

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Боднар В. А.

УДК 616. 98-036. 12-07

Боднар В. А.

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНУ ХАРАКТЕРИСТИКУ
ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Робота є фрагментом НДР кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у патогенезі інфекційних захворювань», № державної реєстрації 0113U005006.

За даними численних досліджень, більше 90% населення в усіх країнах світу інфіковані одним або декількома герпесвірусами. Епштейна-Барр вірусна (ЕБВ) інфекція – найбільш поширена з герпесвірусних інфекцій у світі загалом і в Україні зокрема із захворюваністю переважно осіб працездатного віку та ризиком виникнення персистентних латентних форм, що провокують пролонгований імунodefіцитний стан [1, 2, 3, 4, 11, 16, 19].

При потрапленні ЕБВ в людський організм на першому етапі патогенезу відбувається зараження вірусом епітелію слизових оболонок, частіше мигдаликів, з наступним інфікуванням лімфоцитів. Деякі автори вважають, що зараження лімфоцитів може бути паралельним [4]. Після цього із інфікованими клітинами ЕБВ поширюється в крові та лімфоїдних тканинах і органах. Характерно, що епітеліоцити та лімфоцити інфікуються по-різному. В епітеліоцитах ЕБВ інтенсивно розмножується з утворенням великої кількості вірусних частинок, в результаті чого епітеліальні клітини руйнуються, а віріони виходять у міжклітинний простір та інфікують оточуючі клітини. На відміну від епітеліоцитів, у лімфоцитах ЕБВ, як правило, лише латентно персистує, а активна реплікація відбувається менш ніж у третини з них (20%) [4, 5, 6]. В подальшому, вірус може інфікувати Т-лімфоцити, природні кілери, макрофаги, моноцити, гладеньком'язові клітини, ендотелій судин та викликати серед інших такі захворювання, як хронічна активна ЕБВ-інфекція і ЕБВ-асоційований гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз [4, 19].

Після фіксації ЕБВ на поверхні В-лімфоцитів відбувається активація Т-лімфоцитів-супресорів, природних Т-кілерів, а також процесів антитілозалежного НК-клітинного цитолізу [1, 4]. Літичний тип імунної відповіді притаманний переважно гострій або реактивованій формам ЕБВ-інфекції [4, 19]. Але після первинного інфікування, незалежно від його проявів, вірус протягом усього життя людини персистує в В-клітинах пам'яті. У здорових осіб таких клітин, які містять ДНК ЕБВ, близько 1 на 10^5 - 10^6 .

Ця кількість протягом життя майже не змінюється. Тобто, ЕБВ у невеликій кількості завжди наявний в організмі людини. Цьому сприяють природні кілери та цитотоксичні Т-лімфоцити, які обмежують первинну інфекцію та контролюють кількість іморталізованих В-лімфоцитів. Однак при порушеннях у імунній системі кількість ЕБВ-інфікованих клітин може зростати, що спричинює розвиток лімфопроліферативного синдрому або лімфоми. Ще однією з причин уникнення імунного контролю є велика кількість генів у структурі ЕБВ або аномальна генетична рекомбінація, яка зумовлює онкогенні процеси [4, 10, 19, 14].

Багато дослідників пропонують власну класифікацію клінічних форм ЕБВ-інфекції, в основу більшості з них покладено факт первинного інфікування ЕБВ. Так, виділяють первинну ЕБВ-інфекцію, яка частіше виникає в дитячому чи юнацькому віці [1, 4, 19]. За умови великої кількості інфекційного агенту або імуносупресії у пацієнта розвивається клінічна картина інфекційного мононуклеозу (ІМ) з типовою симптоматикою – лихоманкою, ангіною, лімфаденопатією, гепатоспленомегалією; гематологічними змінами – лейкоцитозом із атиповими мононуклеарами [1, 19]. Однак частіше первинне інфікування або зовсім не проявляється клінічно (безсимптомна форма), або ж характеризується помірними катаральними ознаками з боку верхніх дихальних шляхів по типу респіраторного синдрому [19]. Також виділяють форми ІМ, перебіг яких відрізняється від типового. При ІМ уражаються майже всі органи організму. Охарактеризовано вісцеральні форми ІМ із ураженням окремих органів (нервові, легеневі, серцеві, шлунково-кишкові, печінкові, ниркові) [6]. Наслідки гострого інфекційного процесу можуть бути різними. Після первинного інфікування ЕБВ персистує в організмі, що може клінічно не проявлятися. Таке безсимптомне вірусноносійство або латентна форма ЕБВ-інфекції характерні для більшості інфікованих. Однак за певних умов відбувається реактивація ЕБВ-інфекції, яка є причиною хронічної рецидивуючої ЕБВ-інфекції, онкологічних лімфопроліферативних процесів, аутоімунних захворювань (системний червоний вівчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена тощо), синдрому хронічної втоми [4, 5]. Останніми роками особливу увагу дослідників

