

ОЦЕНКА ВАРИАТИВНЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КЛЕТКАХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

ASSESSMENT OF DEGENERATIVE CHANGES IN CELLS DURING INFECTION WITH EPSTEIN-BARR VIRUS

**K. Lifenko
M. Otrishko**

Summary. The purpose of the review is to analyze data on morphological changes in cells and histological structure of affected organs at different stages of infection with EBV infection. The review evaluates degenerative changes in Epstein-Barr virus infection using the example of infectious mononucleosis, as well as EBV, and provides opinions of immunologists regarding cytochemical changes during virus invasion. The high contagiousness of infectious mononucleosis, the presence of complications, as well as the high variability of EBV-associated complications in chronic infection have made the Epstein-Barr virus (EBV) significant not only for the pediatric community, but also for oncologists, gastroenterologists and other specialist doctors. In conclusion, a discussion is given regarding the analysis of clinical cases in which specific histological tissue changes in concomitant EBV infection are consecrated.

Keywords: Epstein-Barr virus, B-lymphocytes, infectious mononucleosis, IFN- γ , mixinfections, inflammatory bowel diseases, chronic inflammation.

Лифенко Кирилл Олегович
Кубанский государственный медицинский университет
lifenkokirill8@mail.ru
Отришко Марина Павловна
Ассистент,
Кубанский государственный медицинский университет
marithrisha@mail.ru

Аннотация. Цель обзора провести анализ данных относительно морфологических изменений клеток и гистологического строения поражаемых органов на разных стадиях инфицирования ВЭБ-инфекцией. В обзоре даётся оценка дегенеративных изменений при инфицировании вирусом Эпштейна-Барр на примере инфекционного мононуклеоза, а также ВЭБ-носительства, приводятся мнения иммунологов относительно цитохимических изменений при инвазии вируса. Высокая contagiousность инфекционного мононуклеоза, наличие осложнений, а также большая вариативность ВЭБ-ассоциированных осложнений при хронической инфекции сделали вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) значимым не только для педиатрического сообщества, но и для онкологов, гастроэнтерологов и прочих врачей специалистов. В заключение приводится дискуссия относительно разбора клинических случаев, в которых описаны специфические гистологические изменения тканей при сопутствующей ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: Вирус Эпштейна-Барр, В-Лимфоциты, инфекционный мононуклеоз, IFN- γ , микстинфекции, воспалительные заболевания кишечника, хроническое воспаление.

Введение

Актуальность: Антитела к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) обнаруживаются у более чем 90 % взрослого населения [2, 12], что объясняется достаточно высокой contagiousностью и особенностями передачи вируса в человеческой популяции. Патологическое действие вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) различно и зависит от состояния иммунной системы. Так, ВЭБ является причиной инфекционного мононуклеоза в педиатрической практике. Однако ВЭБ является весьма дискутируемой темой не только в педиатрическом сообществе, но и среди прочих врачебных специальностей в связи с возможностью вируса «умело оперировать» цитокинами [2, 4], задействованными в иммунном ответе, а также влиять на онкогенез у иммунодепрессивных категорий населения (больные первичными и вторичными иммунодефицитами, а также больные онкологическими заболеваниями) [10, 11, 12]. В связи с чем возникает актуальность знаний не только цитохимических реакций, возникающих при инфицировании ВЭБ, но и знания гистологического строения тканей органов, поражаемых вирусом при инфицировании.

Цель литературного обзора: провести анализ данных относительно морфологических изменений клеток и гистологического строения поражаемых органов на разных стадиях инфицирования ВЭБ-инфекцией.

Результаты и обсуждения

Гистология, цитохимия инфекционного мононуклеоза.

