

УДК 616.9-097:616.51+616.322-002.2

*Е.В. Сорокина^{1,2}, И.В. Манина²***НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ**¹ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва²Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии, Москва**Контактная информация**

Манина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог

адрес: 123104, Москва, ул. Малая Бронная, д.20, стр. 1; тел.+7(495)695-56-95

e-mail: irina.v.manina@gmail.com

Статья поступила 28.03.2012, принята к печати 31.08.2012.

Резюме

Проведена сравнительная характеристика показателей иммунного статуса у 106 пациентов хронической крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом на фоне персистирующей ВЭБ инфекции и пациентов с IgE-зависимым типом заболевания. В группах больных с признаками активации латентной ВЭБ-инфекции наблюдалась недостаточность клеточного звена иммунитета, что может свидетельствовать об угнетении иммунной системы в результате длительной персистенции ВЭБ, проявляющиеся в снижении общих Т-лимфоцитов CD3⁺, особенно выраженное у больных крапивницей; снижении уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺; снижении уровня натуральных киллеров CD16⁺, главным образом у больных хроническим тонзиллитом и снижении CD25⁺.

Ключевые слова: персистирующая ВЭБ-инфекция, иммунный статус, эритема, крапивница, тонзиллит.*E.V. Sorokina^{1,2}, I.V. Manina²***SOME CHANGES OF IMMUNE PARAMETERS AT THE CHRONIC EBV-INFECTIO**¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of RAMS, Moscow²Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow**Abstract**

We carried out a comparative studying of immune system parameters at 106 patients with chronic EBV-infection and chronic urticaria, erythemas, relapsing tonsillitis against IgE-dependent diseases patients. We observed insufficiency of cellular immunity in groups of patients with activation of a latent EBV-infection. It testifies about to oppression of immune system as a result of activity EBV-infection. Oppression of immune system is expressed in decrease in the general T-lymphocytes of CD3⁺, (it is especially expressed at patients with urticaria); decrease in level of cytotoxic T-lymphocytes of CD8⁺; decrease in level of natural killers of CD16⁺ (it is strongly expressed at patients with chronic tonsillitis) and decrease in CD25⁺.

Key words: chronic EBV-infection, immune status, erythema, urticaria, tonsillitis.**Введение**

Одной из фундаментальных проблем современной онковирусологии является изучение молекулярных механизмов действия онкогенных вирусов, к числу которых относят и ВЭБ. Изучение заболеваний, вызываемых ВЭБ, являющихся представителем семейства гамма-герпесвирусов человека, в настоящее время является важной медицинской проблемой, привлекающей внимание специалистов различного профиля. Это обусловлено повсеместным распространением возбудителя, его специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, системным поражением внутренних органов, широким диапазоном клинических форм заболеваний, а также отсутствием специфического лечения и профилактики. Значимость проблемы герпетических инфекций в последние годы возрастает, что объясняется также увеличением числа лиц со вторичными иммунодефицитами, при которых герпетические инфекции являются оппортунистическими. Для пациентов с иммунодефицитными состояниями (больных СПИДом, пациентов после трансплантации, новорожденных) герпесвирусные инфекции представляют опасность и могут приво-

дить к тяжелой болезни и в некоторых случаях к летальному исходу [2; 18]. С другой стороны герпесвирусная инфекция способствует развитию иммунодефицитных состояний, обусловленных недостаточностью различных звеньев иммунной системы и отсутствием возможности элиминировать вирус из организма. Кроме того, доказано, что ВЭБ может оказывать на организм воздействие вследствие своей способности вызывать латентную инфекцию и длительно персистировать в дифференцированных клетках иммунной системы, индуцируя различные нарушения как на хромосомном, так и на генном уровнях.

ВЭБ-инфицирование ассоциировано не только с доброкачественными заболеваниями, такими как инфекционный мононуклеоз, чаще встречающийся у детей, волосатоклеточная лейкоплакия, но также с возникновением ряда злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфома Ходжкина, неХоджкинские лимфомы и Т-клеточные лимфомы, назофарингеальная карцинома, некоторые гистологические варианты рака желудка, легких, слюнных, околоушных, молочных желез [1; 4; 5; 27; 34]. При этом показана трансформирующая активность ряда протеинов ВЭБ,

одним из проявлений которой является способность инактивировать ген опухолевого супрессора p53, что ведет к нарушению процессов апоптоза [6]. Значительная роль в процессе малигнизации эпителиальных клеток отводится латентному мембранному протеину ВЭБ (LMP-1). Злокачественное течение инфекции, вызванной ВЭБ, может проявиться развитием В-клеточной лимфомы – лимфомы Беркитта, частота выявляемости которой в США составляет примерно 1200 пациентов ежегодно.

