
© Гилюк О.Г., Булат Л.М., Олійник В.С., Керанчук Л.В.

УДК: 616.9-053.2-07:578.825

Гилюк О.Г., Булат Л.М., Олійник В.С., Керанчук Л.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики дитячих хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

ІМУННО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті висвітлені питання захворюваності герпесвірусними інфекціями, патогенетичні механізми впливу збудника на органи та системи, особливості клінічного перебігу та розвиток можливих ускладнень. Відображені можливості сучасної лабораторної діагностики у верифікації нозологій, спричинених герпесвірусною інфекцією та наведений перелік досліджень.

Ключові слова: діти, герпесвірусна інфекція, клініко-патогенетичні зміни, ураження печінки, діагностика.

Європейське регіональне бюро ВООЗ відносить герпесвірусні інфекції до групи хвороб, які визначають майбутню інфекційну патологію. Масштаби захворювання в поєднанні з тією втратою - психологічною і фізіологічною - визначають важливе медичне і соціальне значення цих інфекцій. В 1999 році ВООЗ оголосила про пандемію герпесвірусних інфекцій у світі [11].

Медичні аспекти герпесвірусної інфекції пов'язані з розвитком характерного пантропізму до органів та тканин, довічною персистенцією в організмі людини і здатністю викликати різноманітні маніфестні форми захворювання, складністю діагностики і труднощів в лікуванні

через брак можливості повного позбавлення організму господаря від вірусу. Відомо, що до 5-річного віку близько 60% дітей вже інфіковано герпесвірусами, а до 15 років - приблизно 90% дітей і підлітків. Більшість людей є довічними вірусоносцями. Причому у 85-99% випадків первинна інфекція у них перебігає безсимптомно і тільки в 1-15% - у вигляді системної інфекції.

Мета - проаналізувати сучасні наукові дані щодо імуно-патогенетичних, діагностичних, клініко-морфологічних маркерів Епштейна-Барр герпесвірусної інфекції у дітей та розробити перспективу подальших досліджень Епштейна-Барр асоційованої нозології з урахуван-

ням сучасних клініко-лабораторних можливостей діагностики у дитячому віці.

Герпесвірусна інфекція - збірна назва для інфекцій, що викликаються вірусами герпесу. В даний час виділено та класифіковано понад 100 представників цієї родини. Патогенні для людини віруси поділяються на підсімейства. До підсімейства γ -герпесвірусів (рід лімфокриптовірусів) відносяться вірус Епштейна-Барр і вірус герпесу 8 типу, які характеризуються тропністю до лімфоїдних клітин (Т- і В-лімфоцитів), де вони можуть тривало персистувати і, в деяких випадках, викликати розвиток лімфоми, саркоми. Субтипів вірусу Епштейна-Барр, специфічних для спеціальної хвороби або місцевості, не існує. При порівнянні виявлені мінімальні відмінності серед штамів Епштейна-Барр вірусів, ізольованих з деяких географічних ареалів, і від різних хворих.

Епштейна-Барр вірус (ЕБВ) є ДНК-вмісним, здатен індукувати гостру, латентну та хронічну інфекції у людини. Йому притаманні персистенція (здатність безперервно або циклічно розмножуватись) і найменш виражена з-поміж усієї родини герпесвірусів латенція (довічне збереження вірусів в морфологічно і імунохімічно-видозміненої формі) в організмі інфікованої людини.

Вірус Епштейна-Барр відіграє ключову роль як в інфекційній, так і в неврологічній, імунологічній, ревматологічній, онкологічній, гематологічній та імунологічній патології. За останні роки значно зросла захворюваність на ЕБВ-інфекцію, що, скоріше за все, пов'язано не тільки з епідеміологічним підйомом, а й з покращанням методів діагностики.

Найближчий і віддалений прогноз для хворого з гострою інфекцією, викликану ЕБВ, залежить від наявності та ступеня прояву імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ЕБВ-асоційованих захворювань, а також від наявності ряду зовнішніх факторів (стреси, інфекції, оперативні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), що ушкоджують імунну систему.

