
Обзор литературы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Орлова С.Н., доктор медицинских наук
Машин С.А.*,
Варникова О.Р.,
Аленина Т.М.

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, военной эпидемиологии лечебного факультета
ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Росздрава", 153012, Иваново, Ф. Энгельса, 8

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: nexuss@mail.ru.

РЕЗЮМЕ Интерес к проблеме острой вирусной инфекции Эпштейна – Барр значительно возрос в последние годы, что связано с повышением заболеваемости, внедрением новых методов диагностики и способов лечения. Обобщены современные данные о патогенезе, клинике, диагностике инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, которые позволяют сократить время протекания болезни и уменьшить ее тяжесть, а также снизить вероятность перехода в хроническую форму.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна – Барр, детские инфекции, диагностика.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадочным состоянием, ангиной, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки, появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови и гетерофильных антител.

В 1964 году М.Э. Эпштейном и И. Барр был открыт вирус. Впоследствии доказана его этиологическая роль в развитии инфекционного мононуклеоза. Но из-за низкой заболеваемости и трудностей серологической диагностики клиницистами и учеными не уделялось должного внимания данной инфекции, и только с начала 90-х годов XX века отмечается рост числа исследователей, занимающихся данной проблемой. Человечество вступило в век вирусных инфекций, а эффективных способов борьбы с ними до сих пор не разработано. Однако в иммунологии про-

изошли серьезные сдвиги. В связи с этим появились новые требования к пониманию патогенеза инфекционных болезней, и в частности инфекционного мононуклеоза.

Вирусная инфекция Эпштейна – Барр (ЭБВИ) относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям человека. Антитела к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) обнаруживают у 60% детей первых двух лет жизни и у 80–100% взрослого населения с 30 лет. Заболеваемость острой формой ЭБВИ (ОЭБВИ) в различных регионах мира колеблется от 40 до 80 случаев на 100 тыс. населения. В нашей стране в 2003 г. она составила 37,5 на 100 тыс. детей, что в 2 раза больше по сравнению с 1996 г. [2, 5, 11]. Хроническая форма ЭБВИ (ХЭБВИ) развивается у 15–25% лиц, перенесших ОЭБВИ. Установлена роль ВЭБ в развитии злокачественных новообразований, аутоим-

Orlova S.N., Mashin S.A., Varnikova O.R., Alenina T.M.

CURRENT ASPECTS OF ACUTE INFECTION CAUSED BY EPSTEIN – BARRE VIRUS

ABSTRACT The problem of Epstein – Barre viral infection is widely discussed lately due to morbidity increase, introduction of new methods of diagnosis and treatment. Current data on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment for infectious mononucleosis caused by Epstein – Barre virus are summarized in the report. These data allow to shorten the disease course period, to decrease its severity and to reduce the possibility of the disease transformation into its chronic form.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein – Barre virus, children infections, diagnosis.

мунных заболеваний и синдрома хронической усталости.

ВЭБ относится к γ -герпес-вирусам, имеет в своем составе 4 основных антигена: капсидный (VCA), ранний (EA), ядерный (EBNA) и мембранный антиген (MA). Своеобразие патологического процесса при ЭБВИ определяется способностью ВЭБ к трансформации В-лимфоцитов, пожизненной персистенции в организме человека, индукции вторичного иммунодефицитного состояния, аутоиммунных реакций, злокачественных опухолей [5]. Как и другие вирусы этой группы, он способен пожизненно персистировать в организме человека [3].

Источник заражения ВЭБ – больные с манифестными и бессимптомными формами. 70–90% лиц, перенесших ОЭБВИ, выделяют вирус в последующие 1–18 месяцев. Пути передачи ВЭБ: воздушно-капельный, контактно-бытовой, парентеральный, половой, вертикальный. Предполагается также трансмиссивный путь передачи через москитов рода *Anopheles* и *Monsohia*. ОЭБВИ характеризуется эпидемическими подъемами 1 раз в 6–7 лет, чаще регистрируется в возрасте от 1 до 5 лет, в организованных коллективах [1, 6, 14, 11].

Входными воротами для ВЭБ является слизистая оболочка верхних дыхательных путей.

ВЭБ обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2 – рецептор для C3d компонента системы комплемента). Кроме В-лимфоцитов, могут поражаться Т-лимфоциты и НК-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эпителий слизистой носоглотки и протоков слюнных желез [3].

