



СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ К ГЕРПЕСВИРУСАМ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т.А.Зыкова, О.И.Кит, Э.Е.Росторгуев, Е.А.Шевякова, Н.С.Кузнецова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Определение уровня серопревалентности и частоты выявления серологических маркеров острой герпесвирусной инфекции (ГВИ) у больных с первичными глиальными опухолями головного мозга (ПГОГМ) в сравнении с хроническими неопухолевыми заболеваниями.

Материалы и методы. Перед проведением противоопухолевой терапии исследованы сыворотки крови 42 больных с ПГОГМ (основная группа). Группу сравнения составили 137 больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями. Антитела (АТ) классов М и G к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, —2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест».

Результаты. Среди больных ПГОГМ серопозитивными к ВПГ-1, —2 были 95,2%, ЦМВ — 92,9%, ВЭБ — 100%, ВГЧ-6 — 40,5% больных. Статистически значимых отличий по серопревалентности и наличию маркеров острой инфекции (IgM) ни в сравнении с неопухолевыми заболеваниями, ни в зависимости от степени злокачественности глиом не выявлено. АТ к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ у больных с глиомами значимо чаще были обнаружены в диапазоне средних, а в группе сравнения — высоких величин КП IgG. Во всех исследованных группах АТ к ВГЧ-6 были определены статистически значимо реже, чем к другим герпесвирусам.

Заключение. Отсутствие статистически значимых различий по серопозитивности между группами больных и их наличие между возбудителями, вероятнее всего, является отражением общих тенденций в популяции, а вопрос о вовлеченности различных представителей семейства *Herpesviridae* в нейроонкогенез ПГОГМ по-прежнему остается открытым.

Ключевые слова:

глиальные опухоли головного мозга, инфекция, герпесвирусы, серопревалентность, серологические маркеры, антитела

Оформление ссылки для цитирования статьи

Зыкова Т.А., Кит О.И., Росторгуев Э.Е., Шевякова Е.А., Кузнецова Н.С. Серопревалентность к герпесвирусам среди больных с первичными глиомами головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 45-53. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-4

Для корреспонденции

Зыкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: tatiana2904@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.06.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

SEROPREVALENCE TO HERPESVIRUSES IN PATIENTS WITH PRIMARY BRAIN GLIOMAS

T.A.Zykova, O.I.Kit, E.E.Rostorguev, E.A.Shevyakova, N.S.Kuznetsova

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to assess the level of seroprevalence and the frequency of detection of serological markers of acute herpesvirus infection in patients with PGBT in comparison with those in patients with chronic non-tumor diseases.

Materials and methods. Before conducting antitumor therapy, the blood serum of 42 patients with PGBT (the main group) was studied. The comparison group consisted of 137 patients with chronic non-tumor diseases. Antibodies of classes M and G to herpes simplex virus types 1, 2 (HSV-1,2), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus type 6 (HHV-6) were determined by ELISA using JSC "Vector-Best" reagent kits.

Results. Among patients with PGBT, seropositive for HSV-1,2 were 95.2%, CMV — 92.9%, EBV — 100%, HHV-6—40.5% of patients. No statistically significant differences in seroprevalence and the presence of markers of acute infection (IgM) were found either in comparison with non-tumor diseases or depending on the malignancy grade. Antibodies to HSV-1,2, CMV and EBV in patients with gliomas were significantly more often found in the medium range, and in the comparison group — in the high values of coefficient of positivity (CP) for IgG. In all the studied groups, antibodies to HHV-6 were determined statistically significantly less frequently than to other herpes viruses.

Conclusion. The absence of statistically significant differences in seropositivity between groups of patients and their presence between pathogens is most likely a reflection of general trends in the population, and the question of the involvement of various representatives of the *Herpesviridae* family in neuro-oncogenesis of primary glial brain tumors still remains open.

