

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018  
УДК 616.327.2-006.04-022:578.825.13

*Кондратова В.Н., Ломая М.В., Игнатова А.В., Душенькина Т.Е., Смирнова К.В., Мудунов А.М.,  
Лихтенштейн А.В., Гурцевич В.Э., Сенюта Н.Б.*

## ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРР И РАК НОСОГЛОТКИ: ВИРУСНЫЕ МАРКЁРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва

Этиологическая роль вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в возникновении недифференцированного гистологического варианта рака носоглотки (нРНГ) впервые доказана в регионах с высоким уровнем заболеваемости этой патологией, южных провинциях Китая и странах Юго-Восточной Азии, а позже и в остальных странах мира. Высокие титры антител к ВЭБ, сопровождающие нРНГ, позволили широко использовать серологические маркёры вируса для диагностики этой опухоли. В последние годы в эндемичных по нРНГ регионах для раннего выявления и мониторинга болезни большое распространение получило тестирование плазмы крови больных на содержание ДНК ВЭБ. В неэндемичных регионах такие исследования практически не проводились, не изучена и сравнительная оценка диагностической и прогностической значимости вирусных маркеров нРНГ: гуморального ответа к ВЭБ и нагрузки вирусными копиями кровотока больных. Цель данного исследования, проводимого в России, заключалась в сравнении клинической значимости серологических маркёров ВЭБ и вирусной ДНК в плазме крови больных нРНГ из неэндемичного региона. Полученные результаты свидетельствуют о том, что IgA-антитела к вирусному капсидному антигену (IgA/ВКА) и копии ДНК ВЭБ в плазме могут быть с успехом использованы для диагностики нРНГ у больных из этого региона, в то время как IgG/ВКА-антитела в качестве маркёра не имеют практического значения. Кроме того, было обнаружено, что показатель концентрации ДНК ВЭБ в плазме крови больных является более чувствительным маркёром нРНГ, чем титры IgA/ВКА-антител, поскольку он более точно отражает эффект проведённой терапии и клиническое состояние больных в периоды ремиссии или рецидива. Впервые показано, что в неэндемичном регионе наиболее эффективным для диагностики нРНГ является комбинированная оценка уровней анти-ВЭБ IgA/ВКА-антител и концентрации в плазме больных вирусной ДНК.

**Ключевые слова:** рак носоглотки; вирус Эпштейна–Барр; серологические маркёры.

**Для цитирования:** Кондратова В.Н., Ломая М.В., Игнатова А.В., Душенькина Т.Е., Смирнова К.В., Мудунов А.М., Лихтенштейн А.В., Гурцевич В.Э., Сенюта Н.Б. Вирус Эпштейна–Барр и рак носоглотки: вирусные маркёры для диагностики и оценки клинического статуса больных. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(2): 77-84.

DOI: [http://dx.doi.org/ 10.18821/0507-4088-2018-63-2-77-84](http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-77-84)

*Kondratova V.N., Lomaya M.V., Ignatova A.V., Dushenkina T.E., Smirnova K.V., Mudunov A.M.,  
Lichtenstein A.V., Gurtsevitch V.E., Senyuta N.B.*

## EPSTEIN-BARR VIRUS AND NASOPHARYNGEAL CARCINOMA: VIRAL MARKERS FOR DIAGNOSTICS AND ASSESSMENT OF CLINICAL STATUS OF PATIENTS

N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

The etiological role of the Epstein-Barr virus (EBV) in the development of an undifferentiated histological variant of nasopharyngeal carcinoma (uNPC) found for the first time in regions with a high incidence of this pathology, the Southern provinces of China and the countries of Southeast Asia, and later in the rest of the world, has served as a basis for the widespread use of EBV serological markers for the diagnosis of this form of tumor. In recent years, the use of a test based on the quantitative determination of the EBV DNA concentration in the blood plasma of uNPC patients for early detection and monitoring of the disease has become widespread in endemic regions. In non-endemic regions, such studies virtually have not been carried out, and moreover, the comparative evaluation of the significance of two viral markers, serological and EBV DNA load in the bloodstream of uNPC patients, for diagnostics and evaluation of the therapeutic effect was not investigated. The aim of this study was to compare the clinical value of two serological markers and plasma EBV DNA load in uNPC patients from non-endemic region (Russia). The obtained results indicate that IgA antibodies to the viral capsid antigen (IgA/VCA) and plasma EBV DNA concentration can be successfully used for the diagnosis of uNPC, while IgG/VCA antibodies have no practical significance as an uNPC marker. In addition, it was found that plasma EBV DNA load is more sensitive marker of uNPC than IgA/VCA titers because DNA copy numbers reflect more accurately the effect of the therapy and the clinical state of patients at the stages of remission or relapse. It was shown for the first time that in the non-endemic region the simultaneous evaluation of IgA/VCA antibody levels and the plasma EBV DNA loads are the most effective markers for the diagnostics of uNPC. However, we believe, that it is more practical to use IgA/VCA antibody levels for uNPC screening, and plasma EBV DNA copies – for monitoring of the disease.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma; Epstein–Barr virus; serological markers.

**For citation:** Kondratova V.N., Lomaya M.V., Ignatova A.V., Dushenkina T.E., Smirnova K.V., Mudunov A.M., Lichtenstein A.V., Gurtsevitch V.E., Senyuta N.B. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma: viral markers for diagnostics and assessment of clinical status of patients. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(2): 77-84. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-77-84>

**Для корреспонденции:** Гурцевич Владимир Эдуардович, д-р мед. наук, профессор, вед. научный сотрудник лаборатории вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва.  
E-mail: [gurtsevitch-vlad-88@yandex.ru](mailto:gurtsevitch-vlad-88@yandex.ru)

**For correspondence:** Vladimir E. Gurtsevitch, Dr. Med. Sci., leading researcher of the Laboratory of viral carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation.  
E-mail: [gurtsevitch-vlad-88@yandex.ru](mailto:gurtsevitch-vlad-88@yandex.ru)

**Information about authors:**

Gurtsevitch V.E., <http://orcid.org/0000-0003-1840-4364>; Senyuta N.B., <http://orcid.org/0000-0001-8915-8274>;

Mudunov A.M., <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 10 October 2017

Accepted 17 October 2017

## Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), представитель семейства герпесвирусов человека, обладает уникальными биологическими свойствами. Им инфицировано более 90% населения планеты, как правило, без клинических проявлений у вирусоносителей. В то же время вирус признан этиологическим агентом для ряда доброкачественных и злокачественных заболеваний [1]. Среди последних особое место занимает рак носоглотки (РНГ), в возникновении которого ВЭБ играет ключевую роль, стимулируя в носоглотке развитие патологического процесса, прогрессирующего от предраковых поражений до появления злокачественной опухоли [2].