Впервые лимфома Беркитта была описана у детей Denis Burkitt в 1958 г. Хотя по данным литературы наиболее часто заболевание наблюдается у лиц мужского пола в детском и молодом возрасте, по данным SEER Национального института по надзору за онкологическими заболеваниями в 2007 году (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results) частота встречаемости заболевания у взрослых пациентов старше 40 лет составила приблизительно 59 %.

Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству Herpesviridae подсемейству Gammaherpesvirinae роду Lymphocryptovirus и является вирусом герпеса 4-го типа. Впервые вирус герпеса IV типа был обнаружен Эпштейном и его коллегами в 1964 г. при электронномикроскопическом исследовании клеток лимфомы Беркитта. Вирус Эпштейна-Барр, проникая в верхние отделы верхних дыхательных путей, внедряется в эпителиальные клетки и лимфоидную ткань рото- и носоглотки, в которых развивается воспалительный процесс. После первоначальной репликации в носоглотке вирус попадает в кровь и инфицирует В-лимфоциты, индуцируя секрецию иммуноглобулинов. В семействе герпесвирусов ВЭБ является уникальным по своей способности вызывать не цитолиз, а размножение пораженных клеток В-лимфоцитов. Геном вируса представлен двойной спиралью ДНК, в ней закодировано 30 полипептидов. Молекулярная масса 101×10^6 D, капсид имеет форму икосаэдра. ВЭБ вызывает латентную инфекцию, при которой в некоторых клетках макроорганизма пожизненно персистирует геном вируса, тогда как инфекционный вирус образуется в редкие периоды реактивации. Вирус Эпштейна-Барр способен поражать не только В-лимфоциты, но и клетки эпителия рото- и носоглотки, низкодифференцированные клетки эпителия канальцев слюнных желез и тимуса. Геном ВЭБ обнаруживается и в Т-лимфоцитах, эти клетки способны к экспрессии ранних и мембранных антигенов. Установлено, что ВЭБ трансформирует как зрелые, так и незрелые В-клетки. В зараженных клетках вирус осуществляет четыре функции: индукция бласттрансформации, продолжительная пролиферация клеток, поддержание фонда вирусной ДНК в инфицированных клетках, регуляция экспрессии вирусных генов. Антигены вируса, синтезирующиеся в процессе его репродукции, формируются в разное время и имеют различное биологическое значение [3].

Waldeyer's лимфатическое кольцо состоит из лимфоидной ткани, которая включает небные и глоточные миндалины и является частью первой линии защиты против патогенов. Большое число микроорганизмов может инфицировать эту ткань и являться причиной тонзиллита [20; 36]. Высокая частота идентификации ДНК ВЭБ (у 54,1 % больных) и белка LMP-1 (37,5 %) при хроническом тонзиллите у детей подтверждает, что миндалины могут являться резервуаром для ВЭБ, который может быть вовлечен в патогенез рецидивирующего тонзиллита [8; 11; 16].

Спектр патологических процессов у человека, в возникновении которых, как полагают, участвует ВЭБ, постоянно расширяется [19; 22; 23; 27; 28]. Достаточное число исследований, посвященных изучению особенностей клинических проявлений ВЭБ-инфекции, указывает на высокую частоту кожных проявлений при инфекционном мононуклеозе [25; 26; 35; 38]. По данным Fitzpatrick у 70–100 % больных инфекционным мононуклеозом кожные высыпания развиваются в ответ на проводимую терапию, чаще антибиотиками пенициллинового ряда, особенно ампициллином [14; 33]. Одиночные высыпания могут быть связаны с применением других антибиотиков, таких как амоксициллин, цефалексин, эритромицин и левофлоксацин. Обычно сыпь возникает на 7–10 день после начала антибиотикотерапии. Эритематозные или scarлатиноформные высыпания красного или медно-красного цвета локализуются на туловище и конечностях и регрессируют через 7 дней, сопровождаясь десквамацией. Сыпь может быть результатом продукции ВЭБ-индуцированных антител. Эти антитела впоследствии формируют иммунные комплексы, которые фиксируют комплекс. Экзантема, вызванная непосредственно ВЭБ-инфекцией, может встречаться в 5–15 % случаев, проявляется болезненными и зудящими высыпаниями, появляющимися с первых дней заболевания, и регрессирует в течение 1–6 дней. Периорбитальный отек может наблюдаться у 50 % больных инфекционным мононуклеозом. Примерно в 25 % случаев наблюдается энантема в виде 6–20 петехий диаметром 0,5–1,0 см на мягком и твердом небе, которые могут формировать крупные очаги.

