



Д-р мед. наук, доцент
О.Л. Логвинова

О.Л. Логвинова^{1,2}, д-р мед. наук, доцент, детский иммунолог,
М.А. Гончарь¹, д-р мед. наук, зав. кафедрой,
Е.П. Помазуновская^{1,2}, канд. мед. наук, доцент, детский инфекционист,
Д.А. Ивахненко¹

¹ Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра педиатрии № 1 и неонатологии,

² КУОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков

Вирус Эпштейна–Барр у детей: иммунные механизмы инфицирования, малигнизации и формирования аутоиммунного заболевания

Вирус *Эпштейна–Барр* (*Epstein–Barr virus, EBV*) – самый мощный трансформирующий человеческий γ -герпесвирус (4-го типа), относится к *Herpesviridae*, семейству крупных оболочечных вирусов с генотипом двойной цепи ДНК. Геном EBV представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК ~ 172 кб, которая кодирует > 85 генов. Инфицируя, он сохраняется как фрагмент экстрахромосомной эписомальной ДНК [2] на протяжении жизни у 90% взрослых людей, не вызывая заболевание, так как использует физиологию дифференцировки нормальной В-клетки и различные комбинации экспрессии латентного вирусного гена для перехода от активной инфекции к длительной персистенции [1]. EBV тропен к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор *CD21* (известен также как *CR2-рецептор для C3d-компонента системы комплемента*).

Вирус передается воздушно-капельно, через слюну. В-клетки являются основными мишенями и резервуаром стойкой латентной EBV-инфекции, легко заражаются и иммортализируются (становятся бессмертными) *in vitro*, тогда как эпителиальные клетки

отвечают за передачу вируса, и для них необходим вирусный литический цикл (репликация). Тем не менее, EBV способен циркулировать между В-клетками и эпителиальными клетками, а также между латентными и литическими циклами, что определяет устойчивость вируса до бесконечности в клетках хозяина и делает EBV одним из наиболее распространенных вирусов в мировой популяции.

EBV также может поражать Т-лимфоциты, НК-клетки, моноциты и макрофаги. Подтверждением этого является обнаружение EBV в клетках Т-лимфомы и эпителиальных клетках карциномы носоглотки, желудка и волосистой лейкоплакии [3].

Инфицирование

EBV проникает в эпителиальные клетки и В-лимфоциты лимфоэпителиального кольца Пирогова, активируя литический тип репликации вируса в эписомах (не в хромосомах). Редко, но возможна интеграция вирусного генома в геном клетки хозяина, что значительно повышает вероятность мутаций и, как следствие, малигнизации.

Для проникновения в В-клетку вирус взаимодействует посредством гликопротеина вирусной

оболочки gp350/220 с клеточным рецептором для компонента CD21 (В-лимфоциты и дендритные клетки) или независимым от CD21 путем [4, 5]. После связывания вирусной частицы с поверхностью клетки-хозяина и эндоцитоза оболочка вируса сливается с мембраной клетки-хозяина с помощью трех других гликопротеинов: gp85, gp25 и gp42 [6]. Изначально вирусная ДНК не выходит из эписомы и реплицируется с пролиферацией инфицированной В-клетки. Контроль иммунной системы над пулом В-лимфоцитов осуществляется с помощью цитотоксических лимфоцитов и интерферонов (ИФН; не вирусопосредованный цитолиз). Одним из механизмов этого процесса является стимуляция Fas-FasL-опосредованного апоптоза EBV-инфицированных В-лимфоцитов. При естественном течении инфицированные клетки экспрессируют на наружной мембране Fas-рецептор (CD95). В свою очередь, специфические Т-лимфоциты (и CD4+, и CD8+) способны экспрессировать активатор этого рецептора – Fas-лиганд (FasL), что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих В-лимфоцит к апоптозу.

Отметим, что даже у иммунокомпетентного хозяина не все инфицированные EBV клетки подвергаются киллингу. От 10 до 20% инфицированных В-лимфоцитов направляются в зародышевую зону для дальнейшей пролиферации. Эффективный противовирусный иммунитет формируется, если развитие иммунного ответа идет по Th1-зависимому пути. Это сопровождается повышением уровня ИФН-γ (который стимулирует функциональную активность цитотоксических лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), обеспечивающего пролиферацию и повышение активности Т- и НК-лимфоцитов, а также моноцитов/макрофагов. Если же по каким-то причинам (высокая вирусная нагрузка, экспрессия вирусом определенных белков, индивидуальные особенности иммунной системы ребенка, фоновые заболевания, связанные с повышенной активностью Th2, цитокиновый дисбаланс с увеличением уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне нормального или сниженного содержания фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) ИФН-γ и т. д.) функционирование иммунной системы пойдет по Th2-зависимому пути и эффективный противовирусный иммунитет не сформируется, фактически, это

будет означать развитие вторичного иммунодефицита, на фоне которого острая EBV-инфекция может перейти в хроническую активную, стертую или атипичную формы.