Заболеваемость РНГ в мире характеризуется географической и этнической вариабельностью [3]. Она наиболее высока в южных провинциях Китая и странах Юго-Восточной Азии (25–30 случаев на 100 тыс. населения в год), несколько реже – в арабских странах Северной Африки, среди коренных народов Гренландии и Аляски [4]. В западных странах это новообразование регистрируют редко, менее 0,5 случая на 100 тыс. населения в год [5]. Примерно с такой же частотой РНГ встречается и на территории бывшего СССР, включая Россию, в которой в структуре злокачественных новообразований в 2013 г. опухоли носоглотки у мужчин составляли 0,14%, у женщин – 0,06% [6].

Согласно классификации ВОЗ РНГ морфологически подразделяется на 2 типа: плоскоклеточный ороговевающий рак (keratinizing squamous cell carcinoma) и неороговевающий рак (non-keratinizing squamous cell carcinoma), к которому как подтип относится недифференцированный рак носоглотки, нРНГ (undifferentiated carcinoma) [7]. Для неороговевающего рака обычно характерна обильная лимфоидная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и других реактивных клеточных элементов [8, 9].

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что у больных РНГ ассоциация с ВЭБ не зависит от географического происхождения и этнической принадлежности больного [10]. Однако для реализации онкогенной потенции вируса и возникновения опухоли необходимо воздействие на организм ряда вредных факторов внешней и/или внутренней среды, обладающих мутагенными свойствами, приводящих к метилированию генов опухолевых супрессоров, активации или супрессии других генов, а также так называемых собственно хозяйских факторов. К их числу относят ослабленный иммунный ответ на вирусную инфекцию, ослабленный локальный иммунный ответ, определённый HLA-генотип хозяина, наследственную предрасположенность и другие [11–14]. Практически все случаи нРНГ являются ВЭБ-позитивными, при этом вирус присутствует во всех опухолевых клетках в отличие от ряда других патологий, ассоциированных с этим виру-

сом. Вирусный геном в очагах трансформации у таких больных можно обнаружить уже в ранних стадиях опухолевого процесса [15].

Для большинства больных нРНГ характерны повышенные титры гуморальных антител к ВЭБ [16, 17], которые поднимаются до высоких уровней задолго до установления диагноза [18]. Это дало основание предположить, что ВЭБ может участвовать в патогенезе нРНГ ещё в доклинической фазе болезни. При этом обнаружение антител IgA к вирусному капсидному антигену (ВКА) широко используется для скрининга нРНГ в эндемичных по этому заболеванию регионах Китая и странах Юго-Восточной Азии [19], но также часто выявляются и высокие титры IgG-антител к ВКА (IgG/ВКА).

В 1999 г. У. Ло и соавт. [20] удалось впервые показать, что концентрация ДНК ВЭБ в плазме крови больных является важным маркером РНГ. Их результаты были позже подтверждены рядом исследований, в которых установлено, что определение количества копий ДНК ВЭБ в плазме особенно полезно для диагностики и выявления остаточных (клинически скрытых) опухолей после химиолучевой терапии [21], а также оценки эффективности лечения [22]. Однако если повышенные уровни ДНК ВЭБ в плазме тесно связаны с размером опухоли, активностью её роста и ответом на химиотерапию [23–25], уровни IgA-антител к ВКА, как правило, ассоциируются с повышенным риском возникновения РНГ и имеют диагностическое значение [26, 27]. Из этого следует, что диагностическое и прогностическое значение обоих маркеров может часто не совпадать [28–32]. В этой связи представляется важным выяснить, окажется ли комбинация гуморального ответа к ВЭБ с уровнями вирусной ДНК в плазме крови больных РНГ оптимальной для их использования в качестве диагностического маркера нРНГ, а также оценки эффективности проведённой терапии и прогноза болезни. Подобные исследования были проведены у больных РНГ из эндемичных регионов [29, 31, 32], однако их значимость у пациентов с этой же патологией из неэндемичных регионов ещё не была должным образом исследована. Как уже упоминалось ранее, кроме ВЭБ, в качестве этиологических факторов РНГ рассматриваются генетическая предрасположенность к этому заболеванию, иммунодефицит и загрязнение окружающей среды. Действительно, у населения географических районов с высоким риском возникновения РНГ выявлены определённые типы распределения HLA-генотипа, отличающиеся от таковых в регионах с низкой заболеваемостью. Кроме того, для разных географических регионов и этнических групп, как правило, характерны кулинарные предпочтения, особенности быта и воздействие различающихся вредных факторов окружающей среды [3, 11, 12]. Таким образом, нельзя исключить, что в неэндемичных странах

ВЭБ-ассоциированный канцерогенез у больных нРНГ имеет свои особенности. В связи с этим целью данного исследования стало проведение в неэндемичном регионе России сравнительной оценки клинической значимости двух серологических маркеров ВЭБ – титров IgG/ВКА- и IgA/ВКА-антител и концентраций ДНК ВЭБ в плазме крови больных РНГ.

### Материал и методы

#### *Больные и клинические образцы*

Материалом для исследования служила плазма крови 45 больных РНГ и 52 пациентов с другими опухолями слизистой оболочки полости рта (ДОПР), не ассоциированными с ВЭБ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В качестве контрольных использовали 19 образцов плазмы крови доноров. Соотношение мужчин и женщин, больных РНГ, было 1,6:1, средний возраст составил 45,6 года. У всех больных РНГ согласно классификации ВОЗ был диагностирован неороговевающий вариант рака, нРНГ. В состав больных ДОПР вошли больные раком слизистой оболочки, языка, нёба, щеки, нижней челюсти и некоторыми другими злокачественными поражениями полости рта. Соотношение мужчин и женщин было 2,4:1, средний возраст составил 48,8 года. От больных нРНГ 32 образца плазмы были получены до проведения терапии, 31 образец – в состоянии ремиссии или стабилизации опухолевого процесса и 9 образцов – в состоянии рецидива или метастазирования опухоли. Проведённое исследование, в которое больные нРНГ и ДОПР вошли с их согласия в результате применения метода случайной выборки, было одобрено Комитетом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### *Экстракция циркулирующей ДНК*

Кровь (5 мл), собранную в пробирки с ЭДТА, центрифугировали при 1500 g, плазму отбирали и хранили при -60°C. Полученные образцы плазмы объемом 0,5–1,0 мл депротеинизировали фенолом и хлороформом, после чего обессоливали путем диализа или центрифугирования через фильтры Amicon. Для выделения нуклеиновых кислот из плазмы крови применили оригинальный метод (изотахофорез в агарозном геле), который обеспечивает полное извлечение всех молекул независимо от размера, что особенно важно при исследовании фрагментированной ДНК [33]. Концентрацию ДНК определяли флуориметрически с красителем SYBR Green I на приборе Plate Reader Chameleon V multilabel counter («Hidex Oy», Финляндия).

