

УДК 616-002.2; 616-092.19; 57.083.32

DOI: 10.14427/jipai.2018.4.50

Инфицирование вирусами Эпштейна-Барр и цитомегалии как фактор риска прогрессирования аллергического заболевания в группе часто болеющих детей

И.М. Воронцова

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль, Российская Федерация

Epstein-Barr and cytomegalovirus infection as a risk factor for allergy in children with high frequency of respiratory diseases

I.M. Vorontsova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Аннотация

Цель исследования: выявить инфицированность герпес-вирусами и наличие аллергических заболеваний у ЧБД.

Материалы и методы. В группу обследованных вошли 48 детей с частыми ОРИ, которым проведено физикальное обследование, лабораторное и аллерготестирование. Лабораторное обследование: клинический анализ крови, общий IgE, антитела к вирусам Эпштейна-Барр (ЭБВ) и цитомегалии (ЦМВ), гельминтам. Аллерготестирование выполнено при помощи прик-тестов с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными аллергенами.

Результаты. Частота ОРИ у пациентов колебалась от 5 до 12 раз в год ($7,82 \pm 2,32$). У половины обследованных диагностирован хронический аденоидит. Инфицированность вирусами группы герпес выявлена у 54,17% детей: в 20,83% - ЭБВ, в 14,58% - ЦМВ; в 14,58% - микст-инфицирование ЭБВ и ЦМВ. Общий IgE превышал норму, в среднем, в 3 раза. Аллергический ринит, риноконъюнктивит или бронхиальная астма выявлены у четверти обследованных. Преимущественный спектр сенсибилизации составили пыльца деревьев - 66,67%, пыльца сорных - 41,67%, аллергены клещей домашней пыли - 58,33% случаев. Полисенсибилизация наблюдалась более чем у половины обследованных. Все пациенты с аллергопатологией оказались инфицированными одним или несколькими герпес-вирусами.

Выводы. Персистенция герпес-вирусов у ЧБД с аллергопатологией может способствовать расширению спектра сенсибилизации и утяжелению течения аллергических заболеваний.

Ключевые слова

Часто болеющие дети, аллергопатология, сенсибилизация, хронический аденоидит.

Summary

The aim of the study was to determine allergic and herpesvirus-infected patients among children with a high frequency of respiratory infections – “frequently ill children”.

Materials and methods. To 48 children aged 1,5-11 a routine medical examination, laboratory study and allergic tests were done. Laboratory studied a complete blood count, level of IgE, antibodies to Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV) and helminths. Prick-tests were done using panel of house dust mite, pollen (trees, grass and weeds) cat epithelium and dog fur allergens.

Results. Respiratory infections occurred 5-12 times per year ($7,82 \pm 2,32$). Half of the children had adenoiditis. Laboratory study showed herpesvirus infection in 54,17% of children. IgG to nuclear or viral-capsid EBV antigen were detected in 20,83%, CMV IgM and IgG - in 14,58%, mixed EBV and CMV infection – in 14,58% of cases. IgE level was 3 times elevated. Allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis and/or asthma were diagnosed to 25% of patients, sensitized to tree pollen in 66,67%, grass pollen in 41,67% and house dust mite in 58,33% of cases. More than a half of patients were polysensitized. All patients with allergy had one or more herpesvirus infection. *Conclusions.* Herpes-virus infections in frequently ill children with allergy may facilitate the sensitization spectrum widening, progression and worsening of allergic diseases.

Keywords

Frequently ill children, allergy, allergic sensitization, adenoiditis.

Введение

Частые ОРИ у детей (до 6-10 в год) нередко расцениваются специалистами как естественная приспособительная реакция, не требующая наблюдения обследования и лечения. Большинство таких детей попадает в группу часто болеющих. У части пациентов вне периода ОРИ сохраняется сухой кашель, причинами которого могут быть как респираторные вирусные инфекции, так и аллергические заболевания. По мнению специалистов, аллергические болезни являются predisposing фактором для развития у детей частых респираторных инфекций с более тяжелым и затяжным течением. Данные литературы указывают на то, что ЧБД имеют высокий или очень высокий уровень сенсибилизации к пыльцевым (71%) и бытовым (43%) аллергенам [1].

