

РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЛАТЕНТНОЙ И АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

¹Куликова О.М., ²Любошенко Т. М.

¹ФГБОУ ВПО Сибирская государственная автомобильно-дорожная академия, Омск, Россия (644080, г. Омск, ул. Пр. Мира, 5), e-mail: aaaaa11@rambler.ru

²ФГБОУ ВПО Сибирский государственный университет физической культуры и спорта, Омск, Россия (644099, Омск, ул. Масленникова, 144), e-mail: luboshenkotm@mail.ru

Для решения задачи распознавания активной и латентной форм инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБИ) построены математические модели в форме дерева решений. Для построения моделей анализировалось влияние 79 показателей на форму заболевания, характеризующих пол, возраст, тип иммунодефицита, наличие сопутствующих оппортунистических и других инфекций, аллергического, аутоиммунного и онкосиндромов, соматической патологии, а также лабораторных показателей, используемых для диагностики ВЭБИ. При построении дерева решений выявлены значимые показатели и диапазоны их значений, по которым может проводиться диагностика активного и латентного состояний ВЭБИ. На основании полученных деревьев решений были разработаны правила для активной и латентной форм ВЭБИ. Наибольший риск перехода латентной инфекции в активную существует при сочетании факторов: детекция вирусных белков p93, p65, p45, p125, наличие у пациента дисплазии соединительной ткани, онкологического заболевания, кандидоза, хронического тонзиллита и возраста от 31 до 67 лет.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, латентная и активная инфекции, математические модели

MATHEMATICAL MODELING OF LATENT AND ACTIVE INFECTION CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS

¹Kulikova O.M., ²Lyuboshenko T.M.

¹Siberian State Automobile and Highway Academy (644080, Omsk, st. Pr. World, 5), e-mail: aaaaa11@rambler.ru

²Siberian State University of Physical Culture and Sports, Omsk, Russia (644099, Omsk, st. Maslennikov, 144), e-mail: luboshenkotm@mail.ru

To solve the problem of recognition of active and latent forms of infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV) mathematical models in the form of a decision tree. For modeling analysis of the effect on the 79 indicators form of the disease, describing gender, age, type of immunodeficiency, concurrent opportunistic and other infections, allergic, autoimmune and oncosyndromov, somatic pathology and laboratory parameters used for the diagnosis of EBV infection. When building a decision tree identified significant indicators and ranges of their values, which can be carried out diagnostics and active latent EBV infection states. Based on the decision tree rules were developed for the active and latent forms of EBV infection. The greatest risk of progression of latent infection to active when there is a combination of factors: the detection of viral proteins P93, P65, P45, P125, the presence of the patient's connective tissue dysplasia, cancer, candidiasis, chronic tonsillitis and age from 31 to 67 years.

Keywords: Epstein-Barr virus, latent and active infection, mathematical models

В последние два десятилетия на территории РФ отмечается негативная тенденция роста инфекционной заболеваемости, особенно это касается оппортунистических инфекций [5-7]. Чрезвычайно актуальной считается проблема изучения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБИ), так как она имеет глобальное распространение. К 18 годам более 90 % населения земного шара инфицировано вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [3]. Важной особенностью оппортунистических инфекций, к которым относится ВЭБИ, является то, что риск активного инфекционного процесса реализуется не мгновенно, а некоторым образом распределен во времени. В литературе описана ассоциация ВЭБ с бронхо-легочными,

гематологическими заболеваниями, с целым рядом разнообразных злокачественных новообразований, включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром, носоглоточную карциному, карциному желудка, а также с аутоиммунными заболеваниями, среди которых — классические ревматические болезни, васкулиты, неспецифический язвенный колит и аутоиммунный панкреатит [2, 4]. Особенности ВЭБИ позволяют рассматривать ее как заболевание иммунной системы, при котором возможно развитие целого ряда иммунопатологических реакций, обуславливающих различные осложнения со стороны функционирования органов и систем. Следует отметить также, что недостаточно изучены особенности клинической симптоматики, иммунопатогенетические механизмы формирования ВЭБИ, в том числе протекающей в форме микст-инфекции и с учетом активности инфекционного процесса [8]. Актуальна также проблема диагностики ВЭБИ, так как отсутствуют специфические клинические маркеры заболевания, а практикующие врачи недостаточно информированы о новых лабораторных методах выявления ВЭБИ [9, 10].

