

Иммунопатогенез вируса Эпштейна-Барр

Л.Г. Симонян

*Гематологический центр им. Р.О.Еоляна
Кафедра терапии 2, ЕГМУ им.М.Гераци
0016, Ереван, ул. Нерсисяна 7*

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, HHV, герпес-вирус, В-лимфоциты, патогенез, иммунопатогенез

В последние годы наблюдается рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпесвирусными инфекциями.

По данным различных авторов, в настоящее время до 80-90% населения земного шара инфицировано вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [7,9,13,14]. Эпидемиологическое значение ВЭБ определяется широкой циркуляцией вируса среди населения [8]. Актуальность проблемы обусловлена высокой степенью поражения населения во всем мире, легкостью заражения, часто латентным течением болезни и пожизненной персистенцией вируса [1,3,4,10]. По данным ВОЗ в структуре инфекционной патологии смертность в результате заболеваний, обусловленных герпесвирусной инфекцией, занимает второе место после гриппа [6].

ВЭБ был впервые выделен из клеток лимфомы Беркитта 35 лет назад. Открытие вируса связано с исследованиями в онкологии. В 1961г. английский хирург Дэнис Прасон Беркитт, работавший в Уганде, Малави, Кении и Нигерии представил научный доклад, который свидетельствовал о том, что в некоторых странах Африки с жарким и влажным климатом у детей с частотой 8 случаев на 100 тыс. населения встречается особое онкотическое заболевание, получившее название *лимфома Беркитта*. Этот научный доклад заинтересовал вирусолога Майкла Эпштейна, который предложил Денису Беркитту сотрудничество. В 1964г., благодаря Национальному институту рака США, появилась возможность произвести исследование образцов опухоли. К научной работе ученый Эпштейн подключил свою аспирантку Ивонну Барр и специалиста по электронной микроскопии Джеффри Агонга. В 1964г. ими в образцах опухолевой ткани, присланной

Беркиттом, был выявлен новый вид герпес-вируса, получивший впоследствии название *вирус Эпштейна-Барр*. Через четыре года была доказана этиологическая роль данного вируса при инфекционном мононуклеозе, когда серонегативный работник лаборатории заболел мононуклеозом и приобрел ВЭБ-антитела.

Первой была описана форма ВЭБ-инфекции под названием *идиопатическое воспаление лимфатических желез*. Это сделал в 1884 г. известный российский педиатр Н.Ф. Филатов. Немецкий педиатр Е.Пфейффер в 1889 г. описал вспышку этой инфекции, тогда ее называли *лихорадкой Пфейффера*. В 1920 г. заболевание получило название *инфекционный мононуклеоз* и только в 1961 г. на Международном съезде инфекционистов это название было окончательно утверждено.

На сегодня установлено, что ВЭБ ассоциирован с целым рядом онкологических, в основном лимфопролиферативных, и аутоиммунных заболеваний [18, 23, 24, 25].

ВЭБ относится к семейству герпес-вирусов – подсемейство гамма-герпес-вирусов и род лимфокриптовирuсов, содержит две молекулы ДНК и способен как и другие вирусы этой группы пожизненно персистировать в организме человека [5,15,17]. ДНК герпес-вируса (HHV-4) представлена двухнитевой линейной молекулой. Вирион HHV-4 построен таким образом, что икосаэдральный капсид белковой природы окружает вирусную нуклеиновую кислоту, образуя вместе с ней структуру, получившую название нуклеокапсида. Капсид имеет 25 граней и состоит из 162 субъединиц (так называемых капсомеров). Снаружи вирусная частица покрыта двухслойной мембраноподобной оболочкой, именуемой суперкапсидом, или пеплосом (плащом), и состоящей из полиаминов, липидов и гликопротеиновых шипов. Последние выполняют роль рецепторного аппарата вируса. При этом между внешней мембраноподобной структурой и нуклеокапсидом располагается так называемая волокнистая оболочка, имеющая белковую природу и получившая название тегумент [28].

HHV-4, или вирус Эпштейна–Барр, является лимфотропным агентом, вызывающим болезни иммунной системы с развитием синдромов лимфопролиферации и иммунной недостаточности [22]. Возбудитель обладает оппортунистическими и онкогенными свойствами [2]. ВЭБ имеет специфические антигены: капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранние (диффузный EAD и локализованный EAR), мембранный (MA) [17].