Связь между перенесенной в раннем детском возрасте ОРИ, вызванной респираторно-синцитиальным, рино- или аденовирусом, и риском развития аллергических заболеваний, прежде всего, бронхиальной астмы, неоднократно обнаруживалась в исследованиях [2, 3]. Ряд работ убедительно показывает роль вирусов как триггеров запуска аллергического воспаления [4, 5, 6]. Рост числа пациентов с аллергическими заболеваниями и тенденция к утяжелению течения таких заболеваний заставляют искать пусковые механизмы, воздействуя на которые можно было бы остановить или затормозить развитие этой социально значимой патологии.

Цель данного исследования - выявить инфицированность герпес-вирусами и наличие аллергических заболеваний у ЧБД.

Материалы и методы

В группу обследованных вошли 48 детей 1,5 - 11 лет с частыми ОРИ. Им проведено физикальное, лабораторное обследование, аллерготестирование и консультация ЛОР-врача. В перечень лабораторного обследования вошли: клинический анализ крови, определение общего IgE, антител к ЭБВ (IgG к раннему, ядерному антигенам, IgM и IgG к капсидному антигену), к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, опоясывающего герпеса, ЦМВ (IgM и IgG) и гельминтам (аскариде, лямблиям, описторхису, трихинелле). При необходимости исследовался кал на простейших и яйца гельминтов. Аллерготестирование выполнено на амбулаторном приеме (МЦФормед, г. Ярославль) при помощи прик-тестов согласно рекомендациям [7]. В панель включили 4 группы аллергенов: бытовые (клещи домашней пыли), пыльцевые (берёза, смесь пыльцы дере-

вьев, луговых и сорных трав), эпидермальные (эпителий кошки, шерсть собаки) аллергены производства «Микроген», Россия и Биомед им. И.И. Мечникова, Россия. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение

Ведущими жалобами при обращении были частые ОРИ и сухой надсадный кашель. Частота ОРИ у пациентов колебалась от 5 до 12 раз в год, составив, в среднем, $7,82 \pm 2,32$. Результаты обследования больных (таб.1) указали на затруднение носового дыхания у 77,08% обследованных детей, что могло быть вызвано отеком слизистой носа или гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки. Осмотр пациентов ЛОР-врачом выявил у половины обследованных хронический аденоидит с постназальным затеком (задней ринореей), что могло провоцировать кашель путем рефлекторного раздражения рецепторов. При лабораторном исследовании инфицированность вирусами группы герпес обнаружилась более, чем у половины детей (54,17%). В частности, микст-инфицирование ЦМВ и ЭБВ имело место у 14,6% обследованных. Антитела класса IgG к ядерному и капсидному антигенам ВЭБ были обнаружены у 20,83% выборки. Вирусы простого и опоясывающего герпеса у ЦМВ- или ВЭБ-инфицированных детей обнаруживались в 4,16% случаев.

Содержание общего IgE было повышено в 1,35 - 6,38 раз (в среднем $3,1 \pm 1,44$ раз). Четверти обследованных детей выставлен диагноз аллергического заболевания: аллергический ринит, риноконъюнктивит, бронхиальная астма. В этой группе самой частой оказалась сенсибилизация к пыльцевым (пыльца деревьев - 66,67%, пыльца сорных - 41,67%) и бытовым (клещи домашней пыли) - 58,33% аллергенам; полисенсибилизация наблюдалась более, чем у половины (54,17%). Все пациенты с аллергопатологией оказались инфицированными одним или несколькими вирусами герпес-группы.

В современной отечественной педиатрии существует понятие «часто и длительно болеющие дети» - пациенты, перенесшие, в зависимости от возраста, 4 - 6 и более ОРИ в год [8]. Специалисты считают, что ОРИ чаще 6-8 раз в год пробивают брешь в иммунной защите, создавая условия для персистенции инфекции и развития хронического воспаления [9]. В 40% случаев к 7-8 годам у ЧБД формируется хроническая патология [10].

Таблица 1. Основные результаты диагностического поиска

Исследуемые параметры	Частота встречаемости, %	Число пациентов
Затруднение носового дыхания	77,08	37
Задняя ринорея	45,83	22
Хронический аденоидит 2-3 степени	52,08	25
Гипертрофия небных миндалин	85,42	41
Шейный лимфаденит	87,5	42
Инфицирование ЭБВ, ЦМВ, ВПГ	54,17	26
Наличие атопического заболевания	25	12
Пациенты с атопией, инфицированные ЭБВ и/или ЦМВ	100	12
Повышение уровня IgE	41,67	20
Паразитарная инвазия	10,42	5
Железодефицитная анемия	14,58	7