Важной особенностью ВЭБ является его способность удлинять жизнь В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ(+), за счет подавления их естественного апоптоза [12]. При снижении основных факторов противовирусного иммунитета (цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, Th1-зависимые механизмы иммунного ответа) возможна неконтролируемая пролиферация ВЭБ(+) В-лимфоцитов. [13]. Контроль за распространением ВЭБ в организме человека осуществляется вначале (на доиммунном этапе) в основном системой интерферонов и НК-клетками, а затем CD8+ цитотоксическими лимфоцитами [12]. CD4+ клетки также участвуют в элиминации ВЭБ [3, 13]. Как и любую лимфотропную инфекцию, ЭБВИ следует считать иммуносупрессивным заболеванием, приводящим, как минимум, к транзитному иммунодефициту. При ОЭБВИ наряду с поражен-

ем В-лимфоцитов происходят существенные изменения в содержании и уровне функциональной активности Т-лимфоцитов и НК-клеток. В ряде работ указывается на повышение при острой ОЭБВИ относительного и/или абсолютного уровня Т-лимфоцитов (CD3+ клеток) [9]. Большинство авторов указывает на повышение уровня CD8+ лимфоцитов в острую фазу ИМ [10, 15]. При этом отмечается увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+CD38+ и CD8+HLA-DR+. Причем, если инфекция переходит в хроническую форму, маркеры активности CD8+ клеток сохраняются и через 4 месяца от начала ОЭБВИ [14]. Разбалансированность в работе клеточного иммунитета проявляется также повышением в крови концентрации клеток-предшественников кортикальных тимоцитов (CD3+CD4+CD8+) в острую фазу ИМ, различным соотношением среди Т-лимфоцитов клеток с фенотипом CD45RO+ (клетки памяти) и CD45RA+ (зрелые неиммунные, или «наивные», лимфоциты).

Интересной представляется способность ВЭБ поражать Т-лимфоциты на ранних этапах Т-лимфопоэза еще в тимусе. Популяция больших незрелых тимоцитов (с фенотипом CD3+CD4+CD8+) экспрессирует рецептор CD21+. Очевидно, это способствует инфицированию этих клеток вирусом [3, 4, 7].

Хорошо известно, что при остром ИМ отмечается относительная и, нередко, абсолютная нейтропения (вплоть до агранулоцитоза). Наряду с количественными нарушениями ВЭБ вызывает изменение функциональной активности нейтрофилов. Так, под действием вируса индуцируется синтез нейтрофилами как интерлейкина-1b (ИЛ-1b), так и растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), причем последний синтезируется в значительно большем количестве, чем ИЛ-1a и ИЛ-1b. Таким образом, подавляя активность одного из основных провоспалительных цитокинов, ВЭБ модулирует функционирование как системы естественной цитотоксичности, так и иммуногенез, позволяет помогать вирусу избегать действия защитных факторов организма человека. Как видно из представленных данных (далеко не полностью характеризующих те изменения иммунитета, которые происходят в организме человека на фоне ЭБВИ), исход острой инфекции зависит от действия различных факторов. Таким образом, транзитное иммунодефицитное состояние после перенесенной ОЭБВИ затрагивает как адаптивный иммунитет (содержание и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов), так и факторы естественной цитотоксичности (НК-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы) [3, 8].

Общепринятая классификация заболевания отсутствует; рекомендуется использовать разработанную Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, Л.Ф. Бовтало, А.В. Григорян рабочую классификацию ЭБВИ:

1. По периоду возникновения: врожденная, приобретенная.
2. По форме: типичная (инфекционный мононуклеоз), атипичная: стертая, бессимптомная, висцеральная.
3. По тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая.
4. По течению: острая, затяжная, хроническая.
5. По фазе: активная, неактивная.
6. Осложнения: гепатит, разрыв селезенки, менингоэнцефалит, полирадикулонейропатия, миокардит, синусит, отит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панкреатит и др.
7. Микст-инфекция.

У большинства пациентов заболевание начинается остро, с повышения температуры тела и появления симптомов интоксикации. Ко 2-4-му дню болезни температура достигает 39–40°C; лихорадка и симптомы интоксикации могут сохраняться в течение 2–3 и более недель.

Генерализованная лимфаденопатия относится к патогномоничным симптомам ЭБВИ и с первых дней болезни проявляется в виде системного поражения 5–6 групп лимфатических узлов (ЛУ), с преимущественным увеличением до 1–3 см в диаметре передне- и заднешейных, подчелюстных ЛУ. ЛУ слегка болезненны при пальпации, не спаяны между собой и окружающими тканями, располагаются в виде «цепочки», «пакета»; видны при повороте головы, придают шее «фестончатые» очертания. Иногда отмечается пастозность мягких тканей над увеличенными ЛУ.