Keywords:

glial brain tumors, infection, herpes viruses, seroprevalence, serological markers, antibodies

For citation

Zykova T.A., Kit O.I., Rostorguev E.E., Shevyakova E.A., Kuznetsova N.S. Seroprevalence to herpesviruses in patients with primary brain gliomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 45-53. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-4

For correspondence

Tatiana A. Zykova, MD, PhD, head of the laboratory of virology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: tatiana2904@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 21.06.2019, accepted for publication 01.12.2019.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о роли вирусных агентов в онкогенезе первичных глиальных опухолей головного мозга (ПГОГМ) более пяти десятилетий привлекает внимание исследователей, однако до сих пор остается открытым. Опубликованы как подтверждающие [1–4], так и опровергающие гипотезу причастности вирусов к процессам нейроонкогенеза результаты исследований [5–8]. Предполагаемый онкомодулирующий эффект вирусного инфицирования в развитии ПГОГМ может иметь место на начальных этапах канцерогенеза [9]. К числу наиболее известных оппортунистических возбудителей относятся вирусы группы герпеса, инфицирование которыми наблюдается у 60–90% взрослого населения земного шара [10]. Доказанным фактом является участие герпесвирусов в тератогенезе, гестозе и патогенезе широкого спектра заболеваний, включая некоторые онкологические (назофарингеальная карцинома, разновидности лимфом) [10, 11]. Некоторые вирусы могут латентно инфицировать клетки нервной системы [12]. С другой стороны, наряду с опухолевой прогрессией, инфекции стоят в ряду лидирующих причин гибели пациентов с опухолями головного мозга [9]. Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций (ГВИ) отличается значительным разнообразием и зависит от локализации патологического процесса, его распространенности, состояния иммунной системы больного, места пребывания возбудителя в организме [13]. Практический интерес представляют поиск возбудителя и установление его активности на фоне уже текущего опухолевого процесса [3]. Было показано, что реактивация вирусной инфекции в период проведения противоопухолевого лечения снижает его эффективность [14]. Серьезной проблемой является развитие атипичных форм и микст-инфекций, которые отличаются от самостоятельных нозологических форм, вызываемых аналогичными возбудителями, своеобразным развитием патологического процесса в организме и клиническими проявлениями, более тяжелым течением и частыми неблагоприятными исходами [13].

Противоречивость данных зарубежной литературы и незначительное количество работ по исследуемой проблеме на территории Российской Федерации послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: определение уровня серопревалентности и частоты выявления серологических маркеров острой ГВИ у больных с ПГОГМ в сравнении с хроническими неопухолевыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2014 по 2017 гг. обследовано 42 больных с ПГОГМ, находившихся на лечении в ФБГУ «РНИОИ» МЗ РФ (основная группа). Из них 13 больных с глиальными опухолями II степени злокачественности (GrII), 10 — III (GrIII), 19 — IV (GrIV); степень злокачественности оценивали в соответствии со шкалой ВОЗ [15]. Возрастная структура заболевших представлена следующим образом: до 40 лет (6 больных), 41–59 лет (15 больных), старше 60 лет (21 больной); средний возраст составил $59,5 \pm 15,4$ года. Все больные обследовались в начале проведения противоопухолевой терапии. Группу сравнения составили 137 больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями (длительная лихорадка неясной этиологии (130), лимфаденопатия (7)). Из них в возрасте до 40 лет было 83 человека, от 41 до 59–40 человек, старше 60 лет — 14 человек; средний возраст составил $30,5 \pm 18,4$ года.

В сыворотке крови больных обеих групп методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» определяли антитела (АТ) классов М и G к вирусоспецифическим белкам вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, —2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). В положительных образцах в соответствии с инструкцией производителя для количественной оценки уровня АТ рассчитывали коэффициент позитивности (КП) как отношение оптической плотности образца к критическому значению оптической плотности. Уровень КП оценивали как низкий, если его значение находилось в пределах 1,1–5,0 для ВПГ-1, —2, ЦМВ, ВЭБ и 1,1–2,0 для ВГЧ-6; как средний — в пределах 5,1–15,0 и 2,1–4,0; как высокий — больше 15,1 и 4,1 соответственно. Оценивали серопревалентность (присутствие АТ любого класса) и наличие серологических маркеров острой инфекции (IgM к ВПГ-1, —2, ЦМВ, ВЭБ и/или IgG к EA ВЭБ).