Экспрессия латентного гена происходит сразу после осаждения вирусного генома в ядро недавно инфицированных В-клеток. Доказано, что экспрессия литического гена BZLF1, основного транскрипционного активатора экспрессии литического гена EBV, появляется уже через 1,5 ч после инфицирования, еще до экспрессии литического белка. Ученые отметили, что она ассоциирована с репликацией вируса, заражением новых В-клеток и выживанием латентно инфицированных В-лимфоцитов за счет инактивации p53 [6, 7].

Иммунологическая модель персистенции и репликации EBV

Как было упомянуто выше, с репликацией вирусов при первичном заражении происходит инфицирование наивных В-лимфоцитов (10–20% всего пула В-лимфоцитов) и активация лимфобластов, обусловленные программой транскрипции роста (латентность III; табл. 1). Белки BHRF1 и BALF1 EBV играют важную роль в уклонении от апоптоза во время латентности, и В-лимфоцит мигрирует в зародышевый центр лимфатических узлов или селезенки, а три белка программы роста EBV (EBNA-3A, EBNA-3B и EBNA-3C) активируют образование вторичных фолликулов и программу транскрипции по умолчанию (латентность II; см. таблицу 1), то есть в В-лимфоците происходит медленная транскрипция вирусной ДНК. После В-лимфоцит выходит из зародышевой зоны в виде клетки памяти. Вирус, в свою очередь, активирует программу задержки (латентность 0; см. таблицу 1), то есть экспрессия вирусного белка выключается, а в В-лимфоцитах памяти начинается стадия покоя.

Время от времени клетки делятся, активируясь через EBNA1 (латентность I), и в итоге инфицированные В-клетки памяти возвращаются в лимфоэпителиальное кольцо Пирогова, где они периодически дифференцируются в плазматические клетки, стимулируя вирусную репликацию. Реплицированный вирус инфицирует слюну, заражает другие В-клетки, что способствует передаче инфекции детям и подросткам [7].

Таблица 1. EBV транскрипционные программы в В-клетках ребенка

Транскрипционная программа	Экспрессируемый белок	Тип В-клеток и расположение	Функция
Стимулирование роста (латентность III)	EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B, EBNA-1	Наивные В-лимфоциты	Активация В-клеток
Задержка роста (латентность II)	EBNA-1, LMP-1, LMP-2A, EBERs	Зародышевый центр	Дифференцированное формирование В-клеток памяти
Истинная латенция (латентность 0)	EBERs	Периферическая память	Позволяет длительное время находиться в латентной стадии
Транскрипция только EBNA-1 (латентность I)	EBNA-1, EBERs	Периферическая память	Позволяет делиться в стадии латенции
Литическая стадия	Все литические гены	Плазматические клетки	Репликация вируса в плазматических клетках

Примечание: EBNA – Epstein – Barr nuclear antigen, ядерный антиген EBV; LMP – latent membrane protein, латентный мембранный протеин; LP – latent protein, латентный протеин; EBERs – Epstein–Barr virus-encoded small RNAs, EBV-кодированная малая РНК.

Таблица 2. Наиболее распространенные заболевания, индуцированные и ассоциированные с EBV-инфекцией [9]

Заболевания, индуцированные EBV	Заболевания, ассоциированные с EBV	
	Злокачественные новообразования	Аутоиммунная патология
Инфекционный мононуклеоз	В-клеточная неходжкинская лимфома (Беркитта)	Системная красная волчанка
Хроническая EBV-инфекция (стертая/ атипичная/активная формы)	НК- и Т-клеточная лимфома	Рассеянный склероз
EBV-ассоциированный гемофагоцитоз	Лейомиосаркома	Ревматоидный артрит
Сцепленный с X-хромосомой лимфопролиферативный синдром	Лимфогранулематоз	Ювенильный идиопатический артрит
	Назофарингеальная / желудочная карцинома	Неспецифический язвенный колит
	Карцинома околоушных / слюнных желез	Целиакия
	Волосатая лейкоплакия языка	Сахарный диабет 1-го типа

Таким образом, первичная инфекция EBV вызывает сильный клеточный иммунный ответ, который контролирует инфекцию цитотоксическими лимфоцитами. Однако вирус может сохраняться всю жизнь в клетках В-лимфоцитах памяти, плохо экспрессирующих вирусные белки, и цитотоксические лимфоциты не могут распознать их.

