

Эпштейн—Барр-вирусная инфекция и заболевания желудка: есть ли связь?

В.П. Новикова¹, В.А. Крулевский²

¹СПбГПМА, ²СЗГМУ имени И.И. Мечникова

Основной возбудитель хронического гастрита – *Helicobacter pylori* – с инфектологических позиций является не безусловным патогеном, а представителем так называемых «терапевтических инфекций» (Е.И. Ткаченко, 1998), длительно сосуществовавших в организме на принципах мутуализма или комменсализма, обладающих слабой вирулентностью и патогенностью и для формирования заболевания требующих участия факторов риска [43]. Роль таких факторов риска могут играть герпетические инфекции.

Вызываемые герпесвирусами заболевания входят не только в число наиболее распространенных, но и в число плохо контролируемых инфекций человека [17, 45]. Они характеризуются полиморфизмом клинических проявлений (поражение кожи, слизистых оболочек, лимфатической системы, печени, центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта [3, 12, 34, 60, 61]. Характерно длительное сохранение герпесвирусов в организме в виде латентной инфекции, которая может активироваться при ослабленном иммунитете даже через десятки лет [4, 11, 16, 39, 49, 64, 87]. При первичном инфицировании вирусом Эпштейн—Барр (ВЭБ) только в незначительном количестве случаев отмечаются клинические проявления инфекции, диагностируемые как инфекционный мононуклеоз, с развитием лихорадки, увеличением печени и селезенки, лимфатических узлов, а также специфическими изменениями картины периферической крови [15, 82, 97]. По некоторым данным, лишь у 7,1% ВЭБ-инфицированных пациентов с хроническим гастритом в анамнезе диагностирован инфекционный мононуклеоз [8]. После инфицирования, независимо от проявлений острого периода, наблюдается персистенция вируса в В-клетках памяти в течение всей жизни.

Установлено, что ВЭБ имеет тропность к эпителиальным клеткам желудочно-кишечного тракта и клеткам иммунной системы, а именно, к В-лимфоцитам с фенотипом CD21+ [11, 89, 90]. После внедрения ВЭБ в геном В-лимфоцитов они трансформируются в ВЭБ-презентирующие клетки и приобретают способность к неограниченной пролиферации и трансформации, чем и объясняется их длительное персистирование в организме. [11, 49, 64, 89].

В литературе имеется ряд работ, указывающих, что желудочная аденокарцинома в 5–16% случаев ассоциирована с ВЭБ-инфекцией [18, 20, 54, 55, 56, 62, 66, 67, 69, 70, 74, 76, 77, 78, 81, 83, 86, 91]. Есть сведения о связи ВЭБ с опухолями пищевода [47]. Несколько исследований кандидатных генов (Ouburg et al., 2005) предполагают, что гены EBNA взаимодействуют с генами, контролирующими воспаление и супрессию опухолей, что играет роль в канцерогенезе. [47]. Исследования продемонстрировали потерю трех критических супрессоров опухоли, CDH1 (E-cadherin), p73, и CDKN2A (p16) при ВЭБ-ассоциированных опухолях. Продемонстрирована специфическая, связанная с ВЭБ, метилиция человеческих генов в клетках опухолей желудка. [72]. Доказано, что ВЭБ пролонгирует жизнь инфицированных клеток путем ингибирования апоптоза. [80]. Одной из причин снижения апоптоза при герпесвирусных инфекциях является увеличение содержания рас-

творимого Fas 26-рецептора (sFas) – продукта альтернативного сплайсинга мРНК FasR и протеолитического отщепления трансмембранного FasR. [44]. Известно, что LMP-1 антиген вируса, подобно поверхностному рецептору В-лимфоцитов CD40, связывается с внутриклеточными белками TRAF и TRADD, подавляя таким образом гибель клетки, вызываемую фактором некроза опухолей. К аналогичному эффекту приводит активация вирусом транскрипционного фактора NF-κB и ингибитора апоптоза Bcl-2. Luo B. и соавт. (2006) продемонстрировали, что экспрессия с-met онкогенных протеинов ассоциировалась с EBV инфекцией, экспрессия с-mus онкогенных протеинов не индуцировалась латентным мембранным протеином ВЭБ [71]. Samtu D. Tuong и соавт. (2009), обследуя 235 больных карциномой, выявили у 12 из них внутриядерную экспрессию EBV только в клетках опухоли, при отсутствии в нормальной слизистой оболочке желудка [46]. Все вышеперечисленное указывает на участие ВЭБ в возникновении опухолевого процесса [4, 13].