Було виявлено, що ЕБВ має великий набір генів, який дає йому можливість певною мірою ухилятися від імунної системи людини. Зокрема, ЕБВ виробляє білки - аналоги ряду людських інтерлейкінів та їх рецепторів, що змінюють імунну відповідь. В період активного розмноження вірус продукує ІЛ-10-подібний білок, що пригнічує Т-клітинний імунітет, функцію цитотоксичних лімфоцитів, макрофагів, порушує всі етапи функціонування природних кілерів (тобто найважливіших систем противірусного захисту). Інший вірусний білок (ВІ3) також може пригнічувати Т-клітинний імунітет і блокувати активність клітин-кілерів (через пригнічення інтерлейкіну-12).

Втручання ЕБВ в процес апоптозу через вірус-індуковану модуляцію визначає його майбутню цитопатичність, інтенсивність та ефективність імунних реакцій.

Мають місце пошкодження практично усіх органів і систем людини завдяки здатності реплікуватися в усіх клітинах організму: епітеліальних, макрофагах, моноцитах, лейкоцитах тощо, провокується незавершеність фагоцитозу, що сприяє дисемінації збудника в організмі і тривалій його персистенції та розвиток вторинного інфекційного імунодефіциту. Вважають, що приблизно 10% випадків карцином шлунку, включаючи лімфоепітеліомні неоплазії та аденокарциноми, серед жителів Європи обумовлені саме Епштейна-Барр вірусом.

Імуносупресивна дія ЕБВ здійснюється через здатність порушувати вплив інтерферону- γ (IFN- γ) на клітини-мішені, зміцнюючи передачу сигналу та моделювання відповіді важливих захисних та протизапальних реакцій, які регулюють імунітет, зокрема, противірусний. Важливу роль у виникненні вірус-індукованої імуносупресії відіграє продукція вірусами речовин, які проявляють дію, аналогічну до інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Їхня роль полягає у здатності інгібувати продукцію про-тизапальних цитокінів, внаслідок якої відбувається диференціювання В-лімфоцитів та синтезі ІgG, ІgA, ІgM. Ступінь схожості з ІЛ-10 людини і речовин, які продукує вірус Епштейна-Барр (ЕВВІЛ-10), становить 83,0%.

Відомо, що важливу роль у формуванні хронічної ЕБВ-інфекції відіграє порушення регуляції імунної відповіді Т-хелперами 1 і 2 типів (Th1, Th2). Доведено, що Th1 секретують IFN- γ і відповідають за клітинний імунітет, а Th2 секретують ІЛ-4, який стимулює продукцію імуноглобулінів, перш за все ІgE. Реплікація вірусу призводить до лізису клітин і пошкодження лімфоретикулярного апарату (печінки, селезінки, В-лімфоцитів периферійних лімфовузлів) з подальшим виникненням віремії.

Оскільки тривалу персистенцію ЕБВ розглядають як стресовий фактор, що опосередковано веде до зниження активності клітин-кілерів в організмі та погіршення клітинно-опосередкованих реакцій, можливий розвиток блискавичних форм ЕБВ інфекції, зокрема фульмінантного гепатиту [7].

Віруснейтралізуючі антитіла, які зберігаються впродовж усього життя, навіть у високих титрах не запобігають виникненню рецидивів захворювання [5, 6].

Епштейна-Барр вірус містить наступні антигени: вірусний капсидний антиген, ядерний антиген, ранній антиген і мембранний антиген. Час появи і біологічна значущість вказаних антигенів неоднакові. Антиген вірусного капсиду є пізнім. Мембранний антиген представляє комплекс продуктів ранніх і пізніх генів. Ядерний антиген є раннім, так як під час літичної фази інфекції він передує синтезу вірусних частин. Виявлення антитіл до ядерного і раннього поверхневого антигенів при відсутності антитіл до пізніх антигенів свідчить про гостру інфекцію. Виявлення антитіл до капсидного антигена і пізнього мембранного при відсутності антитіл до ранніх антигенів служить маркером давнього інфікування - латентної інфекції [10].

Первинна ЕБВ-інфекція здебільшого розвивається в дитячому чи молодому віці [8]. Після зараження ЕБВ реплікація вірусу в організмі людини й формування імунної відповіді може перебігати безсимптомно чи проявлятися помірними катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів. У разі надходження великої кількості інфекції та ослаблення імунної системи у пацієнта може розвиватися клінічна картина інфекційного мононуклеозу.

Клінічні варіанти первинної ЕБВ-інфекції: безсимптомна форма; респіраторний синдром; інфекційний мононуклеоз (характеризується тріадою клінічних симптомів - лихоманкою, ангіною, гепатоспленомегалією; гематологічними змінами - лейкоцитозом із атиповими мононуклеарами).