Особое беспокойство врачей вызывает факт **ассоциации персистенции EBV с аутоиммунной патологией и злокачественными новообразованиями** (табл. 2).

Связь EBV с развитием злокачественных новообразований известна давно. Именно EBV обнаружен впервые у больного лимфомой Беркитта английскими вирусологами Майклом Энтони Эпштейном, Ивонной Барр и Бертом Ачонгом в 1964 г. [8]. И только позднее была доказана роль данного вируса в развитии инфекционного мононуклеоза.

Так, **иммунопатогенез лимфопролиферативных заболеваний и новообразований, ассоциированных с EBV**, основан на отсутствии адекватного контроля со стороны основных факторов противовирусного иммунитета (цитотоксические лимфоциты, НК-клетки) и неконтролируемой пролиферации инфицированных EBV В-лимфоцитов (то есть клеток, несущих чужеродную генетическую информацию), что приводит к развитию В-клеточной лимфопролиферации и малигнизации, за счет подавления апоптоза и активации деления клеток, то есть к имортализации клеток, за которую отвечает экспрессия белков LMP1 и EBNA. Происходит это так: LMP1 экспрессируется на мембране инфицированных В-клеток, где имитирует CD40, рецептор ФНО, повышая активность NF-κB. NF-κB может проникать в ядро и действовать как фактор транскрипции, предположительно способствуя пролиферации клеток. Кроме того, репликация EBV увеличивает хромосомную нестабильность в В-клетках [10].

Исследователи считают, что EBV может присутствовать в исходном клоне опухоли, но теряется по мере распространения опухолевых клеток [10]. Сегодня доказано имортализирующее влияние вируса на клетки эпителия, В- и Т-лимфоциты, НК-клетки.

Поистине, фундаментальными признаны результаты исследований группы ученых во главе с директором Центра аутоиммунной геномики и этиологии штата Цинциннати, США, J.B. Harley,

опубликованные в журнале Nature Genetics в 2018 г., основным направлением работ которых было изучение этиологии системной красной волчанки. Исследователи доказали, что у всех детей с системной красной волчанкой имела место ассоциация с EBV-инфекцией [9]. Кроме того, ученые нашли иммунологическую основу развития 7 аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с EBV, и доказали, что белок EBV (EBNA2) определяет риск развития аутоиммунной патологии (см. таблицу 2), связываясь с определенными сайтами генома человека. Это открывает перспективу таргетной терапии для лечения и предупреждения данной группы заболеваний.

В заключение отметим, что EBV является самым мощным трансформирующим человеческим γ-герпесвирусом (4-го типа), который способен размножаться в эпителиальных клетках и В-лимфоцитах, а также персистировать на протяжении жизни у 90% взрослых людей, используя комбинации экспрессии латентного вирусного гена. Сегодня исследования находятся на пороге доказательств иммунных механизмов хронической активной EBV-инфекции. Определены пути малигнизации и формирования аутоиммунного синдрома, что открывает пути лечения данной патологии.

В последние годы исследователи EBV призывают коллег относиться к персистенции вируса как к потенциальному риску возникновения аутоиммунной патологии и новообразований, и инициировать профилактику активации вируса посредством создания вакцин, а также повысить эффективность лечения стадии латенции I и литической стадии.