привертає хронічна рецидивуюча ЕБВ-інфекція, яка має високий хроніогенний потенціал, пролонгує імунodefіцитний стан і, відповідно, характеризується вираженим поліморфізмом клінічної картини. Виділяють хронічну активну (в тому числі генералізовану), стерту форми ЕБВ-інфекції та ЕБВ-асоційований гемофагоцитарний синдром. Хронічна активна ЕБВ-інфекція характеризується клінічними симптомами ІМ, які продовжуються понад 6 місяців. Хворі скаржаться на підвищену втомлюваність, головокружіння, пітливість, м'язово-суглобові болі, утруднене дихання через ніс, порушення сну, зниження пам'яті, уваги та інтелекту, порушення емоційного фону. Типовими симптомами є лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія. Хронічна активна ЕБВ-інфекція може проявлятися різноманітними захворюваннями та клініко-лабораторними синдромами. При генералізації процесу можливе ураження нервової системи (енцефаліт, полінейропатія, менінгіт), інших внутрішніх органів (гепатит, міокардит, гломерулонефрит, лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія, тощо), нейтропенія, еозинфілія, тромбоцитопенія, гіпер- або гіпоамагглобулінемія, гіпоплазія кісткового мозку. Спостерігається рецидивуючий перебіг захворювання, описані його летальні наслідки [1, 3, 4, 19, 20]. Смерть може бути спричинена дихальною недостатністю на фоні інтерстиціальної пневмонії, або пухлинними процесами (дифузна Т-клітинна лімфома або злоякісна гістіоцитарна асоціація з ДНК ЕБВ).

Перебіг стертої форми хронічної ЕБВ-інфекції хвилеподібний з періодичним субфебрилітетом, слабкістю, лімфаденопатією, міалгіями, артралгіями; приєднанням супутніх інфекцій. Гемофагоцитарний синдром характеризується розвитком на фоні ІМ лихоманки, нерідко до високих цифр, вираженої гепато- та спленомегалії, васкуліту, панцитопенії, коагулопатії, порушень з боку центральної нервової системи, типового для цього синдрому еритрофагоцитозу в кістковому мозку та лімфоїдних органах [4, 5, 14, 19]. Інтерстиціальне лімфоцитарне запалення легень частіше є одним із проявів системних лімфопроліферативних процесів, хоча іноді може бути і самостійним захворюванням. Клінічні ознаки хвороби різноманітні: від латентних безсимптомних форм до вкрай тяжкого перебігу з вираженою дихальною недостатністю, що може стати причиною смерті хворого [1, 19].

Таким чином, останніми роками активно вивчається можливість ураження окремих органів і систем при ЕБВ-інфекції. Одним з найдискутабельніших є питання печінкових проявів інфекції. Хоча гепатит є типовою ознакою первинного інфікування, особливості його патогенезу та характеристики перебігу залишаються не до кінця з'ясованими. Так, на думку Naga S. et al. при первинній ЕБВ-інфекції розвиваються так звані «самообмежувальні» гепатити з мінімальним або помірним підвищенням активності амінотрансфераз, які в окремих випадках можуть супроводжуватися жовтяницею і, як правило, перебігають доброякісно [8]. Подібні результати отримані й іншими дослідниками, які вказують на переважно

сприятливий перебіг гепатиту при первинній ЕБВ-інфекції з помірним транзиторним холестатичним та цитолітичним компонентами [15, 23].