Важное место в структуре заболеваний пациентов из группы ЧБД занимают инфекции группы герпес, в частности, вызванные ЭБВ и ЦМВ. Инфицирование этими вирусами в постнатальном периоде происходит, в основном, воздушно-капельным путем. У 80-90% детей инфицирование ЦМВ протекает бессимптомно, но у части пациентов манифестирует как ОРИ с эпизодами бронхообструкции или коклюшеподобным кашлем [11]. ЭБВ-инфицирование может манифестировать развернутой картиной инфекционного мононуклеоза, но в возрасте 1-3 лет чаще проявляется как ОРИ, либо остается бессимптомным. ЭБВ заражает клетки эпителия верхних дыхательных путей, где активно реплицируется, и В-лимфоциты, в которых реплицируется слабо и преимущественно находится в латентном состоянии [11]. В период клинического благополучия и отсутствия признаков ОРИ у 60% детей и более сохраняется персистенция и/или репликация данных вирусов в иммунокомпетентных клетках и эпителии носоглотки. [12]. Исследования показали, что у детей даже с минимальным уровнем IgG к капсидному антигену ЭБВ (VCA) уровень геномного материала ЭБВ в мононуклеарах периферической крови оказывается высоким, достигая 2 миллионов копий ДНК в одной клетке [13].

В процессе эволюции вирусы выработали многочисленные механизмы ускользания от иммунного надзора организма с целью выживания. Основной механизм уничтожения инфицированных клеток осуществляется при помощи цитотоксических (CD8+) Т-лимфоцитов, распознающих вирусный антиген, презентируемый молекулами главного комплекса гистосовме-

стимости (ГКГ) I класса на поверхности таких клеток. Главной стратегией вирусов является недопущение презентации вирусных антигенов зараженной клеткой, что достигается, например, нарушением синтеза такой клеткой молекул ГКГ I и II класса в продуктивную фазу ЭБВ инфекции. В результате, на поверхности клетки уменьшается экспрессия комплексов ГКГ, снижая вероятность распознавания Т-лимфоцитами вирус-инфицированной клетки. Ускользанию от иммунного ответа способствуют белки иммуоэвазины. Так, белок BGLF5, относящийся к ранним продуктам литического цикла ЭБВ инфекции, появляется через 6 часов после реактивации ЭБВ и вызывает блокировку синтеза собственных белков хозяина путем деградации мРНК [14]. Белок BNLF2a, присоединяясь к транспортерам, ассоциированным с процессингом антигенов (TAP), блокирует процесс транслокации фрагментов вирусных пептидов из цитоплазмы клетки внутрь эндоплазматического ретикулула, что нарушает процесс сборки комплексов «ГКГ I класса – пептид» и их дальнейшую экспрессию на поверхности клетки, чем лишает Т-цитотоксические лимфоциты возможности распознать и уничтожить зараженную клетку. [15]. Вырабатываемый при ЭБВ инфекции вирусный белок gp42 связывается с ГКГ II класса, препятствуя его взаимодействию с Т-клеточным рецептором (TCR), и ингибирует таким образом антиген-специфическую активацию Т-хелперов [16]. Данный эффект является дозозависимым, т.е. чем выше концентрация gp42, тем меньше Т-хелперов способны к активации и выполнению своих функций. Ускользание от Т-хелперного ответа особенно благоприятствует персистенции ЭБВ в лимфоцитах В.

ЭБВ-инфицированные В-лимфоциты теряют способность к выработке интерферонов 1-го типа [17]. Интерфероны формируют первую линию защиты против вирусной инфекции, ограничивая репликацию и распространение вирусов. Интерфероны 1-го типа (ИФН-альфа и ИФН-бета) блокируют репликацию вирусов путем ингибирования белкового синтеза клеткой. ЭБВ нарушает этот процесс: кодируемый ЭБВ фактор miR-BART16 подавляет гены, в норме активирующиеся под действием ИФН-альфа. В результате ингибируется антипролиферативное действие ИФН-альфа на латентно инфицированные клетки, что способствует увеличению в них репликации вирусов. [18].