Список литературы

1. Thorley-Lawson D.A., Allday M.J. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. Nat Rev Microbiol. 2008. № 6. P. 913–924.
2. Dunmire S.K., Hoggquist K.A., Henry H. Infectious Mononucleosis. Curr Top Microbiol Immunol. 2015. № 390. P. 211–240.
3. Thompson M.P., Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. Clin Cancer Res. 2004. № 10. P. 803–821.
4. Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis / J. Tanner, J. Weis, D. Fearon et al. Cell. 1987. № 50. P. 203–213.
5. Infectious Epstein-Barr virus lacking major glycoprotein BLLF1 (gp350/220) demonstrates the existence of additional viral ligands / A. Janz, M. Oezel, C. Kurzeder et al. J Virol. 2000. № 74. P. 10142–10152.
6. Li Q-X, Turk S.M., Hutt-Fletcher L.M. The Epstein Barr virus (EBV) BZLF2 gene product associates with the gH and gL homologs of EBV and carries an epitope critical to infection of B cells but not of epithelial cells. J Virol. 1995. № 69. P. 3987–3994.
7. Allen Chan K.C., Woo K.S. J., King A. Analysis of Plasma Epstein–Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. N Engl J Med. 2017. № 377. P. 513–522.
8. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet. 1964. № 283. P. 702–703.
9. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity / J.B. Harley, X. Chen, M. Pujato et al. Nature Genetics. 2018. № 50. P. 699–707.
10. Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability / A. Shumilov, T. Ming-Han, Y.T. Schlosser et al. Nat Commun. 2017. № 8. P. 14257.

ВІРУС ЕПШТЕЙНА–БАРР У ДІТЕЙ: ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ІНФІКУВАННЯ, МАЛІГНІЗАЦІЇ ТА ФОРМУВАННЯ АВТОІМУННОГО ЗАХВОРЮВАННЯО.Л. Логвінова^{1,2}, М.О. Гончар¹, О.П. Помазуновська^{1,2}, Д.О. Івахненко¹¹ Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 і неонатології² КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків**Резюме**

В статті представлені стадії вірусу Епштейна–Барр-інфекції у дітей; проаналізовані та структуровані поетапні механізми інфікування, латенції та активації хронічної інфекції. Особливу увагу приділено відомим, але досі маловивченим механізмам малігнізації та формування аутоімунного захворювання завдяки висвітленню новітніх наукових досягнень, що відкриває перспективи вивчення та профілактики захворювань, асоційованих з вірусом.

Ключові слова: вірус Епштейна–Барр, інфікування, латенція, активація, малігнізація, аутоімунне захворювання, механізми.

EPSTEIN–BARR VIRUS IN CHILDREN: IMMUNE MECHANISMS OF INFECTION, MALIGNANCY AND THE FORMATION OF AUTOIMMUNE DISEASEO.L. Logvinova^{1,2}, M.A. Gonchar¹, O.P. Pomazunovskaya^{1,2}, D.A. Ivahnenko¹¹ Kharkiv National Medical University, Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology² Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital**Abstract**

The article presents the stages of Epstein–Barr virus infection in children; analyzed and structured into phased mechanisms of infection, latency and activation of chronic infection. Particular attention is paid to the long-known, but still little-studied, mechanisms of malignancy and the formation of an autoimmune disease, through the presentation of the latest scientific discoveries, which opens the prospects for the study and prevention of diseases associated with the virus.

Key words: Epstein–Barr virus, infection, lactation, activation, malignancy, autoimmune disease, mechanisms.

Інформаційне повідомлення Шановні колеги!

Інформуємо Вас про проведення та маємо честь запросити взяти участь у Науково-практичній конференції з міжнародною участю, що увійшла до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2018 р, п. № 276, на тему:

«Питання профілактики, сучасна діагностика та інноваційні методи терапії в дерматовенерології»,

яка відбудеться 15–16 листопада 2018 р. у м. Харків

Основні напрями роботи конференції:

- епідеміологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика шкірних хвороб та ІПСШ;
- новітні методи діагностики та терапії хронічних дерматозів;
- сучасні інноваційні технології діагностики ІПСШ, нові можливості в лікуванні;
- вплив міграційних процесів на розвиток інфекційних шкірних та венеричних хвороб, удосконалення профілактики;
- новітні технології в медичній косметології.

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська.

Технічні засоби: мультимедійний проектор.

Оргкомітет конференції: Україна, 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», тел. (057) 706–32–00,

e-mail: idvnamnu@ukr.net

Контакти:

Волкославська Валентина Миколаївна – зав. відділу науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології, д. мед.н. ст.н.с.

Гаврилюк Олександра Анатоліївна, к.мед.н., м.н.с. відділу науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології, +38(097) 978 24 52

Додаткову інформацію можна отримати на сайті – www.idvnamnu.com.ua

Тези доповідей будуть опубліковані у фаховому журналі «Дерматологія та венерологія».

Чекаємо Вас, шановні колеги!

Медіапартнер – журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»