В той же час існують повідомлення, що гепатити при первинній ЕБВ-інфекції характеризуються яскраво вираженими ознаками холестазу, значним підвищенням активності аланін- та аспартатамінотрансфераз та проявляються лихоманкою, жовтяницею, гепато-, спленомегалією, абдомінально-більшовим синдромом та асцитом [12, 21]

Використовуючи real-time ПЛР у периферичній крові хворих з ЕБВ-асоційованим гепатитом виявляють високе вірусне навантаження ЕБВ, яке знижується паралельно з покращенням клінічної симптоматики [22].

Тоді як гепатит – типова особливість первинної ЕБВ-інфекції [22, 24], ураження печінки при хронічній інфекції менш досліджене. Поодинокі випадки персистуючого гепатиту, пов'язаного з хронічною ЕБВ-інфекцією, були повідомлені в імуносупресивованих осіб [13]. Висловлюється думка, що ураження печінки є однією з маніфестацій хронічної активної ЕБВ-інфекції [18, 21]. Відомості про ЕБВ-асоційований гепатит в імунокomпетентних пацієнтів вкрай обмежені. За даними Mihaela Petrova et al. однією з причин хронічного гепатиту в осіб без імунodefіциту може бути реактивована ЕБВ-інфекція [9].

Проаналізувавши клінічні і лабораторні дані, отримані при обстеженні хворих на хронічний гепатит, асоційований з ЕБВ, дослідники вказують на незначні або помірні клінічні симптоми без високих ЕБВ-специфічних титрів антитіл чи вірусного навантаження, але з вираженими ознаками цитолітичного та холестатичного синдромів. До того ж, єдиним істотними змінами лімфоцитів периферичної крові була перевага CD45RA- Т-клітин, комбінованих з експансією CD8+Т-клітин з недостатньою CD27 та CD28 експресією, і збільшеним відсотком літчного ЕБВ-специфічного епітопа CTL [9].

На думку Ш. Шерлока та Дж. Дулі морфологічно ураження печінки, обумовлене ЕБВ, нагадує вірусні гепатити В і С. Синусоїди та порталні тракти інфільтровані крупними мононуклеарними клітинами. Збільшується кількість поліморфноядерних лейкоцитів та лімфоцитів, відмічається проліферація клітин Купфера. При цьому структура печінки, як правило, збережена. В подальшому з'являються двоядерні гепатоцити, які виникають в результаті аміотичного поділу. Ознаки регенерації суттєво переважають над некротичними змінами в клітинах [7]. Bertolini et al. описали подібні гістопатологічні зміни при експериментальному гепатиті у щурів після інюкуляції в печінку В-клітин, інфікованих ЕБВ [17].

Однак існують дані про більш тяжкі ураження печінки при ХЕБВІ, які окрім Т-клітинної інфільтрації з гемофагоцитозом, характеризуються обмеженим гепатоцитолітичним некрозом з розвитком у подальшому мультицентрового коагуляційного некрозу, чітко окресленого межею з агрегатів Т-клітин [21]. Імуногістохімічні дослідження виявили, що лімфоцитарні інфільтрати складаються в основному з CD3+, CD4+ та CD8+ -лімфоцитів, які містять велику

кількість ДНК ЕБВ, тоді як при ЕБВ-інфекції без проявів гепатиту в основному інфікуються В-клітини і ДНК ЕБВ у гепатоцитах не визначається [22].

За даними Drebber виявлення ЕБВ-гену методом ПЛР не завжди прямо корелює з серологічними показниками реактивації ЕБВ. Так, з 20 ЕБВ-серопозитивних пацієнтів у жодного ДНК ЕБВ у печінковій тканині не знайдено, хоча й не

заперечується важлива роль серологічного підтвердження діагнозу [23].

Таким чином, за даними літератури, не піддається сумніву той факт, що ЕБВ-інфекція широко розповсюджена серед людської популяції, має поліморфну клінічну картину, спричиняє значний вплив на імунну систему і, як наслідок, може обумовлювати особливості перебігу інших патологічних процесів, які розвиваються на її фоні.