Развитие ВЭБ-инфекции может сопровождаться развитием многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ), узловатой эритемы, акроцианозом, кольцевидной центробежной эритемой, красным плоским лишаем, пальмарным дерматитом, холодовой крапивницей и кольцевидной гранулемой [19; 32; 37–39]. У пациентов с первичной ВЭБ-инфекцией наблюдалось развитие генитальных язв. ВЭБ является наиболее частой причиной развития синдрома Джанотти-Крости (Gianjtti-Crostiti).

Много сообщений в литературе посвящено ассоциации ВЭБ-инфекции и аутоиммунных заболеваний. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что усиление репликации ВЭБ при хронических аутоиммунных болезнях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и рассеянный склероз может активировать эндогенные человеческие ретровирусы [30–32]. Ряд исследований указывает на ассоциацию ВЭБ-инфекции и МЭЭ. Авторами описан случай развития МЭЭ на фоне продромальных явлений у 3-летней пациентки с локализацией на акральных частях туловища. Лабораторное исследование выявило высокие титры антител к ВПГ и ВЭБ на фоне нормальных показателей функциональных проб печени и негативных антител против других вирусов, включая ЦМВ, энтеровирус, гепатит А [9; 24; 26; 29; 38]. В литературе встречаются сообщения о ВЭБ-индуцированном синдроме Свита. Описан случай редкой необычной буллезной формы ВЭБ-ассоциированного синдрома Свита у 45-летнего больного, развившейся на фоне 3-дневной лихорадки, ассоциированной с артралгией. Высыпания локализовались на туловище и верхних конечностях.

Также вирусные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, коксаки-вирусом А и В, гепатитом В, ВЭБ, играют важную роль в этиологии ангиоотеков у детей.

Подавляющее большинство случаев холодовой крапивницы являются спонтанными, однако считается, что до 5 % случаев может быть связано с рядом инфекций – сифилисом, боррелиозом, корью, ветряной оспой, гепатитами, мононуклеозом, ВИЧ. Наблюдается частая ассоциация холодовой и аквагенной крапивницы с активацией вирусных инфекций [13; 15; 17; 39]. Зарубежные авторы представили клиническое наблюдение развития прогрессирующих билатеральных периорбитальных отеков на фоне лимфаденопатии шейных и подчелюстных лимфоузлов. Лабораторные признаки инфекционного мононуклеоза выражались в позитивном моноспот-тесте и наличии антител класса IgM к капсидному антигену ВЭБ. Антитела класса IgG против EBV-VCA и EBV ядерного антигена (EBNA) отсутствовали. Результаты диагностики с помощью ПЦР показали 306,700 ДНК ВЭБ копий/мл, что позволило установить диагноз инфекционного мононуклеоза [12]. Периорбитальный отек может являться манифестацией инфекционного мононуклеоза. У таких пациентов ошибочно выставляют диагноз ангиоотеки, контактный дерматит, нефротический синдром или тиреоидит. Этиология периорбитального отека неизвестна, но назофарингеальная репликация вируса, лимфопрлиферация или лимфатическая обструкция могут являться провоцирующими факторами [7; 10; 21].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей иммунологических нарушений у пациентов с хронической крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом на фоне персистирующей ВЭБ инфекции. Проведена сравнительная характеристика показателей иммунного статуса у 106 пациентов хронической крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом на фоне персистирующей ВЭБ инфекции и пациентов с IgE-зависимым типом заболевания (крапивница, рино-конъюнктивальный синдром).

Материалы и методы

Все пациенты до начала исследования были разделены на 3 группы.

В **первую** группу были включены 28 больных хронической спонтанной крапивницей, 21 больной фиксированной эритемой и 13 больных многоформной экссудативной эритемой, с лабораторными признаками активности ВЭБ-инфекции при отсутствии сенсibilизации к основным причинно-значимым аллергенам. Эту группу составили 29 мужчин и 33 женщины в возрасте от 18 до 52 лет. Длительность заболевания крапивницей варьировала от 2 месяцев до 5 и более лет; фиксированной эритемой и многоформной экссудативной эритемой от 4 месяцев до 10 лет.

В состав **второй** группы включены 25 больных хроническим тонзиллитом и явлениями лимфаденита в шейной или затылочной области и лабораторными признаками персистирующей ВЭБ инфекции. Длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 5 и более лет.

