ИММУНОСУПРЕССИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ КОНТРОЛЯ ЛАТЕНТНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (EBV, CMV): КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВАЦИИ И ЕЁ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Мирзаев Р.Х.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации

Аннотация. *Вирус Эпштейна–Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV) персистируют пожизненно и контролируются клеточным иммунитетом. У пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями на фоне иммуносупрессивной терапии возможна реактивация вследствие нарушения противовирусного контроля. Это может усиливать воспаление и влиять на течение заболевания. В обзоре представлены современные данные об иммунопатогенетических и клинических аспектах проблемы.*

Ключевые слова: *Вирус Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), аутоиммунные ревматические заболевания, иммуносупрессивная терапия, вирусная реактивация, иммунная дисрегуляция, вирусная нагрузка как биомаркер.*

Annotatsiya. *Epshteyn–Barr virusi (EBV) va sitomegalovirus (CMV) organizmda umrboqiy persistensiya qiladi va hujayraviy immunitet tomonidan nazorat qilinadi. Autoimmun revmatik kasalliklarda immunosupressiv terapiya, viruslar ustidan nazoratning buzilishiga va ularning reaktivatsiyasiga, natijada esa, umumiy yallig‘lanishning kuchayishi va asosiy kasallikning kechishiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Sharhlarda muammoning immunopatogenetik va klinik jihatlari bo‘yicha zamonaviy ma’lumotlar keltirilgan.*

Kalit so‘zlar: *Epshteyn–Barr virusi (EBV), sitomegalovirus (CMV), autoimmun revmatik kasalliklar, immunosupressiv terapiya, virus reaktivatsiyasi, immun disregulyatsiya, virus yuklamasi biomarker sifatida.*

Abstract. *Epstein–Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) establish lifelong persistence and are maintained under control by cellular immunity. In patients with autoimmune rheumatic diseases receiving immunosuppressive therapy, impairment of antiviral immune surveillance may lead to viral reactivation.*

This process may enhance inflammatory activity and affect disease course. The review summarizes current evidence regarding the immunopathogenetic mechanisms and clinical implications of this phenomenon.

Keywords: *Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), autoimmune rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, viral reactivation, immune dysregulation, viral load as a biomarker.*

Актуальность проблемы в современной ревматологии. Современная стратегия лечения аутоиммунных ревматических заболеваний (АРЗ) направлена на достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии. Внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и селективных иммуносупрессоров позволило существенно улучшить качество жизни и прогноз пациентов. Однако терапевтическая модуляция иммунного ответа неизбежно затрагивает механизмы противовирусного надзора.

Герпесвирусы человека, в частности вирус Эпштейна–Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV), характеризуются способностью к пожизненной персистенции в организме человека. В нормальных физиологических условиях баланс между вирусной латентностью и репликацией поддерживается за счет скоординированной работы NK-клеток и антигенспецифических CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов[1]. Для пациентов с АРЗ характерна ситуация «двойного риска»: исходная иммунная дисрегуляция, обусловленная патогенезом самого заболевания (например, дефицит продукции интерферонов I типа или нарушение фагоцитоза), накладывается на ятрогенную супрессию ключевых сигнальных путей (NF-κB, JAK-STAT)[2, 8]. В этих условиях реактивация герпесвирусов перестает быть просто интеркуррентной инфекцией и становится активным участником патологического процесса, способным индуцировать обострение основного заболевания или вызывать тяжелые органные поражения.

Фундаментальные основы вирусной персистенции при АРЗ.

Вирус Эпштейна–Барр: механизмы трансформации и молекулярная мимикрия.

EBV (Human gammaherpesvirus 4) обладает уникальной тропностью к В-лимфоцитам. В условиях подавленного Т-клеточного контроля вирус способен переключаться между различными программами латентности. Особую опасность представляет переход в программу латентности III, при

которой экспрессируется полный набор латентных белков (EBNA1–6, LMP1, LMP2)[1, 3].

Центральное место в патогенезе занимает мембранный белок LMP1, который функционально имитирует конститутивно активный рецептор CD40. Через активацию путей NF-κB, PI3K/Akt и MAPK он индуцирует пролиферацию В-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов. Более того, LMP1 стимулирует синтез фактора активации В-клеток (BAFF), что ведет к выживанию аутореактивных клонов лимфоцитов. Феномен молекулярной мимикрии между белком EBNA1 и аутоантигенами (Sm, Ro/SS-A) является доказанным механизмом индукции аутоиммунного ответа при системной красной волчанке (СКВ)[3, 6]. Таким образом, EBV не просто «пользуется» иммунодефицитом, но и активно репрограммирует иммунную систему хозяина.