Общеизвестно, что вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), как и прочие вирусы герпеса имеет тропизм к определённым клеткам и тканям, что выражается вариативным по длительности и степени дегенеративных изменений цитопатическим действием особенно по отношению к лимфоидной ткани. Механизм инфицирования ВЭБ связан с особенностями его передачи. Так, при первичной инфекции поражаются эпителиоциты верхних дыхательных путей, а также неактивные В-лимфоциты. Тем не менее, цитопатическое действие ВЭБ настолько вариативно [11], что вирус может поражать и эпителиоциты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, а также мочеполовой системы, вызывая их дегенеративные изменения. До конца не изучена связь инфицирования

эпителиальных клеток вирусом, однако мнения исследователей вызывают интерес. В обзоре Н.М. Калининой сообщается, что основная роль в переносе вируса принадлежит заражённым В-клеткам, которые передают вирус сначала дифференцирующимся моноцитам. Моноциты, задействованные в мононуклеарно-фагоцитарной системе, мигрируют в виде клеток Лангерганса в эпителиоциты слизистой оболочки ротоглотки, что и содействует распространению ВЭБ среди эпителиальных клеток [8]. Характерным цитологическим изменением при острой ВЭБ-инфекции является обнаружение в периферической крови крупных, базофильно окрашенных по периферии атипичных реактивных лимфоцитов с неправильным контуром. процентное соотношение в плазме крови и структура мононуклеаров неодинаковы и зависят от стадийности инфекции и её клинических проявлений. Сообщается [5], что в первые дни инфицирования атипичные мононуклеары представляют собой поражённые вирусом В-лимфоциты (20 % от общей популяции). В последующие дни инфекции мононуклеары представлены активированными Т-клетками (25 % составляют CD8+ лимфоциты, 7 % составляют CD4+ лимфоциты, 4 % представлены натуральными киллерами (NK-клетками)), которые препятствуют интенсивной пролиферации заражённых В-лимфоцитов. Однако до сих пор не известно, как именно CD8+ лимфоциты и NK-клетки получают генетический аппарат ВЭБ от В-лимфоцитов. Рассматривается гипотеза о передаче вируса через иммунологические синапсы между В- и Т-клетками.

Одним из симптомов как инфекционного мононуклеоза, так и ВЭБ-инфекции при иммунодепрессии является ангина. Гистологические изменения небных миндалин при инфекционном мононуклеозе сопровождаются увеличением количества атипичных мононуклеаров, а также единичных экземпляров клеток Березовского-Штернберга, которые, в свою очередь являются специфическим следствием цитопатического действия ВЭБ на лимфоидную ткань. Исследователи отмечают, что распространённость поражённых вирусом клеток не одинакова, так, наибольшее скопление поражённых клеток наблюдалось вокруг крипт и внутри их эпителия, герминативных центрах, а также около некротизированных очагов тонзиллярной ткани [3]. Интересен и факт зависимости распространения поражённых эпителиоцитов верхних дыхательных путей от времени инфицирования. Так, при первичной ВЭБ-инфекции вирус поражает верхний эпителий и паренхиму миндалин [1], в противоположение «упорядочному» поражению субэпителиального слоя миндалин и её паренхимы при реактивации инфекции [3].

В иммунном ответе при первичном инфицировании ВЭБ-инфекции задействован клеточный иммунитет [3, 16]. Так, Л.Ю. Барычева сообщает, что основным звеном в иммунном ответе при острой ВЭБ-инфекции является

NK-клетки, подавляющие синтезом IFN γ дифференцировку заражённых В-лимфоцитов [4]. Тем не менее при хронической инфекции происходит т.н. «цитокиновый дисбаланс» вызванный одновременно увеличенным содержанием в плазме крови как Th1 — клеток, синтезирующих IFN γ , так и Th2 клеток, вырабатывающих ИЛ-4, ответственный за дифференцировку В-клеток в плазмациты [1, 6]. Причём с постепенным угнетением поверхностными вирусными белками иммунного ответа, ассоциированного с Th1 клетками. «Цитокиновый дисбаланс» описывается в литературе [4, 7, 8, 9] как разное по соотношению количество IFN α и IFN γ . Отмечается, что «Цитокиновый дисбаланс», а именно снижение IFN γ и вместе с ним ФНО- α (синергичное действие цитокинов) является причиной нарушения функции цитотоксических лимфоцитов при ответе на инфекцию.

