

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА – БАРР

Иванова О.Н.

Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, e-mail: olgadoctor@list.ru

Статья посвящена актуальной проблеме современной медицины – течению инфекции вируса Эпштейн – Барр у детей. Была обследована группа детей (n=10) в возрасте от 5 до 10 лет с субфебрилитетом неясного генеза и проявлениями герпеса на губах с положительным ИФА на вирус Эпштейна – Барр (IgG-VCA в высоких титрах, IgG-EBNA, IgG-EA) и положительным ПЦР на ВЭБ. Выявлено, что при ЭБВИ существует два типа изменений иммунного статуса: повышение его активности (увеличение уровня иммуноглобулинов сыворотки IgA, IgM, повышение ЦИК, повышение CD16+ – натуральных киллеров, повышение или Т-хелперов CD4+, или Т-супрессоров CD8+) -1 вариант, иммунная дисфункция или недостаточность (повышение IgM, снижение CD25+ лимфоцитов, уменьшением CD16+, CD4+, CD8) – второй вариант.

Ключевые слова: иммунитет, иммуноглобулины, цитокины, инфекция, лимфоциты, герпес.

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH VIRUS INFECTION – EBSTEIN'S BARR

Ivanova O.N.

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, e-mail: olgadoctor@list.ru

Article is devoted an actual problem of modern medicine – current infection of the virus of Epstein – Barr in children. Was examined a group of children (n=10) aged from 5 to 10 years with low-grade fever of unknown origin, and manifestations of oral herpes with a positive ELISA for virus Ebstein's Barr (IgG-VCA in high titers, IgG EBNA, IgG-EA) and positive PCR for EBV. Revealed that ABVI there are two types of immune status changes: the increase in activity (increase in the level of serum immunoglobulins IgA, IgM, increase CIK, increase of CD16+ natural killer enhancing or T-helper cells CD4+, or T-suppressor CD8+) -1 variant, immune dysfunction or failure (increase in IgM, a reduction in CD25+ lymphocytes, a decrease in CD16+, CD4+, CD8) – the second option.

Keywords: immunity, immunoglobulins, cytokines, infection, lymphocytes, herpes.

Вирус Эпштейна – Барр, открытый в 1964 года учеными Михаэлем Эпштейном и Ивонной Барр, относится к герпесвирусам четвертого типа – то есть является «родственником» цитомегаловируса и всем известного простого герпеса.

Эпштейн – Барр вирусная инфекция (ЭБВИ), является одним из самых распространенных заболеваний человека. По данным ВОЗ вирусом Эпштейн – Барр инфицировано около 55–60 % детей раннего возраста (до 3х лет), подавляющее большинство взрослого населения планеты (90–98 %) имеют антитела к ВЭБ.

Заболеваемость в разных странах мира колеблется от 3-5 до 45 случаев на 100 тыс. населения и является довольно высоким показателем. ЭБВИ относится к группе неуправляемых инфекций, при которых нет специфической профилактики (вакцинации), что, безусловно, влияет на уровень заболеваемости [1-7].

Эпштейн – Барр вирусная инфекция – острое или хроническое инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусом Эпштейн – Барр из семейства герпетических вирусов (Herpesviridae), обладающим излюбленной особенностью поражения лимфоретикулярной и иммунной систем организма.

При первичном заражении после активного увеличения количества вирионов в эпителиальной ткани они попадают в кровь и разносятся по всему организму. Большое количество их помимо слюнных желез обнаруживается также в клетках шейки матки, печени и селезёнки. Главной мишенью их становятся В-лимфоциты, клетки иммунной системы.

Важной отличительной чертой вируса является то, что он не тормозит и не нарушает размножение клеток, а наоборот – стимулирует их клонирование. В результате в острой фазе заражения количество лимфоцитов лавинообразно увеличивается, они заполняют лимфатические узлы, вызывая их набухание и уплотнение.

Поскольку В-лимфоциты сами по себе являются защитными клетками организма, заражение их вирусом приводит к подрыву иммунитета. Однако сами заражённые лимфоциты достаточно быстро и эффективно уничтожаются клеточными системами защиты — Т-лимфоцитами, Т-супрессорами и NK-лимфоцитами. При этом сами эти типы клеток вирусом Эпштейна – Барр не поражаются, и потому в любом случае играют важную роль в борьбе с вирусом. Однако при иммунодефиците их количество столь мало, что сдержать развитие инфекции они не могут.