Уязвимое место и входные ворота инфекции — назофарингеальный эпителий [11]. ВЭБ проникает в В-лимфоидную

ткань ротоглотки, а затем происходит его распространение по всей лимфатической системе организма. Во время первичного инфицирования ВЭБ в процесс вовлекается около 20% циркулирующих В-лимфоцитов. ДНК вируса попадает в ядро клеток, при этом белки ВЭБ предоставляют инфицированным В-лимфоцитам способность непрерывно размножаться в культуре. Этот процесс, характерный для всех форм ВЭБ-инфекции, называют иммортализацией (бессмертием) В-лимфоцитов [2, 16]. Проникновение ВЭБ в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток CD21 - рецептор к C3d-компоненту комплемента.

Роль корецептора выполняют молекулы класса II HLA. В латентный период инфекции в В-лимфоцитах линейный геном вируса превращается в циркулярный, содержащий 10 генов. Экспрессируется всего 6 ядерных белков и 2 мембранных белка. Всего в крови содержится 1-50 таких клеток на 10⁶ CD 21-лимфоцитов. Решающую роль играет иммунная система, осуществляющая лизис инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами и естественными клетками-киллерами. В части В-лимфоцитов экспрессия одного из генов, контролирующих мембран белок, подавляется ядерным белком (EBNA-1), и такие клетки становятся недоступными для лизиса CD8+-лимфоцитами и ЕКК. В случае снятия супрессирующего влияния EBNA-1 происходит реактивация В-лимфоцитов с последующей экспрессией обоих мембранных белков, что снова делает их доступными для лизиса цитотоксическими лимфоцитами [12].

После инфицирования число пораженных клеток увеличивается посредством вирусзависимой клеточной пролиферации [29].

В ответ на фиксацию ВЭБ на поверхности В-лимфоцитов происходит активация Т-лимфоцитов-супрессоров естественных Т-киллеров, а также включаются механизмы антителзависимого Т-клеточного звена. При первичной ВЭБ-инфекции численность Т-лимфоцитов превышает количество В-лимфоцитов в 40-50 раз. Эти механизмы с одной стороны тормозят пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, с другой – вызывают лизис инфицированных В-лимфоцитов, чем способствуют выходу вируса в свободную циркуляцию с последующей его элиминацией гуморальными специфическими антителами [21]. После первичной инфекции ВЭБ в незначительном количестве сохраняется в организме хозяина в течение всей жизни. Цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки ограничивают первичную инфекцию и держат пул “бессмертных” ВЭБ инфицированных В-лимфоцитов под

контролем. Однако если любой элемент иммунного ответа нарушен, маленький пул ВЭБ-инфицированных клеток может расшириться [19].

Инфицированные В-лимфоциты могут значительное время находиться в тонзиллярных криптах, что позволяет вирусу выделяться во внешнюю среду со слюной.

С инфицированными клетками ВЭБ распространяется по другим лимфоидным тканям и периферической крови. Созревание В-лимфоцитов в плазматические клетки (происходит в норме при их встрече с соответствующим антигеном, инфектом) стимулирует размножение вируса, а последующая гибель (апоптоз) этих клеток приводит к выделению вирусных частиц [16] в крипты и слюну. В инфицированных вирусом клетках возможно два вида размножения: литический, приводящий к лизису клетки-хозяина, и латентный, когда число вирусных копий небольшое и клетка не разрушается. ВЭБ может длительно находиться в В-лимфоцитах и эпителиоцитах назофарингеальной области и слюнных желез. Кроме того, он способен инфицировать другие клетки: Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты сосудов [2, 15, 17, 20]. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ может формировать кольцевую структуру – эписому, либо встраиваться в геном, вызывая хромосомные нарушения [27].

