

## ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР

В 1964 году в материале из биопсии, взятой у африканца, больного лимфомой Беркитта, канадскими учеными М. Epstein и Y. Barr был обнаружен неизвестный ранее вирусный агент, названный позднее в честь первооткрывателей вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1]. Этот ДНК-содержащий вирус с двуспиральной ДНК длиной 172 тысячи пар оснований имеет форму сферы диаметром 180 нм. ВЭБ относят к подсемейству Gamma Herpesviridae рода Gmphocrypto-virus, и он является вирусом герпеса человека 4 типа.

Установлено, что ВЭБ имеет глобальное распространение и обнаруживается у населения всего земного шара. Он является убиквитарным человеческим патогеном, поражающим эпителиальные клетки слизистых оболочек (дыхательных путей, пищеварительного тракта, половых органов), а также клетки иммунной системы, в том числе В-лимфоциты, в которых происходит репликация вирусных частиц.

К настоящему времени доказано, что ВЭБ является этиологическим агентом таких заболеваний, как инфекционный мононуклеоз (ИМ), назофарингеальная карцинома (НФК), лимфома Беркитта, Т-клеточная лимфома, болезнь Ходжкина [2–4]. В организме ослабленных людей ВЭБ часто может вызывать лимфопролиферативные изменения. Так, у ВИЧ-инфицированных и больных, получающих курс иммуносупрессивной терапии, проводимой при пересадке органов, нередко наблюдают развитие тяжелых диссеминированных форм новообразований в лимфоузлах, а также поражение слизистой оболочки рта волосатой лейкоплакией.

У людей без выраженных дефектов иммунной системы инфекция ВЭБ протекает субклинически и сопровождается положительными серологическими реакциями. Однако при массивном поступлении вируса в организм или иммунодефицитных состояниях можно наблюдать вирусемию. Вирус проникает в лимфоузлы и органы, богатые ретикуло-эндотелиальными клетками, развивается лимфоаденопатия, заметно увеличиваются печень и селезёнка. Симптомы интоксикации и лихорадка обусловлены воздействием токсинов, а катар верхних дыхательных путей – непосредственным воздействием вируса.

Основной путь передачи ВЭБ – воздушно-капельный, фактор передачи – контаминированная вирусом слюна. Возможно заражение через содержащие вирус пищевые продукты, а также бытовым путем – через руки и предметы обихода. Предполагают также возможность трансмиссивного пути передачи на основе территориального совпадения «лимфоидного пояса» (районы распространения лимфомы Беркитта) с зоной распространения москитов рода *Anopheles Monsonia*. Последние исследования подтверждают версию о возможности переноса вируса путем гемотрансфузии (с донорской кровью) и при других парентеральных вмешательствах [5]. Зафиксирован также половой путь передачи ВЭБ [6].

В настоящее время для точной диагностики ИМ и других заболеваний, вызываемых ВЭБ, все шире применяют определение в сыворотках крови обследуемых лиц вирусспецифических антител (АТ).

Особенностью гуморального иммунного ответа человека на ВЭБ является дифференцированная во времени продукция иммуноглобулинов классов G и M на различные вирусные белки. Это позволяет с высокой эффективностью диагностировать различные стадии ВЭБ-инфекции у пациента.

На рис. 1 приведена в общем виде динамика продукции антител к различным группам иммуногенных белков ВЭБ при типичном развитии инфекционного процесса в организме человека [7].

На ранних фазах развития инфекции в сыворотке крови обнаруживают IgM к вирусному капсидному антигену (VCA), а также IgG к раннему