Хроническая ВЭБ-инфекция формируется не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенной острой инфекции, а при отсутствии острого мононуклеоза в анамнезе – через 6 и более месяцев после инфицирования. Нередко латентная форма инфекции при снижении иммунитета переходит в хроническую инфекцию.

Хроническая ВЭБ инфекция может протекать в виде: хронической активной ВЭБ-инфекции, гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с ВЭБ, атипичных форм ВЭБ (рецидивирующие бактериальные, грибковые и другие инфекции пищеварительной системы, дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек) [1-7].

Хроническая активная ВЭБ-инфекция характеризуется длительным течением и частыми рецидивами. Больных беспокоит слабость, повышенная утомляемость, чрезмерная потливость, длительная небольшая температура до 37,2–37,5°, кожные высыпания, иногда суставной синдром, боли в мышцах туловища и конечностей, тяжесть в правом подреберье, чувство дискомфорта в области горла, небольшой кашель и заложенность в носу, у некоторых пациентов неврологические расстройства – беспричинные головные боли, нарушения памяти, нарушения сна. Нередко пациенты жалуются на увеличение одного или группы лимфоузлов, возможно увеличение внутренних органов (селезенка и печень) [1-6].

Наряду с такими жалобами при расспросе больного выясняется наличие в последнее время частых простудных инфекций, грибковых заболеваний, присоединение других герпетических болезней (например, простой герпес на губах).

Цель исследования: изучить особенности иммунитета у детей с хроническим течением (субфебрилитет неясного генеза) инфекции вируса Эпштейна – Барр.

Материалы и методы

Была обследована группа детей (n=10) в возрасте от 5 до 10 лет с субфебрилитетом неясного генеза и проявлениями герпеса на губах с положительным ИФА на вирус Эпштейна – Барр (IgG-VCAв высоких титрах, IgG-EBNA, IgG-EA) и положительным ПЦР на ВЭБ (табл 1). Также была обследована группа здоровых детей (n=10), сравниваемые группы детей сопоставимы по возрасту.

Всем детям проведено обследование иммунного статуса (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, IgG, IgM, IgE) на базе Национального центра медицины Республики Саха (Якутия).

Результаты обследования

У всех детей с хроническим течением ЭБВИ отмечалась субфебрильная температура, головная боль, рецидивы ОРВИ, ангин, фарингитов, повышенную потливость, утомляемость, раздражительность.

Определение антител к антигенам вируса Эпштейна – Барр является важным методом диагностики данной инфекции. Наиболее важные в диагностическом плане антитела представлены ниже:

- *IgM к VCA* (к капсидному антигену) – выявляются в крови в первые дни и недели болезни, максимальны к 3-4-й недели заболевания, могут циркулировать до 3х месяцев, а потом их количество снижается до неопределяемой величины и исчезает совсем. Сохранение их более 3х месяцев указывает на затяжное течение болезни. Обнаруживаются у 90–100 % больных с острой ЭБВИ.

• *IgG к VCA* (к капсидному антигену) – появляются в крови спустя 1-2 месяца от начала болезни, затем постепенно снижается и сохраняется на пороговом (низком уровне) пожизненно. Повышение их титра характерно для обострения хронической ЭБВИ.

• *IgM к EA* (к раннему антигену) – появляется в крови в первую неделю заболевания, сохраняется в течение 2–3-х месяцев и исчезает. Обнаруживается у 75–90 % больных. Сохранение в высоких титрах длительной время (более 3–4-х месяцев) тревожно в плане формирования хронической формы ЭБВИ. Появление их при хронической инфекции служит индикатором реактивации. Нередко могут выявляться при первичном инфицировании у носителей ВЭБ.

- *IgG к EA* (к раннему антигену) – появляются к 3–4-й недели заболевания, становятся максимальными на 4–6 недели болезни, исчезают через 3–6 месяцев. Появление высоких титров повторно указывает на активацию хронической инфекции.
- *IgG к NA-1 или EBNA* (к нуклеарному или ядерному антигену) – являются поздними, поскольку появляются в крови через 1–3 месяца после начала заболевания. Продолжительное время (до 12 мес.) из титр достаточно высокий, а затем титр снижается и сохраняется на пороговом (низком) уровне пожизненно. Реактивация хронической инфекции или рецидив острой ЭБВИ наблюдается при высоких титрах *IgG к NA* антигену.