Персистенция ЦМВ в организме сопровождается выработкой связанного с латенцией цитомегаловирусного интерлейкина-10 (LAcmvIL-10), что облегчает персистенцию вируса путем изменения микроокружения зараженных клеток и способствует их ускользанию от иммунного ответа [19]. ЦМВ-инфицирование мононуклеаров периферической крови приводит к их дифференцировке в воспалительные макрофаги, вырабатывающие провоспалительные цитокины. Более того, при попытке стимулировать латентно инфицированные клетки интерферонами 1 и 2 типов, происходит блокада передачи сигнала на уровне фосфорилирования транскрипционного фактора STAT-1 [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что ЦМВ изменяет механизмы врожденного иммунного ответа, что создает условия для персистенции инфекции и облегчает ее реактивацию из латентного состояния.

Повторные ОРИ, повышенная антигенная нагрузка, получаемая ребенком при посещении детских дошкольных учреждений, персистенция и лимфотропность ЭБВ и ЦМВ приводят к гипертрофии лимфоидной ткани глоточного кольца. Вегетирующая на поверхности миндалин разнообразная микрофлора формирует бактериальные биопленки, что способствует переходу острого воспаления в хроническое. Гипертрофия небных и глоточной миндалин 2–3 степени сопровождается воспалительными изменениями в них и увеличением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей [21]. Частые ОРИ и осложнения в виде аденоидитов и тонзиллофарингитов с гиперплазией лимфоидных фолликулов и межфолликулярной ткани приводят к супрессии различных звеньев иммунитета: у пациентов регистрируется снижение числа лимфоцитов, показателей фагоцитоза, уровней IgG и IgA, недостаток секреторного IgA в носовом

и орофарингеальном секрете. [22]. У пациентов с гипертрофией лимфоидной ткани глоточного кольца в ткани миндалин присутствуют тучные клетки, плазматиты и эозинофилы в большом количестве, что указывает на роль аллергического компонента в воспалении [23].

Респираторные вирусные инфекции и сопутствующее воспаление могут инициировать развитие аллергических заболеваний. Процессу сенсибилизации способствует увеличение проницаемости слизистой дыхательных путей для аллергенов и привлечение дендритных клеток в респираторный эпителий во время острой инфекции. В процессе активно участвуют эозинофилы, являющиеся эффекторными клетками аллергического воспаления дыхательных путей, интерлейкин-5 - основной цитокин эозинофильного воспаления и регулирующие этот процесс Т-лимфоциты. Показано, что вирусы, вызывающие ОРИ, способны препятствовать формированию толерантности к аэроаллергенам и создавать условия для сенсибилизации организма с развитием воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. [24].

Обнаруженная в нашем исследовании 100% инфицированность ЭБВ и/или ЦМВ пациентов с аллергопатологией из группы ЧБД заставляет думать о необходимости проведения противовирусной и противовоспалительной терапии таким пациентам. Наши результаты показали наличие полисенсибилизации более, чем у половины пациентов с аллергопатологией. Возраст обследованного контингента от 1,5 до 10 лет предполагает возможность прогрессирования и утяжеления течения аллергических заболеваний с дальнейшим расширением спектра сенсибилизации. С другой стороны, аллергическое воспаление может служить предрасполагающим фактором для развития вирус-индуцированных заболеваний дыхательных путей. Нарушение первой линии противовирусной защиты – выработки интерферонов 1-го типа вирусами герпес-группы и подавление сразу нескольких звеньев специфической иммунной защиты создают условия для частых ОРИ, а присоединение бактериальной инфекции и образование бактериальных пленок приводит к формированию хронического воспаления носоглотки и разрастанию лимфоидной ткани кольца Пирогова. Формируется порочный круг, каждый элемент которого усугубляет общую картину заболевания, поэтому к детям с частыми ОРИ должно быть обращено повышенное внимание специалистов. Наблюдение пациентов из группы ЧБД должно проводиться с учетом возможности

формирования у них хронического воспаления ЛОР-органов с разрастанием лимфоидной ткани, нарушением механизмов иммунного ответа, сенсibilизации организма и развития аллергических заболеваний.

Заключение

Более половины ЧБД оказались инфицированы вирусами герпес-группы. Сочетание инфицирования вирусами и аллергопатологии, выявленное у 25% обследованных, благоприятствует переходу острого воспаления ЛОР-органов в хроническое и способствует расширению спектра сенсibilизации. Наличие полисенсibilизации более, чем у половины пациентов с аллергопатологией в возрастной группе 1,5 - 11 лет является фактором риска для

частых респираторных вирусных инфекций и развития гиперреактивности дыхательных путей. Необходимость проведения пациентам из группы ЧБД противовирусной и противовоспалительной терапии основывается на знании жизненного цикла вирусов, их действия на иммунную систему и опасности прогрессирования аллергических заболеваний. Дети из группы ЧБД нуждаются в обследовании, выяснении ведущей причины заболевания, лечении и последующем наблюдении.