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и программного пакета STATISTICA 10.0. Для сравнения частот применяли точный критерий Фишера. Для сравнения количественных показателей использовали U-критерий Манна–Уитни (для двух независимых групп), H-критерий Краскела–Уоллиса (для нескольких независимых групп). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы 1, высокий процент серопозитивных к вирусам группы герпеса лиц был установлен как среди больных с глиальными опухолями, так и в группе сравнения. В обеих группах больные чаще были инфицированы ВЭБ (100,0% и 97,8% соответственно). Далее по частоте инфицирования следовали ВПГ-1, —2 и ЦМВ. Серопревалентность к ВГЧ-6 была ниже, чем к другим вирусам группы герпеса ($p < 0,001$), и составила 40,5% в опытной и 47,4% в группе сравнения. Серопревалентность к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ была выше среди больных с ПГОГМ, а ВГЧ-6, напротив, среди больных с хроническими неопухольевыми заболеваниями, различия не были статистически значимы. АТ только к одному возбудителю в основной группе были обнаружены у 2,4% больных, в группе сравнения —

у 2,2%, т. е. в абсолютном большинстве случаев мы наблюдали микст-инфицирование в обеих группах. АТ к двум вирусам в основной группе обнаружены у 4,8% больных, в группе сравнения — у 16,1% больных, к трем вирусам — у 54,8% и 45,3% больных, к четырем вирусам — у 38,0% и 36,4% больных соответственно.

В таблице 1 мы указали как случаи моно-, так и микст-инфицирования по каждому возбудителю. Чаще других в обеих группах были выявлены серологические маркеры острой инфекции, вызванной ВПГ-1, —2. Их удельный вес составил 21,4% в опытной и 26,3% в группе сравнения. Несколько реже были обнаружены IgM и/или IgG к ранним белкам ВЭБ (16,7% и 25,5%). Еще реже — маркеры острой ЦМВ-инфекции (9,5% и 20,4%). В целом АТ, характерные для острой ГВИ, реже регистрировались в основной группе по сравнению с группой сравнения. Сред-

Таблица 1. Частота выявления серологических маркеров ГВИТ
Table 1. The frequency of detection of serological markers of PGBT

Возбудитель / Germ	Основная группа / Main Group					Группа сравнения / Group for comparison				
	<i>n</i>	«+»	%	<i>p</i>	КП($M \pm m$)* / СР($M \pm m$)*	<i>n</i>	«+»	%	<i>p</i>	КП($M \pm m$)* / СР($M \pm m$)*
Серопревалентность / Seroprevalence										
ВПГ-1,2 / HCV-1,2	42	40	95,2	<0,001 ¹	17,6±7,1	137	121	88,3	0,002 ³ <0,001 ¹	16,2±7,1
ЦМВ / CMV	42	39	92,9	<0,001 ¹	12,3±6,1	137	116	84,7	0,001 ³ <0,001 ¹	11,6±6,2
ВЭБ (NA) / EBV (NA)	42	42	100,0	<0,001 ¹	14,1±7,6	137	134	97,8	0,002 ⁴ 0,001 ⁵ <0,001 ¹	14,3±8,2
ВГЧ-6 / HHV-6	42	17	40,5	<0,001 ²	3,5±2,7	137	65	47,4	0,000 ²	3,5±2,5
Серологические маркеры острой инфекции / Serological markers of acute infection										
ВПГ-1,2(IgM) / HCV-1,2(IgM)	42	9	21,4	>0,05	3,4±3,1	137	36	26,3	>0,05	2,4±0,4
ЦМВ (IgM) / CMV (IgM)	42	4	9,5	>0,05	1,6±0,8	137	28	20,4	0,078	1,8±1,0
ВЭБ (IgM VCA и/ или IgG EA) / EBV (IgM VCA and/ or IgG EA)	42	7	16,7	>0,05	2,2±1,1	137	35	25,5	>0,05	3,4±0,8

Примечания: *n* – количество обследованных больных; «+» – количество больных с наличием АТ; *M* – среднее арифметическое, *m* – стандартное отклонение; 1 – статистически значимые отличия от ВГЧ-6; 2 – статистически значимые отличия от ВПГ-1, -2, ЦМВ и ВЭБ; 3 – значимость отличий от ВЭБ; 4 – значимость отличий от ВПГ-1, -2; 5 – значимость отличий от ЦМВ; * – при оценке серопревалентности КП рассчитывали по IgG, при оценке маркеров острой инфекции по IgM; Здесь и далее учитываются случаи как моно-, так и микст-инфицирования.

