

Р.Б. ОГАНЯН

Самарский государственный медицинский университет

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПШТЕЙНА-БАРР МОНОНУКЛЕОЗА У ВЗРОСЛЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В приведенном обзоре представлены современные сведения о различных аспектах инфекционного мононуклеоза у взрослых. На основании анализа научной литературы выделены основные этиологические факторы, приводящие к развитию данного заболевания, патогенез, наиболее типичная клиническая картина заболевания у взрослых. В статье отражены клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у взрослых.

Ключевые слова: *Эпштейна-Барр мононуклеоз, взрослые, различные формы течения, диагностика, ПЦР, ИФА*

*Оганян Роберт Бдеевич - врач 1-го инфекционного отделения Клиник СамГМУ.
E-mail: robert123483@mail.ru*

R.B. OGANYAN

Samara State Medical University

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN ADULTS (LITERATURE REVIEW)

This review presents modern data of different aspects of infectious mononucleosis among adults. On the basis of scientific literature, the main etiological factors that lead to the progress of this disease, pathogenesis, and the most typical clinical forms of the disease among adults were specified. The article reflects clinical and laboratory features of infectious mononucleosis among adults.

Keywords: *Epstein-Barr associated infectious mononucleosis, adults, different forms of the course of the disease, diagnosis, PCR, enzyme-linked immunosorbent assay*

*Robert Oganyan - doctor of Infectious Department №1 of Samara State Medical University Clinics.
E-mail: robert123483@mail.ru*

Два столетия назад заболевание, известное в настоящее время как «инфекционный мононуклеоз», носило название «железистая лихорадка», «болезнь Филатова», «идиопатический лимфаденит», «ангина моноцитарная», «лимфобластоз доброкачественный», «болезнь поцелуев» [5, 10].

В середине 20 века, а именно в 1964 году, английский профессор Эпштейн и его ассистентка Ивонна Барр описали вирус, который прекрасно размножался в крови заболевших. В их честь он был назван вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Он относится к вирусам герпеса четвертого типа, (подсемейство гамма-герпесвирусов и род лимфокриптовирусов), содержит две молекулы ДНК и обладает способностью, как и другие вирусы этой группы, пожизненно персистировать в организме человека. Доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингиальной карциномы, волосатой лейкоплакии [2, 12]. ВЭБ выступает

маркером оппортунистической инфекции при СПИДе. У 50% реципиентов после трансплантации почки обнаруживается ВЭБ-инфекция. Для трансфузиологии ВЭБ является важной проблемой, поскольку возможна передача вируса через донорскую кровь [10, 11, 13].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – полиэтиологичное инфекционное заболевание, вызываемое различными вирусами семейства Herpesviridae с преобладанием Эпштейна–Барр вирусной (ВЭБ) и цитомегаловирусной (ЦМВ) этиологии в виде как моно-, так и микст-инфекции. Согласно международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра, по этиологическому признаку выделяют В27.0 – мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом; мононуклеоз, вызванный ВЭБ; В27.1 – ЦМВ-мононуклеоз; В27.8 – другой инфекционный мононуклеоз; В27.9 – инфекционный мононуклеоз неуточненный [12, 14].

ИМ в последние 5-7 лет привлекает пристальное внимание широкого круга врачей практического здравоохранения. Интерес к данной патологии вызван ростом заболеваемости, разнообразием клинических проявлений, трудностью распознавания на раннем этапе, длительной потерей трудоспособности. ИМ по статистике болеют чаще всего дети, особенно подросткового возраста, молодые люди, а в последнее время участились случаи заболевания среди взрослых людей [2].

У 95% населения старше 40 лет выявляются специфические антитела к ВЭБ, около 50% населения переносят инфекционный мононуклеоз в детском или подростковом возрасте [6].

ЭБВ-ИМ – антропонозная инфекция - источником заражения выступают как сам больной, который является вирусом-выделителем, так и зараженный, у которого симптомы пока не проявились - вирусоноситель [13].

У взрослых болезнь передается в основном несколькими способами: воздушно-капельным - посредством слюны, в основном во время поцелуя; контактным - при рукопожатии; через общие предметы быта или гигиены; во время полового контакта; парентеральным - при переливании крови; вследствие трансплантации костного мозга; во время родов.

В слюне содержится так много вирусов, что даже по прошествии 6 месяцев после выздоровления человек может быть источником заражения. В основном восприимчивость к возбудителю очень высока [4, 8, 15].

Выделяют А и В штаммы ВЭБ, но изменений в характере и течении патологических состояний пока не выявлено [14].

Инфекционный мононуклеоз – остро протекающая инфекционная патология, при которой поражаются две системы - ретикулоэндотелиальная; лимфатическая.