Цель исследования

Разработка математических моделей латентной и активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, для оптимизации ее диагностики и лечения.

Материалы и методы

Для разработки математических моделей латентной и активной ВЭБИ обследовано 330 пациентов, жителей г. Омска и Омской области, у которых была выявлена моно- и микст-ВЭБ-инфекция. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 210 пациентов (141 женщина и 69 мужчин, средний возраст $36,2 \pm 0,7$ лет) с латентией ВЭБ; 2 группа – 120 пациентов (95 женщин и 25 мужчин, средний возраст $32,4 \pm 0,8$ лет) с активным течением ВЭБИ. Свидетельством активного течения ВЭБ-инфекции являлось выявление ДНК вируса, специфических IgM, EA-IgG и IgA. О латенции вируса судили по отсутствию IgM- и EA-IgG-ВЭБ-антител и выявлению только IgG NA и / или IgG VCA. Основным материалом для исследования служили: кровь, соскобы со слизистой рта и миндалин. Использовали наборы «АмплиСенс» с детекцией по конечной точке (ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», г. Москва). IgM и IgG к ВЭБ определяли в ИФА на тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.), IgA – на наборах компании «Euroimmun AG» (Германия). У 55 пациентов сыворотки тестировали в иммуноблоте (Western-blot) на тест-системах производства «Euroimmun AG» и «Immunodiagnostik» (Германия). Для решения задачи распознавания активной и латентной форм заболевания пациента ВЭБИ построены математические модели в форме дерева решений. Оно позволяет в доступной и наглядной форме представлять правила в форме «если... то...», что

способствует оптимизации процесса работы врача. Для построения моделей анализировалось влияние 79 показателей на форму заболевания, характеризующих пол, возраст, тип иммунодефицита, наличие сопутствующих оппортунистических и других инфекций, аллергического, аутоиммунного и онкосиндромов, соматической патологии, а также лабораторных показателей, используемых для диагностики ВЭБИ. При построении дерева решений выявлены значимые показатели и диапазоны их значений, по которым может проводиться диагностика активного и латентного состояний ВЭБ инфекции. Для оценки значимости показателя использован коэффициент значимости в %, лежащий в диапазоне от 0 до 100. Чем выше значение данного коэффициента, тем более значим показатель. При построении деревьев решений для отсеечения незначимых показателей использовано пороговое значение 20%.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного эксперимента построены деревья решений для латентной и активной форм ВЭБИ, приведенные на рисунках 1 и 2 соответственно. Точность моделирования составила 79 %.