Note: *n* – number of examined patients; "+" – number of patients with at presence; *M* – arithmetic mean, *m* – standard deviation; 1 – statistically significant differences from HCV-6; 2 – statistically significant differences from HSV-1, -2, CMV and EBV; 3 – significance of differences from EBV; 4 – significance of differences from HSV-1,2; 5 – significance of differences from CMV; * – when assessing seroprevalence CP was calculated by IgG, when assessing markers of acute infection IgM; cases of both mono- and mixed infections are taken into account hereafter

ние значения КП IgG к вирусоспецифическим белкам у различных представителей семейства *Herpesviridae* статистически значимо между группами не отличались, и только в отношении ВПГ-1, —2 мы наблюдали тенденцию к превышению среднего КП у больных с глиомами по сравнению с хроническими неопухолевыми заболеваниями ($p=0,059$).

Всего среди больных с ПГОГМ серологические маркеры острой ГВИ были выявлены у 16 (38,1%) человек, в том числе у 6 (14,3%) определены только IgM к ВПГ-1, —2, у 2 (4,8%) — только IgM к ЦМВ, у 5 (11,9%) — только IgM к EA ВЭБ (рис. 1). Маркеры острой микст-инфекции (два и более возбудителя) выявлены у 3 (7,1%) больных. Во всех случаях в ос-

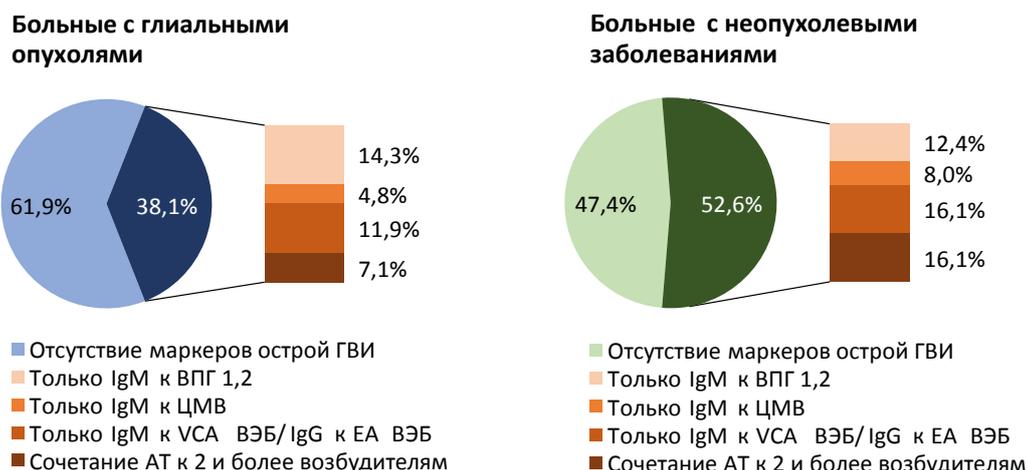


Рис. 1. Количество больных с серологическими маркерами острой ГВИ

Fig. 1. Number of patients with serological markers of acute HVI

Таблица 2. Сравнение коэффициента позитивности IgG к возбудителям ГВИ
Table 2. Comparison of IgG positivity coefficient to HVI pathogens

Уровень КП IgG / Level of CP IgG	Возбудитель / Germ								
	ВПГ-1,2 / HSV-1,2		ВПГ-1,2 / HSV-1,2		ВПГ-1,2 / HSV-1,2		ВПГ-1,2 / HSV-1,2		
	Основная группа n=40 / Main group n=40	Группа сравнения n=117 / Group for comparison n=117	Основная группа n=39 / Main group n=39	Группа сравнения n=111 / Group for comparison n=111	Основная группа n=37 / Main group n=37	Группа сравнения n=124 / Group for comparison n=124	Основная группа n=17 / Main group n=17	Группа сравнения n=65 / Group for comparison n=65	
Низкий / Low	n	2	8	5	10	5	12	7	15
	%	5,0	6,8	12,8	9,0	13,5	9,7	41,2	35,7
Средний / Middle	n	10	7	19	12	15	9	6	17
	%	25,0	5,9* $p=0,002$	48,7	10,8* $p<0,001$	40,5	7,3* $p<0,001$	35,3	40,5
Высокий / High	n	28	102	15	89	17	103	4	10
	%	70,0	87,3* $p=0,015$	38,5	80,2* $p<0,001$	45,9	83,0* $p<0,001$	23,5	23,8