Література

1. Волоха А. П. Епштейна-Барр-вірусна інфекція у дітей / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 79-93.
2. Дитячі інфекційні хвороби (клінічні лекції): підручник / [за ред. проф. С. О. Крамарева]. – К., 2003. – 279 с.
3. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малащенко, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32-38.
4. Крамарев С. О. Клінічні варіанти інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр, у дітей / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Медична газета «Здоров'я України» – 2007. – № 2. – С. 44-46.
5. Литвиненко Н. Г. Епштейна-Барр-вірусна інфекція // Інфекційні хвороби у дітей (клінічні лекції): підручник [за ред. проф. С. О. Крамарева]. – К., 2003. – С. 56-68.
6. Марков И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза : сборник статей / И. С. Марков. – К. : Издательство «АртЭк», 2002. – 192 с.
7. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули [пер. с англ. под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина]. – М. : Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
8. Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection / S. Hara, Y. Hoshino, T. Naitou [et al.] // J. Clin. Virol. – 2006. – № 35(3). – P. 250-256.
9. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients / M. Petrova, M. Muhtarova, M. Nikolova [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – № 12(35). – P. 5711-5716.
10. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura, Y. Hoshino, H. Kanegane [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 98, № 2. – С. 280-286.
11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 481-492.
12. Devereaux C. E. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection / C. E. Devereaux, T. Bemiller, O. Brann // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – № 94(1). – P. 236-240.
13. Differential evolution and stability of epitope-specific CD8(+) T cell responses in EBV infection / M. D. Catalina, J. L. Sullivan, K. R. Bak [et al.] // J. Immunol. – 2001. – № 167. – P. 4450-4457.
14. Epstein-Barr virus-infected T-lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome / H. Kawaguchi, T. Miyashita, H. Herbst [et al.] // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92. – P. 1444-1450.
15. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / N. Mendez-Sanchez, C. Aguilar-Dominguez, N. C. Chavez-Tapia [et al.] // Ann Hepatol. – 2005. – № 4 (3). – P. 205-209.
16. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Inf. J. Hematol. – 2000. – № 71. – P. 108-117.
17. Low cell dosage of lymphoblastoid human cell lines EBV(+) is associated to chronic hepatitis in a minority of inoculated Nu/Nu mice / L. Bertolini, S. Iacovacci, C. Bosman [et al.] // J. Med. Virol. – 2002. – № 66. – P. 70-81.
18. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection / A. Yuge, E. Kinoshita, M. Moriuchi [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – № 23. – P. 74-76.
19. Principles and practice of pediatric infectious diseases / [Ed. by S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober]. – Churchill Livingstone Inc. – 1997. – 197 p.
20. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection / H. Kimura, T. Morishima, H. Kanegane [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 187. – P. 527-533.
21. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection associated with multiple necrotic lesions in the liver / Akitaka Shibuya, Takeshi Tsuchihashi, Masaaki Watanabe [et al.] // Hepatology Research. – 2003. – Vol. 25. – P. 447-454.
22. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes / H. Kimura, T. Nagasaka, Y. Hoshino [et al.] // Hum. Pathol. – 2001. – № 32 (7). – P. 757-762.
23. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / U. Drebber, H. Kasper, J. Krupacz [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – № 44 (5). – P. 879-885.
24. White N. J. Infectious mononucleosis hepatitis / N. J. White, B. E. Juel-Jensen // Semin Liver Dis. – 1984. – № 4. – P. 301-306.

УДК 616. 98-036. 12-07

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНУ ХАРАКТЕРИСТИКУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Боднар В. А.

Резюме. На основі сучасних літературних даних доведено, що Епштейна-Барр вірусна (ЕБВ) інфекція широко розповсюджена серед людської популяції із захворюваністю переважно осіб працездатного віку та ризиком виникнення персистентних латентних форм, що провокують пролонгований імунodefіцитний стан. Описано первинну ЕБВ-інфекцію, яка частіше виникає в дитячому чи юнацькому віці з клінічною картиною інфекційного мононуклеозу. Після первинного інфікування ЕБВ персистує в організм та може клінічно не проявлятися. Таке безсимптомне вірусоносійство або латентна форма ЕБВ-інфекції характерні для більшості інфікованих. Однак за певних умов відбувається реактивація ЕБВ-інфекції, яка є причиною хронічної

рецидивуючої ЕБВ-інфекції, онкологічних лімфопрولیферативних процесів, аутоімунних захворювань (системний червоний вівчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена тощо), синдрому хронічної втоми. Детально описані печінкові прояви ЕБВ-інфекції.

Ключові слова: Епштейна-Барр вірусна інфекція, патогенез, клінічні прояви, класифікація, імунна система.