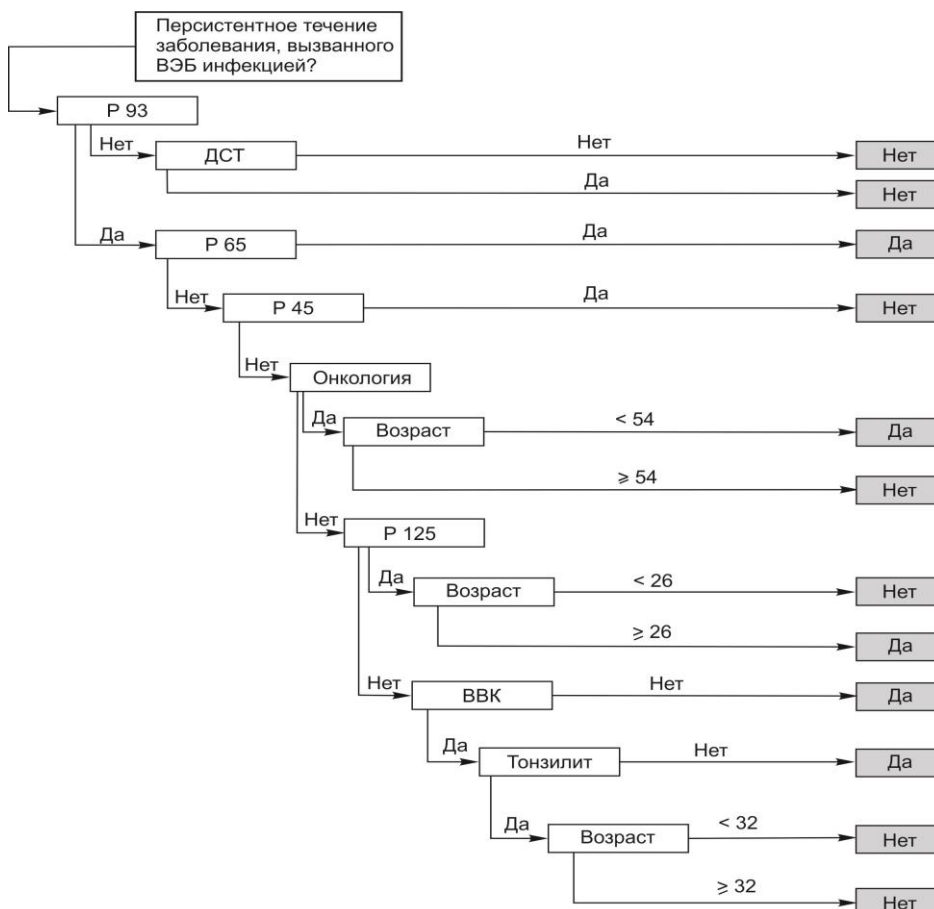


Рис. 1. Дерево решений для латентного течения заболевания, вызванного ВЭБ

Примечание: p125, p93, p65, p45 – вирусные белки; ДСТ – дисплазия соединительной ткани у пациента; онкология – наличие новообразования у пациента; ВВК – наличие вульвовагинального кандидоза у пациентки.