Примечания: n – количество больных; * – статистически значимые отличия от основной группы
 Note: n – number of patients; * – statistically significant differences from the main group

новой группе IgM/IgG EA определялись на фоне анамнестических антител, т.е. наблюдалась реактивация вирусной инфекции. В группе сравнения серологические маркеры острой инфекции были обнаружены у 72 (52,6%) больных, в том числе у 17 (12,4%) определены только IgM к ВПГ-1, —2, у 11 (8,0%) только IgM к ЦМВ, у 22 (16,1%) только IgM к VCA и/или IgG к EA ВЭБ. Маркеры острой микст-инфекции в группе сравнения выявлены у 22 (16,1%) больных (рис. 1). В отличие от основной группы, у 5 (3,6%) больных группы сравнения IgM были обнаружены на фоне отсутствия IgG, т.е. в данном случае была зарегистрирована как реактивация, так и первичная вирусная инфекция. Во всех случаях разница не была статистически значима.

Количество больных с низким уровнем КП не имело статистически значимых различий между группами. Средний уровень КП чаще выявлялся

в основной группе для всех возбудителей, кроме ВГЧ-6 ($p<0,05$, табл. 2). Высокие показатели КП, напротив, в основной группе регистрировались реже, чем в группе сравнения, так же для всех представителей герпесвирусов, кроме ВГЧ-6 ($p<0,05$, см. табл. 2).

Анализ данных, представленных в таблице 3, показал, что статистически значимых отличий частоты инфицирования вирусами группы герпеса в зависимости от степени злокачественности глиом нет. В каждой подгруппе, так же как и в общей группе больных глиальными опухолями, АТ к ВГЧ-6 выявлялись реже, чем к другим возбудителям. При GrII реже, чем к ВЭБ (53,8% против 100%, $p=0,008$), при GrIII и GrIV — статистически значимо реже, чем к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ. В отношении серологических маркеров острой инфекции мы также не обнаружили значимых отличий в зависимости от степени

Таблица 3. Частота выявления серологических маркеров ГВИ в зависимости от степени злокачественности ПГОГМ
Table 3. Frequency of detection of serological markers of HVI depending on the degree of malignancy of PGOGM

Возбудитель / Germ	GrII, (n=13) / GrII, (n=13)			GrIII, (n=10) / GrIII, (n=10)			GrIV, (n=19) / GrIV, (n=19)		
	«+»	%	КП* (M±m) / CP* (M±m)	«+»	%	КП (M±m) / CP(M±m)	«+»	%	КП* (M±m) / CP* (M±m)
Серопревалентность / Seroprevalence									
ВПГ-1,2 / HSV -1,2	11	84,6	16,3±7,5	10	100,0 $p<0,001^1$	18,9±2,2	19	100,0 $p<0,001^1$	17,6±8,5
ЦМВ / CMV	11	84,6	12,6±6,6	10	100,0 $p<0,001^1$	13,6±4,9	18	94,7 $p<0,001^1$	11,3±6,5
ВЭБ (NA) / EBV(NA)	13	100,0 $p=0,008^1$	14,4±7,5	10	100,0 $p<0,001^1$	14,9±9,0	19	100,0 $p<0,001^1$	13,4±7,1
ВГЧ-6 / HHV-6	7	53,8 $p=0,008^3$	4,3±3,9	2	20,0 $p<0,001^2$	3,4±0,2	8	42,1 $p<0,001^2$	2,5±1,5
Маркеры острой инфекции / Markers of acute infection									
ВПГ-1,2(IgM) / HSV-1,2(IgM)	3	23,1	4,3±3,0	1	10,0	1,6	5		3,2±1,8
ЦМВ (IgM) / CMV(IgM)	0	0,0 $p=0,048^3$	—	1	10,0	1,1	3	26,3	1,8±0,9
ВЭБ (IgM VCA и/или IgG EA) / EBV (IgM VCAand/or IgG EA)	4	30,8 $p=0,048^5$	2,5±1,5	1	10,0	1,7	2	15,8	1,9±0,3