Третью группу составили 40 пациентов с IgE-зависимым типом заболевания (крапивница и рино-конъюнктивальный синдром), не имеющих признаков активации персистирующей ВЭБ-инфекции. Средний возраст составил $24,3 \pm 9,8$ лет. Суммарный стаж заболевания составил от 1 года до 30 лет, средний срок заболевания составил $9,5 \pm 6,9$ лет. Всем больным было проведено клинико-лабораторное исследование (табл. 1 и 2).

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохими-

ческий анализ крови, комплекс серологических реакций на сифилис, а также тест на ВИЧ-инфицирование, вирусный гепатит С и В. Иммунологические методы исследования включали оценку фагоцитарной активности нейтрофилов по определению фагоцитарного индекса и в НСТ тесте в спонтанном и индуцированном вариантах.

Содержание субпопуляций лимфоцитов в крови проводили с использованием моноклональных антител методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FacsCalibur (Becton Dickinson, США). Использовали FITC панель моноклональных антител (производства «Сорбент», ФГУ Институт Иммунологии Минздравсоцразвития РФ) к CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD71, CD25, HLA-DR. ИРИ рассчитывали по соотношению $CD4^+/CD8^+$.

Содержание общих иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM классов проводили методом турбодиметрии на анализаторе Screen Master Plus (Hospitex Diagnostics S.A., Switzerland) с использованием моноспецифических антисывороток АО НПО «Синтеко». Уровень общего IgE определяли в ИФА.

Исследование уровня интерферона проводили по методу С.С. Григорян. В цельной гепаринизированной крови микрометодом *in vitro* определяли уровень сывороточного интерферона, а также его спонтанную и индуцированную продукцию лейкоцитами. Продукцию индуцированного IFN- α определяли при стимуляции лейкоцитами ВБН, продукцию IFN- γ лейкоцитами при воздействии митогеном – фитогемагглютинином (ФГА). Метаболическую и цитохимическую активность фагоцитов определяли путем спонтанного теста с НСТ (нитросиний тетразолий), методом хемилюминесценции, индуцированную *in vitro* фагоцитозом частиц опсонизированного зимозана (усиленной добавлением люминола, люцигенина) с использованием люминометра L1251 (LKB, Sweden). Титры специфических антител в сыворотке крови к вирусам ЦМВ, ВЭБ, Парвовирус В19 определяли методом ИФА. Всем больным были проведены микробиологические исследования мазков из отделяемого зева, носоглотки, исследования секретов слюнных желез, и других биологических жидкостей на наличие ДНК ЦМВ, ВПГ, ВЭБ методом ПЦР.

Результаты и обсуждение

На основании анализа полученных результатов выявлено, что у пациентов первых трех групп (с хронической крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом) показатели НСТ-теста были в пределах нижней границы нормы, в то время как у больных с IgE-зависимым типом заболевания (крапивница, рино-конъюнктивальный синдром), не имеющих признаков активации ВЭБ-инфекции, этот показатель был в пределах верхней границы нормы и составил $20,6 \pm 4,2$ % (табл. 3).

Показатели интерферонового статуса у пациентов с признаками ВЭБ-инфекции были значительно ниже референтных значений. IFN- α в группах пациентов, имеющих признаки активации ВЭБ-инфекции, были достоверно ниже нормы, наиболее низкие значения отмечены у пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом (до 160,0ед/мл). Значения ниже референтных, но выше, чем у пациентов с тонзиллитами, отмечены у пациентов с хронической спонтанной крапивницей на фоне персистирующей ВЭБ-инфекции. (213,0 ед/мл; табл. 4). При сравнении показателей клеточного звена иммунитета обнаружены следующие изменения (табл. 5).

Таблица 1

Содержание специфических антител к ВЭБ в сыворотке крови больных хронической спонтанной крапивницей и эритемами

Показатель	Нормальные значения	Средние значения в n=62
Антитела IgM к капсидному антигену ВЭБ/VCA	<0,3	0,67±0,54
Антитела IgG к капсидному антигену ВЭБ/VCA	<1ОП	17,73±5,88
Антитела IgG к раннему антигену ВЭБ/EA	<0,3ОП	1,24±0,9
Антитела IgG к ядерному антигену ВЭБ/EBNA	<5ед/мл	75,02±27,43

Таблица 2

Качественное определение ДНК ВЭБ методом ПЦР в секрете слюнных желез

Группа больных			
хроническая спонтанная крапивница n=28	Эритемы n=34	хронический тонзиллит n=25	IgE-зависимые лица (крапивница, риноконъюнктивальный синдром) n=40
+	+	+	-