Таблица 1

Схемы интерпретации результатов ИФА исследования

<i>Серологические данные</i>	<i>Состояние</i>
<i>IgM VCA, IgM EA, IgG EA</i>	Острая ЭБВИ (инфекционный мононуклеоз)
<i>IgG VCA, IgG NA</i> в низких титрах	Реконвалесценция ЭБВИ
<i>IgM EA, IgM VCA</i> более 3х месяцев	Затяжное течение ЭБВИ
<i>IgG NA, IgG VCA</i> в высоких титрах, иногда <i>IgG EA</i> <i>IgM VCA</i> , иногда <i>IgM EA</i>	Хроническая ВЭБ-инфекция активация
Длительная персистенция высоких титров Ат класса <i>IgM к VCA</i> , Ат класса <i>IgG к EA</i>	Хроническая ВЭБ-инфекция, ВЭБ - индуцированные опухоли, аутоиммунные заболевания
Отсутствие антител	Выраженные иммунодефицитные состояния

Важным методом диагностики ЭБВИ инфекции является ПЦР – качественное выявление ДНК вируса Эпштейн – Барр методом ПЦР. Материалом для исследования служат слюна или рото- и носоглоточная слизь, соскоб эпителиальных клеток урогенитального тракта, кровь, спинномозговая жидкость, секрет простаты, моче. Помимо серологических методов обследования, ПЦР и клинических проявлений ЭБВИ инфекции обязательно определение показателей иммунного статуса.

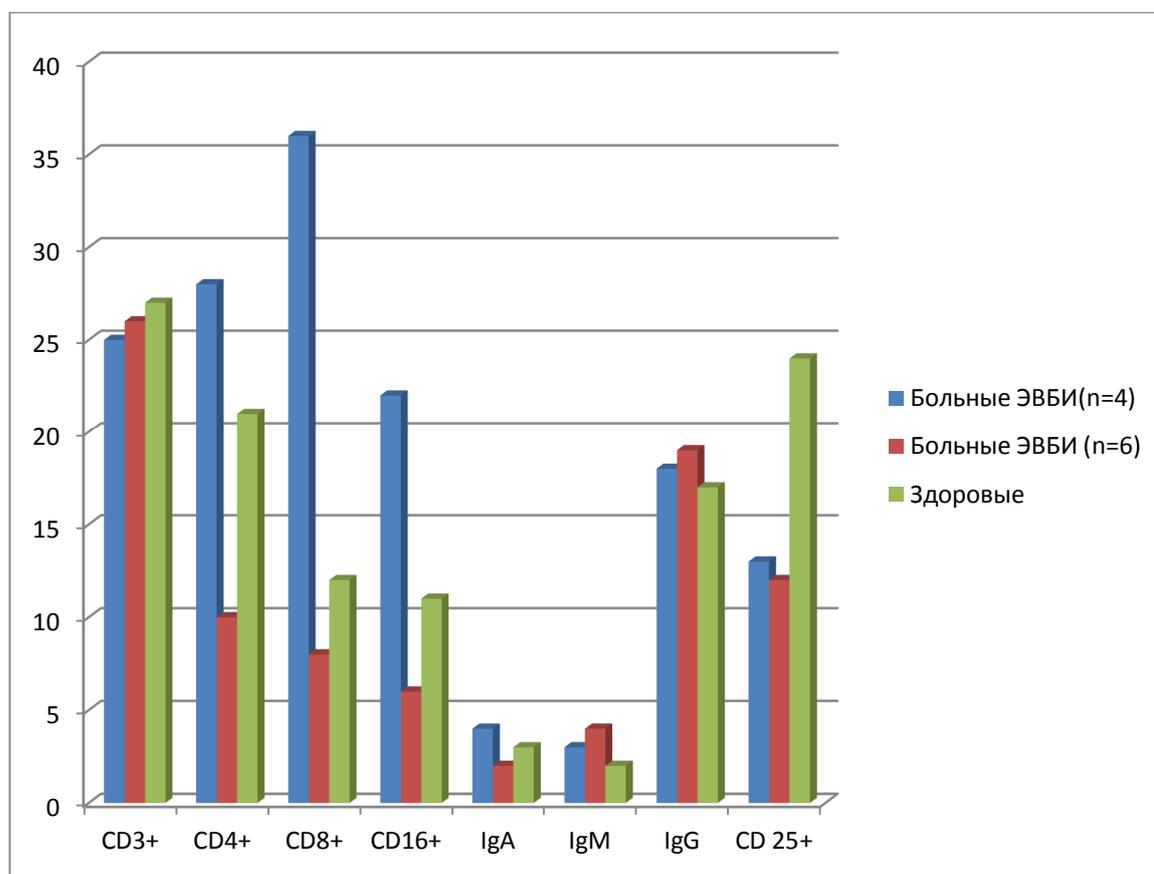
В группе обследованных детей у 4 (40 %) отмечены повышенные уровни *IgA, IgM, ЦИК* (табл. 2, рисунок).