#### *Серологический тест на антитела к ВЭБ*

Серологическую активность больных на ВЭБ оценивали с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции. Условия проведения реакции и учёт получаемых результатов были ранее подробно описаны нами и другими исследователями [16, 34], при этом титры ВЭБ-специфических антител в изучаемых группах были представлены в виде их среднегеометрических значений (СГЗ).

#### *Количественное определение копий ДНК ВЭБ*

Количество копий вирусной ДНК в 1 мл плазмы определяли с помощью метода ПЦР в реальном времени. Для построения калибровочных кривых использовали ДНК диплоидных клеток Namalwa, содержащих 2 интегрированных вирусных генома; при этом исходили из соотношения 3,3 пг геномной ДНК на 1 копию вирусной ДНК [35]. Для ПЦР в реальном времени исполь-

зовали следующие праймеры для амплификации фрагмента из 76 пар нуклеотидов (п. н.) в области BamHIW вирусной ДНК (GenBank ID: V01555): сенс-праймер W44F (5'-CCCAACACTCCACCACACC), антисенс-праймер W-119R (5'-TCTTAGGAGCTGTCCGAGGG) и флуоресцентный зонд W-67T (5'-FAM-CACACASTACACACACCCCGTCTC-RTQ1) [20]. Реакцию проводили в 96-луночных планшетах с использованием прибора CFX96 («Bio-Rad Laboratories», США) в 50 мкл реакционной смеси («Syntol», Россия), содержащей 0,3 мкМ каждого праймера, 25 нМ флуоресцентного зонда, 4 мМ MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ каждого dNTP, 1 единицу Taq-полимеразы и 10 мкл раствора ДНК в 10 мМ буфере Tris HCl (pH 8,0) с 1 мМ ЭДТА (что соответствует 50 мкл плазмы). В каждом анализе использовали 2 отрицательных контроля (образцы, которые не содержали ДНК). ПЦР ставили по следующей схеме: денатурация при 95°C в течение 5 мин, 40 циклов при 95°C в течение 15 с и 56,5°C в течение 30 с. Данные ПЦР в реальном времени анализировали с использованием программного обеспечения CFX Manager («Bio-Rad»).

#### *Статистический анализ*

Статистическую достоверность различий в распределении полученных измерений (СГЗ титров антител к ВЭБ и значений концентраций ДНК ВЭБ) в плазме больных нРНГ и ДОПР до лечения, после лечения, в ремиссии и рецидиве, а также при разных параметрах ТНМ проявления РНГ оценивали по критерию Краскела–Уоллиса. Полученные значения считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Проведенные исследования показали, что частота обнаружения IgG-антител к ВКА (IgG/ВКА) в плазме больных нРНГ (вне зависимости от клинического статуса), а также у здоровых лиц составляет 100% (табл. 1). Среди больных нРНГ уровень встречаемости IgA-антител к ВКА (IgA/ВКА) был также высоким и наблюдался у 93,8% (30/32) больных до лечения, у 96,8% (30/31) больных после лечения, которые находились в состоянии ремиссии, и у 100% (9/9) больных после лечения с рецидивом заболевания; однако среди здоровых лиц IgA/ВКА-антитела выявлены не были.

У 57 больных ДОПР процент серопозитивных образцов был ниже. В группах больных до лечения или после лечения количество лиц, содержащих IgG/ВКА-антитела, составляло 93,9% (31/33) и 83,3% (20/24) соответственно, а IgA/ВКА-антитела – 15,2% (5/33) и 16,7% (4/24) соответственно.

СГЗ уровней антител к IgG/ВКА у больных нРНГ до лечения равнялось 527,2, это значение снизилось до 286,2 в образцах этих же больных в состоянии ремиссии и значительно увеличилось до 691,3 у больных с рецидивом опухоли. Схожую динамику СГЗ наблюдали и для титров IgA/ВКА-антител: у больных нРНГ до лечения СГЗ было равно 127,1, в состоянии ремиссии оно уменьшилось до 66,4 и резко возросло до 172,8 у больных с рецидивом опухоли. Различия между данными относительно обоих серологических маркеров в изучаемых группах были статистически достоверными ( $p = 0,01$ ).

Серологический ответ к ВЭБ у больных ДОПР различался в группах до и после лечения. СГЗ титров антител к IgG/ВКА у больных до лечения (51,2) было в 2,1 раза выше по сравнению с таковым у больных после лечения (24,3); данное различие было статистически

достоверным ( $p = 0,04$ ). СГЗ титров антител к IgA/ВКА в группе больных ДОПР было низким и незначительно различалось у больных до и после лечения (1,5 и 1,65 соответственно;  $p = 0,86$ ).

Анализ уровней нагрузки ДНК ВЭБ в плазме периферической крови проводили у 32 больных нРНГ до лечения, 40 больных нРНГ после лечения (31 больной в состоянии ремиссии и 9 в состоянии рецидива заболевания), 42 больных ДОПР (28 до лечения и 14 после лечения) и 19 здоровых доноров крови (табл. 2). Высокая концентрация вирусной ДНК в крови больных нРНГ до химиолучевой терапии (медиана 5594 копии/мл; межквартильный интервал (МКИ) 559—32 740 копий/мл) снижалась до фоновых значений у больных, находящихся в состоянии ремиссии или стабилизации опухолевого процесса после лечения (медиана 11 копий/мл; МКИ 0—448,0 копий/мл), и резко возрастала при рецидиве болезни или метастазировании опухоли (медиана 332 177 копий/мл; МКИ 79 492—2 209 558) (см. табл. 2). Различия уровней ДНК ВЭБ в плазме между тремя изучаемыми группами были высокодостоверны ( $p = 0,001$ ). Концентрация ДНК ВЭБ в плазме крови больных ДОПР в группах до и после лечения не превышала фоновых значений (медиана 22,0 копии/мл; МКИ 0—83 и медиана 0 копий/мл; МКИ 0—133 соответственно), при этом различия между изучаемыми группами были статистически недостоверными ( $p = 0,43$ ).