Таблица 3

Сравнительная характеристика фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных хронической крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом на фоне персистирующей ВЭБ-инфекции

Показатель	Нормальные значения	Группа 1		Группа 2	Группа 3
		Хроническая спонтанная крапивница n=30	Эритема фиксированная и эритема многоформная экссудативная n=32	Хронический тонзиллит n=25	IgE-зависимый тип заболевания (крапивница, риноконъюнктивальный синдром) n=40
Фагоцитарный индекс	40-80%	71,480±13,46	67,95±21,22	Нет данных	73,4±3,8
НСТ ЦП	0,1-0,32 у.е	0,272±0,13	0,3±0,11	Нет данных	Нет данных
НСТ	5-23%	9,7±0,8*	8,4±1,1*	8,8±6,4*	20,6±4,2*

* $p < 0,05$ достоверность различий между группами 1,2 и группой сравнения 3.

Таблица 4

Сравнительная характеристика основных показателей интерферонового статуса у больных крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом на фоне персистирующей ВЭБ-инфекции

Показатель	Нормальные значения	Группа 1		Группа 2
		Хроническая спонтанная крапивница n=30	Эритема фиксированная и эритема многоформная экссудативная n=32	Хронический тонзиллит n=25
IFN- α	640-1280 ед./мл	213,0±127,2 *	251,2±148,4*	160,0±50*

* $p < 0,05$ достоверность различий между группой 1 и группой 2.

Таблица 5
Сравнительный состав субпопуляций лимфоцитов у больных крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом на фоне персистирующей ВЭБ-инфекции

Показатель	Норма	+Группа 1(а) n=30	++Группа 1(б) n =32	+++Группа 2 n =25	++++Группа 3 n =40
CD3	60-76%	53,2±4,9 **, **	71,8±1,6 *, ##	71,4±5,8 **, ###	59,5±4,5 ##, ###
	1100-1700 ×10 ⁶ г/л	1047,1±242,5 **, **	1891,1±105,3 *, ##	2612,4±674,2 **, ###	1332,6±269,0 *, ##, ###
CD4	38-46%	37,1±6,6 **, **	42,5±1,5 *, ##	42,1±4,1	37,1±2,9 ##
	700-1100 ×10 ⁶ г/л	786,8±250,5 *, **	1334,3±96,0 *, ##	1529±391,0 **, ###	829,9±172,6 ##, ###
CD8	31-40%	26,6±5,54	26,9±1,2	25,5±3,5	25,2±1,8
	500-1000 ×10 ⁶ г/л	592,9±256,9 **, **	694,0±60,6	945,1±294,3 **, ###	567,0±115,1 ###
ИРИ	1,2-2,0	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,3	1,7±0,2
CD16	10-19%	15,1±5,7 **, #	11,4±1,1	8,5±1,7 **, **	10,5±1,3 #
	200-400 ×10 ⁶ г/л	345,1±178,7 **, #	302,2±38,6 ##	201,4±23,2 **, **	235,2±53,1 ##
CD72	11-16%	18,8±5,8 **, **	9,9±0,8 *, ##	10,3±1,3 **, ###	21,8±1,6 ##, ###
	200-400 ×10 ⁶ г/л	448,7±176,1 *, **	269,2±36,7 *, ##	204,6±21,2 **, ###	485,7±103,3 ##, ###
CD25	8-12 %	10,4±6,1 **, **	6,1±4,8 ##	3,85±2,6 **, ###	16,9±3,0 ##, ###
CD95	41-63%	30,6±11,3 **, **	35,9±10,7 **, **	65,3±3,9 **, **	Нет данных
CD21	11-16%	18,8±9,7 **, **	11,3±4,3	10,6±2,7 **, **	Нет данных

* - p<0,05 достоверность различий между группой 1(а) и группой 1(б).
** - p<0,05 достоверность различий между группой 1(а) и группой 2.
*** - p<0,05 достоверность различий между группой 1(б) и группой 2.
- p<0,05 достоверность различий между группой 1(а) и группой 3.
##- p<0,05 достоверность различий между группой 1(б) и группой 3.
###- p<0,05 достоверность различий между группой 2 и группой 3.