В механизме контроля распространения острой ВЭБ-инфекции задействованы как CD8+ клетки, так и CD4+ клетки. По данным Г.Ф. Железниковой CD4+ клетки задействованы в реакциях Fas/Fas-L опосредованного апоптоза В-лимфоцитов при острой инфекции. Fas-рецепторы, экспрессируемые на поверхности поражённых клеток, а также Fas-лиганды CD4+ и CD8+ клеток, обеспечивает запуск реакции апоптоза, но интересен тот факт, что апоптозу могут подвергнуться и сами Т-лимфоциты, что может являться одной из причин иммунодепрессии при ВЭБ-инфекции [6, 8, 16].

Коморбидность ВЭБ-инфекции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время клиницисты обсуждают этиологическое влияние герпесвируса на возникновение атипичных осложнений ЖКТ, причём поведение вируса, описывается как «взаимоусиливающее» в хроническом воспалении. В исследовании А.Н. Петровского было отмечено влияние ВЭБ-инфекции на тяжесть течения хронического гастрита, не ассоциированного с *Helicobacter pylori*. По результатам гистологического исследования биоптатов было выяснено, что вирус играет роль в этиопатогенезе НР-неассоциированного пангастрита не только у детей, но и взрослых.

Гистологические особенности гастробиоптатов были представлены повышенной гранулоцитарной (нейтрофилы, эозинофилы) и лимфоплазмацитарной (плазматические клетки) инфильтрацией, деструкцией желёз как для слизистой оболочки антрального отдела, так и для тела желудка. Причём лимфоплазмацитарная и нейтрофильная инфильтрация присутствовала преимущественно в биоптатах взрослых пациентов. Характерными признаками хронического воспалительного процесса при гистологическом обследовании были фовеолярная гиперплазия эпителия, а также атрофия (1,2 % и 12,2 % у детей в слизистой оболочке тела и антрального отде-

ла желудка соответственно; 89,4 % у взрослых в слизистой оболочке тела желудка) и замещение ткани по типу толстокишечной метаплазии для слизистой оболочки тела желудка (1,2 % у детей; 25 % у взрослых) [9]. Одним из отличительных компонентов ВЭБ-ассоциированного гастрита, является более выраженная гиперемия, локализованная преимущественно в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка. Выраженная гиперемия выявлялась как у детей, так и у взрослых и имела корреляцию с персистенцией ВЭБ в превазкулярном пространстве.

Интерес вызывает и гистологическая картина слизистой двенадцатиперстной кишки при персистенции ВЭБ. В работе Ю.И. Мельниковой отмечена роль вируса в увеличении числа лаброцитов в слизистой оболочке нисходящего отдела ДПК у детей школьного возраста, имеющих в анамнезе ВЭБ-ассоциированный гастродуоденит. Помимо увеличения тучных клеток ($7,1 \pm 0,1$ по сравнению с контрольной группой без антигена ВЭБ $3,3 \pm 0,2$ при $p < 0,001$) отмечается увеличение воспалительного клеточного инфильтрата с преобладанием нейтрофилов (80,8 % и 52,9 % случаев при $p < 0,05$) и лимфоцитов (92,3 % и 64,7 % случаев при $p < 0,05$) [15]. Примечательно, что в группах с микстинфекциями, а именно ассоциации ВЭБ и *Helicobacter pylori* или ВЭБ и *Lambliа intestinalis* значительно повышается количество лаброцитов на 100 клеток, по сравнению с группами, имеющими в анамнезе только лямблиоз или НР-инфекцию.