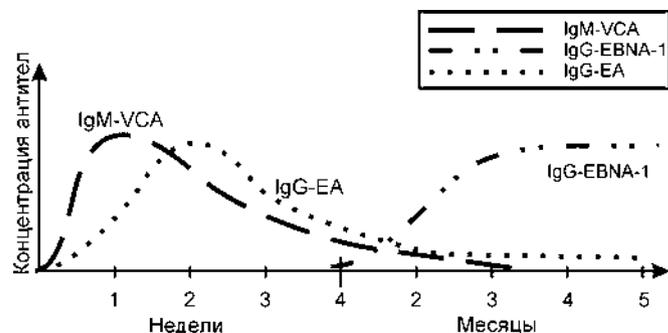


Рис. 1. Динамика продукции антител к белкам ВЭБ при типичном развитии инфекции

Таблица 1

**Интерпретация серологических данных комплексного тестирования с применением иммуноферментного анализа**

Стадия инфекции	EA	VGA	EBNA-1
	IgG	IgM	IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	–	–	–
Очень ранняя первичная инфекция	–	+	–
Ранняя первичная инфекция	+	+	–
Поздняя первичная инфекция	+	±	+
Атипичная первичная инфекция	–	–	+
Хроническая инфекция	+	±	–
Ранняя паст-инфекция	+	–	+
Поздняя паст-инфекция (латентная инфекция у клинически здоровых лиц)	–	–	+
Реактивация	+	+	+
Атипичная реактивация	+	–	+

**Примечание:** EA – ранний антиген, VCA – вирусный капсидный антиген, IgM – иммуноглобулины класса M, IgG – иммуноглобулины класса G, «+» – положительная реакция, «–» – отрицательная реакция «±» – слабоположительная реакция

антигену (EA). Паст-инфекцию характеризует появление иммуноглобулинов класса G к нуклеарному антигену (EBNA-1).

В таблице 1 приведена возможная интерпретация результатов комплексного тестирования

с применением иммуноферментного анализа (ИФА) [8].

В ЗАО «Вектор-Бест», на основе тщательного анализа литературных данных, был проведен выбор рекомбинантных белков ВЭБ для использования в ИФА, созданы клетки-продуценты белков и отработаны эффективные методы очистки белков.

Это явилось основой для разработки тест-систем «ВектоВЭБ-ЕА-IgG» и «ВектоВЭБ-VCA-IgM» для диагностики острой стадии инфекции, а также «ВектоВЭБ-НА-IgG» для выявления IgG к нуклеарному антигену EBNA-1 и диагностики паст-инфекции ВЭБ.

Дополнительным подтверждением течения стадий инфекции может служить тест по выявлению ДНК ВЭБ в крови и/или слюне методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот тест весьма эффективен для выявления ВЭБ-инфекции у новорожденных, когда выявление серологических маркеров малоэффективно вследствие несформировавшейся иммунной системы, а также в сложных и сомнительных случаях. Для выявления ДНК ВЭБ методом ПЦР в ЗАО «Вектор-Бест» разработана тест-система «ВектоВЭБ-ДНК-ампли-100».

С помощью сконструированных тест-систем был проведен ИФА 404 сывороток больных и здоровых новосибирцев. В исследовании были использованы 4 группы сывороток:

- 1) доноров (200 образцов);
- 2) беременных женщин (100 образцов);
- 3) детей, контрольная группа (50 образцов);
- 4) детей с диагнозом ИМ, установленным по клинико-гематологическим показателям и результатам выявления ДНК ВЭБ в крови и/или слюне методом ПЦР (54 образца).

Результаты исследований приведены в таблице 2.

Результаты исследований приведены в таблице 2.

У больных с диагнозом ИМ (4 группа) IgG к ЕА были выявлены в 85% случаев, IgM к VCA – в 88% случаев. Количество пациентов, имеющих хотя бы один или два маркера острой стадии инфекции, составило 98%. Самое низкое количество сывороток, содержащих такие антитела (менее 2%), зафиксировано в группе 2 – беременные женщины. У 15%

Таблица 2

**Результаты обследования пациентов методами ИФА и ПЦР**

Группы обследованных	Количество наблюдений	Маркеры острой стадии (IgG к ЕА, IgM к VCA)		Паст-инфекций (IgG к EBNA)		ДНК (ПЦР)
		Количество положительных результатов	Титры	Количество положительных результатов	Титры	
1 группа, доноры	200	15%	1:100-1:200	95%	1:3200 и выше	Нет анализа
2 группа, беременные женщины	100	2%	1:100-1:200	88%	1:1600 и выше	Нет анализа
3 группа, дети, контрольная группа	50	5%	1:100-1:200	90%	1:1600 и выше	Нет анализа
4 группа, дети с диагнозом инфекционный мононуклеоз	54	98%	1:1600 и выше	8%	1:100-1:200	100%