Тонзиллит – наиболее частый и ранний симптом ОЭБВИ, сопровождается увеличением миндалин до II–III степени. На миндалинах – налеты желтовато-белого или грязно-серого цвета в виде островков, полосок. Они исходят из лакун, имеют шероховатую поверхность (напоминают кружево), легко снимаются без кровоточивости, растираются, не тонут в воде. Характерно несоответствие размера налета и степени увеличения регионарных ЛУ. Налеты на миндалинах исчезают, как правило, через 5–10 дней.

Признаки аденоидита обнаруживают у подавляющего большинства больных. Отмечаются заложенность носа, затруднение носового дыхания, храпящее дыхание с открытым ртом, особенно во сне. Лицо больного приобретает «аденоидный» вид.

Гепатомегалия может быть обнаружена с первых дней болезни, однако чаще выявляется на

второй неделе. Нормализация размеров печени происходит в течение полугода. У 15–20% больных в качестве осложнения развивается гепатит. Спленомегалия относится к поздним симптомам, встречается у большинства больных. Нормализация размеров селезенки происходит в течение 1–3 недель.

Экзантема при ОЭБВИ появляется на 3–14-й день болезни, имеет полиморфный характер: пятнистая, папулезная, пятнисто-папулезная, розеолезная, мелкоточечная, геморрагическая. Определенной локализации нет. Сыпь наблюдается в течение 4–10 дней, иногда оставляет пигментацию. У детей, получавших ампициллин или амоксициллин, сыпь появляется чаще (90–100%).

Гематологические изменения включают лейкоцитоз ($10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$), нейтропению с палочкоядерным сдвигом влево, увеличение количества лимфоцитов, моноцитов, появление атипичных мононуклеаров, повышение СОЭ до 20–30 мм/ч. Характерный гематологический признак — атипичные мононуклеары в количестве 10–50%: они появляются к концу первой недели заболевания, сохраняются в течение 1–3 недель.

Хроническая ЭБВИ является исходом ОЭБВИ или развивается как первично-хроническая форма [3, 5, 7].

Были разработаны системы для определения антиген-специфических антител против вируса Эпштейна – Барр. Первоначально для скрининга применяли определение антител к вирусному капсидному антигену. Однако наличие данных антител IgG класса свидетельствует только о перенесенном заболевании. Антитела к вирусному капсидному антигену IgM класса могут отсутствовать при первичной инфекции и не определяются в большинстве случаев при реактивации инфекции. Наилучшим маркером активности заболевания являются антитела против раннего антигена (early antigen – EA). Наибольшее значение имеет определение диффузного (diffuse) раннего антигена – EA-D (diffuse), так как антитела к ограниченному (restricted) раннему антигену – EA-R (restricted), определяются только у детей раннего возраста. Антитела против раннего антигена (EA) присутствуют практически во всех случаях активной инфекции, однако дифференцировать первичную инфекцию и реактивацию инфекции по наличию данных антител не представляется возможным [1].

Для дифференциации первичной инфекции Эпштейна – Барр и реактивации инфекции используют выявление антител против ядерного антигена 1 вируса Эпштейна – Барр (Epstein – Barr nuclear antigen 1 – EBNA-1) (табл.). Антитела

против ядерного антигена 1 появляются как минимум через 8–10 недель от начала заболевания и сохраняются в течение всей жизни. Исходя из этого при первичной активной инфекции Эпштейна – Барр антитела против ядерного антигена 1 должны отсутствовать, а при реактивации инфекции антитела против ядерного антигена 1 должны быть выявлены. Роль данных антител против мембранного антигена еще не выяснена. Они появляются на ранней стадии заболевания, однако редко обнаруживаются через 6 месяцев от начала заболевания.

Специфический ядерный антиген вируса Эпштейна – Барр – Epstein-Barr-Virus Specific Nuclear Antigen (EBNA). Существует как минимум 6 различных специфических ядерных антигенов вируса Эпштейна – Барр, однако иммунологический ответ описан лишь к EBNA-1 и к EBNA-2. Касательно роли иммунного ответа к другим специфическим ядерным антигенам этого вируса детальная информация в литературе отсутствует. Антитела к EBNA-1 IgG класса появляются как минимум спустя 8–10 недель от начала заболевания. Та-

ким образом, при наличии антител к EBNA-1 с высокой достоверностью можно исключить острую первичную инфекцию. Антитела к EBNA-2 появляются раньше, однако обычно позднее антител против VCA и EA антигенов. Клиническая значимость определения IgM антител к EBNA до настоящего времени не установлена [1, 7, 16].

