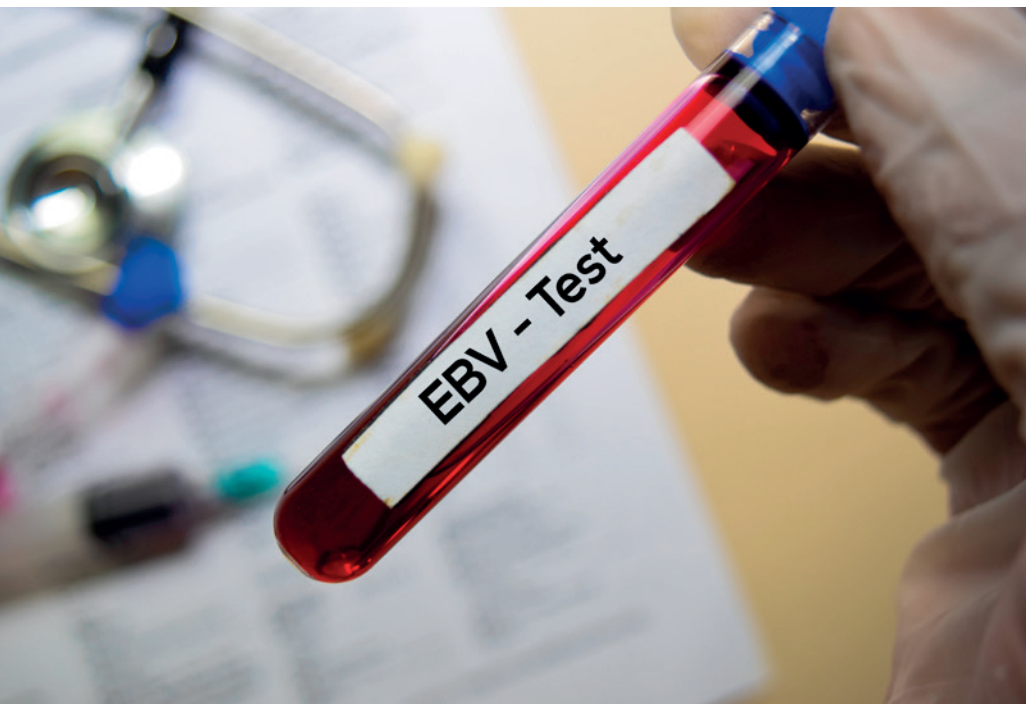


# Vliv EBV infekce na vznik chronického zánětu nízkého stupně a únavového syndromu



*Virus Epstein-Barrové (EBV) je herpes virus způsobující akutní infekce s celoživotní latencí u více než 90 % populace. Akutní infekce má širokou škálu projevů od bezpříznakového, přes infekční mononukleózu až po život ohrožující multiorgánové postižení. Únava je rysem akutní infekce EBV, může trvat měsíce a dokonce se rozvinout v chronický únavový syndrom. Studie CEBA, jejíž výsledky byly publikovány v časopise Frontiers in immunology, se zabývala důsledky primární EBV infekce na rozvoj chronického zánětu nízkého stupně, který je významným faktorem rozvoje řady onemocnění, a vzniku chronického únavového syndromu.*

## Úvod

Virus EBV se přenáší slinami a infikuje periferní B-lymfocyty, což má za následek silnou imunitní odpověď cytotoxických CD8+ lymfocytů a NK-buněk, které jsou klíčové pro kontrolu infekce. Příčiny akutní i dlouhotrvající únavy u EBV infekce jsou dosud nejasné, nicméně výrazná a trvalá imunitní odpověď naznačuje existenci vlivu zprostředkujících imunologických mechanismů. K podpoře této hypotézy byly ve studiích s pacienty s chronickým únavovým syndromem (CFS) zaznamenávány imunitní změny, například systémový zánět nízkého stupně, který se projevil zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP), prozánětlivých cytokinů a dalšími změnami.

Studie CEBA (Chronic fatigue following acute EBV infection in Adolescents, chronická únava po akutní EBV infekce u dospívajících), o které referuje tento článek, sledovala 200 pacientů s infekční mononukleózou (IM), u kterých byly zkoumány především imunologické, ale i

některé další parametry. Předchozí studie ukázaly, že vysoká hladina CRP a počet T-lymfocytů slouží jako prediktory rozvoje únavy a stavu chronické únavy 6 měsíců po infekci EBV. Pro primární EBV infekce jsou charakteristické zvýšené hladiny interferonu (IFN)-gamma, tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), růstového faktoru TGF-beta a interleukinu (IL)-10, zatímco transkriptomické analýzy mononukleárních periferních krve (PBMC) ukazují expresi spojenou s hyperzánětlivými syndromy.