**Примечание:** ЕА – ранний антиген, VCA – вирусный капсидный антиген, EBNA-1 – нуклеарный антиген.

доноров (1 группа) и 5% детей контрольной группы (3 группа) также выявлены антитела активной фазы. В то же время IgG к нуклеарному белку EBNA-1 ВЭБ выявлены в 88–95% случаев в первых 3-х тестируемых группах, что свидетельствует об уже перенесенной инфекции. У детей 4 группы такие IgG выявляли только в 8% сывороток, что, очевидно, указывает на начальный период пост-инфекции. Титры АТ-маркеров острой стадии инфекции (к VCA и EA) оказались очень высокими в сыворотках 4 группы (1:1600 и выше), в то время как величина титров АТ к нуклеарному антигену в этой группе колебалась в пределах 1:100–1:200. Значения титров АТ в положительных сыворотках 1 группы для нуклеарного антигена составляли 1:3200 и выше, для 2 и 3 групп – 1600 и выше, а для маркеров острой стадии значения титров колебались в пределах 1:100–1:200.

Таким образом, комплексное использование перечисленных выше иммунодиагностик позволяет обеспечить высокую эффективность выявления ВЭБ-инфекции, дифференциации ее стадий и контроля проводимых лечебных мероприятий.

### *Литература*

1. Epstein M. F., Barr Y. M., Lancet, 1964. V. 1. P. 301–302.
2. Farber J., Wutzler P., Wohlrabe P., et al., J. Vir. Meth. 1993. V. 42. P. 301–308.
3. Henle G., Henle W., Adv. Vital. Oncol. 1985. V. 5. P. 201–238.
4. Rickinson F. B., Kieff E. Virology, 1996, 3rd ed., V. 2. P. 2397–2446.
5. Henle W., Henle G., Harrison F. et al. N. Engl. J. Med. 1968. V. 282. P. 1068–1071.
6. Аранкин Л. И., Залу Н.А. Журнал микробиол. 1982. Т. 1. С. 26–32.
7. Suma YAC.V., Jenson H. B. In Manual of Clinical Lab. Immunology ed. Rose Mr, Masario E. C. et al. Chapter, 1992. V. 85. P. 568–575.
8. Hindere W., Hebel-Schikel H., Horn G. Biotest Bulletin. 1993. V. 5. P. 533–546.

### **ТЕСТ-СИСТЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР**

<b>№ по каталогу</b>	<b>Наименование</b>	<b>Количество анализов</b>
D-2170	ВектоВЭБ-NA-IgG-стрип	12×8
D-2172	ВектоВЭБ-EA-IgG-стрип	12×8
D-2176	ВектоВЭБ-VCA-IgM-стрип	12×8
D-2174	ВектоВЭБ-ДНК-ампли-100	100

**Предлагаем тест-системы  
для иммуноферментной и ПЦР-диагностики**

*ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов А, В, С, D, Е, G; TORCH-инфекций; инфекций, передаваемых половым путем; паразитарных и желудочно-кишечных заболеваний; клещевых инфекций, аутоиммунных и системных заболеваний; беременности и ее мониторинга; выявления опухолевых маркеров, гормонов и цитокинов, а также наборы реагентов для клинической биохимии.*

**Максимальный выбор диагностической  
продукции!**

---

**ЗАО «Вектор-Бест»**

630117, г. Новосибирск-117, а/я 492  
тел.: (383) 332-37-58, 332-36-34  
тел./факс: 332-67-49, 332-67-52  
e-mail: [vbmarket@vector-best.ru](mailto:vbmarket@vector-best.ru)  
Internet: <http://www.vector-best.ru>

---

**Представительства:**

Москва: (495) 234-03-37;  
С.-Петербург: (812) 336-30-01;  
Ростов-на-Дону: (863) 295-15-61;  
Уфа: (347) 274-28-43;  
Екатеринбург: (343) 372-90-50;  
Хабаровск: (4212) 335-946;  
Нижний Новгород: (831) 272-35-47