Тема «вирусного дополнения» к тяжести основного заболевания актуальна не только при этиологии болезней желудка и ДПК. Клиницисты сообщают об этиопатогенетическом влиянии вируса и на возникновение осложнений ЖКТ в виде полифакторных воспалительных заболеваний кишечника. В настоящее время активно изучается роль герпесвирусов, в частности ВЭБ не только в этиологии воспалительных заболеваний кишечника, но и как одно из ключевых звеньев в патогенезе хронического воспаления в толстом кишечнике у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, т.к. при индуцированной иммунодепрессии В-клетки памяти, заражённые ВЭБ, распространяются и могут вызывать широкий спектр нарушений (Г.В. Волюнец, 2020 г.). [12]

Сопутствующая ВЭБ-инфекция при воспалительных заболеваниях кишечника весьма осложняет течение процесса. Так в исследовании Сумати Шанкар-Уолтерса (Sumathi Sankaran-Walters) была выявлена корреляция между количеством ДНК ВЭБ, выявляемой количественно методом ПЦР *in real time* в лимфоцитах и моноцитах периферической крови, и пролиферацией В-лимфоцитов в слизистой оболочке толстой кишки. Исследование проводилось у пациентов, как имеющих эффект от иммуносупрессивной терапии, так и не реагирующих на неё. Иммуносупрессивная терапия, представленная при ВЗК

преимущественно моноклональными антителами, способствующими угнетению гуморального иммунитета, а именно замедлению связывания ФНО- α с рецепторами является причиной реактивации ВЭБ-инфекции и её осложнений. По результатам исследования [13] было выяснено, что чем больше обнаруживался ВЭБ в периферической крови, тем выраженной было хроническое воспаление, что выражалось увеличением числа В-клеток памяти, поражением крипт (криптиты и абсцессы крипт у пациентов с НЯК и криптиты у пациентов с болезнью Крона), выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией в слизистой оболочке и собственной пластинке толстой кишки у пациентов с обеими нозологиями. У пациентов с болезнью Крона наблюдалась гиперплазия лимфоидной ткани. Нужно отметить, что ВЭБ обнаруживался не только ДНК-диагностикой, но и ИГХ-методом в собственной пластинке, а именно в инфильтрате, у вновь поражённых В-клетках при реактивации вируса.

В исследовании Вей Ван и Синь Чен (Wei Wang, Xin Chen 2022), которое посвящено изучению распространённости ВЭБ и ЦМВ у взрослых пациентов с ВЗК на территории Китая даётся объяснение, что ВЭБ повреждает эпителий слизистой оболочки толстой кишки и В-клетки «мишени», усугубляя течение как болезни Крона, так и язвенного колита. По данным Вей Вана и Синь Чена у пациентов с ВЗК преимущественно обнаруживалась ДНК ВЭБ методом ПЦР в реальном времени (53,93 %, 87,00 %, 94,90 % частота обнаружения ДНК ВЭБ в выборках, формируемых по тяжести клинических проявлений ВЗК против 3,37 %, 27,00 %, 70,41 % ДНК ЦМВ) [14]. Роль цитомегаловируса при хроническом воспалении остаётся до конца не определённой.

Заключение

Таким образом, ВЭБ-инфекция представляет интерес в плане зависимости между степенью экспрессии вируса и тяжестью клинических симптомов при микстинфекциях и иммунодепрессиях. Инфицирование ВЭБ на цитохимическом уровне можно описать как сложное «манипулирование» цитокинами в виде т.н. «цитокинного дисбаланса». На клеточном уровне степень экспрессии вируса представляет собой вариативное цитопатическое действие к лимфоидной ткани, которое выражается в поражении и последующей пролиферации В-клеток и нарушением функций CD4+ и CD8+ лимфоцитов в связи с дисбалансом цитокинов, в частности IFN γ .

Одним из примеров дегенеративных изменений при ВЭБ-инфекции является осложнения основных заболеваний органов пищеварительной системы. К такой категории относятся пациенты с ВЭБ-ассоциированными заболеваниями ЖКТ или получающими иммуносупрессивную терапию, когда повышенная экспрессия ДНК ВЭБ в эпителиоцитах органов ЖКТ и В-клетках подслизистой

основы является индуктором хронического воспаления из-за снижения количества IFN γ .