Окрім того, ЕБВ може викликати хронічні маніфестні та стерті форми захворювання, що перебігають за типом хронічного мононуклеозу.

Хронічна форма ЕБВ-інфекції розвивається у 15-25% осіб після перенесеної гострої ЕБВ-інфекції і належить до найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії та інфектології, що пов'язано зі значним епідемічним поширенням захворювання, тривалим перебігом із періодичною реактивацією інфекційного процесу, можливістю розвитку ускладнень і несприятливих наслідків (онкозахворювання, аутоімунна патологія, синдром хронічної втоми та ін.), труднощами в діагностиці, браком уніфікованих схем лікування. Клінічна картина хронічної ЕБВ інфекції настільки поліморфна, що на її підставі встановити діагноз майже неможливо. Перебіг хронічної ЕБВ-інфекції - фазовий і тривалий. Необхідно враховувати, що поліморфна клінічна картина хронічної ЕБВ-інфекції найчастіше представлена симптомами загального характеру, у зв'язку з чим непідготовлений лікар первинної ланки направляє хворого не до інфекціоніста, а до вузьких спеціалістів. Внаслідок цього специфічні методи дослідження не використовуються, діагноз не встановлюється, адекватна терапія не призначається.

У практичному сенсі перспективи дослідження цього виду патології з'явилися тільки із впровадженням в клінічну практику методів діагностики за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу. Вірус може бути виявлений практично у будь-якому біоматеріалі, але найбільш часто - в слині і крові (у перші 12-18 місяців після інфікування). В подальшому в інфікованих епітеліальних клітинах та лімфоцитах латентна інфекція може активуватись, внаслідок чого вірус періодично можна виявити у слині (у 20-30% осіб з латентною ЕБВ-інфекцією) [8].

Посідаючи друге місце, після вірусів гепатиту, за властивістю пошкоджувати печінку, вірус Епштейна-Барр здатний спровокувати виникнення гострого гепатиту з фульмінантним перебігом, який може супроводжуватись навіть розривом селезінки і закінчитись летально.

Гістопатологічні зміни при Епштейна-Барр вірусному гепатиті вивчені недостатньо. При гострому Епштейна-Барр вірусному гепатиті морфологічні зміни в тканині печінки типові для гострих гепатитів іншої етіології і можуть супроводжуватись холангітом і ендотеліїтом. При цьому етіологія захворювання підтверджується не тільки виявленням капсидного антигену Епштейна-Барр вірусу IgM і IgG, ДНК EBV в сироватці крові, але і виявленням в гепатоцитах ДНК EBV за допомогою ПЛР і антигенів Епштейна-Барр вірусу (а саме, латентного мембранного протеїну) імуногістохімічними методами.

Патогенетичний механізм, який призводить до деструкції гепатоцитів і розвитку холестази при ЕБВ-інфекції, до кінця не в'яснений. Є припущення про те, що вірус Епштейна-Барр не володіє прямою цитопатичною дією, але руйнування цих клітин викликається токсичною дією вільних радикалів, які беруть участь в перекисному окисленні ліпідів. У пацієнтів з Епштейна-Барр вірусною інфекцією виявляються аутоантитіла до ферменту супероксид-дисмутази, які нейтралізують його антиоксидантну дію. В результаті цього вільні радикали акумулюються в гепатоцитах і викликають їх ураження [1].

Окрім того, описаний механізм антитілозалежного клітинного цитолізу клітин, уражених Епштейна-Барр вірусом, що розвивається під впливом Т-супресорів і природних кілерів.

При жовтяничних формах гострого Епштейна-Барр вірусного гепатиту ДНК EBV виявляється переважно в CD3-, CD4- і CD8-лімфоцитах, тоді як при інфекційному мононуклеозі у пацієнтів без жовтяниці в основному інфіковані В-лімфоцити периферичної крові, що вказує на можливу участь Т-лімфоцитів в розвитку важких форм гострого Епштейна-Барр вірусного гепатиту. Однак, є вказівки і на те, що при важких жовтяничних формах Епштейна-Барр вірусного гепатиту інфіковані Епштейна-Барр вірусом саме Т-клітини інфільтрату, а не гепатоцити.