Важно отметить, что гуморальный ответ больных нРНГ на антигены ВЭБ коррелировал с показателями концентрации ДНК ВЭБ в крови этих больных. Высокие СГЗ титров IgG- и IgA-антител к вирусному капсидному (ВКА) и раннему (РА) антигенам, как и высокие уровни ДНК ВЭБ в плазме больных РНГ до лечения, снижались в состоянии ремиссии и резко возрастали при рецидиве опухолевого процесса или метастазировании.

Клиническая значимость изученных биомаркёров, а именно уровней ВЭБ-специфических антител и концентрации ДНК ВЭБ в плазме периферической крови больных нРНГ, становится очевидной при наблюдении за отдельными больными. Изменения этих маркёров у больных нРНГ, отражающие различный эффект терапии, представлены на рис. 1 и 2. В частности, на рис. 1, а показано, что в плазме больного из группы с клинической ремиссией высокое число копий ДНК ВЭБ (33 709 копий/мл) было обнаружено до лечения (случай

1001). Это число уменьшилось до нуля после первого курса химиотерапии и поддерживалось примерно на том же уровне после последующих курсов. Всё это время больной находился в состоянии клинической ремиссии. Уровни обоих IgG/ВКА- и IgA/ВКА- антител у больного соответствовали общей динамике перехода пациента в состояние клинической ремиссии, хотя наблюдалась некоторая задержка появления серологического ответа на вирусные антигены, видимо, вследствие инерции иммунного механизма. Как видно из рис. 1, а, после первого курса терапии титры обоих антител не изменились и соответствовали таковым до лечения – 1:320 и 1:160 соответственно. После второго курса терапии в отличие от сниженной концентрации ДНК ВЭБ в плазме до нуля титры антител к ВЭБ резко возросли (1:1280 и 1:640 соответственно), но после третьего курса они стали снижаться (1:640 и 1:80 соответственно), а после четвертого курса снизились существенно (1:160 и 1:20 соответственно). Аналогичную динамику концентрации вирусной ДНК и титров ВЭБ-специфических антител наблюдали у другого больного нРНГ (случай 1003) с положительным ответом на терапию (рис. 1, б). В двух рассматриваемых случаях позитивного ответа больных на терапию обнаружена важная закономерность: высокая концентрация ДНК ВЭБ до лечения уже после первых курсов химиотерапии снижалась до фоновых значений и продолжала находиться на этом уровне при последующих курсах лечения, а у больных констатировали состояние ремиссии. Динамика же определяемых количеств копий ДНК ВЭБ и серологических ответов на вирусные антигены у каждого больного была весьма индивидуальной.

Анализ вирусных маркеров у больных с рецидивами опухоли представлен на рис. 2. Как показано на этом рисунке, исходная концентрация ДНК ВЭБ в плазме крови этих больных до лечения (случаи 1005 и 1002) была высокой (52 918 и 32 254 копии/мл соответственно) и сопровождалась высокими титрами IgG/ВКА- и IgA/ВКА-антител (1:640 и 1:80 и 1:320 и 1:80 соответственно). После первого курса химиотерапии концентрация ДНК ВЭБ в плазме значительно уменьшилась (2189 и 1182 копии/мл соответственно), что в обоих случаях совпало с уменьшением размера опухоли и шейных лимфатических узлов. На этом этапе у одного больного (случай 1005) титры IgG/ВКА- и IgA/ВКА-антител незначительно уменьшились до 1: 160 и 1:40 соответственно (рис. 2, а), а у другого (случай 1002), напротив, увеличились до 1: 640 и 1:160 соответственно (рис. 2, б). У одного больного (см. рис. 2, а) после двух курсов химиотерапии и одного курса химиотерапии – у второго (см. рис. 2, б) наблюдали резкое увеличение количества копий ДНК ВЭБ в плазме периферической крови (332 177 и 79 492 копии/мл соответственно), что совпало с рецидивом опухоли у первого больного (см. рис. 2, а) и появлением метастазов опухоли в кости у второго больного (см. рис. 2, б). К этому времени уровни титров ВЭБ-специфических антител существенно не изменились (1:640 и 1:160 против 1:320 и 1:160 соответственно). Таким образом, изучение вирусных маркёров у пациентов с рецидивами опухолевого процесса показало, что серологический ответ

Таблица 1

Уровни ВЭБ-специфических антител у больных нРНГ, ДОПР и здоровых лиц							
Клинический статус	Образцы плазмы	IgG-антитела к ВКА			IgA-антитела к ВКА		
		позитивные случаи, n (%)	СГЗ	p	позитивные случаи, n (%)	СГЗ	p
Больные нРНГ							
До лечения	32	32 (100)	527,2		30 (93,8)	127,1	
После лечения (ремиссия)	31	31 (100)	286,2	0,01	30 (96,8)	66,4	0,01
После лечения (рецидив)	9	9 (100)	691,3		9 (100)	172,8	
Больные ДОПР							
До лечения	33	31 (93,9)	51,2		5 (15,2)	1,5	
После лечения (ремиссия)	24	20 (83,3)	24,3	0,04	4 (16,7)	1,65	0,86
Здоровые лица							
Доноры крови	19	19 (100)	50,0	-	0 (0,0)	1,0	-