Установлено, что при некоторых видах злокачественных опухолей желудка ВЭБ играет более значимую этиологическую роль, чем инфекция *Helicobacter pylori* [75]. В первую очередь это касается лимфоэпителиальных карцином, имеющих специфические клиникопатологические и генетические особенности [92].

Saxena A. и соавт. (2008) обнаружили, что ВЭБ самостоятельно или в сочетании с хеликобактерной инфекцией в значительной мере связан с желудочной карциномой и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Авторы предполагают, что ВЭБ может играть важную роль в гастродуоденальной патологии [83]. В то же время некоторые исследователи не выявляли связи между уровнями антител к ВЭБ VCA IgG и EBNA IgG с желудочной карциномой, а также взаимосвязи с серопозитивностью к *H. pylori*, EBV VCA IgG и EBNA IgG [46]. Luo B. и соавт. (2006) продемонстрировали, что инфицированность *H. pylori* при ВЭБ-неассоциированных желудочных карциномах выше, чем при ВЭБ-ассоциированных, однако они также не выявили значимых корреляций между EBV инфекцией и *H. pylori*. *H. pylori*-позитивные карциномы локализовались преимущественно в антральном отделе, в то время как ВЭБ-ассоциированные карциномы – в теле желудка [71]. Однако, несмотря на эти данные, большинство авторов считает, что взаимодействие между *H. pylori* и ВЭБ-инфекциями возможно, поскольку и *H. pylori* и ВЭБ-инфекция играют роль в канцерогенезе путем воспаления, хронизации инфекции и аутоиммунизации (Ouburg et al., 2005; Gwack et al., 2006).

В литературе также встречаются сведения о взаимосвязи ВЭБ и таких предраковых состояний, как кишечная метаплазия желудочного эпителия [58] и атрофический гастрит [95], а также о высокой частоте ВЭБ-инфекции при хроническом гастрите [8, 17, 34, 92, 97]. Инфицирование ВЭБ у детей сопровождается более частым выявлением пангастрита и эрозивных поражений СОЖ [7], чаще наблюдается выраженное воспаление тела желудка с деструкцией фундальных желез, в составе клеточного инфильтрата чаще обнаруживаются плазмоциты,

активированные лимфоциты. [22, 23]. У взрослых больных хроническим гастритом при ВЭБ-инфицировании в теле желудка чаще наблюдается воспалительная инфильтрация слизистой оболочки высокой степени, атрофия желез; в антральном отделе также достоверно чаще выявляется воспалительная инфильтрация слизистой оболочки высокой степени [24]. Описаны ультраструктурные изменения эпителиальных клеток желудка у больных, имеющих в сыворотке крови маркеры герпетических инфекций [22, 23, 24].

Исследование Петровского А.Н. (2011) показало, что вирус Эпштейна–Барр играет этиологическую роль в развитии нехеликобактерных гастритов у 70% детей и 50% взрослых. Морфологическая картина хронического гастрита у ВЭБ-инфицированных пациентов отличается более высоким уровнем плазмоцитарной, нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации, расстройств микроциркуляции, деструкции желез, фиброза, атрофии и толстокишечной метаплазии и эрозивных изменений. При этом инфицированность вирусом Эпштейна–Барр коррелирует с частотой выявления и уровнем аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла. Было показано, что количество некоторых цитогенетических нарушений в эпителиоцитах желудка нарастает при инфицировании слизистой оболочки желудка вирусом Эпштейна–Барр [38].