Не совсем ясен механизм инфицирования эпителиальных клеток ВЭБ, поскольку у них нет рецептора CD21. Выдвигаются следующие предположения насчет того, как это может произойти. Во-первых, возможно, вирус первично инфицирует расположенные в слизистой полости рта, носоглотки и протоков слюнных желез CD21-клетки (в первую очередь В-лимфоциты). Затем, при прямом межклеточном контакте, идет переход вируса с ВЭБ (+) В-лимфоцитов на эпителиальные клетки. Во-вторых, не исключен механизм инфицирования эпителиальных клеток, опосредованный IgA к вирусным мембранным антигенам. Комплекс IgA – ВЭБ способен связываться с Fc-рецепторами на мембране эпителиальных (и не только) клеток, а затем вирус попадает внутрь клеток. Такой механизм является одним из хорошо известных способов элиминации чужеродных антигенов: антитела связывают антигены, а затем образовавшиеся комплексы поглощаются и разрушаются, в первую очередь, фагоцитами, но не только ими. Процесс может осуществляться многими клетками, имеющими на своей мембране рецептор к Fc-концу иммуноглобулинов. Однако, как известно, далеко не всегда такое поглощение заканчивается разрушением чужеродного антигена даже в специализированных для этого фагоцитах. Косвенным подтверждением вероятности

существования такого пути инфицирования может служить обнаруженный факт повышения в крови уровня IgA к различным антигенам ВЭБ перед развитием назофарингеальной карциномы (НФК) и их снижение во время ремиссии. Говоря о серологических сдвигах в крови больных с НФК, следует обратить внимание на непонятное соотношение: в то время как опухолевые клетки экспрессируют гены латенции, в крови таких больных повышается содержание антител к антигенам литического цикла [26].

При острой или активной инфекции преобладает литическая репликация вируса.

В процессе репликации вируса экспрессируется более 70 различных специфических белков, однако, к настоящему времени выделены лишь 4 группы иммуногенных протеинов, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции:

1. Ранний антиген (англ. – early antigen, EA), включающий белки p54 и p138 (первичная или острая фаза реактивированной инфекции).

2. Вирусный капсидный антиген (англ. – viral capsid antigen, VCA), в состав которого входят протеины p150, p18, p23 (первичная или реактивированная инфекция, причем определяется как в острой, так и в хронической фазе реактивации).

3. Эпштейна-Барр ядерный антиген (англ. – Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA), включающий белок p72 (любая форма хронической инфекции или иммунная память после выздоровления).

4. Латентный мембранный белок (англ. – latent membrane protein, LMP), содержащий гликопротеин gp125 (скрытая или персистирующая инфекция).

Таким образом, трудно согласиться, что ВЭБ-инфекция является сугубо оппортунистической, т.е. необходимым условием для развития которой является иммуносупрессия. Есть основания полагать, что в процессе хронической персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ВЭБ самостоятельно может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие иммунной системе взять под контроль инфекционный процесс, им же индуцированный или вызываемый присутствующей постоянной микрофлорой.

Поступила 16.09.11

Էպշտեյն-Բարր վիրուսի իմունապաթոգենեզը

Լ.Հ. Միմոնյան

Ըստ ԱՀԿ՝ վարակիչ հիվանդությունների կառուցվածքում մահացությունը՝ պայմանավորված հերպես վիրուսային վարակով գրավում է երկրորդ տեղը գրիպից հետո: Մինչ օրս հաստատված է, որ Էպշտեյն-Բարր վիրուսով առցացված են մի շարք քաղցկեղային, հիմնականում լիմֆոպրոլիֆերատիվ և աուտոիմուն հիվանդությունները: Էպշտեյն-Բարր վիրուսը մտնում է B-լիմֆոիդային հյուսվածք և ապա տարածվում է ողջ լիմֆատիկ համակարգով: Վարակված B-լիմֆոցիտները կարող են երկար ժամանակ գտնվել տոնզիլյար կրիպտներում, ինչը թույլ է տալիս վիրուսին ազատ արձակվել շրջակա միջավայր թքի հետ: Դժվար է համաձայնվել այն մտքի հետ, որ Էպշտեյն-Բարր վիրուսային վարակը զուտ օպորտունիստական է և որ նրա զարգացման համար անհրաժեշտ է իմունային համակարգի սուպրեսիա:

Immunopathogenesis of Epstein - Barr virus

L.H. Simonian

According to the WHO in the structure of infectious diseases mortality the diseases caused by herpes virus infection are the second after influenza. Up to now it is established that Epstein-Barr Virus (EBV) is associated with a variety of cancers, mostly lymphoproliferative and autoimmune diseases. EBV enters the B-lymphoid tissue of oropharynx, and then there it spreads throughout the lymphatic system of the body. Infected B-lymphocytes can persist in tonsillar crypts for a long time allowing the virus get released into the environment with saliva. EBV infection is hardly purely opportunistic for the development of which the necessary condition is immunosuppression.