Примечания: n – количество обследованных больных; «+» – количество больных с наличием АТ; M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение; 1 – статистически значимые отличия от ВГЧ-6; 2 – статистически значимые отличия от ВПГ-1, -2, ЦМВ и ВЭБ; 3 – статистически значимые отличия от ВЭБ; 4 – статистически значимые отличия от ВПГ-1, -2; 5 – статистически значимые отличия от ЦМВ; * – при оценке серопревалентности КП рассчитывали по IgG, при оценке маркеров острой инфекции по IgM

Note: n – number of examined patients; "+" – the number of patients with the presence of at; M – arithmetic mean, m – standard deviation; 1 – statistically significant differences from HCV-6; 2 – statistically significant differences from HSV-1, -2, CMV and EBV; 3 – statistically significant differences from EBV; 4 – statistically significant differences from HSV-1, -2; 5 – statistically significant differences from CMV; * – when assessing seroprevalence CP was calculated markers of acute infection by IgM

злокачественности. И только при глиальных опухолях GrII маркеры реактивации ВЭБ были выявлены чаще, чем ЦМВ ($p=0,048$). По другим возбудителям статистически значимых отличий не было. Средние значения КП IgG к возбудителям ГВИ не отличались при разной степени злокачественности ПГОГМ.

IgG к ВГЧ-6 чаще определялись на среднем уровне при глиальных опухолях GrIII, чем при GrII (100% против 0%, $p=0,028$), для остальных возбудителей статистически значимых различий не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

При попытках установить взаимосвязь между ГВИ и развитием злокачественных новообразований головного мозга были получены противоречивые данные, т.к. многие исследователи использовали различные подходы [16]. Одни ученые основывали свои выводы на выявлении генетического материала вируса в опухолевой ткани [17], другие — на обнаружении вирусспецифических белков, третьи — на изучении эффективности противовирусной терапии [18] или особенностей серологического ответа к герпесвирусам [19]. В нашей работе был использован последний подход, позволяющий, помимо общей распространенности, оценить и частоту реактивации герпесвирусных инфекций у нейроонкологических больных.

Несмотря на то что количество серопозитивных к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ лиц среди больных с глиальными опухолями было больше, чем с неопухолевыми заболеваниями, проведенное исследование не выявило статистически значимых отличий ни между группами, ни в зависимости от степени злокачественности глиом. По нашему мнению, этот факт объясняется тем, что инфицирование герпесвирусами происходит в раннем возрасте, и к моменту формирования опухоли у большинства больных уже имеются соответствующие АТ. Полученные нами результаты соотносятся с имеющимися сероэпидемиологическими данными. Согласно Wrensch M. и соавт. [9], частота инфицирования ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ у больных глиомами составила 71%, 57% и 90% соответственно и не отличалась от таковой в контроле. Сиото L. и соавт. показали, что АТ к ВГЧ-6 у больных с опухолями головного мозга и здоровых доноров обнаруживались со сходной частотой (78,1% и 70,7%), не различались также и средние геометрические титры АТ [20]. По данным Sjöström S. и соавт., уровни АТ к герпесвирусам не были связаны с риском развития глиом [5]. Считаем необходимым подчеркнуть, что в нашем исследовании процент инфицированных герпесвирусами у больных с глиомами был больше, чем у вышеупо-

мянутых авторов (ВПГ-1, —2—95,2%, ЦМВ — 92,9%, ВЭБ — 100%). Согласно исследованиям Лисяного Н.И. и соавт. [21], ЦМВ более распространен среди больных с глиальными опухолями по сравнению с лицами с неопухолевыми заболеваниями. В настоящей работе частота выявления IgG к ЦМВ также была выше при ПГОГМ, чем в группе сравнения (92,9% и 84,7%), однако различия не были статистически значимыми.

Интересно, что как среди больных с глиомами (в общей группе и при разной степени злокачественности), так и с хроническими неопухолевыми заболеваниями, нами было установлено статистически значимое превышение частоты инфицированности ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ по сравнению с ВГЧ-6, что, скорее всего, отражает общую эпидемиологическую ситуацию в изучаемых группах населения.

В проведенном нами исследовании средние значения КП IgG в сравниваемых группах находились в пределах сопоставимых величин и статистически значимо не отличались между собой. При попытке разделить обследованных больных на группы с наличием вирусспецифических АТ в диапазонах низких, средних и высоких значений мы обнаружили, что АТ к ВПГ-1, —2, ЦМВ и ВЭБ у больных со злокачественными глиомами статистически значимо чаще регистрировались в диапазоне средних, а в группе сравнения — высоких величин, т.е. более высокие значения КП IgG все же были характерны для больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями.