У печінці по ходу портальних трактів, рідше - всередині дольок, має місце лімфоїдно-клітинна інфільтрація, гіперплазія ретикулоендотеліальної стромы, але без порушення долькової будови печінки. У випадках, які супроводжуються жовтяницею, відмічається утворення жовчних тромбів, відкладання жовчного пігменту в гепатоцитах центральних зон дольок, явища набряку, дистрофія гепатоцитів і розсіяний некроз груп гепатоцитів.

Варіантом Епштейна-Барр вірусної інфекції є гострий холестатичний гепатит з гострим холециститом у дітей шкільного віку і дорослих. Морфологічні зміни включають некрози паренхіми печінки і лімфоцитарну інфільтрацію.

Морфологічні зміни при хронічному Епштейна-Барр вірусному гепатиті також принципово не відрізняються від таких при вірусних гепатитах іншої етіології. При цьому, у імунокомпетентних пацієнтів діагностується більш низький ступінь гістологічної активності в порівнянні з імунокомпрометованими людьми. Хроніч-

ний Епштейна-Барр вірусний гепатит у дітей характеризується мононуклеарною інфільтрацією і помірним розростанням сполучної тканини в печінці. В ряді випадків клітинний склад інфільтрату при Епштейна-Барр вірусному гепатиті представлений переважно CD3- і CD8-лімфоцитами.

При Епштейна-Барр вірусній інфекції в гепатоцитах виявляється ДНК EBV за допомогою ПЛР і антигени Епштейна-Барр вірусу - імуногістохімічним методом, в тому числі протеїн капсули gp220. У цих хворих розвивається Епштейна-Барр вірусний гепатит, який супроводжується лімфогістіоцитарною та імунобластною інфільтрацією. При цьому найбільша гістопатологічна активність процесу в печінці виявляється в біоптатах з максимальними концентраціями ДНК EBV, що додатково підтверджує етіологічну роль Епштейна-Барр вірусу в розвитку гепатиту.

Типи ураження печінки: лабораторні прояви ураження печінки можуть бути поділені на 2 типи: холестатичне або обструктивне ураження жовчних протоків і гепатоцелюлярне ураження чи ураження клітин печінки.

Часто має місце поєднання типів ушкодження у пацієнта з захворюванням печінки.

Холестаза характеризується накопиченням сполук, які не можуть бути ескретованими по причині оклюзії або обструкції біліарного дерева. Звідси, сироваткові концентрації субстанцій (жовчні пігменти, ензими, жовчні солі), які в нормі знаходяться в жовчі, зазвичай збільшуються при холестатичних станах. Лужна фосфатаза, гамма-глутаміл-транспептидаза і кон'югований білірубін, які для своєї елімінації вимагають чистого біліарного дерева, зазвичай підвищені.

Навпаки, некроз гепатоцитів після вірусного або токсичного інсульту печінки (наприклад, передозування ацетаминофену або вірусний гепатит) зазвичай викликає в першу чергу підвищення ензимів, які містяться всередині гепатоциту, таких як амінотрансферази. При гепатоклітинному захворюванні сироваткові рівні лужної фосфатази, гамма-глутаміл-транспептидази все ж не підвищуються до тієї ж міри, що амінотрансферази. Дана відмінність між двома основними типами уражен-

ня печінки не завжди є чіткою. Наприклад, холестаза незмінно веде до певної міри гепатоцелюлярної дисфункції через отруйне скупчення жовчі всередині гепатоцитів і біліарного дерева. При гепатоцелюлярному захворюванні знижений жовчний кровотік (сладж), який виникає в результаті некрозу гепатоцитів, також викликає слабке підвищення сироваткових маркерів обструкції (лужної фосфатази, гамма-глутаміл-транспептидази).

Два основні типи захворювання печінки можуть бути віддиференційовані на ранніх термінах захворювання, і найбільш часто (що лежить в основі типу захворювання печінки) діагностується шляхом інтерпретації сукупності клінічних та лабораторних критеріїв, включаючи біопсію печінки. Це особливо відноситься до новонароджених і немовлят, у яких відзначається максимальне співпадіння між типами ураження печінки. Найбільш важливо розпізнати наявність холестазу у пацієнтів в даній віковій групі, навіть у недоношених дітей, у яких наявність жовтяниці після 14 днів життя вимагає оцінки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, на сучасному етапі розвитку медичної науки герпесвірусні інфекції залишаються важливою проблемою педіатричної практики. Оскільки має місце асоціація безпосередньої цитопатичної дії вірусу Епштейна-Барр з персистенцією, незавершеного фагоцитозу з неповноцінною імунною відповіддю та вторинним імунодефіцитним станом, має місце поліморфність клінічної картини та труднощі верифікації захворювань, спричинених Епштейна-Барр герпесвірусом. Незважаючи на поліморфізм клінічної картини герпесвірусної інфекції педіатрам та іншим медичним працівникам необхідно проводити додаткові дослідження, щодо діагностування ступенів порушення імунної відповіді.