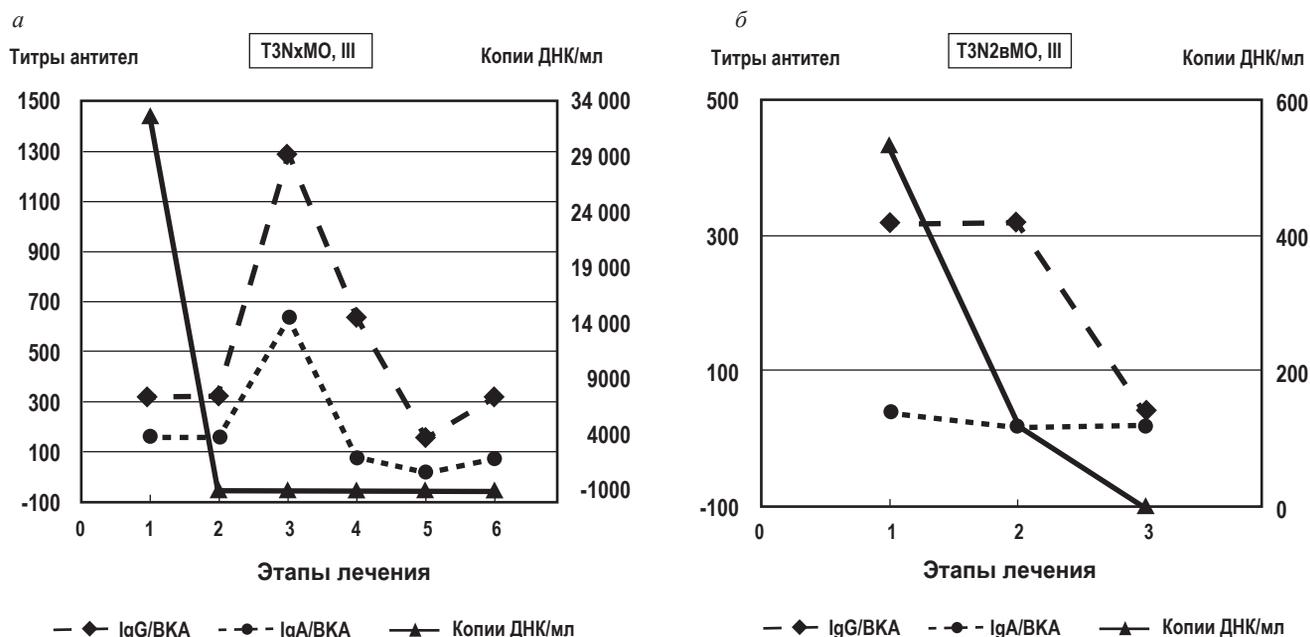


Рис. 1. Маркеры ВЭБ у больных нРНГ, которые положительно реагировали на лечение.

к ВЭБ в отличие от концентрации в плазме вирусной ДНК не отражал эффекта проведенной терапии и соответственно клинических проявлений болезни.

Показатели гуморального ответа к ВЭБ и вирусной нагрузки в плазме больных нРНГ в зависимости от клинических характеристик опухолевого процесса и его распространенности, оцениваемых по классификации TNM, представлены в табл. 3. Из таблицы видно, что оба серологических маркера не отражают тяжести заболевания. Между СГЗ титров IgG/ВКА- и IgA/ВКА-антител у больных нРНГ с различными размерами опухоли (Т1–Т2 и Т3–Т4), размерами патологически изменённых лимфатических узлов (N0–N1 и N2–N3) и степенью прогрессирования заболевания (I–II и III–IV стадии) статистически значимых различий выявлено не было. Однако в отличие от гуморального ответа различие между концентрацией ДНК ВЭБ в плазме (выраженной медианой копий/мл) больных с различной степенью метастазирования в лимфатические узлы было статистически достоверным (1253,5 у больных с N0–N1 против 32 224 у больных с N2–N3;  $p = 0,03$ ). Аналогичная корреляция между размером опухоли и концентрацией ДНК ВЭБ в плазме не выявлена (6459 при Т1–Т2 против 21 095 при Т3–Т4;  $p = 0,53$ ). Не выявлена корреляция и между клиническими стадиями опухолевого процесса и нагрузкой вирусной ДНК в плазме. Примечательно, что СГЗ титров IgG/ВКА- и IgA/ВКА-антител у больных с I–II стадией болезни были выше, чем у больных с III–IV стадией (640,0 против 470,3 и 186,6 против 132,0;  $p > 0,48$  и  $p > 0,58$  соответственно), что можно объяснить иммунодефицитным состоянием больных из последней группы. В то же время медиана концентрации ДНК ВЭБ в плазме больных с III–IV стадией была в 2 раза выше, чем у больных с I–II стадией (9643,5 против 4729). Хотя разница не была статистически достоверной

( $p = 0,81$ ), этот маркер был более точен по сравнению с титрами антител в отражении проявлений болезни.

### Обсуждение

В последнее время все больший интерес вызывают исследования, связанные с анализом плазмы крови на присутствие ассоциированных с опухолью нуклеиновых кислот, в связи с возможностью применения результатов таких исследований для раннего выявления и мониторинга неопластических процессов. Доказательство присутствия в кровотоке бесклеточной ДНК, высвобождаемой из гибнущих опухолевых клеток, открыло новые возможности для неинвазивной диагностики и мониторинга ряда злокачественных новообразований [36–39].

Предыдущие исследования показали, что ВЭБ тесно ассоциирован с нРНГ [14, 40], и для этих больных характерны высокие титры IgG/ВКА- и IgA/ВКА-антител [16], а также повышенные концентрации ДНК ВЭБ в

Таблица 2

Копии ДНК ВЭБ в плазме крови больных нРНГ, ДОПР и здоровых доноров крови

Клинический статус	Образцы плазмы	Концентрация ДНК ВЭБ в плазме			
		позитивные случаи, n (%)	медиана, копии/мл	p	МКИ, копии/мл
Больные нРНГ					
До лечения	32	29 (90,6)	5594	< 0,001	559–32 740
После лечения (ремиссия)	31	16 (51,6)	11		0–299
После лечения (рецидив)	9	9 (100)	332 177		79 492–2209558
Больные ДОПР					
До лечения	28	19 (67,9)	22	0,34	0–83
После лечения (ремиссия)	14	5 (35,7)	0		0–133
Здоровые лица					
Доноры крови	19	0 (0,00)	0	-	0–0