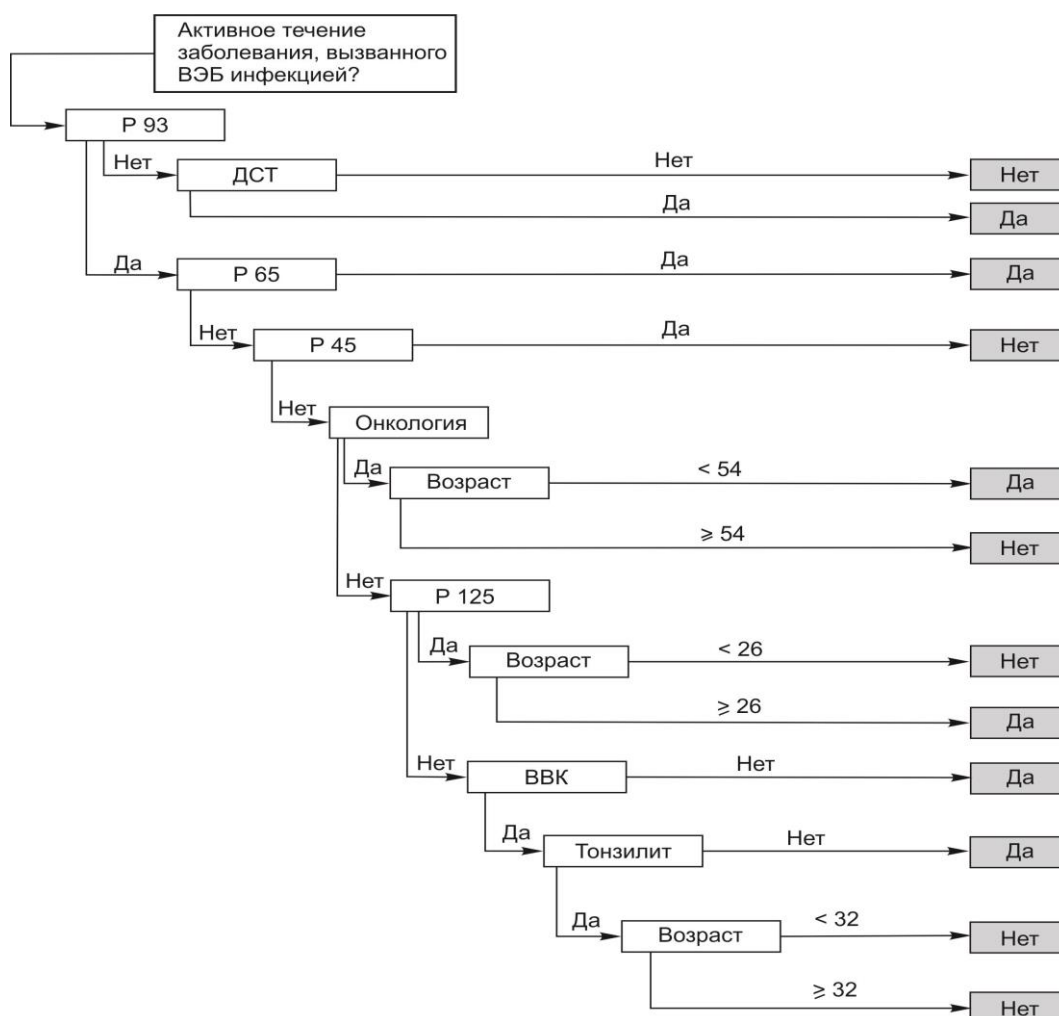


Рис. 2 Дерево решений для активного течения ВЭБИ

Далее на основании полученных деревьев решений были разработаны правила для активной и латентной формы ВЭБИ. В таблице 1 приводятся правила для активной формы ВЭБИ.

Таблица 1

Правила для диагностики активной формы ВЭБИ

| | Показатель | Значение | Следствие |
|---|------------|----------|-----------|
| 1 | P79 | Да | Да |
| 2 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Да | |
| 3 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Да | |
| | P79 | Нет | Да |

| | | | |
|---|-------------------------------|-------|----|
| 4 | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Да | |
| 5 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Нет | |
| | Рассеянный склероз | Да | |
| 6 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Нет | |
| | Рассеянный склероз | Нет | |
| | Возраст | <46,5 | |
| | Сердечно-сосудистая патология | Да | |
| 7 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Нет | |
| | Рассеянный склероз | Нет | |
| | Возраст | <46,5 | |
| | Сердечно-сосудистая патология | Нет | |
| | ВПГИ-2 | Да | |
| 8 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Нет | |
| | Рассеянный склероз | Нет | |
| | Возраст | <46,5 | |
| | Сердечно-сосудистая патология | Нет | |
| | ВПГИ-2 | Нет | |
| | Эрозия шейки матки | Да | |
| 9 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Нет | |
| | Рассеянный склероз | Нет | |

| | | | |
|----|-------------------------------|-------|----|
| | Возраст | <46,5 | |
| | Сердечно-сосудистая патология | Нет | |
| | ВПГИ-2 | Нет | |
| | Наличие эрозии шейки матки | Нет | |
| | Урогенитальные инфекции | Нет | |
| | Гинекологические заболевания | Да | |
| 10 | P79 | Нет | Да |
| | ПЦР | Нет | |
| | P45 | Нет | |
| | P93 | Нет | |
| | Рассеянный склероз | Нет | |
| | Возраст | 46,5 | |
| | Сердечно-сосудистая патология | Нет | |
| | ВПГИ-2 | Нет | |
| | Эрозия шейки матки | Нет | |
| | Урогенитальные инфекции | Нет | |
| | Гинекологические заболевания | Нет | |
| | ОРВИ | Да | |

Примечание: p125, p93, p65, p45 – белки ВЭБ, определяемые с помощью иммуноблота; ПЦР – выявление ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции; ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа; ОРВИ – частые респираторные вирусные инфекции.