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у детей РС (Я) у детей с инфекциями Вируса Эбштена – Барр и здоровых детей

Показатели	Дети с ЭВБИ(n = 4)	Дети с ЭВБИ(n = 6)	Здоровые дети(n = 20)
	M ± m	M ± m	M ± m
CD3+	25,2 ± 1,03	26,1 ± 1,0	27,2±1,04
CD4+	28,9 ± 0,5*	10,1 ± 0,2*	21,3±0,6
CD8+	36,9 ± 0,8*	8,2 ± 0,5*	12,1±2,5
CD16+	22,1 ± 1,2*	6,4 ± 1,4*	11,0±1,01
ИРИ	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,5	1,08±0,02
IgA	3,6 ± 0,1*	2,4 ± 0,1	2,9±0,6
IgG	18,2 ± 0,7	18,1 ± 0,2	17,1±0,09
IgM	3,2 ± 0,08*	3,8 ± 0,02*	2,2±0,09
CD25+	13,9 ± 1,2*	12,2 ± 1,2*	24,6±0,7
ЦИК	186,2 ± 1,5<0,05*	85,1 ± 1,5<0,05	70±0,07

*p < 0,05 между нормативами и полученными показателями в каждой группе.



Показатели иммунного статуса у детей РС (Я) у детей

с инфекциями Вируса Эпштейна – Барр и здоровых детей

Также отмечено снижением содержания CD25+ лимфоцитов, то есть активированных Т-клеток, повышение числа естественных киллеров (CD16+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). У 6 детей (60 %) отмечено снижение CD 25+ лимфоцитов, повышение IgM, снижение содержания CD4+, CD8+, CD16 (табл. 2, рисунок).

Выводы:

1. Таким образом, для постановки диагноза ЭВБИ помимо клинических проявлений инфекции необходимы исследование иммунного статуса (противовирусного иммунитета), ДНК диагностика инфекции в различных материалах в динамике, серологические исследования (ИФА).
2. При ЭВБИ существует два типа изменений иммунного статуса:
 - Повышение его активности (увеличение уровня иммуноглобулинов сыворотки IgA, IgM, повышение ЦИК, повышение CD16+ – натуральных киллеров, повышение или Т-хелперов CD4+, или Т-супрессоров CD8+).
 - Иммунная дисфункция или недостаточность (повышение IgM, снижение CD25+ лимфоцитов, уменьшением CD16+, CD4+, CD8).

Список литературы

1. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. – 1998. – № 4. – С. 26-32.
2. Егорова О. Н., Балабанова Р. М., Чувиров Г. Н. Значение антител к герпетическим вирусам, определяемых у больных с ревматическими заболеваниями // Терапевтический архив. – 1998. – № 70(5). – С. 41-45.
3. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М., Ильина Е.Н., Тазулахова Э.Б., Беликова М.М., Щепеткова И.Н. К вопросу о роли вируса Эпштейна – Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции.
4. Christian Brander and Bruce D Walker Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses // Current Opinion in Microbiology 2000, 3:379-386.
5. Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G. Epstein – Barr virus: biology and disease // Oral Dis 1997 May; 3 Suppl 1: S153-S156.
6. 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.

7. 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.
8. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.// *Lancet* 1964; 1: 702-3.
9. Henle G, Henle W, Clifford P. et al. Antibodies to Epstein – Barr virus in Burkitt's lymphoma and control group.// *J. Natl. Cancer Inst.* 1969; 43: 1147-57.
10. Young L.S., Murray P.G. Epstein – Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours.// *Oncogene* 2003; 22: 5108-21.