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и соавт. Часто болеющие дети: иммунодиагностика и реабилитация. Педиатрия 2011; 2 (2): 14-21.
2. James K.M., Peebles R.S., Hartert T.V. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130 (2): 343-351.
3. Woo K.K. Human rhinoviruses and asthma in children. Korean Journal of Pediatrics 2010; 53(2): 129-135. doi: 10.3345/kjp.2010.53.2.129.
4. Kumar A., Grayson M.H. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 103(3): 181-6. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60178-0.
5. Smith-Norowitz T.A., Mandal M., Joks R. et al. IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. Hum Immunol. 2015; 76(7): 519-524. doi: 10.1016/j.humimm.2015.06.002.
6. Martorano L.M., Grayson M.H. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. Eur J Immunol. 2018; 48(3): 407-414. doi: 10.1002/eji.201747052.
7. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 656 с.
8. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986, 184 с.
9. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М., Медлит., 2009, 448 с.
10. Самсыгина Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005; 84(5): 85-91.
11. Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. и соавт. Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорригирующей и противовирусной терапии при персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующим крупом и обструктивным бронхитом. Детские инфекции 2005; Т. 4, №4: 10-14.
12. Нестерова И.В. Интерфероно- и иммунотерапия в лечении иммунокомпрометированных пациентов с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями. Аллергология и иммунология 2012; 13(2): 170-172.
13. Jayasooriya S., de Silva T.I., Njie-jobe J., et al. Early virological and immunological events in asymptomatic Epstein-Barr virus infection in african children. Rochford R, ed. PLoS Pathogens. 2015; 11(3):e1004746. doi:10.1371/journal.ppat.1004746.
14. Rowe M., Glaunsinger B., van Leeuwen D. et al. Host shutoff during productive Epstein-Barr virus infection is mediated by BGLF5 and may contribute to immune evasion. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104(9): 3366-3371.
15. Verweij M.C., Horst D., Griffin B.D. et al. Viral inhibition of the transporter associated with antigen processing (TAP): a striking example of functional convergent evolution. PLoS Pathog. 2015; 11(4):e1004743. doi: 10.1371/journal.ppat.1004743.
16. Rensing M.E., van Leeuwen D., Verreck F.A. et al. Interference with T cell receptor-HLA-DR interactions by Epstein-Barr virus gp42 results in reduced T helper cell recognition. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100(20):11583-88. doi: 10.1073/pnas.2034960100.
17. Gram A.M., Sun C., Landman S.L. et al. Human B cells fail to secrete type I interferons upon cytoplasmic DNA exposure. Mol Immunol. 2017; 91: 225-237. doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.025.
18. Hooykaas M.J., van Gent M., Soppe J.A. EBV microRNA BART16 suppresses type I IFN signaling. J Immunol. 2017; 198(10): 4062-4073. doi: 10.4049/jimmunol.1501605.
19. Poole E., Avdic S., Hodgkinson S., et al. Latency-associated viral interleukin-10 (IL-10) encoded by human cytomegalovirus modulates cellular IL-10 and CCL8 Secretion during latent infection through changes in the cellular microRNA hsa-miR-92a. J Virol. 2014; 88(24): 13947-55. doi: 10.1128/JVI.02424-14.
20. Noriega V.M., Haye K.K., Kraus T.A. et al. Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro. J Virol. 2014; 88(16):9392-405. doi: 10.1128/JVI.00934-14.

21. Быков И.М., Песчаный В.Г., Есауленко Е.Е. и др. Гипертрофия небных миндалин: особенности иммунологии и терапии. Современные проблемы науки и образования 2015; №3: 50.

22. Новиков Д.К. (ред.). Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. М.: "МИА", 2006, 498 с.

23. Цветков Э.А. Аденоtonsзиллиты и их осложнения у детей. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в норме и патологии. СПб.: ЭЛБИ СПб, 2003, 124 с.

24. Schwarze J., Gelfand E.W. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. Eur Respir J. 2002; 19(2): 341-349.

Сведения об авторах:

Воронцова Инесса Михайловна, к.б.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, +7 (4852) 30-56-51, vorontsova@ysmu.ru

Поступила 27.11.2018 г.