Литература

1. *Блохина Е. Б.* Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2003, т. 2, 3, с. 65-70.
2. *Гурцевич В. Э., Афанасьева Т. А.* Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий. Русский журнал, 1998, т. 2, 1, с. 68-75.
3. *Деконенко Е.П., Лобов М.А., Идрисов Ж.Р.* Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса. Неврологический журнал, 1999, 4, с. 46-51.
4. *Долгих М.С.* Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов. Тер. Архив, 2001, 11, с. 59-65.
5. *Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Шилова И. В.* Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей. Детские инфекции, 2005, т. 4, 1, с. 6-11.
6. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна – Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации. 2011, с. 32.
7. *Кускова Т.К., Белова Е.Г.* Семейство герпес-вирусов на современном этапе. Лечащий врач, 2004, 5, с. 6-11.
8. *Литвиненко Н. Г.* Эпштейна-Барр вирусная инфекция. Инфекционные болезни у детей (под ред. С. А. Крамарева). М., 2003.
9. *Львов Д.К., Баринский И.Ф., Гараев М.М., Алимбарова Л.М.* Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. М., 2004.
10. *Марков И.С.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. М., 2002.
11. *Никольский И.С.* Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейн-Барра: иммунопатогенез, клиника и лечение. Медицинские новости, 2006, 9, с. 24-30.

12. *Нікольський І. С., Юрченко В. Д., Нікольська К. І.* Асоційований з активною хронічною Епштейн–Барр-інфекцією клініко-імунологічний синдром. Сучасні інфекції, 2003, 3, с. 60–62.
13. *Ройзман Б., Баттерсон У.* Герпесвирусы и их репликации. Вирусология. (Пер. с англ. под ред. Б. Филдса, Д.М. Найпа), М., 1989, т.3, с. 186-227.
14. *Русанова Н.Н. Теплова С.Н., Коченгина С.А. и др.* Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни. Мир медицины. СПб., 2001.
15. *Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G.* Epstein-Barr virus: biology and disease. Oral Dis., 1997 May; 3 Suppl 1: S153-S156.
16. *Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford A.* The ins and outs of EBV infection. Trends in Microbiology, 2000, 8: 185-189.
17. *Jeffrey I. Cohen* The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host. Current Opinion in Immunology, 1999, 11: 365-370.
18. *Kawa K.* Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. Inf. J. Hematol., 2000, 71, p. 108-117.
19. *Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H.* Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. J. Clin. Invest., 1993, 92, p. 1444-1450.
20. *Kragsbjerg P.* Chronic active mononucleosis. Scand. J. Infect. Dis., 1997, 29(5): 517-518.
21. *Kelly G.L., Long H.M., Styliou J., Thomas W.A. et al.* An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in Burkitt lymphomagenesis: PLoS Pathog., 2009, 5(3), p.1000341.
22. *Ladell K., Dorner M., Zauner L., Berger C., Zoucol F. et al.* Immune activation suppresses initiation of lytic Epstein-Barr virus infection. Cell Microbiol., 2007,9(8), p.2055-2069.
23. *Liu Q.F., Fan Z.P., Luo X.D., Zang Y., Sun J.* Epstein-Barr virus- associated pneumonia in patients with post-transplant lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88(44), p.3123-3126
24. *Mak-Manus T.E., Koyl P.W., Louson J., Elborn J.S.* Epstein-Barr pneumonitis. Olster Med.J., 2009, 78(2), p.137-138.
25. *Paschos K., Smith P., Anderton E., Middeldrop J.M., White R.E., Allday M.J.* Epstein-Barr virus latency in B-cells leads to epigenetic repression and CpG methylation of the tumor suppressor gene Bim. PLoS Pathog., 2009, 5(6), p. 1000492.
26. *Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y.* Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection. Leuk. Res., 1997. Oct; 21(10): 941-50.
27. *Shoji H., Wakasugi K., Miura Y. et al.* Herpesvirus infections of the central nervous system. Jpn. J. Infect. Dis., 2002; 55: 1: 6-13.
28. *Smith T.F.* Herpesviruses. Clinical and pathogenic microbiology, 2-th edition. Howard B.J., Mosby, St.Louis, 1994; 785-800.
29. *Rowe M., Rickinson A.B.* Encyclopedia of life sciences. © 2001 Nature Publishing Group, www.els.net.