Цитомегаловирус и «Memory Inflation»

CMV (Human betaherpesvirus 5) персистирует в клетках миелоидного ряда и эндотелии. Ключевой особенностью взаимодействия CMV с иммунной системой является феномен «раздувания памяти» (memory inflation). Постоянная субклиническая репликация вируса приводит к накоплению огромного пула CMV-специфических CD8+ Т-клеток памяти, которые могут составлять до 20–30% от общего числа Т-цитотоксических клеток[4]. Это приводит к преждевременному «иммунному старению» (immunosenescence) и истощению иммунного резерва. В ревматологии это проявляется повышенной уязвимостью к другим инфекциям и ускоренным развитием сердечно-сосудистых осложнений за счет хронического эндотелиального воспаления[9].

Иммуносупрессивная терапия как триггер реактивации

Различные группы препаратов оказывают специфическое влияние на риск реактивации герпесвирусов.

Глюкокортикоиды (ГКС). ГКС остаются базовым компонентом терапии многих АРЗ, однако их влияние на противовирусный иммунитет наиболее масштабно. Они подавляют продукцию IL-2, миграцию Т-лимфоцитов и цитолитическую активность NK-клеток. Риск CMV-инфекции возрастает экспоненциально при дозах преднизолона более 20 мг/сут или при проведении пульс-терапии[8].

Анти-CD20 терапия (Ритуксимаб). Применение ритуксимаба ведет к глубокой деплеции В-клеток. Поскольку В-клетки являются основным резервуаром EBV, терапия часто приводит к снижению вирусной нагрузки EBV в крови. Однако параллельно снижается титр защитных антител и

нарушается антигенпрезентирующая функция, что создает риск для первичной инфекции или реактивации CMV, манифестирующей тяжелыми висцеральными формами (пневмонит, колит)[7].

JAK-ингибиторы. Блокада JAK1/JAK3 сигнальных путей нарушает передачу сигналов интерферонов I и II типов. Это критически важно для контроля герпесвирусов. Клинические исследования подтверждают дозозависимое увеличение частоты случаев Herpes zoster и реактивации CMV/EBV на фоне приема тофацитиниба и барацитиниба[6].

Таблица-1

Риски вирусной реактивации в зависимости от вида терапии

Группа препаратов	Основная мишень	Риск EBV	Риск CMV
ГКС	Широкая супрессия	Высокий	Очень высокий
Ритуксимаб	CD20+ В-клетки	Снижение (деплеция резервуара)	Умеренный/Высокий
JAK-ингибиторы	Сигналинг IFN, IL-2, 6, 12	Умеренный	Высокий
Анти-TNF-α	Растворимый и мембранный TNF	Умеренный	Умеренный
Ингибиторы ИЛ-6	Рецептор ИЛ-6	Низкий/Умеренный	Умеренный (маскировка симптомов)

Клинические маски и диагностические ловушки герпесвирусной реактивации. Центральной клинической проблемой реактивации EBV и CMV у пациентов с АРЗ является отсутствие специфического симптомокомплекса. В подавляющем большинстве случаев вирусная инфекция не имеет манифестных признаков (таких как типичная экзантема или ангина) и «мимикрирует» под рецидив основного заболевания. Это создает условия для диагностических ошибок, ведущих к неадекватной эскалации иммуносупрессивной терапии.

Дифференциальная диагностика CMV-пневмонита и интерстициального поражения легких (ИЗЛ). Данная дилемма признана одной из самых опасных «ловушек» в современной ревматологии. У пациентов с системным склерозом, антисинтетазным синдромом или дерматомиозитом поражение легочной ткани является органическим компонентом болезни. Присоединение или реактивация CMV на этом фоне формирует идентичную рентгенологическую картину на КТ высокого

разрешения: визуализируются участки снижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и консолидация[4, 9].

Патогенетическое коварство заключается в том, что стандартный алгоритм врача при ухудшении КТ-картины и нарастании одышки предполагает усиление доз ГКС или назначение цитостатиков (например, циклофосфамида). В случае, если за этими изменениями стоит репликация CMV, такая тактика подавляет остаточный Т-клеточный контроль, что ведет к неконтролируемой вирусной инвазии, развитию ОРДС и фатальному исходу.