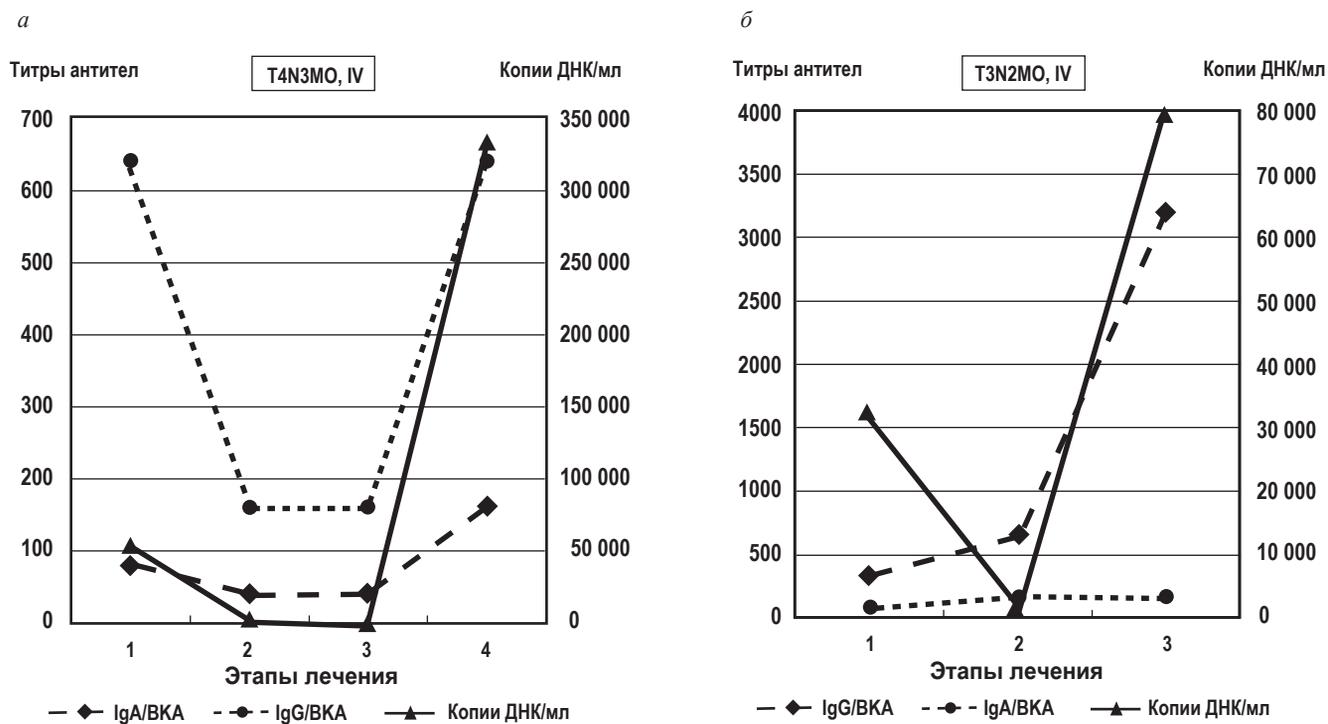


Рис. 2. Маркёры ВЭБ у больных нРНГ, которые не реагировали на лечение.

плазме крови [28, 29, 31]. Показано, что серопозитивные по IgA/VCA больные составляют группу высокого риска развития РНГ, тогда как показатели концентрации ДНК ВЭБ в плазме коррелирует с клиническими проявлениями болезни [29]. Оба маркёра эффективно используются в эндемичных регионах для диагностики нРНГ и мониторинга больных этой формой опухоли, однако их клиническое применение с той же целью в неэндемичных регионах остаётся практически неизученным.

В данном исследовании, которое проводилось в неэндемичном регионе (Россия), мы изучали клиническое значение серологических маркёров ВЭБ, титры IgA/VCA- и IgG/VCA-антител, а также показатели концентрации ДНК ВЭБ в плазме больных нРНГ до и после лечения, в состоянии ремиссии или рецидива. Полученные данные в целом согласуются с результатами исследований, проведённых в эндемичных по нРНГ регионах [41, 42], где тестирование концентраций ДНК ВЭБ и титров IgA/VCA-антител в плазме широко используется в качестве диагностического и прогностического инструмента для определения рецидива и выживаемости больных нРНГ [43–45]. В наших исследованиях мы также показали высокую ценность показателей концентрации ДНК ВЭБ и титров антител IgA/VCA (но не IgG/VCA) в плазме для диагностики нРНГ и оценки клинического состояния болезни (ремиссии или рецидива). Важно отметить, что титры IgA/VCA-антител не столь резко менялись у больных при разных клинических состояниях болезни, как это наблюдалось для концентраций ДНК ВЭБ, поскольку серологический ответ организма

инерционен, а у пациентов с тяжёлым иммунодефицитом может возникнуть и его «паралич» (см. табл. 3). Расхождение между показателями двух биомаркёров можно объяснить последствиями различных событий, происходящих в процессе формирования опухоли. Копии ДНК ВЭБ в плазме крови, вероятно, являются апоптотическими опухолевыми фрагментами, тогда как IgA-антитела к ВКА появляются в плазме лишь в результате иммунного ответа на репликацию ВЭБ [32].

В то время как копии ДНК ВЭБ и IgA/VCA-антитела обладают примерно одинаковой чувствительностью для диагностики нРНГ, концентрация ДНК ВЭБ в плазме больного точнее реагирует на различные проявления болезни (см. рис. 1, 2). Из этого следует, что тестирование на IgA/VCA-антитела как технически несложное может быть рекомендовано для первичной диагностики или скрининга популяции на нРНГ, тогда как определение концентрации ДНК ВЭБ в плазме больного более рационально для мониторинга заболевания. Одновременное тестирование обоих маркёров может быть полезно при установлении клинического статуса нРНГ у больного во время его первичного обследования. В частности, у тако-

Таблица 3

Уровни ВЭБ-специфических антител, концентрации ДНК ВЭБ в плазме и TNM-характеристики больных нРНГ

Параметры	Число больных	СГЗ титров антител к ВЭБ		Медиана, копии/мл	МКИ, копии/мл			
		IgG/VCA	IgA/VCA					
T1–T2	9	640,0	$p = 0,41$	217,7	$p = 0,27$	6459	$p = 0,53$	639–17 680
T3–T4	16	484,5		111,6		21 095		1842–36 390
N0–N1	16	452,5	$p = 0,87$	140,5		1253,5	$p = 0,03$	103–11 836
N2–N3	13	491,4		92,3	$p = 0,50$	32 254		1764–44 431
I–II стадия	9	640,0	$p = 0,48$	186,6		4729	$p = 0,82$	572–17 680
III–IV стадия	18	470,3		132,0	$p = 0,58$	9643,5		561–41 428

го больного до лечения, скорее всего, будут обнаружены высокие показатели обоих маркеров. Отсутствие или низкие концентрации ДНК ВЭБ в плазме больного в присутствии высоких титров IgA/ВКА-антител могут подтвердить диагноз нРНГ и свидетельствовать о клинической ремиссии после ранее проведённого лечения. Высокая концентрация ДНК ВЭБ в отсутствие или при низком уровне IgA/ВКА-антител может указывать на тяжёлый иммунодефицит и, возможно, на терминальную стадию опухолевого процесса. Низкие значения обоих маркеров характерны для плоскоклеточного ороговевающего РНГ, который не ассоциирован с ВЭБ, и, кроме того, могут указывать на наличие патологии, исключая нРНГ.