Исследования Нелюбина В.Н. (2010), показали, что степень деструктивных изменений СОЖ и характер местной клеточной реакции зависит от сочетания инфекционных агентов, присутствующих в очаге воспаления. При моноинфицировании *H. pylori* или вирусами *Herpesviridae* местная реакция носит различный характер. При бактериальном инфицировании экспрессируются преимущественно мРНК ИЛ-2, ИЛ-6, ИФ- γ и ФНО- α . При вирусном – реакция развивается по Th1-типу с экспрессией мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФ- γ и ФНО- α . При микст-инфицировании местная иммунопатологическая реакция приобретает разнонаправленный характер и развивается по «раскручивающейся спирали», в результате чего в очаге воспаления преобладают деструктивные процессы. Полученные данные могут свидетельствовать о неадекватной цитокиновой реакции при патологии ЖКТ, обусловленной микст-инфицированием *H. pylori* и *Herpesviridae* [26–33].

Исследования последних лет показали, что ВЭБ является одним из основных этиологических факторов аутоиммунного гастрита и других аутоиммунных заболеваний [6, 7, 8, 9, 14, 16, 20, 35, 53, 68, 92]. При ВЭБ-инфекции повышается выработка ИЛ-6 и ИЛ-10, стимулирующих превращение В-лимфоцитов в продуцирующие антитела клетки и, в условиях дефицита Тс-клеток, развивается аутоиммунное воспаление [9, 13]. Выявление ВЭБ в слизистой оболочке желудка у детей коррелирует с уровнем антипариетальных аутоантител [9, 20]. Морфологически аутоиммунный гастрит у детей имеет доатрофиче-

скую стадию заболевания и характеризуется дистрофией поверхностного эпителия слизистой оболочки, диффузной инфильтрацией собственной пластинки лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами как в фундальном, так и в антральном отделе желудка. Имеет место вовлечение реакции местной иммунной системы в виде лимфофолликулярной гиперплазии и значительного увеличения количества межэпителиальных лимфоцитов – продуцентов антител. В фундальном отделе желудка имеет место резкое снижение количества париетальных клеток и их гипертрофия. Инфекция *Helicobacter pylori* в сочетании с активной фазой хронической вирусной инфекции Эпштейна–Барр (как при аутоиммунном, так и при неаутоиммунном гастрите) вызывает более выраженные морфологические изменения слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, чем в сочетании с латентной фазой или отсутствием ВЭБ-инфекции. При отсутствии *H. pylori* у детей с активной фазой хронической ВЭБ-инфекции имеют место более выраженные морфологические изменения слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, чем у детей с латентной фазой или отсутствием ВЭБ-инфекции [5]. Выявление ВЭБ в слизистой оболочке желудка у детей и у взрослых коррелирует с уровнем антипариетальных аутоантител, активностью воспаления, наличием микроциркуляторных расстройств, атрофии, кишечной метаплазии и цитогенетических нарушений [3, 34, 38]. В последние годы появились сообщения о высокой частоте ВЭБ-инфекции при дуодените и при пульпите у детей [21, 37]. В то же время имеются единичные работы, свидетельствующие о низкой частоте выявления ВЭБ при хроническом гастрите [63].

Имеются сообщения, что эффективная противовирусная терапия наряду с улучшением морфологической картины СОЖ приводит к исчезновению ВЭБ из СОЖ и антипариетальных аутоантител из сыворотки крови у детей. [10]. Предпринимаются попытки противовирусного и иммуномодулирующего лечения хронического гастрита [10, 51, 65, 53, 79], однако стойкий клинический эффект получен не во всех случаях. По мнению большинства исследователей, препараты, назначаемые без индивидуального подбора, способны приносить облегчение, но слабо влияют на дальнейшее течение заболевания [45].

Перспективным направлением лечения вирусных инфекций, особенно вызывающих аутоиммунные и онкологические заболевания, является использование интрабодов (intrabodies), позволяющее проводить адресную иммунофармакотерапию [48, 50, 52].

В связи с открывающимися новыми возможностями терапии необходимо дальнейшее изучение роли герпесвирусов в генезе хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

По вопросам использованной авторами литературы обращайтесь в редакцию.