Проникновение ВЭБ в В-лимфоциты осуществляется через рецепторы этих клеток CD21 - рецептор к С3d-компоненту комплемента. После инфицирования число пораженных клеток увеличивается посредством вирус-зависимой клеточной пролиферации. Инфицированные В-лимфоциты могут значительное время находиться в тонзиллярных криптах, что позволяет вирусу выделяться во внешнюю среду со слюной.

С инфицированными клетками ВЭБ распространяется по другим лимфоидным тканям и периферической крови. Созревание В-лимфоцитов в плазматиче-

ские клетки (что происходит в норме при их встрече с соответствующим антигеном, инфектом) стимулирует размножение вируса, а последующая гибель (апоптоз) этих клеток приводит к выделению вирусных частиц в крипты и слюну [1, 3].

В инфицированных вирусом клетках возможно два вида размножения: литический, то есть приводящий к гибели, лизису, клетки-хозяина, и латентный, когда число вирусных копий небольшое и клетка не разрушается. ВЭБ может длительно находиться в В-лимфоцитах и эпителиоцитах назофарингеальной области и слюнных желез [8, 13].

Кроме того, он способен инфицировать другие клетки: Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты сосудов. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ может формировать кольцевую структуру - эписому - либо встраиваться в геном, вызывая хромосомные нарушения [3].

Было обнаружено, что ВЭБ обладает большим набором генов, дающим ему возможность в определенной мере ускользать от иммунной системы человека. В частности, ВЭБ вырабатывает белки - аналоги ряда человеческих интерлейкинов и их рецепторов, изменяющих иммунный ответ [5].

В период активного размножения вирус продуцирует ИЛ-10-подобный белок, который подавляет Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нарушает все этапы функционирования естественных киллеров (то есть важнейших систем противовирусной защиты). Другой вирусный белок (В13) также может подавлять Т-клеточный иммунитет и блокировать активность клеток-киллеров (через подавление интерлейкина-12) [13].

Еще одно свойство ВЭБ, как и других герпес-вирусов, - высокая мутабельность - позволяет ему на определенное время избегать воздействия специфических иммуноглобулинов (которые были наработаны к вирусу до его мутации) и клеток иммунной системы хозяина. Таким образом, размножение ВЭБ в организме человека может явиться причиной усугубления (возникновения) вторичного иммунодефицита.

После заражения ВЭБ репликация вируса в организме человека и формирование иммунного ответа могут протекать бессимптомно либо проявляться в виде незначительных признаков ОРВИ. Но при попадании большого количества инфекта и/или наличии в данный период значимого ослабления иммунной системы

у пациента может развиваться картина инфекционного мононуклеоза [3, 4, 12, 13].

Единой общепринятой классификации ИМ у взрослых не существует, согласно современным представлениям выделяются следующие формы.

1. Манифестные формы, которые характеризуются легким, среднетяжелым и тяжелым течением, протекают типично или атипично (стертые, висцеральные).

2. Субклиническая форма, которая диагностируется случайно или при целенаправленном обследовании;

3. Хроническая форма ИМ [14].

Классическая картина ИМ, вызванная ВЭБ у взрослых

Инкубационный период при ИМ колеблется в пределах 6-18 дней (до 30-40 дней). Болезнь начинается с продромального периода продолжительностью 2-3 дня, во время которого появляются усталость, вялость, снижение аппетита, боль в мышцах, сухой кашель [10].

В типичных случаях начало болезни острое, температура тела повышается до 38-39°C. Больные жалуются на головную боль, насморк, боль в горле при глотании, потливость. Уже в первые 3-5 дней появляются характерные клинические признаки болезни: лихорадка, ангина (острый тонзиллит), увеличение лимфатических узлов, затруднение носового дыхания, увеличение печени и селезенки [6, 8].

Обращает на себя внимание характерный вид больного с ИМ: набухшие веки и надбровные дуги, заложенность носа, полуоткрытый рот, сухость и покраснение губ, слегка запрокинутая назад голова, хриплое дыхание, заметное увеличение лимфатических узлов. Лихорадка при ИМ может быть постоянной, ремитирующей или неправильного типа, иногда - волнообразной. Продолжительность лихорадочного периода - от 4-5 дней до 2-4 недель и более [11, 13].

Лимфоаденопатия - наиболее устойчивый симптом болезни. В первую очередь увеличиваются шейные лимфатические узлы, особенно расположенные вдоль заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы под углом нижней челюсти. Увеличение этих узлов заметно на расстоянии при повороте головы в сторону. Иногда лимфатические узлы имеют вид цепочки или пакета и часто симметрично расположены, размер (диаметр) их может достигать 1-3 см. Они эластичные, умеренно болезненные на ощупь, не спаяны между собой, подвижны, кожа над ними не изменена. Возможен отек подкожной клетчатки (лимфостаз), которая распространяется на подчелюст-

ные участки, шею, иногда вплоть до ключиц. Одновременно обнаруживают увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов. Реже наблюдается увеличение бронхолегочных, средостения и брыжеечных лимфатических узлов [12].

