

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Г. М. ДАВИДОВИЧ, И. А. КАРПОВ

ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2008

УДК 616.988-022.6(075.8)
ББК 55.142 я 73
Д 13

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 24.10.2007 г., протокол № 2

Рецензенты: ассист. каф. инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. М. Шавлов; зав. клинико-экспериментальной лабораторией хронических нейроинфекций С. О. Вельгин

Давидович, Г. М.

Д 13 Эпштейна–Барр вирусная инфекция : учеб.-метод. пособие / Г. М. Давидович, И. А. Карпов. – Минск : БГМУ, 2008. – 16 с.

ISBN 978-985-462-861-5.

Представлены современные данные по клинике, диагностике и лечению Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Даны подробные рекомендации по ведению больных с различными клиническими формами заболевания, приведены рекомендации по терапии острых и хронических форм инфекции и терапии осложнений.

Предназначено для студентов всех факультетов.

УДК 616.988-022.6(075.8)
ББК 55.142 я 73

ISBN 978-985-462-861-5

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2008

Введение

Эпштейна–Барр вирус (ВЭБ) или вирус герпеса 4 типа является гамма-герпесвирусом, которым инфицировано более 95 % населения земного шара. Наиболее типичное проявление первичной инфекции, вызванной ВЭБ — инфекционный мононуклеоз (ИМ). ИМ является самоограничивающимся клиническим синдромом, который наиболее часто встречается у подростков и лиц молодого возраста. Классические симптомы включают боли в горле, лихорадку и лимфаденопатию. Инфекция в раннем детском возрасте обычно имеет асимптомное течение. Инфицирование вирусом Эпштейна–Барр может приводить к развитию лимфопролиферативных нарушений и разнообразных злокачественных опухолей человека, включая рак носоглотки и лимфому Беркитта.

Острый инфекционный мононуклеоз впервые был описан в конце XIX столетия как острая железистая лихорадка у подростков и лиц молодого возраста, симптомы которой включали лимфаденопатию, лихорадку, гепатоспленомегалию, недомогание и дискомфорт в животе. В 1920 г. Sprunt связал случай спонтанно разрешившейся острой лейкемии с инфекционным мононуклеозом и появлением в крови бластоподобных клеток. В 1923 г. Downey описал морфологию лимфоцитов. В 1932 г. Paul и Bunnell обнаружили в сыворотке крови пациентов с ИМ антитела, способные агглютинировать эритроциты — гетерофильные антитела (АТ). В 1964 г. Epstein описал первый онкогенный вирус человека, выделенный из образцов клеточных линий лимфомы Беркитта, а в 1968 г. Henle показал этиологическую роль ВЭБ в развитии инфекционного мононуклеоза.

Этиология

Вирус Эпштейна–Барр представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesviridae* и роду *Lymphocryptovirus*. Вирус содержит ДНК, которая имеет форму двойной спирали. Вирион состоит из капсида в форме икосаэдра, диаметром 120–150 нм и окруженного оболочкой, содержащей липиды. Как и все герпесвирусы ВЭБ обладает способностью пожизненно персистировать в организме человека.

В процессе репликации вируса можно обнаружить антигены (АГ) вируса. Они подразделяются на ранний антигенный комплекс (ЕА), антигены вирусного капсида (VCA), ядерный антиген (ЕВНА) и антигены мембраны (LMP). В настоящее время установлены две клеточные линии вируса — ВЭБ-1 и ВЭБ-2 (известные также как тип А и тип В). Эти штаммы вируса имеют различия в экспрессии генов в течении латентной инфекции, но не имеют различий в клинической симптоматике и течении заболевания. Оба штамма распространены повсеместно и могут одновременно инфицировать пациента.

Эпидемиология

Вирус чувствителен к воздействию эфира, весьма специфичен в отношении роста: размножается в культурах лимфобластов опухоли Беркитта, крови больных ИМ, лейкемических клетках и в культуре клеток мозга здорового человека (Д. И. Дранкин, 1982). Устойчивость ВЭБ во внешней среде низкая. Он быстро погибает при высыхании, высокой температуре, обработке всеми дезинфицирующими средствами.

