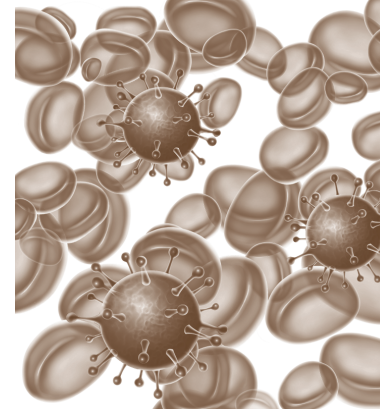


# Иммунопатогенетические варианты Эпштейна–Бarr-вирусной инфекции



Суздальцева Н.А.,  
Валишин Д.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

Статья посвящена актуальной проблеме диагностики инфекции, вызванной Эпштейна–Бarr вирусом (ЭБВ).

**Цель** исследования – выявление особенностей гуморального вирус-специфического иммунного ответа при различных вариантах течения Эпштейна–Бarr-вирусной инфекции.

**Материал и методы.** Проведено лабораторное обследование 99 взрослых пациентов с использованием иммуноблоттинга для полуколичественного определения специфических антител классов IgG и IgM к белкам ЭБВ.

**Результаты.** У 81,2% пациентов выявлены признаки реагирования иммунной системы на ЭБВ. Установлены особенности иммунного ответа на белки вируса ЭБВ при первичной и хронической инфекции. Определена информативность профиля антител к различным белкам вируса.

**Заключение.** Углубленное исследование иммунопатогенеза ЭБВ-инфекции, в частности оценка профиля вирус-специфических антител, позволяет определить стадию течения инфекции и обосновать необходимость проведения этиотропной терапии.

**Финансирование** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Валишин Д.А.; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование – Суздальцева Н.А.

**Для цитирования:** Суздальцева Н.А., Валишин Д.А. Иммунопатогенетические варианты Эпштейна–Бarr-вирусной инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 88–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-88-91>

Статья поступила в редакцию 16.03.2020. Принята в печать 09.11.2020.

## Ключевые слова:

Эпштейна–Бarr-вирусная инфекция, взрослые, хроническая инфекция, паттерны антител

## Immunopathogenetic options of Epstein-Barr virus infection

*Suzdaltseva N.A., Valishin D.A.* Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russian Federation

**The aim** of the study was to identify the features of the humoral virus – specific immune response in various variants of the course of Epstein-Barr virus infection.

**Material and methods.** Laboratory examination of 99 adult patients was performed using immunoblotting for semi-quantitative determination of specific IgG and IgM antibodies to EBV proteins.

**Results.** 81.2% of patients showed signs of immune system response to EBV. The features of the immune response to Epstein-Barr virus proteins in primary and chronic infection were established. The information content of antibody patterns to various virus proteins was determined.

**Conclusion.** An in-depth study of the immunopathogenesis of Epstein-Barr virus infection, in particular, the assessment of the profile of virus-specific antibodies, allows us to determine the stage of infection and justify the need for etiotropic therapy.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Keywords:

Epstein-Barr virus infection, adults, chronic infection, antibody patterns

**Contribution.** Research concept and design, text writing, editing – Valishin D.A.; material collection and processing, statistical processing, text writing, editing – Suzdaltseva N.A.

**For citation:** Suzdaltseva N.A., Valishin D.A. Immunopathogenetic options of Epstein-Barr virus infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (4): 88–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-88-91> (in Russian)

**Received** 16.03.2020. **Accepted for publication** 09.11.2020.

**Б**ольшой фундаментальный и практический интерес вызывает Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), которым инфицированы 95% людей [1, 2]. В России за последние 20 лет произошло удвоение показателей заболеваемости ЭБВ-инфекцией [3]. Распространение вируса среди населения поддерживается за счет вирусоносителей и людей, инфицированных ЭБВ, которые выделяют вирус в окружающую среду со слюной при реактивации инфекционного процесса. У 25% серопозитивных здоровых людей выявляют вирус в смывах из ротоглотки. Сохранению данной ситуации способствует воздействие неблагоприятных факторов на иммунную систему [1, 3, 4].