При сравнении серологических профилей острой инфекции у больных с глиомами мы установили только факт реактивации возбудителя, тогда как у больных с неопухолевыми заболеваниями — и реактивации, и первичной герпесвирусной инфекции. Несмотря на то, что суммарная частота выявления серологических маркеров острой герпесвирусной инфекции у больных с глиомами была в 1,4 раза ниже, чем в группе сравнения (38,1% против 52,6%), сама по себе она была достаточно высокой. При минимальной разнице между частотой выявления IgM к ВПГ 1,2 (21,4% при глиомах и 26,3% при неопухолевых заболеваниях) мы обнаружили тенденцию к превышению значений КП IgM в первом случае (КП=3,4+3,1 и 2,4+0,4 при $p=0,059$). Данное положение требует дополнительного изучения, так как в случаях реактивации с клинической манифестацией инфекции необходимо проведение специфической противовирусной терапии.

Взаимосвязь хронического воспаления и опухолевых заболеваний различной локализации давно не вызывает сомнений. Хронические процессы, связанные с длительной персистенцией инфекционного агента, как правило, протекают по типу

продуктивного воспаления, которое сопровождается нарушением клеточного метаболизма и может являться предпосылкой появления различных патологических состояний, в том числе опухолевых. При проведении сравнительных исследований мы, как правило, пытаемся найти отличия между группами. Возможно, в данном случае значимым является именно отсутствие отличий?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами был установлен ряд сходных и отличительных показателей, характеризующих состояние серопревалентности к различным представителям семейства

Herpesviridae у больных с ПГОГМ и хроническими неопухолевыми заболеваниями. Основным статистически значимым отличием между группами было выявление IgG к ВПГ-1, —2, ЦМВ, ВЭБ в диапазоне средних величин КП у больных с глиомами и высоких величин КП у больных с неопухолевыми заболеваниями.

Отсутствие статистически значимых различий по серопозитивности между обследованными группами больных и их наличие между возбудителями в обеих группах, вероятнее всего, является отражением общих тенденций в популяции, а вопрос о вовлеченности различных представителей семейства *Herpesviridae* в нейроонкогенез ПГОГМ по-прежнему остается открытым.

Список литературы/References

- Hawkins C, Croul S. Viruses and human brain tumors: cytomegalovirus enters the fray. *J Clin Invest.* 2011 Oct; 121(10):3831–3833. DOI: 10.1172/JCI60005
- Lin CT, Leibovitch EC, Almira-Suarez MI, Jacobson S. Human herpesvirus multiplex ddPCR detection in brain tissue from low- and high-grade astrocytoma cases and controls. *Infect Agent Cancer.* 2016 Jul 26; 11(1):32. DOI: 10.1186/s13027-016-0081-x
- Cobbs C. Cytomegalovirus and brain tumor: epidemiology, biology and therapeutic aspects. *Curr Opin Oncol.* 2013 Nov; 25(6):682–688. DOI: 10.1097/CCO.000000000000005
- Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB, Kalejta RF, McGregor Dallas SR, Smit M, et al. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Mar 1; 14(3):246–255. DOI: 10.1093/neuonc/nor227
- Sjöström S, Hjalmarsson U, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Tjónneland A, et al. Human immunoglobulin G levels of viruses and associated glioma risk. *Cancer Causes Control.* 2011 Sep 1; 22(9):1259–1266. DOI: 10.1007/s10552-011-9799-3
- Tang KW, Hellstrand K, Larsson E. Absence of cytomegalovirus in high-coverage DNA sequencing of human glioblastoma multiforme. *Int J Cancer.* 2015; 136(4):977–981. DOI: 10.1002/ijc.29042
- Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, et al. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma. *Mod Pathol.* 2014 Jul; 27(7):922–929. DOI: 10.1038/modpathol.2013.219
- Khoury JD, Tannir NM, Williams MD, Chen Y, Yao H, Zhang J, et al. Landscape of DNA Virus Associations across Human Malignant Cancers — Analysis of 3,775 Cases Using RNA-Seq. *J Virol.* 2013 Aug 15; 87(16):8916–8926. DOI: 10.1128/JVI.00340-13
- Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002 Oct 1; 4(4):278–299. DOI: 10.1093/neuonc/4.4.278
- Ходак Л. А., Книженко О. В., Захарченко Н. М. Герпес-вирусные заболевания. *Международный медицинский журнал.* 2003; 3(9):103–106. / Khodak LA, Knizhenko OV, Zakharchenko

NM. *Herpes virus diseases. Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal.* 2003; 3(9):103–106. (In Russian).