Таблица 6

Сравнительная характеристика уровней общих Ig в сыворотке крови больных крапивницей, эритемами и хроническим тонзиллитом при активации ВЭБ

Показатель	Норма	Группа 1			+++Группа 2	++++Группа 3
		+1 (a) n=30	++1 (б) n =32			
IgG	7,14-17 г/л	13,1±1,9	11,8±0,6	12,4±2,2	n =25	15,2±1,2
IgA	1,79-5,0 г/л	2,2±0,8	2,3±0,2	1,2±0,2		1,6±0,2
IgM	1,4-2,4 г/л	1,7±0,6	1,7±0,1	1,1±0,2		1,1±0,2
IgE	0-100 г/л	129,1±98,4 *	149,2±114,6 *	20,0±9,5 *, ***,		268,7±173,3 **, ***,
* - $p < 0,05$ достоверность различий между группой 1 и группой 2. ** - $p < 0,05$ достоверность различий между группой 1 и группой 3. *** - $p < 0,05$ достоверность различий между группой 2 и группой 3.						
+Группа 1(a) Хроническая спонтанная крапивница ++Группа 1(б) Эритемы фиксированная и многоформная эксудативная +++Группа 2 Хронический тонзиллит ++++Группа 3 IgE-зависимые заболевания (крапивница, рино-конъюнктивальный синдром)						

1. Значения CD3 были в пределах нижней границы референтных значений в группах пациентов с кожной патологией. При этом у больных хронической спонтанной крапивницей наблюдается снижение абсолютных и относительных значений CD3, в то время как в группе больных эритемами относительные значения CD3 – в пределах нормы на фоне незначительного повышения абсолютных значений. В группе больных хроническим тонзиллитом уровень CD3 также в пределах нормальных значений. Таким образом, выявлены существенные различия в абсолютном содержании CD3+ клеток у пациентов с рецидивирующей крапивницей и эритемами на фоне персистирующей вирусной инфекции ($1047,100 \pm 242,57$ и $1891,1 \pm 105,3 \times 10^6$ г/л). Низкие значения CD3 клеток, вероятно, играют ключевую роль в каскадных реакциях гистаминолабации.
2. Показатели CD4 и CD16 у всех были в пределах референтных интервалов, иммунорегуляторный индекс ИРИ не изменен. Однако в группе больных хроническим тонзиллитом наблюдалось снижение CD16 до 8,5 %. Наблюдалось снижение относительных и абсолютных значений CD8 во всех исследуемых группах. В группе больных с кожной патологией наблюдались различия в уровнях CD72: у больных крапивницей относительные и абсолютные значения были значительно повышены до $18,8 \pm 5,84$ %; $448,7 \pm 176,1$ г/л, в то время как у больных эритемами этот показатель был существенно снижен до $9,9 \pm 0,8$ %.
3. На фоне персистенции ВЭБ-инфекции наблюдались изменения показателей CD25. Наиболее низкие значения выявлены у пациентов с хроническим тонзиллитом ($3,85 \pm 2,68$ %). В группе пациентов с кожной патологией выявлены существенные различия в зависимости от диагноза. У пациентов с клиническими проявлениями крапивницы показатель CD25 составил $10,4 \pm 6,1$ %, а у пациентов с эритемами несколько ниже - $6,1 \pm 4,8$ %. Показатели CD95 у пациентов в группах на фоне персистирующей ВЭБ-инфекции были различны. Отмечено, что у больных хроническим тонзиллитом значения CD95 были выше референтных значений ($65,3 \pm 3,9$ %), в то время как у пациентов с проявлениями крапивницы и эритемами значительно ниже нормальных значений ($30,6 \pm 11,3$ % и $35,9 \pm 10,7$ % соответственно). Вероятно, снижение маркера CD95 играет важную роль в развитии кожной патологии на фоне персистенции ВЭБ-инфекции.
4. CD21 является важным рецептором для распознавания вирусов на эпителиальных клетках и В-лимфоцитах, одновременно являясь рецептором для C3d компонента комплемента. В группе больных кожными заболеваниями вы-

явлены существенные различия в показателях CD21: у больных крапивницей отмечается повышенный уровень CD21, составляющий $18,8 \pm 9,7$ %, в то время как у больных эритемами этот показатель находился на нижней границе нормальных значений ($11,3 \pm 4,3$ %). У больных хроническим тонзиллитом значение CD21 было снижено и составляло $10,6 \pm 2,7$ %.

Таким образом, у всех пациентов обследуемых групп с признаками активации персистирующей ВЭБ-инфекции наблюдались признаки недостаточности клеточного звена иммунитета, что может свидетельствовать об угнетении иммунной системы в результате длительной персистенции ВЭБ, проявляющиеся в снижении общих Т-лимфоцитов CD3, особенно выраженное у больных крапивницей; снижении уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺; снижении уровня натуральных киллеров CD16⁺, главным образом у больных хроническим тонзиллитом и снижении CD25.