Пролиферация ЭБВ может происходить в клетках слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани во всех органах, приводя к развитию структурных изменений [5, 6]. Врачи разных специальностей мало информированы о хроническом течении вирусной инфекции. В практике терапевтов, педиатров, врачей-инфекционистов часто встречаются хронические респираторные заболевания, однако роль ЭБВ в их развитии в большинстве случаев не учитывается.

**Цель** исследования – выявление особенностей вирус-специфического иммунного ответа при различных вариантах течения ЭБВ-инфекции.

#### **Задачи исследования:**

- оценить распространенность инфекции, вызванной ЭБВ, среди взрослых пациентов амбулаторного профиля;
- изучить спектр профиля ЭБВ-специфических антител у обследованных пациентов;
- провести анализ профиля вирус-специфических антител в зависимости от варианта течения ЭБВ-инфекции.

## **Материал и методы**

В исследование методом случайной выборки были включены 99 пациентов в возрасте старше 18 лет, прошедших диагностику в 2015–2017 гг. в АО «ЛДЦ иммунологии и аллергологии» (Самара) на наличие антител к ЭБВ с последующей консультацией врачей амбулаторного профиля. Среди обследованных пациентов было 44% мужчин и 56% женщин. Медиана возраста составила 45 лет. Проведен анализ клинико-anamnestических данных, результатов обследования пациентов (в том числе имеющих в амбулаторных картах).

Для оценки противовирусного гуморального иммунного ответа использован иммуноблоттинг – высокоспецифичный и высокочувствительный метод полуколичественного определения антител к вирус-специфическим белкам (EUROLINE IgG и IgM, Германия). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью методов параметрической и непараметрической статистики

и соответствующего программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., 2004), SPSS 13.0 for Windows. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **Результаты**

Анализ результатов обследования пациентов на наличие антител к ЭБВ показал, что по данным иммуноблоттинга признаки контакта с ЭБВ обнаружены у 81,2% пациентов, в 6% случаев результаты были сомнительные. Среди серопозитивных пациентов в 80,5% случаев обнаружены антитела класса G к вирусному белку VCA gp125, в том числе у 64,6% – в высоком титре. В 82,8% случаев выявлены антитела к вирусному белку VCA p19. Антитела класса G к ядерному белку EBNA-1 отмечены у 72,5% пациентов. У 75% пациентов обнаружены антитела класса G к вирусному белку p22. Лишь у 35% пациентов обнаружены антитела класса G к вирусному белку EAD. Сходные результаты оценки серологического спектра антител к вирусным белкам приведены в работе других авторов [7, 8]. Характерные для типичной первичной инфекции и реактивации хронической инфекции антитела класса IgM выявлены только в 26 (32,5%) случаях, в том числе: к белку VCAp19 – у 12 (15%), белку EBNA-1 – у 4 (5%) пациентов, к белку p22 – у 1 (1,25%), к белку VCA125 – у 1 (1,25%), к белку EA-D – у 8 (10%).

Оценка профиля вирус-специфических IgG-антител (см. таблицу) показала, что более чем у половины (71,3%) обследованных в серологический спектр белков вируса входят IgG-антитела к VCA gp125 + VCA p19 + EBNA-1 + p22+, а это с высокой долей вероятности указывает на наличие у них хронической инфекции [2, 3].

У 18,8% пациентов детектированы антитела класса G ко всем антигенам, включая EA-D, что может свидетельствовать о реактивации хронической инфекции [8, 9]. Около 10% пациентов имели лабораторные признаки первичной инфекции. Другие варианты профиля антител к вирусным белкам ВЭБ встречались значительно реже (<6%).