Материалом для исследования методом полимеразной цепной реакции служат кровь, ликвор, слюна, мазки со слизистой ротоглотки, биоптаты органов и др. Чувствительность метода при ЭБВИ (70–75%) ниже, чем при других герпесвирусных инфекциях (95–100%). Это связано с появлением ВЭБ в биологических жидкостях лишь при иммуноопосредованном лизисе инфицированных В-лимфоцитов [11].

Острая вирусная инфекция Эпштейна – Барр в настоящее время является одной из самых актуальных. На данный момент остается еще много вопросов, касающихся проблем глубокого понимания как патогенеза, так и диагностики данной вирусной инфекции.

Таблица. Интерпретация результатов исследования методом полимеразной цепной реакции для установления диагноза ЭБВИ

Стадия заболевания	VCA	EA (R/D)	EBNA 1	EBNA 2
Первичная инфекция	+	+	-	+/-
Здоровые лица, перенесшие инфекцию в прошлом (6–8 недель после острой инфекции)	+	+/-	-	+
Здоровые лица, перенесшие инфекцию в прошлом (3 месяца после острой инфекции)	+	-	+	+/-
Реактивация инфекции – Обострение заболевания	+	+	+	+/-
Хроническая активная инфекция вируса Эпштейна – Барр	IgA +	IgA +	(EA-D)	
Злокачественные новообразования	IgG +++	+ (D и R)		

ЛИТЕРАТУРА

1. Вестернблот для определения IgG/IgM/IgA антител против различных антигенов вируса Эпштейна – Барр. – URL: http://www.westernblot.ru/wb_ebv_rus.htm (дата обращения: 07.06.2009).
2. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника. Диагностика. Современные принципы лечения. – СПб.; Н.Новгород, 2003. – С. 42.
3. Кудин А.П., Романовская Т.Р., Белевцев М.В. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей. – URL: <http://itlab.anitex.by/msmi/bmm/01.2007/37.html> (дата обращения: 01.06.2009).
4. Малащенко И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38.
5. Симованьян Э. Н., Сизякина Л. П., и др. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей. Журнал "Доктор.Ру". – 2006. – № 02. – URL: <http://www.medafarm.ru/php/content.php?group=12263> (дата обращения: 03.06.2009).
6. Тищенко М.С., Серебряков М.Ю. Лечение больных герпетической инфекцией // Terra Medica. – 2006. – № 4 (44). – С. 40–44.
7. Тищенко М.С., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения. – URL: http://terramedica.spb.ru/1_2006/timchenko.htm (дата обращения: 9.06.2009).

8. Тюрин А.Б., Назарова О.И. Клинико-лабораторная характеристика ассоциированных с ВИЧ-инфекцией заболеваний, вызванных вирусами герпеса 6 типа и Эпштейна – Барр // Омский научный вестник. – 2005. – № 4 (33). – С. 140–142.
9. Hochberg D., Souza T., Catalina M. et al. Acute infection with Epstein – Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells // J. Virol. – 2004. – Vol. 78, № 10. – P. 5194–5204.
10. Hudnall S.D., Patel J., Schwab H. et al. Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis // Cytometry B Clin. Cytom. – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 22–28.
11. Joanna B., Gerhard H. Epstein-Barr Virus Protocols. – New Jersey: Humana Press Totowa, 2001. – P. 453.
12. Ohga S., Nomura A., Takada H. Immunological aspects of Epstein – Barr virus infection // Crit Rev Oncol Hematol. – 2002. – Vol. 44, № 3. – P. 203–215.
13. Panagopoulos D., Victoratos P., Alexiou M. et al. Comparative analysis of signal transduction by CD40 and the Epstein – Barr virus oncoprotein LMP-1 in vivo // J. Virol. – 2004. – Vol. 78, № 23. – P. 13253–13261.
14. Precopio, M.L., Sullivan, J.L., Willard C. et al. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells during primary infection // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170, № 5. – P. 2590–2598.
15. Zidovec Lepej, S., Vince A., Dakovic Rode O. Increased numbers of CD38 molecules on bright CD8⁺ T lymphocytes in infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus infection // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133, № 3. – P. 384–390.
16. Yachie, A., Kanegane H., Kasahara Y. Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases // Semin. Hematol. – 2003. – Vol. 40, № 2. – P. 124–132.

Поступила 26.02.2009 г.