**Virus EBV se přenáší slinami a infikuje periferní B lymfocyty, což má za následek silnou imunitní odpověď.**

## Hypotézy studie

Ve studii CEBA autoři stanovili imunologické profily pacientů s IM na začátku a po 6 měsících a zkoumali souvislosti s výskytem únavového syndromu. Prostřednictvím stimulace PBMC in vitro autoři zkoumali míru aktivace monocytů a lymfocytů během a po akutní EBV infekci. Výchozími hypotézami byly tyto předpoklady: a) že infekce EBV povede k imunologickému imprintingu detekovatelnému o 6 měsíců později a b) že tento imprinting se bude po 6 měsících lišit podle výskytu a intenzity únavového syndromu.

## Metodika

### Charakteristika studie, pacienti

CEBA byla prospektivní, průřezová, randomizovaná kontrolovaná studie s celkovou dobou sledování výsledků z prvních šesti měsíců projektu CEBA. Autoři zahrnuli data od celkem 200 pacientů s infekcí EBV a 70 zdravých kontrol. Kromě toho pro studii in vitro byly zkoumány aktivace monocytů, T-lymfocytů a B-lymfocytů, získaných z venózní krve 68 dospívajících s infekcí EBV a 20 zdravých kontrol.

### Testy

Imunologické testy byly prováděny ke stanovení cytokinů, například IL-1beta, antagonisty IL-1 receptoru (IL-1Ra), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, IFN-gamma, TNF, RANTES, T lymfocytů, G-CSF, faktoru stimulující kolonie makrofágů, fibroblastového růstového faktoru, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, chemokinů, C-reaktivního proteinu (CRP) a dalších. Z jiných provedených testů lze uvést například testování reakce beta-adrenergických receptorů na T-lymfocytech na stimulaci beta-agonistou isoprotenerolem.

### Dotazníky a definice chronické únavy

Ve studii použitý dotazník zahrnoval Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ) skládající se z 11 položek bodovaných na čtyřbodové škále. Pro studii byla chronická únava po 6 měsících sledování definována jako celkové skóre CFQ 4 nebo vyšší (každá položka skórována 0-0-1-1). Pacienti s chronickou únavou a bez ní byli označeni jako EBV CF+ a EBV CF-.

### Výsledky a diskuse

Studie se zabývala in vitro a in vivo analýzou markerů zánětu a imunitní aktivity v reakci na akutní infekci EBV. Studie ukázala, že u pacientů s prodělanou akutní infekční mononukleózou je prokazatelná dlouhotrvající zánětlivá reakce; zvláště u pacientů s chronickou únavou (CFS) je přítomna aktivace T-lymfocytů, zánětem nízkého stupně a beta-adrenergní odpovědí. In vitro stimulace PBMC u pacientů s IM a kontrol odhalila známky

reakce T-lymfocytů, u pacientů byly zvýšeny hladiny TNF, IFN-g a RANTES, přičemž plazmatické markery T-lymfocytů byly významně zvýšeny zvláště u pacientů s CFS. Aktivace T-lymfocytů, zejména CD8+ T-lymfocytů, je důležitým faktorem v reakci na EBV infekci. Aktivace T lymfocytů byla u pacientů s CFS přítomna ještě 6 měsíců po akutní infekci. Klinicky se IM vyznačuje dlouhou rekonvalescencí po odeznění akutní infekce. Pokračující aktivace T-lymfocytů u IM ukazuje na dlouhotrvající imunologický imprinting, který se podílí na patofyziologii rozvoje chronické únavy po infekci.

Pokud jde o hladinu CRP, který je zánětlivým markerem a mediátorem spojeným s aktivací T-lymfocytů a monocytů, studie ukázala zvýšení hladin tohoto parametru u pacientů s chronickou únavou ve srovnání s kontrolou a pacienty s IM bez známek CFS. Zvýšená hladina CRP trvala u pacientů s CFS ještě v 6. měsíci po akutní infekci. U pacientů s EBV a CFS došlo po 6 měsících ke zvýšené odpovědi na stimulaci beta-agonistou isoprotenerolem. Tento nálezní svědčí pro dysregulaci adrenergických receptorů v imunitních buňkách u pacientů s EBV infekcí a CFS.

Výsledky studie ukazují, že dopad infekce EBV na imunitní funkci je výraznější než imunologické odchylky spojené se samotným CFS. Studie ukázala statistické rozdíly naznačující, že ve skupině pacientů, kteří prodělali infekci EBV a mají známky chronického únavového syndromu, dochází k rozvoji chronického zánětu mírného stupně. Rozdíly mezi skupinami pacientů s CFS a bez něj byly ale přítomny již na začátku studie, což ukazuje, že zánět nízkého stupně představuje rizikový faktor chronické únavy v dlouhodobějším horizontu.



**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
 Edukafarm, Praha

### LITERATURA

1. Fevang B, Wyller VBB, Molnes TE, et al. Lasting immunological imprint of primary Epstein-Barr virus infection with associations to chronic low-grade inflammation and fatigue. *Front Immunol* 2021;12:715102.