При исследовании показателей гуморального звена иммунитета у больных с хроническим тонзиллитом, протекающем на фоне персистирующей ВЭБ-инфекцией выявлено нарушение соотношения основных классов иммуноглобулинов, выражающееся в снижении уровней IgA и IgM (табл. 6). Аналогичный дисбаланс выявлен в группе пациентов с IgE-зависимым типом заболевания. В группах с кожной патологией уровни иммуноглобулинов были в пределах нормы. Вероятно, это отражает умеренную степень репликации вируса у обследуемых больных.

Заключение

На основании результатов, представленных в статье, на современном этапе представляется актуальным изучение влияния степени репликации ВЭБ на формирование вторичных иммунодефицитных состояний.

Ранее основными парадигмами для изучения ВЭБ являлись культуры клеток, пациенты с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, лица, инфицированные ВИЧ.

В настоящее время спектр заболеваний, в развитии и прогрессировании которых ведущая роль отводится ВЭБ-инфекции, значительно расширился. В свою очередь, длительная персистенция ВЭБ способна привести к ряду иммунологических нарушений и изменить течение некоторых заболеваний, что показано в данном исследовании на примере некоторых дерматозов и хронического тонзиллита.

Несмотря на то, что ВЭБ, являясь лимфотропным вирусом, преимущественно поражает В-лимфоциты, стимулируя их пролиферацию, формирующиеся под действием вируса изменения затрагивают все звенья иммунной системы. Во всех обследуемых группах у больных с признаками активации латентной ВЭБ-инфекции наблюдалась недостаточность клеточного звена иммунитета, что может свидетельствовать об угнетении иммунной системы в результате длительной персистенции ВЭБ, проявляющиеся в снижении общих Т-лимфоцитов CD3, особенно выраженное у больных крапивницей; снижении уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺; снижении уровня натуральных киллеров CD16⁺, главным образом у больных хроническим тонзиллитом и снижении CD25.

Полученные данные расширяют существующие на сегодняшний день фундаментальные знания о роли потенциально онкогенного вируса Эпштейна-Барр в патогенезе некоторых дерматозов и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и влиянии длительной персистенции ВЭБ на клетки иммунной системы. Знание причин, механизма развития повреждений иммунной защиты организма при ВЭБ-инфекции необходимы для своевременной диагностики, разработки и проведения эффективных мер для коррекции иммунологи-

ческих нарушений, а также позволяют контролировать ВЭБ-ассоциированные хронические воспалительные процессы в эпителии слизистой, которые могут способствовать онкогенезу.

Дальнейшее изучение этих иммунологических нарушений, возможно, поможет расширить понимание сложного комплекса молекулярно-биологических, вирусологических и иммунологических закономерностей, которые лежат в основе патогенеза ВЭБ-ассоциированного иммунодефицита.