Вследствие поражения глоточной миндалины появляется заложенность носа, затруднение носового дыхания, изменяется голос. Выделений из носа в остром периоде болезни практически не наблюдается, так как при ИМ развивается задний ринит - поражается слизистая оболочка нижней носовой раковины, вход в носовую часть глотки.

Одновременно с аденопатией появляются симптомы острого тонзиллита. Ангина может быть катаральной, фолликулярной, лакунарной, язвенно-некротической, иногда с образованием перламутрово-белого или кремового по цвету налета, а в ряде случаев - фибринозных пленок, которые напоминают дифтерийные. Налеты могут распространяться за пределы миндалин, сопровождаются усилением лихорадки или ее восстановлением после предыдущего снижения температуры тела. Описаны случаи ИМ без признаков ангины [1, 12].

Увеличение печени и селезенки относится к постоянным симптомам ИМ. У большинства больных увеличение селезенки обнаруживают уже с первых дней болезни, она сравнительно мягкой консистенции, достигает максимального размера на 4-10-й день болезни. Нормализация ее размеров происходит не ранее 2-3-й недели болезни, после нормализации размеров печени. Печень максимально увеличивается также на 4-10-й день болезни. В некоторых случаях (15%) увеличение печени может сопровождаться незначительным нарушением ее функции, умеренной желтухой [1].

У 5-25% больных ИМ появляется сыпь, которая может быть пятнистой, пятнисто-папулезной, уртикарной, геморрагической. Сроки появления сыпи разные, она держится в течение 1-3 дней и бесследно исчезает.

В 10-15% случаев возможен рецидив болезни (иногда их несколько), он протекает более легко, с менее продолжительной лихорадкой. Значительно реже наблюдается затяжное течение болезни - более чем 3 месяца.

Болезнь может держаться очень долго - вплоть до 1,5 лет, при этом острые периоды сменяются периодами ремиссии [1, 12, 13].

Исходы заболевания у взрослых:

- выздоровление (ДНК вируса можно выявить только при специальном исследовании)

довании в единичных В-лимфоцитах или эпителиальных клетках);

- бессимптомное вирусоносительство или латентная инфекция (вирус определяется в слюне или лимфоцитах при чувствительности метода ПЦР 10 копий в пробе);

- хроническая рецидивирующая инфекция:

а) хроническая активная ВЭБ-инфекция по типу хронического инфекционного мононуклеоза;

б) генерализованная форма хронической активной ВЭБ-инфекции с поражением ЦНС, миокарда, почек и др.;

в) ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром;

г) стертые или атипичные формы ВЭБ-инфекции: длительный субфебрилитет неясного генеза, клиника вторичного иммунодефицита - рецидивирующие бактериальные, грибковые, часто микст-инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, фурункулез и другие проявления;

- развитие онкологического (лимфо-пролиферативного) процесса (множественные поликлональные лимфомы, назофарингеальная карцинома, лейкоплакия языка и слизистых ротовой полости, рак желудка и кишечника и др.);

- развитие аутоиммунного заболевания - системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и др. (следует отметить, что две последние группы заболеваний могут развиваться через большой промежуток времени после инфицирования) [7, 8].

Для ИМ у взрослых характерны изменения в гемограмме: лейкоцитоз (до 15–30 Ч 10⁹/л), иногда более значительный, но возможна и лейкопения, увеличение количества одноклеточных элементов крови и умеренное повышение СОЭ (до 20–30 мм/ч), тромбоцитоз или тромбоцитопения. Для установления диагноза ИМ основными морфологическими показателями гемограммы служат повышение абсолютного и относительного числа лимфоцитов и обнаружение атипичных мононуклеаров. На ранних стадиях это В-лимфоциты, содержащие специфические иммуноглобулины в цитоплазме. В последующие стадии клинических проявлений большую часть атипичных мононуклеаров составляют Т-клетки. Атипичные мононуклеары появляются ко 2-й неделе заболевания и сохраняются от 1–2 до 4–12 недель [13].

При биохимическом анализе крови выявляются повышение уровня трансаминаз, ЛДГ и других ферментов, белков

острой фазы, таких как СРБ, фибриноген и др. Как уже упоминалось выше, все перечисленные изменения не являются строго специфичными для ВЭБ-инфекции (их можно обнаружить и при других вирусных инфекциях) [8].