На основании результатов исследования была разработана модель риска перехода латентной формы инфекции в активную, которая позволила выявить, при каких сочетаниях значений факторов существует риск возникновения той или иной формы заболевания. Так наибольший риск перехода латентной инфекции в активную существует при сочетании следующих факторов: детекция вирусных белков p93, p65, p45, p125, наличие у пациента дисплазии соединительной ткани, онкологического заболевания, кандидоза, хронического тонзиллита и возраста от 31 до 67 лет (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика переходных форм ВЭБИ

| Критерий | Норма | C1 | C2 | C3 | Патология |
|----------|-------|----|----|----|-----------|
| P 93 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| ДСТ | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| P 65 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

| | | | | | |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Р 45 | 0 | 0 | 0 | 0 - 1 | 1 |
| Онкология | 0 | 0 | 0 - 1 | 0 - 1 | 0 - 1 |
| Возраст (лет) | 21 - 32 | 24 - 36 | 36 - 42 | 31 - 54 | 31 - 67 |
| Р 125 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Кандидоз | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Тонзиллит | 0 | 1 | 0 - 1 | 0 - 1 | 0 - 1 |
| Риск заболевания, % | 0 | 0,12 | 0,38 | 0,75 | 1 |

Примечание: С1, С2, и С3 – формы заболевания при переходе от латентного состояния ВЭБ (норма) в активное (патология).

Заключение

Получение математических моделей латентной и активной форм ВЭБИ имеет неоспоримые преимущества по сравнению с данными численных расчетов. Во втором случае затруднен общий анализ полученных данных вычислительного эксперимента, велика зависимость конечного результата от величины шага расчетов, сложно выявить влияние отдельных факторов. Количественная оценка риска того или иного состояния инфекционного процесса имеет важное прикладное значение [1]. Направления дальнейших исследований мы видим в уточнении алгоритма расчета рисков, апробации данной методики построения моделей на других патологиях и расчет эффективности разработанного алгоритма (в том числе и коммерческой).

Список литературы

1. Бакин А. Н., Хрипков С. Ю. Динамика риска инфекционного заболевания // Проблемы анализа риска. – 2008. – Т.5, № 3. – С. 96-101.
2. Горейко Т. В., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т.1, № 2. – С.121–130.
3. Котлова В. Б. Перинатальная Эпштейна-Барр вирусная инфекция // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 95–98.
4. Красницкая А. С., Шитихина А. С. Клинико-иммунологическая эффективность консервативного лечения пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с вирус Эпштейн – Барр инфекцией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 85, № 3. – С. 100–103.

5. Ерофеев Ю. В., Ляпин В. А., Нескин Т. А. Особенности формирования здоровья населения крупного промышленного центра Западной // Сибирь-Восток. – 2005. – № 9. – С. 4–8.
6. Ляпин В. А., Дедюлина Н. В. Современные тенденции формирования здоровья детского населения промышленного города // Здоровье населения и среда обитания. – 2005. – Т. 142, № 1. – С. 11–15.
7. Ляпин В. А. Здоровье населения промышленного центра Западной Сибири // Сибирь-Восток. – 2003. – Т. 67, № 7. – С. 17–19.
8. Хмилевская С. А., Зайцева И. А., Михайлова Е. В. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 2. С. 222–226.
9. Guerreiro M. Human peripheral blood and bone marrow EBV specific T_h cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T_h cell subsets // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 1089–1095.
10. Oludare A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infection // Clinical microb. reviews. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P.193–209.

Рецензенты:

Новикова И.И., д.м.н., профессор, начальник отдела по надзору за условиями воспитания и обучения и питанием населения Управления Роспотребнадзора по Омской области, г. Омск.

Ляпин В.А., д.м.н., профессор, зав.кафедрой анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены ФГБОУ ВПО Сибирский государственный университет физической культуры и спорта, г.Омск.