Таким образом, наше исследование, одно из первых, проведённых в эндемичном регионе, наглядно показало, что и концентрация ДНК ВЭБ, и уровни IgA-антител в плазме крови больного являются незаменимыми диагностическими маркерами нРНГ. При этом их сочетание может быть эффективно использовано в эндемичных регионах не только для диагностики нРНГ, но и для оценки эффективности лечения и определения прогноза болезни. Из исследования также следует, что для более точного определения клинического статуса больного следует пользоваться показателем концентрации ДНК ВЭБ, который объективно отражает состояние ремиссии или рецидива. Использование вирусных маркеров для оценки у российских больных нРНГ распространённости опухолевого процесса по классификации TNM позволило выявить корреляцию лишь между показателями концентрации вирусной ДНК и размером патологически изменённых лимфатических узлов (N), но не размером опухоли и клинической стадией болезни. Наблюдаемый феномен, как и особенности гуморального ответа к ВЭБ, может быть объяснён специфическим HLA-генотипом россиян, который у больных в эндемичных и эндемичных регионах, существенно различается [3]. Кроме того, на тип репликации ВЭБ у больных нРНГ могут оказывать влияние различные факторы внешней среды, даже особенности питания, быта и т. д., также различающиеся в эндемичных и эндемичных регионах. Нельзя исключить и персистенцию в этих регионах штаммов ВЭБ со специфической генетической структурой и биологической активностью [11, 16]. Для окончательных выводов, однако, требуется проведение дополнительных исследований.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-5, 7–45 см. REFERENCES)

6. Давыдова М.И., Аксель Е.М., ред. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году*. М.; 2015.

#### REFERENCES

- Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4(10): 757-68.
- Gu A.D., Zeng M.S., Qian C.N. The criteria to confirm the role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(10): 13737-47.
- Chang C.M., Yu K.J., Mbulaiteye S.M., Hildesheim A., Bhatia K. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal. *Virus Res.* 2009; 143(2): 209-21.
- Yu M.C., Yuan J.M. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin. Cancer Biol.* 2002; 12(6): 421-9.
- Licitra L., Bernier J., Cvitkovic E., Grandi C., Spinazzé S., Bruzzi P., et al. Cancer of the nasopharynx. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003; 45(2): 199-213.
- Davydova M.I., Aksel' E.M., eds. *Statistics of Malignant Neoplasms in Rus-*

- sia and CIS Countries in 2013 [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 godu]*. Moscow; 2015. (in Russian)
- Barnes L., Eweson J.W., Reichart P., Sidransky D. *Pathology and Genetics Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005.
- Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2006; 1: 23.
- Luo S., Zhao L., Wang J., Xu M., Li J., Zhou B., et al. Clinical outcomes for early-stage nasopharyngeal carcinoma with predominantly WHO II histology treated by intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy in nonendemic region of China. *Head Neck.* 2014; 36(6): 841-7.
- Cho W.C. Nasopharyngeal carcinoma: molecular biomarker discovery and progress. *Mol. Cancer.* 2007; 6: 1.
- Hubert A., De-Thé G. Dietary behavior, way of life, and nasopharyngeal cancer. *Bull. Cancer.* 1982; 69(5): 476-82.
- Li J., Qian C.N., Zeng Y.X. Regulatory T cells and EBV associated malignancies. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9(5): 590-2.
- Li X., Fasano R., Wang E., Yao K.T., Marincola F.M. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. *Curr. Mol. Med.* 2009; 9(6): 751-65.
- Tsao S.W., Tsang C.M., To K.F., Lo K.W. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. *J. Pathol.* 2015; 235(2): 323-33.
- Yeung W.M., Zong Y.S., Chiu C.T., Chan K.H., Sham J.S., Choy D.T., et al. Epstein-Barr virus carriage by nasopharyngeal carcinoma in situ. *Int. J. Cancer.* 1993; 53(5): 746-50.
- Gurtsevitch V., Ruiz R., Stepina V., Plachov I., Le Riverend E., Glazkova T., et al. Epstein-Barr viral serology in nasopharyngeal carcinoma patients in the USSR and Cuba, and its value for differential diagnosis of the disease. *Int. J. Cancer.* 1986; 37(3): 375-81.
- Pearson G.R. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 1993; 17F: 150-4.
- Ho H.C., Ng M.H., Kwan H.C. Factors affecting serum IgA antibody to Epstein-Barr viral capsid antigens in nasopharyngeal carcinoma. *Br. J. Cancer.* 1978; 37(3): 356-62.
- Song C., Yang S. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Pak. J. Med. Sci.* 2013; 29(3): 885-90.
- Lo Y.M., Chan L.Y., Chan A.T., Leung S.F., Lo K.W., Zhang J., et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumour recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 1999; 59(21): 5452-5.
- Hou X., Zhao C., Guo Y., Han F., Lu L.X., Wu S.X., et al. Different Clinical Significance of Pre- and Post-treatment Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011; 23(2): 128-33.
- Wang W.Y., Twu C.W., Chen H.H., Jan J.S., Jiang R.S., Chao J.Y., et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(3): 1016-24.
- Chan K.C., Chan A.T., Leung S.F., Pang J.C., Wang A.Y., Tong J.H., et al. Investigation into the origin and tumoural mass correlation of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma. *Clin. Chem.* 2005; 51(11): 2192-5.
- Fan H., Nicholls J., Chua D., Chan K.H., Sham J., Lee S., et al. Laboratory markers of tumour burden in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of viral load and serologic tests for Epstein-Barr virus. *Int. J. Cancer.* 2004; 112(6): 1036-41.
- Lo Y.M., Leung S.F., Chan L.Y., Chan A.T., Lo K.W., Johnson P.J., et al. Kinetics of plasma Epstein-Barr virus DNA during radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 2000; 60(9): 2351-5.
- Cao S.M., Liu Z., Jia W.H., Huang Q.H., Liu Q., Guo X., et al. Fluctuations of Epstein-Barr virus serological antibodies and risk for nasopharyngeal carcinoma: a prospective screening study with a 20-year follow-up. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19100.
- Chien Y.C., Chen J.Y., Liu M.Y., Yang H.I., Hsu M.M., Chen C.J., et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(26): 1877-82.
- Kondo S., Horikawa T., Takeshita H., Kanegane C., Kasahara Y., Sheen T.S., et al. Diagnostic value of serum EBV-DNA quantification and antibody to viral capsid antigen in nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer Sci.* 2004; 95(6): 508-13.
- Leung S.F., Tam J.S., Chan A.T., Zee B., Chan L.Y., Huang D.P., et al. Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody. *Clin. Chem.* 2004; 50(2): 339-45.
- Shao J.Y., Zhang Y., Li Y.H., Gao H.Y., Feng H.X., Wu Q.L., et al. Comparison of Epstein-Barr virus DNA level in plasma, peripheral blood cell and tumour tissue in nasopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res.* 2004; 24(6): 4059-66.
- Twu C.W., Wang W.Y., Liang W.M., Jan J.S., Jiang R.S., Chao J., et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and

- plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67(1): 130-7.
32. Zhao F.P., Liu X., Zhong Z.M., Lu J., Yu B.L., Zeng F.Y., et al. Positivity of both plasma Epstein-Barr virus DNA and serum Epstein-Barr virus capsid specific immunoglobulin A is a better prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *BBA Clin.* 2014; 2: 88-93.
  33. Kondratova V.N., Botezatu I.V., Shelepov V.P., Lichtenstein A.V. Tube gel isotachopheresis: a method for quantitative isolation of nucleic acids from diluted solutions. *Anal. Biochem.* 2011; 408(2): 304-8.
  34. Henle G., Henle W. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer.* 1976; 17(1): 1-7.
  35. Lawrence J.B., Villnave C.A., Singer R.H. Sensitive, high-resolution chromatin and chromosome mapping in situ: presence and orientation of two closely integrated copies of EBV in a lymphoma line. *Cell.* 1988; 52(1): 51-61.
  36. Chi K.R. The tumour trail left in blood. *Nature.* 2016; 532(7598): 269-71.
  37. Lichtenstein A.V., Melkonyan H.S., Tomei L.D., Umansky S.R. Circulating nucleic acids and apoptosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 945: 239-49.
  38. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2(3): 210-9.
  39. Skvortsova T.E., Rykova E.Y., Tamkovich S.N., Bryzgunova O.E., Starikov A.V., Kuznetsova N.P., et al. Cell-free and cell-bound circulating DNA in breast tumours: DNA quantification and analysis of tumour-related gene methylation. *Br. J. Cancer.* 2006; 94(10): 1492-15.
  40. Gu A.D., Zeng M.S., Qian C.N. The criteria to confirm the role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(10): 13737-47.
  41. Peng H., Chen L., Zhang Y., Guo R., Li W.F., Mao Y.P., et al. Survival analysis of patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma according to the Epstein-Barr virus status. *Oncotarget.* 2016; 7(17): 24208-16.
  42. Zhao F.P., Liu X., Chen X.M., Lu J., Yu B.L., Tian W.D., et al. Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol. Lett.* 2015; 10(5): 2888-94.
  43. Chen W.H., Tang L.Q., Zhang L., Chen Q.Y., Guo S.S., Liu L.T., et al. Combining plasma Epstein-Barr virus DNA and nodal maximal standard uptake values of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography improved prognostic stratification to predict distant metastasis for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2015; 6(35): 38296-307.
  44. Chen W.H., Tang L.Q., Guo S.S., Chen Q.Y., Zhang L., Liu L.T., et al. Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Virus DNA for Local and Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(5): e2642.
  45. Zhang Y., Li W.F., Mao Y.P., Guo R., Tang L.L., Peng H., et al. Risk stratification based on change in plasma Epstein-Barr virus DNA load after treatment in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7(8): 9576-85.

Поступила 10.10.17

Принята в печать 17.10.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:578.825.11|06:616.15|=078

Ярославцева Н.Г.<sup>1</sup>, Тихомиров Д.С.<sup>1</sup>, Романова Т.Ю.<sup>1</sup>, Игнатова Е.Н.<sup>1</sup>, Туполева Т.А.<sup>1</sup>, Филатов Ф.П.<sup>2</sup>, Гапонова Т.В.<sup>1</sup>

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-го ТИПА, У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

**Введение.** Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) может вызывать серьезные инфекционные осложнения у пациентов со сниженным иммунитетом. Он также обладает способностью к интеграции в геном зараженной клетки. При лабораторной диагностике интеграция может быть принята за активную инфекцию. Вопрос об определении формы инфекции лабораторными методами актуален. При этом крайне скудны данные о взаимодействии ВГЧ-6 с другими герпесвирусами, особенно у пациентов с заболеваниями системы крови. Цель работы – охарактеризовать лабораторные маркеры и тип ВГЧ-6-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови.

**Материал и методы.** В исследование включено 98 пациентов, в крови которых в момент развития инфекционного осложнения обнаружена ДНК ВГЧ-6. Оценивали наличие маркеров герпесвирусных инфекций (вирусные ДНК и противовирусные иммуноглобулины), а также число лейкоцитов периферической крови. **Результаты.** У большинства больных (66 из 98; 67,3%) лабораторно обнаружена латентная ВГЧ-6-инфекция. У 2 больных зафиксирована высокая вирусная нагрузка (1,5·10<sup>5</sup> и 1,7·10<sup>5</sup> копий/10<sup>5</sup> кл.), что позволило заподозрить интегрированную форму инфекции, которая в дальнейшем не подтвердилась. При исследовании маркеров цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр показано, что у большинства больных ВГЧ-6 встречался в виде моноинфекции (20 из 32, 62,5%). В случае смешанной инфекции наиболее частым коинфектом оказался ЦМВ – в 9 из 12 (75%) случаев. При активной ВГЧ-6-инфекции в периферической крови наблюдалась умеренная лейкопения.

**Выводы.** При лабораторной диагностике ВГЧ-6 у пациентов с заболеваниями системы крови чаще встречались лабораторные признаки латентной инфекции. В случаях активной инфекции ВГЧ-6 выявлялся в виде герпесвирусной моноинфекции, а в случаях смешанной инфекции наиболее часто в качестве коинфекта обнаруживали ЦМВ. Не зафиксировано ни одного случая интегрированной формы ВГЧ-6. Концентрация ДНК ВГЧ-6 в лейкоцитах и плазме крови больных почти в 3 раза ниже при смешанной инфекции, чем при моноинфекции. Активная репликация ВГЧ-6, протекающая с высокой вирусной нагрузкой, сопряжена с умеренной лейкопенией.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа; вирусная интеграция; лабораторная диагностика.

**Для корреспонденции:** Ярославцева Наталья Гургеновна, канд. биол. наук, ведущий специалист Научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва. E-mail: [nygar@yandex.ru](mailto:nygar@yandex.ru)