В заключение, персистенция вируса Эпштейна-Барр и его реактивация при разных факторах представляет интерес для специалистов из смежных клинических и фундаментальных медицинских специальностей,

а картина «цитокинового дисбаланса» и зависимость течения от иммуносупрессивной терапии может «быть рассмотрена через призму» прогноза хронического воспаления и его морфологического компонента для ревматологических сообществ, или возможности прогнозирования малигнизации клеток в нетипичной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гистология по Жункейре. Учебное пособие. Атлас / Э.Л. Мешер; пер. с англ. под ред. В.Л. Быкова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 624 с.: ил. — DOI: 10.33029/9704-6981-1-BNT-2022-1-624.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. И85 Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 2 е изд., перераб. и доп. — 670 с.
3. Современные представления о поражении ротоглотки при инфекционном мононуклеозе / П.С. Адеишвили, О.В. Шамшева, Н.А. Гусева [и др.] // Детские инфекции. — №3. — 2012. — С. 42–45.
4. Барычева Л.Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Детские инфекции. — №2. — 2014. — С. 28–33.
5. Определение атипичных мононуклеаров в крови как диагностический тест на герпесвирусные инфекции у детей / А.Г. Боковой, И.В. Ковалев, М.Э. Таратина, [и др.] // Детские инфекции. — №2. — 2006. — С. 70–72.
6. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор) / Д.М. Собчак, Н.Е. Волский, Т.А. Свинцова [и др.] // Современ. технол. мед. — Т. №3. — 2014. С. 118–127.
7. Эпштейна-барр вирусная инфекция: особенности патогенеза и ассоциация с первичным иммунодефицитом / Г.Х. Викулов // Врач. — №12. — 2016. С. 76–81.
8. Калинина Н.М. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина, Т.В. Горейко // Инфекция и иммунитет. — №2. — 2011. С. 121–130.
9. Петровский А.Н. Значение иммуногистохимического определения Вируса эпштейна-барр при хроническом гастрите / А.Н. Петровский // Медицина: теория и практика. — 3(3 приложен). — 2019. — С. 119–123.
10. Лимфома Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией: Результат многоцентрового исследования / М.О. Попова, А.М. Чекалов, И.В. Цыганков [и др.] // Вопросы онкологии. — №6. — 2022. — С. 786–796.
11. Пузырева Л.В. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — №6. — 2016. — С. 108116.
12. Волынец Г.В. «Герпесвирусы и воспалительные заболевания кишечника» / Г.В. Волынец, А.И. Хавкин, А.В. Никитин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — №11. — 2020. — С. 126–139.
13. Epstein-Barr virus replication linked to B cell proliferation in inflamed areas of colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease / Sankaran-Walters S, Ransibrahmanakul K, Grishina I, Hung J, Martinez E, Prindiville T, Dandekar S. // Journal of Clinical Virology. — 2010.
14. Wang W, Chen X, Pan J, Zhang X, Zhang L. Epstein-Barr Virus and Human Cytomegalovirus Infection in Intestinal Mucosa of Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease. Front Microbiol. 2022 May 31;13:915453. doi: 10.3389/fmicb.2022.915453. PMID: 35711779; PMCID: PMC9195000.
15. Тучные клетки в гастродуоденальной слизистой оболочке у детей с ВЭБ-ассоциированным хроническим гастродуоденитом / И.Ю. Мельникова, В.А. Крулевский, М.М. Горюнова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — Т. 3, № 4. — 2011. — С. 64–68.
16. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г.Ф. Железникова, Л.И. Васякина, Н.Е. Монахова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 4. — С. 87–94.

© Лифенко Кирилл Олегович (lifenkokirill8@mail.ru); Отришко Марина Павловна (marithrith@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»