На основании полученных результатов оценки профилей вирус-специфических антител классов IgG и IgM пациенты были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 8 (10%) пациентов с высокой вероятностью первичной инфекции; 2-ю группу – 50 (62,5%) пациентов, у которых наиболее вероятно хроническая неактивная или перенесенная инфекция; 3-ю группу – 22 (27,5%) пациента, у которых, вероятнее всего, наблюдалась реактивация хронической инфекции.

Сравнительный анализ данных анамнеза и клинических симптомов у обследованных пациентов не выявил статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) в группах с разными вариантами течения инфекции. Вместе с тем обращал на себя внимание факт обнаружения у большинства паци-

Частота встречаемости различных профилей антител класса IgG к антигенам Эпштейна–Барр вируса (ЭБВ), выявленных у пациентов обследованной группы

Варианты профиля IgG-антител к антигенам ЭБВ	Абс. число	%
Анти-VCA gp125 + VCA p19 + EBNA-1 + p22 + EA-D+	15	18,8
Анти-VCA gp125 + VCA p19 + EBNA-1 + p22+	42	52,5
Анти-VCA gp125 + VCA p19 + EBNA-1+	4	5,0
Анти-VCA gp125 + VCA p19 + p22+	6	7,45
Анти-VCA gp125 + VCA p19 + p22 + EA-D+	1	1,25
Анти-VCA gp125 + VCA p19+	2	2,5
Анти-VCA gp125 + EA-D+	2	2,5
Анти-VCA gp125+	1	1,25
Анти-VCA p19 + EBNA-1 + p22+	2	2,5
VCA p19 + p22+	1	1,25
VCA p19+	3	3,75
EA-D+	1	1,25

ентов как с хронической, так и с первичной инфекцией (в 80 и 100% случаев соответственно) признаков респираторной патологии, в частности жалоб на затруднение носового дыхания, выделения из носа, нарушение обоняния, кашель, одышку, приступы удушья, наличие хрипов в легких при аускультации, отек слизистой носа при ЛОР-осмотре. Более чем в половине случаев во всех группах отмечено увеличение лимфатических узлов (по данным пальпации и ультразвукового исследования), наличие хронического тонзиллита или указание на удаление миндалин, нарушения в психоэмоциональном статусе (раздражительность, усталость, депрессия), частое повышение температуры тела, клинические проявления иммунодефицитного состояния (рецидивирующие острые инфекционно-воспалительные процессы в анамнезе, наличие очагов хронической инфекции по данным обследования).

## Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о высокой (81,2%) частоте встречаемости ЭБВ-инфекции среди взрослых пациентов амбулаторного профиля, что согласуется с данными других исследователей [6, 9–12]. Установленный профиль вирус-специфических антител указывает на преобладание хронических форм инфекции. Врачи разных специальностей при постановке нозологического диагноза часто не уточняют

наличие сопутствующей персистирующей инфекции и не учитывают ее влияние на развитие патологических процессов в органах. Ведущим этиологическим фактором в развитии многих хронических заболеваний является ЭБВ. Способность ЭБВ инфицировать разные клетки организма, в том числе клетки иммунной системы, лежит в основе формирования хронической полиорганной иммунозависимой патологии и снижения качества жизни людей разного возраста [1, 3, 4, 6, 11]. При своевременном выявлении любой активной инфекции, в том числе вызванной ЭБВ, можно добиться подавления репликации вируса и предотвратить как прогрессирование вирус-ассоциированного поражения органов, так и индукцию вторичных патологических процессов.