Для этиологической верификации ИМ в настоящее время широко используют специфические исследования (ИФА, ПЦР, иммуноблоттинг), позволяющие с высокой степенью точности выявлять этиологические маркеры болезни и сроки заболевания. Установлено, что наибольшую значимость для диагностики ВЭБ-инфекции имеет определение следующих антител методом ИФА: IgM и IgG к раннему антигену (ЕА), капсидному антигену (VCA) и ядерному антигену (EBNA) [3]. Метод ИФА применяется и для ранней диагностики ВЭБ с определением IgM и IgG [9, 15].

Метод ПЦР основан на определении генома ВЭБ в различных биологических материалах: слюне, сыворотке крови, лейкоцитах и лимфоцитах периферической крови. При необходимости проводят исследование в биоптатах печени, лимфоузлов, слизистой кишечника и т.д.

Метод ПЦР-диагностики, характеризующийся высокой чувствительностью, нашел применение во многих областях, в частности в тех случаях, когда необходимо идентифицировать минимальные следовые количества ДНК [13].

Необходимо оценить основные показатели противовирусной защиты: состояние системы интерферона, уровень иммуноглобулинов основных классов, содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8+), Т-хелперов (CD4+).

Серологические исследования: повышение титров антител (АТ) к антигенам (АГ) вируса является критерием наличия инфекционного процесса в настоящее время или свидетельством контакта с инфекцией в прошлом. При острой ВЭБ-инфекции в зависимости от стадии болезни в крови определяются разные классы АТ к АГ вируса, происходит смена «ранних» АТ на «поздние».

Специфические IgM-АТ появляются в острой фазе заболевания или в период обострения и через четыре–шесть недель, как правило, исчезают [15].

IgG-АТ к ЕА (ранние) также появляются в острой фазе, являются маркерами активной репликации вируса и при выздоровлении снижаются за три–шесть месяцев.

IgG-АТ к VCA (ранние) определяют в остром периоде с максимумом ко второй–четвертой неделе, затем их количество снижается, и пороговый уровень сохраняется длительное время.

IgG-АТ к EBNA выявляются спустя два-четыре месяца после острой фазы, и их выработка сохраняется в течение всей жизни.

По нашим данным, при ХА ВЭБИ более чем у половины больных в крови определяются «ранние» IgG-АТ, в то время как специфические IgM-АТ определяются значительно реже, при этом содержание поздних IgG-АТ к EBNA колеблется в зависимости от стадии обострения и состояния иммунитета [12, 13, 15].

Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой инфекцией, вызванной ВЭБ, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции, генетической предрасположенности к тем или иным ВЭБ-ассоциированным заболеваниям, а также от наличия ряда внешних факторов (стрессы, инфекции, операционные вмешательства, неблагоприятное воздействие окружающей среды), повреждающих иммунную систему.

Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с ВЭБ, можно отнести к группе сравнительно «новых» инфекционных заболеваний XX столетия. Его изучение продолжается.

Список литературы

1. Арова А.А., Крамарь Л.В., Аллошин А.М., Карпухина О.А. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. №11. С. 26-31.
2. Любошенко Т.М., Долгих Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести // Инфекция и иммунитет. 2014. Т.4. №4. С. 359-364.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб., 2006. – 602 с.
4. Павлиш О.А., Дидук С.В., Смирнова К.В. и другие. Мутации гена LMP1 вируса Эпштейна-Барр у российских больных лимфоидной патологией и здоровых лиц // Вопросы вирусологии. 2008. №1. С. 10-16.
5. Ковальчук Л.В., Кузин С.Н., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция // Вопросы вирусологии. 2006. №1. С. 16-18.
6. Никольский И.С., Юрченко В.Д., Никольская Г.И. Характеристика активной хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: клинико-иммунологический синдром // Современные инфекции. 2003. №3. С. 60-62.
7. Хмилевская С.А. Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6. №3. С. 570-574.
8. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики // Медицинский научно-практический журнал лечащий врач. 2010. №10. С. 12-16.
9. Bauer G. Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology // Clin. Lab. – 2001. Vol.47. P. 223-230.
10. Bennet N.J., Domachowske J. Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection. <http://emedicine.medscape.com/article/963894-overview>
11. Cohen J.I., Jaffe E.S., Dale J.K. et al. Characterization and treatment of chronic Epstein-Barr Virus disease: a 28-year experience in the United States // Blood. 2011. Vol.117 (22). P. 5835-5849.
12. Epstein-Barr Virus and infectious mononucleosis. Accessed online Aug. 16, 2004. at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>; http://humbio.ru/infect_har/002065f0.htm
13. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC, 2008.
14. Tovey M.G., Lenoir G., Begon-Lours J. Activation of latent Epstein-Barr virus by antibody to human IgM // Nature. 2003. Vol.276. P. 270-272.