УДК 616.98-036.12-07

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Боднар В. А.

Резюме. На основании современных литературных данных доказано, что Эпштейна-Барр вирусная (ЭБВ) инфекция широко распространена среди человеческой популяции с заболеваемостью преимущественно лиц трудоспособного возраста и риском возникновения персистентных латентных форм, провоцирующих пролонгированное иммунодефицитное состояние. Описана первичная ЭБВ-инфекцию, которая чаще возникает в детском или юношеском возрасте с клинической картиной инфекционного мононуклеоза. После первичного инфицирования ЭБВ персистирует в организме и может клинически не проявляться. Такое бессимптомное вирусносительство или латентная форма ЭБВ-инфекции характерны для большинства инфицированных. Однако при определенных условиях происходит реактивация ЭБВ-инфекции, которая является причиной хронической рецидивирующей ЭБВ-инфекции, онкологических лимфопрولیферативных процессов, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена и т. п.), синдрома хронической усталости. Подробно описаны печеночные проявления ЭБВ-инфекции.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусная инфекция, патогенез, клинические проявления, классификация, иммунная система.

UDC 616.98-036.12-07

Modern Concepts of Clinical and Pathogenetic Characteristics of Epstein-Barr Virus Infection

Bodnar V. A.

Abstract. Epstein-Barr virus (EBV) infection is the most common of herpes virus infections in the world and in Ukraine in particular. Epidemiological significance is defined of disease of predominantly working age persons, and the risk of persistent latent forms provoking prolonged immunodeficiency states.

Infectious mononucleosis is a primary EBV infection. Clinical picture of infectious mononucleosis has typical symptoms: fever, sore throat, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, hematologic changes – leukocytosis with atypical mononuclear cells. However, sometimes the primary infection is not manifested clinically (asymptomatic) or characterized by mild catarrhal signs from the upper respiratory tract.

The effects of acute infection may be different. After the initial disease asymptomatic latent form of EBV infection can develop. However, under certain conditions, reactivation of EBV infection will occur, that cause chronic recurrent EBV infection, lymphoproliferative processes of cancer, autoimmune diseases (upus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, etc.), chronic fatigue syndrome.

There are chronic active (including generalized), subclinical forms of EBV infection and EBV-associated hemophagocytic syndrome. Chronic active EBV infection is characterized by clinical symptoms of infectious mononucleosis, which continues for more than 6 months. Patients complain of increased fatigue, sweating, muscle and joint pain, difficulty breathing through the nose, sleep disturbance, loss of memory, attention and intelligence, emotional abuse background. Typical symptoms include fever, swollen lymph nodes, hepatosplenomegaly. Chronic active EBV infection can occur by various diseases and clinical and laboratory syndromes. In the process of generalization possible damage to the nervous system (encephalitis, polyneuropathy, meningitis) and other internal organs (hepatitis, myocarditis, glomerulonephritis, lymphocytic interstitial pneumonia, etc.), neutropenia, eosinophilia, thrombocytopenia, hyper- or hypogammaglobulinemia, hypoplasia of the bone marrow. The course of subclinical form of chronic EBV infection is undulating with periodic subfebrile, weakness, lymphadenopathy, myalgia, arthralgia; addition of concomitant infections. Hemophagocytic syndrome is characterized by fever, expressed hepato- and splenomegaly, vasculitis, pancytopenia, coagulopathy, disorders of the central nervous system, erythrophagocytic syndrome in the bone marrow and lymphoid organs.

In primary EBV infection so-called «self limiting» hepatitis develop with minimal or moderately elevated aminotransferase activity, which in some cases may be accompanied by jaundice. Clinical and laboratory data obtained during the examination of patients with chronic hepatitis associated with EBV occurred minor or moderate clinical symptoms without high EBV-specific antibody titers or viral load, but with marked signs of cytolytic and cholestatic syndromes.

Thus, according to the literature, it is proved that EBV infection is widespread among human populations, has a polymorphic clinical picture, causes a significant impact on the immune system and, consequently, can cause peculiarities of other pathological processes developing on its background.

Keywords: Epstein-Barr viral infection, pathogenesis, clinical manifestations, classification, the immune system.

Рецензент – проф. Дубинська Г. М.

Стаття надійшла 12. 08. 2014 р.