Перспективою подальших розробок є поглиблене вивчення клінічного перебігу Епштейна-Барр герпесвірусної інфекції у дітей різних вікових категорій і пошуком кореляційних зв'язків між клінічними, лабораторними даними та віддаленими наслідками перенесеного ЕБВ інфікування.

Список літератури

1. Абдуллаева Н. Ф. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей / Н.Ф. Абдуллаева // Вопросы современной медицинской науки: материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием. - Самарканд, 2015. - С. 145.
2. Арова А. А. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей / А.А. Арова, Л.В. Крамарь, О.А. Карпухина // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 21-24.
3. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей: диагностика, клиника, лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей. Герпесвирусные гепатиты у детей / А.Г. Боковой // Педиатрия. - 2012. - № 91 (3). - С. 136-142.
4. Важнейшие инфекционные заболевания, представляющие наибольшую угрозу для беременных и новорожденных. Клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации / [Аршинов П.С., Каримов И.З., Панчук В.В. и др.]. - Симферополь, 2011.- 112 с.
5. Васнева Ж. П. Особенности общего и герпес-специфического иммунитета у детей с ВИДС / Ж.П. Васнева, Л.В. Беляева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 4.- С. 32-35.
6. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. - 2-е изд., перераб. и доп; под ред. В. А. Исакова.- СПб.: СпецЛит, 2013.- 670 с.: ил.
7. Крамарев С. О. Клінічні прояви Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Сучасні інфекції. - 2008. - № 4.- С. 63-70.
8. Осипова Л. С. Инфекция, вызванная

- вирусом Эпштейна-Барр // Клінічна імунологія. Інфектологія / Л.С. Осипова. - 2011. - № 9-10. - С. 28-35.
9. Bennett N. J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection / N.J. Bennett. - 2012. - Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. - 08.05.2013.
10. Prevalence of serum antibodies to TORCH among women before pregnancy or in the early period of pregnancy in Beijing / I. Zhiyan, Y. Cuiling, I. Ping [et al.] // Clinica Chimica Acta. - 2009. - Vol. 403. - № 1-2. - P. 212.
11. Ulug M. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection / M. Ulug // J. Infect. Dev. Ctries. - 2010. - Vol. 28. - № 4 (10). - P. 668-673.

Гилюк А.Г., Булат Л.М., Олійник В.С., Керанчук Л.В.

ИММУНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье освещены вопросы заболеваемости герпесвирусными инфекциями, патогенетические звенья развития пораженных органов и систем, особенности клинического течения герпесвирусных инфекций и развитие возможных осложнений. Изложены основные методы современной лабораторной диагностики и приведен перечень обследований герпесвирусных инфекций.

Ключевые слова: дети, герпесвирусные инфекции, клиничко-патогенетические изменения, поражение печени, диагностика.

Gyluk A.G., Bulat L.M., Oleynik V.S., Keranchuk L.V.

IMMUNOPATHOGENETIC CHANGES AND CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN

Summary. The article highlights the issue morbidity of herpes infections, pathogenetic links lesions of organs and systems, clinical course of herpesvirus infections and the development of possible complications. The above basic methods of modern laboratory diagnostics and lists the surveys for herpesvirus infections.

Key words: children, herpes infection, clinical and pathogenetic changes, liver damage, diagnostics.

Рецензент - д.мед.н., проф. Коржинський Ю.С.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2016р.

Гилюк (Трифяк) Олександра Геннадіївна - аспірант кафедри пропедевтики дитячих захворювань Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; +38(096)5332324; d.tryfiak@gmail.com

Булат Леонід Мойсейович - д.мед.н., проф., зав. кафедрою пропедевтики дитячих захворювань Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, +38(067)7472454; bulatlm@mail.ru

Олійник Вікторія Сергіївна - к.мед.н., асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; +38(096)3137528; oleynikovi@mail.ru

Керанчук Лілія Володимирівна - зав. відділенням патології новонароджених МЛ "Центр матері та дитини"; +38(063)3186830; okolodko-lilija@rambler.ru
