curr Gene Ther* 2001; 1(1): 123–36.
- Huang X., Lin T., Gu J., et al. Combined TRAIL and Bax gene therapy prolonged survival in mice with ovarian cancer xenograft. *Gene Ther.* 2002; 9(20): 1379–86.
- Белушкина Н.Н. Особенности регуляции апоптоза при опухолевых, вирусных и аутоиммунных заболеваниях. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 2005; 32.
- Котович М.М. Роль этиотропной и патогенетической терапии в клинической и морфологической эволюции хронических гепатитов у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003; 27.

Информация о соавторах:

Иванова Марина Руслановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866-2) 42-2468

Хараева Заира Феликсовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866-2) 42-2468

Чуланов Владимир Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий научно-консультативным клинико-диагностическим центром Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646

Барзбиева Сулея Мурадиновна, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866-2) 42-2468

Жемухова Римма Хусейновна, аспирантка кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866-2) 42-2468

Вирусный гепатит В и риск развития неходжкинской лимфомы в Южной Корее

Вирусный гепатит В является весьма распространенным заболеванием в Азии и Африке. В то же время остается неясным, насколько хронический гепатит В (ХВГ) повышает риск развития неходжкинской лимфомы (НХЛ). Целью исследования, проведенного в Корее, стала оценка связи между ХВГ и последующим развитием НХЛ в популяции. Из 1 284 586 пригодных для оценки участников исследования у 603 585 были исходные данные по наличию/отсутствию в сыворотке крови HBsAg, и эти пациенты были включены в исследование. Исследователи использовали национальную базу данных по внебольничным и внутрибольничным диагнозам и летальности для выявления гематологических злокачественных опухолей. Исследователями оценивалась общая частота возникновения НХЛ и подтипов НХЛ, злокачественных иммунопролиферативных заболеваний, лимфогранулематоза, миеломной болезни и различных типов лейкоза. Для оценки связи заболевания с HBsAg-статусом, полом, возрастом и годом включения в исследование использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса.

Как оказалось, у 53 045 (9%) человек из 603 585 участников исследования был обнаружен HBsAg на исходном визите. В последующем у 133 HBsAg-положительных пациентов и у 905 HBsAg-отрицательных лиц развилась НХЛ. У HBsAg-положительных пациентов, в целом, отмечался повышенный риск развития НХЛ по сравнению с HBsAg-негативными (частота возникновения НХЛ 19,4 vs 12,3 на 100 000 пациенто-лет, отношение рисков 1,74, 95% ДИ 1,45–2,09, скорректированное по полу, возрасту на момент включения в исследование и году включения). Среди подтипов НХЛ у HBsAg-положительных пациентов отмечался повышенный риск развития диффузной В-крупноклеточной лимфомы ($n = 325$, частота 6,86 vs 3,79 на 100 000 пациенто-лет; скорректированное отношение рисков 2,01, 95% ДИ 1,48–2,75), а также других или неизвестных подтипов ($n = 591$, частота 10,5 vs 7,07 на 100 000 пациенто-лет; скорректированное отношение рисков 1,65, 95% ДИ 1,29–2,11) по сравнению с HBsAg-отрицательными пациентами. Повышенный риск также отмечался для злокачественных иммунопролиферативных заболеваний ($n = 14$, частота 0,44 vs 0,15 на 100 000 пациенто-лет, скорректированное отношение рисков 3,79, 95% ДИ 1,05–13,7).

Таким образом, 14-летний период наблюдения показал, что риск НХЛ значительно увеличивается у HBsAg-положительных пациентов. Наличие в сыворотке крови HBsAg не приводит к повышенному риску развития фолликулярной Т-клеточной лимфомы, лимфогранулематоза, миеломной болезни или различных типов лейкоза.

Engels E.A., Cho E.R., Jee S.H.
Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study.
Lancet Oncol. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print]
www.antibiotic.ru