- Буштырева И. О., Гайда О. В., Курочка М. П., Феоктистова Т. Е., Лебедеко Е. Ю., Какурина В. С. и др. Триггерные механизмы при гестозе в реализации исходов для плода. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009; 2(107):56–59. / Bushtyрева IO, Gaida OV, Kurochka MP, Feoktistova TE, Lebedenko EYu, Kakurina VS, et al. Gestosis trigger mechanisms of realization of the fetus fate. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2009; 2(107):56–59. (In Russian).
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 2008; 113(S7):1953–1968. DOI: 10.1002/cncr.23741
- Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Под ред. В. А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2-е издание, переработана и дополнена. 2013, 670 с. Доступно по: <https://specilit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf> / Human herpesvirus infections: a guide for doctors. Under the editorship of VA. Isakov. SPb.: Special edition, 2nd edition, revised and expanded. 2013, 670 p. (In Russian). Available at: <https://specilit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf>
- Владимирова Л. Ю., Зыкова Т. А., Рядинская Л. А., Лянова А. А., Шевякова Е. А., Богомолова О. А., и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(3):49–56. / Vladimirova LYu, Zykova TA, Ryadinskaya LA, Lyanova AA, Shevyakova EA, Bogomolova OA, et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Malignant tumours.* 2018; 8(3):49–56. (In Russian). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6):803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

16. Akhtar S, Vranic S, Cyprian FS, Al Moustafa A-E. Epstein-Barr Virus in Gliomas: Cause, Association, or Artifact? *Front. Oncol.* 2018; 8:123. DOI: 10.3389/fonc.2018.00123
17. Limam S, Missaoui N, Mestiri S, Yacoubi MT, Krifa H, Selmi B, et al. Epstein-Barr virus infection in gliomas. *Current Research in Translational Medicine.* 2019 Nov 1; 67(4):129–133. DOI: 10.1016/j.retram.2019.06.002
18. Piper K, Foster H, Gabel B, Nabors B, Cobbs C. Glioblastoma Mimicking Viral Encephalitis Responds to Acyclovir: A Case Series and Literature Review. *Front. Oncol.* 2019; 9:8. DOI: 10.3389/fonc.2019.00008
19. Saddawi-Konefka R, Crawford JR. Chronic Viral Infection and Primary Central Nervous System Malignancy. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010 Sep 1; 5(3):387–403. DOI: 10.1007/s11481-010-9204-0
20. Cuomo L, Trivedi P, Cardillo MR, Gagliardi FM, Vecchione A, Caruso R, et al. Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue. *J Med Virol.* 2001; 63(1):45–51. DOI: 10.1002/1096-9071(200101)63:1<45::AID-JMV1006>3.0.CO;2-K
21. Лисяный Н. И., Гнедкова И. А., Станецкая Д. Н., Розуменко В. Д., Кваша М. С., Бельская Л. Н. и др. Связь цитомегаловируса со злокачественными глиомами головного мозга. *Украинский нейрохирургический журнал.* 2016; 1:44–49. / Lisyanyi NI, Gnedkova IA, Stanetskaya DN, Rozumenko VD, Kvasha MS, Bel'skaya LN, et al. Connection of human cytomegalovirus and malignant gliomas of brain. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2016; 1:44–49. (In Russian).

Информация об авторах:

Зыкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Кит Олег Иванович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Росторгуев Эдуард Евгеньевич, к.м.н., заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

Шевякова Елена Андреевна, биолог лаборатории вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Кузнецова Наталья Сергеевна, врач-онколог отделения нейроонкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-326X>

Information about authors:

Tatiana A. Zykova, MD, PhD, head of the laboratory of virology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Oleg I. Kit, member Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, general director Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Eduard E. Rostorguev, MD, PhD, head of department of neuro-oncology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

Elena A. Shevyakova, biologist laboratory of virology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Natalya S. Kuznetsova, oncologist department of neuro-oncology Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2337-326X>