## Выводы

1. Признаки гуморального иммунного ответа на белки ЭБВ наблюдаются у 81,2% пациентов амбулаторного профиля, проживающих в Самарской области.
2. У большинства обследованных пациентов выявлены 2 характерных для хронической ЭБВ-инфекции варианта профиля антител класса IgG к вирусным белкам: VCAgp125+VCAp19+EBNA-1+p22+ и VCA gp125+VCAp19+EBNA-1+p22+ EAD+.
3. При различных вариантах течения ЭБВ-инфекции ведущим является синдром поражения дыхательных путей.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Суздальцева Наталья Алексеевна (Natalia A. Suzdaltseva)\*** – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация  
E-mail: germi@mail.ru

**Валишин Дамир Асхатович (Damir A. Valishin)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация  
E-mail: damirval@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

\* Автор для корреспонденции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2006. 302 с. ISBN 978-5-299-00454-0.
2. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M. et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease // *Ann. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 33. P. 787–821. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
3. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) // *Вестник современной клинической медицины.* 2018. № 11 (3). С. 59–63.
4. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр-вирусной инфекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2013. № 3. С. 45–52.
5. Пиневиц А.В., Сироткин А.К., Гаврилова О.В., Потехин А.А. П32 Вирусология : учебник. Санкт-Петербург : Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2012. 432 с.
6. Chesnokova L.S., Hutt-Fletcher L.M. Epstein-Barr virus infection mechanisms // *Chin. J. Cancer.* 2014. Vol. 33, N 33. P. 545–548. DOI: <https://doi.org/10.5732/cjc.014.10168>
7. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр // *РМЖ.* 2019. Т. 27, № 10. С. 36–41.
8. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // *Инфекция и иммунитет.* 2011. № 1. С. 121–130.
9. Горейко Т.В., Дрыгина Л.Б. Использование метода иммуноблоттинга в диагностике хронической инфекции вируса Эпштейна-Барр // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2010. № 3. С. 58–61.
10. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика : методические рекомендации. Москва : Спецкнига, 2012. 128 с.
11. Fujiwara S., Kimura H., Imadome K. et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan // *Pediatr. Int.* 2014. Vol. 56, N 2. P. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12314>
12. Di Lernia V., Mansouri Y. Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood // *Int. J. Dermatol.* 2013. Vol. 50, N 10. P. 1177–1184. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05855.x>

## REFERENCES

1. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections: a guide for physicians. Saint Petersburg: Spetslit, 2006: 302 p. ISBN 978-5-299-00454-0. (in Russian)
2. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Ann Rev Immunol.* 2015; 33: 787–821. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
3. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus: clinical and pathogenetic aspects (literature review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Modern Clinical Medicine].* 2018; 11 (3): 59–63. (in Russian)
4. L'vov N.D., Dudukina E.A. Key issues of diagnostics of Epstein-Barr virus infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2013; (3): 45–52. (in Russian)
5. Pinevich A.V., Sirotkin A.K., Gavrilova O.V., Potekhin A.A. P32 Virology: textbook. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2012: 432 p. (in Russian)
6. Chesnokova L.S., Hutt-Fletcher L.M. Epstein-Barr virus infection mechanisms. *Chin J Cancer.* 2014; 33 (33): 54548. DOI: <https://doi.org/10.5732/cjc.014.10168>
7. Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical variants of Epstein-Barr virus infection. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2019; 27 (10): 36–41. (in Russian)
8. Goreyko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. Modern ideas about the immunopathogenesis of infection caused by the Epstein-Barr virus. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity].* 2011; (1): 121–30. (in Russian)
9. Goreyko T.V., Drygina L.B. Using the immunoblotting method in the diagnosis of chronic Epstein-Barr virus infection. *Mediko-sotsial'nye i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations].* 2010; (3): 58–61. (in Russian)
10. Karazhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N., et al. Modern aspects of herpesvirus infection. Epidemiology, clinic, diagnostics, treatment and prevention: methodological recommendations. Moscow: Spetskniga, 2012.: 128 p. (in Russian)
11. Fujiwara S., Kimura H., Imadome K., et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int.* 2014; 56 (2): 159–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12314>
12. Di Lernia V., Mansouri Y. Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood. *Int J Dermatol.* 2013; 50 (10): 1177–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05855.x>