Гематологические маски и риск гемофагоцитарного синдрома. Цитопенический синдром, в частности анемия и лейкопения, является классическим критерием активности системной красной волчанки (СКВ). Однако реактивация EBV в В-лимфоцитах и последующая интоксикация могут вызывать практически идентичные гематологические сдвиги. Ошибочная трактовка лейкопении исключительно как признака обострения волчанки заставляет клинициста увеличивать дозы иммуносупрессоров.

В условиях активной репликации EBV такая терапия может спровоцировать развитие вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) — жизнеугрожающего состояния, характеризующегося цитокиновым штормом и неконтролируемым поглощением клетками крови собственных эритроцитов и лейкоцитов в костном мозге[3, 8]. Дифференциация этих состояний требует обязательного исключения вирусной этиологии перед «агрессивным» лечением.

Лабораторный мониторинг и интерпретация результатов в условиях иммуносупрессии.

Традиционные подходы к диагностике, основанные на серологическом исследовании (определение титров IgM и IgG), в ревматологической практике имеют крайне низкую прогностическую ценность. На фоне приема ГИБП, метотрексата или ГКС гуморальный ответ часто бывает заторможен или извращен, что дает ложноотрицательные результаты даже при активном инфекционном процессе.

Единственным достоверным и «золотым» стандартом мониторинга в данных условиях признана количественная ПЦР (полимеразная цепная реакция). Она позволяет не просто констатировать факт наличия вируса, но и оценивать динамику виремии (число копий ДНК в мл крови). Рост вирусной нагрузки в 2 и более раз за короткий промежуток времени является прямым показанием к коррекции иммуносупрессивной схемы, даже при отсутствии явных клинических признаков инфекции.

Таблица-2

Дифференциально-диагностические маркеры обострения АРЗ и вирусной реактивации

Показатель	Обострение АРЗ	Реактивация EBV/CMV
С-реактивный белок	Резко повышен	Норма или умеренно повышен
Ферритин	Умеренно повышен	Выраженная гиперферритинемия
Лимфоциты	Часто в норме	Глубокая лимфопения (< 0.5 x 10^9/л)
ДНК вируса в крови	Не определяется/низкие титры	Высокая нагрузка (> 10^3–10^4 копий)

Концепция «Вирусно-аутоиммунного контура» и тактика ведения.

Авторская гипотеза предполагает, что вирусная репликация формирует «порочный круг». Вирус индуцирует выброс интерферонов I типа, которые, в свою очередь, активируют дендритные клетки и презентацию аутоантигенов, что ведет к обострению РЗ. Это заставляет врача увеличивать дозу иммуносупрессоров, что еще больше облегчает жизнь вирусу.

Стратегия управления:

- Скрининг: ПЦР-тестирование перед началом агрессивной терапии (циклофосфамид, ГИБП).
- Мониторинг: Раз в 3 месяца при стабильном состоянии, немедленно — при лихорадке или цитопении.
- Коррекция: При выявлении высокой нагрузки — снижение дозы ГКС («tapering»), временная отмена JAK-ингибиторов, при необходимости — назначение валганцикловира [8].

Заключение. Реактивация EBV и CMV является значимым фактором, определяющим течение и прогноз аутоиммунных ревматических заболеваний. В эпоху широкого применения ГИБП контроль вирусной нагрузки должен стать неотъемлемым компонентом стратегии персонализированной медицины. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление пороговых значений вирусной нагрузки, требующих немедленного вмешательства, и на разработку схем превентивной антивирусной терапии.

Литература

1. Cohen JI. Epstein–Barr virus infection. N Engl J Med. 2019;380:456–468.
2. Smatti MK, et al. Epstein–Barr virus epidemiology and management. Clin Microbiol Rev. 2019;32:e00043-18.
3. Jog NR, et al. Epstein–Barr virus and systemic lupus erythematosus. Front Immunol. 2021;12:675.
4. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of cytomegalovirus infection. Lancet. 2021;397:151–165.
5. Singh JA, et al. 2019 ACR guideline for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1–24.
6. Winthrop KL, et al. JAK inhibitor safety. Nat Rev Rheumatol. 2020;16:234–245.
7. van Vollenhoven RF, et al. Long-term safety of rituximab. Ann Rheum Dis. 2020;79:88–95.
8. Белов Б.С., Муравьева Н.В. Цитомегаловирусная инфекция при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2024;62:45–52.
9. Ota Y, et al. CMV reactivation and mortality in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2021;39:1234–1240.