Литература

1. Гончарова Е.В. Вирус Эпштейна-Барр и рак желудка: поиск и анализ вирусологических и молекулярно-генетических маркеров экспериментальное исследование). – Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Москва, 2001. – 24 с.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека, руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
3. Львов Д.К. Медицинская вирусология. Руководство. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 655 с.
4. Севостьянова Н.В. Особенности и механизмы экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухолевого роста при раке легкого. – Дисс. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2004. – 48с.
5. Чойнзонов Е.Л. Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммунологические аспекты, оценка эффективности лечения). – Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1995. – 46 с.
6. Archibald S. Perkins and Jonathan W. Friedberg. Burkitt Lymphoma in Adults // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2008. – P. 341–8.
7. Bass M.H. Periorbital edema as the initial sign of infectious mononucleosis // J Pediatr. – 1954. – 45. – P.204–5.
8. Chagas A.C., Endo L.H., Santos W.L.C. et al. Is there a relationship between the detection of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in Waldeyers ring tissues? // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2006. – 70(11). – P. 1923–7.
9. Chen C.L., Chow K.C., Wong C.K. et al. A study on Epstein-Barr virus in erythema multiforme // Arch Dermatol Res. – 1998. – 290(8). – P. 446–9.
10. Decker G.R., Berberian B.J. Periorbital and eyelid edema: the initial manifestation of acute infectious mononucleosis // Cutis. – 1991. – 47. – P. 323–4.
11. Endo L.H., Ferreira D., Montenegro M.C. et al. Detection of Epstein-barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2001. – 58. – P. 9–15.
12. Eliane Pedra Dias, Monica Lage da Rocha // Detection of Epstein-Barr virus in recurrent tonsillitis // Brasileira de Otorrinolaringologia. – 2009. – 75(1). – P. 30–4.
13. Fearfield L.A., Gazzard B., Bunker C.B. Aquagenic urticaria and human immunodeficiency virus infection: treatment with stanazolol // Br J Dermatol. – 1997. – 137. – P. 620–2.
14. González-Delgado P., Blanes M., Soriano V. et al. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus // Allergol Immunopathol (Madr). – 2006. – 34(2). – P. 76–8.
15. Haas N., Birkle-Berlinger W., Krone B., Henz B.M. Seasonal variations in the incidence of acute urticaria in children - possible implications regarding pathogenesis // Allergologie. – 2004. – 27. – P. 35–9.
16. Ikeda T., Kobayashi R., Horiuchi M. et al. Detection of lymphocytes productively infected with Epstein-Barr virus in non-neoplastic tonsils // J Gen Virol. – 2000. – 81. – P. 1211–6.
17. Katsarou-Katsari A., Makris M., Lagogianni E. et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2008. – 22. – P. 1405–11.
18. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency // Rev Med Virol. – 2006. – 16(4). – P. 251–61.
19. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Katz S.I. et al. / Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. – 7th ed. – New York: Mc Graw Hill, 2008. – P. 1858–9.
20. Kunitomo M., Tamura S., Yoshie O., Tabata T. Epstein-Barr virus in Waldeyer lymphatic tissue // Adv Otorhinolaryngol Basel Karger. – 1992. – 47. – P. 151–60.
21. Long S.S. Periorbital edema as the initial sign of infectious mononucleosis // J Pediatr. – 2004. – 145. – P. 127.
22. Maeda E., Akahane M., Kiryu S. et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review // Jpn J Radiol. – 2009. – 27(1). – P. 4–19.
23. Magdei C., Cusnir V., Bârcă L. Epstein Barr and cytomegaloviruses in ocular pathology // Oftalmologia. – 2010. – 54(1). – P. 23–8.
24. Maggio M.C., Liotta A., Cardella F. et al. Stevens-Johnson syndrome and cholestatic hepatitis induced by acute Epstein-Barr virus infection // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – 23(3). – P. 289.
25. Mendoza N., Diamantis M., Arora A. et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection // Am J Clin Dermatol. – 2008. – 9(5). – P. 295–305.
26. Nakai H., Sugata K., Usui C. et al. A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection // Pediatr Dermatol. – 2011. – 28(1). – P. 23–5.
27. Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma // I. Clin. Pathol: Mol. Pathol. – 2000. – 53. – P. 248–54.
28. Oncel C. A rare clinical presentation of Epstein-Barr virus // Braz J Infect Dis. – 2010. – 14(2). – P. 211–2.
29. Özdemir P.G., Yazicioğlu M., Aylanç H. et al. EBV-induced erythema multiforme: a case report // Allergol Immunopathol (Madr). – 2011. – 39(2). – P. 116–8.
30. Posnett D.N. Herpesviruses and autoimmunity // Curr Opin Investig Drugs. – 2008. – 9(5). – P. 505–14.
31. Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P. et al. Clinical guidelines for the management of acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus // Minerva Med. – 2009. – 100(6). – P. 437–46.
32. Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P. et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature // Medicine (Baltimore). – 2008. – 87(6). – P. 311–8.
33. Shiohara T., Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection // Clin Rev Allergy Immunol. – 2007. – 33(1–2). – P. 124–33.
34. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma // J Clin Pathol. – 2000. – 53. – P. 255–61.
35. Wanner M., Pol-Rodriguez M., Hinds G. et al. Persistent erythema multiforme and CMV infection // J Drugs Dermatol. – 2007. – 6(3). – P. 333–6.
36. Yoda K., Aramaki H., Yamauchi Y.S., Kurata T. Detection of herpes simplex and Epstein-Barr viruses in patient with acute tonsillitis // Abstracts III International Symposium on Tonsils. Sapporo Japan. – 1995. – P. 31.
37. Yokoyama S., Kasahara M. Epstein-Barr virus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplantation: a case report // A Liver Transpl. – 2009. – 15(4). – P. 446–8.
38. Zawar V., Chuh A., Sankalecha S. et al. Erythema multiforme-like lesions in the course of infectious mononucleosis // J Dermatol Case Rep. – 2009. – 28(3). – P. 44–6.
39. Zuberbier T. Urticaria // Allergy. – 2003. – 58. – P. 1224–34.