Источник инфекции — больной человек, в том числе и больные со стертыми формами болезни. Заболевание мало контагиозно. Передача инфекции происходит главным образом со слюной, хотя возможно инфицирование воздушно-капельным путем, при переливании крови и при пересадке органов. Вирус распространен повсеместно и выявлен во всех возрастных группах. Первичной инфекции подвержены преимущественно дети раннего возраста. В раннем возрасте инфекция обычно протекает в легкой форме, не имеет специфических проявлений и клинически незаметна. Вторая волна сероконверсии к вирусу начинается с подъемом социальной активности в подростковом периоде и молодом возрасте. Максимальная частота ИМ у девочек отмечается в возрасте 14–16 лет, у мальчиков — 16–18 лет. К окончанию подросткового возраста большинство лиц являются уже сероположительными.

Вирус выделяется во внешнюю среду из ротоглотки в течение 18 месяцев после первичной инфекции. Затем выделение вируса периодиче-

ски наблюдается у всех серопозитивных лиц при отсутствии клинических симптомов.

Патогенез

ВЭБ инфицирует человека, проникая через интактные эпителиальные слои путем трансцитоза в нижележащую лимфоидную ткань миндалин, в частности, В-лимфоциты. После первичного проникновения вирус реплицируется в эпителиальных клетках ротоглотки. Разрушение клеток обусловлено дальнейшим высвобождением вирионов и проникновением вируса в смежные органы, включая слюнные железы и лимфоидные ткани ротоглотки. Репликация вируса приводит к виремии и последующему инфицированию органов лимфоретикулярной системы: печени, селезенки и В-лимфоцитов периферической крови. В инфицированных вирусом клетках возможно два вида размножения: литический, т. е. приводящий к гибели клетки-хозяина, и латентный, когда число вирусных копий небольшое и клетка не разрушается. ВЭБ может длительно находиться в В-лимфоцитах и эпителиоцитах ротоглотки и слюнных желез. Кроме того, он способен инфицировать другие клетки: Т-лимфоциты, натуральные киллеры, макрофаги, эпителиоциты сосудов. В течении латентной инфекции ДНК ВЭБ может иметь кольцевую структуру — эписому либо встраиваться в геном клетки-хозяина, вызывая хромосомные нарушения. При острой или активной инфекции преобладает литическая инфекция.

Иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию включает CD8+ позитивный Т-лимфоцитоз с цитотоксическими функциями, приводящий к появлению атипичного лимфоцитоза в периферической крови. Установлено, что ВЭБ обладает большим набором генов, дающим ему возможность в определенной мере ускользать от иммунной системы человека. ВЭБ вырабатывает белки — аналоги ряда интерлейкинов человека и их рецепторов, изменяющих иммунный ответ. В период активной репликации вирус вырабатывает ИЛ-10 — подобный белок, который подавляет Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов; нарушает функцию натуральных киллеров. Другой белок вируса (В13) также может подавлять Т-клеточный иммунитет и блокировать активность клеток-киллеров (через подавление ИЛ-12). Еще одно свойство ВЭБ — высокая мутабельность, которая позволяет ему на определенное время избегать специфических иммуноглобулинов и клеток иммунной системы хозяина. Таким образом, размножение ВЭБ в организме человека может быть причиной возникновения вторичного иммунодефицита.

Клинические проявления

Ранние признаки ИМ включают лихорадку, лимфаденопатию, фарингиты, ангину и сыпь. Частыми симптомами ИМ являются тошнота и снижение аппетита. У пациентов с ИМ описаны и другие разнообразные симптомы, которые включают кашель, боль в груди, фотофобию, боль при движении глазных яблок, а также иногда артралгии и миалгии. Миалгии и артралгии не типичны для инфекционного мононуклеоза и редко бывают выраженными.

Поздние клинические проявления ИМ включают гепатомегалию, петехии на нёбе, желтуху, спленомегалию и реже (1–2 %) — осложнения, связанные с разрывом селезенки.

У детей и лиц молодого возраста классическим проявлением ИМ является триада симптомов: лихорадка, фарингит и лимфаденопатия. У взрослых людей и пожилых пациентов поражение зева не резко выражено, у них отмечается незначительное увеличение лимфатических узлов или лимфаденопатия отсутствует. Более, чем у 30 % пожилых пациентов встречается желтуха, тогда как у молодых людей желтушная форма ИМ выявляется в 10 % случаев.

Продолжительность инкубационного периода составляет 30–50 дней. Заболевание часто начинается остро, с повышением температуры до высоких цифр, головной боли. Значительно реже можно выделить продромальный период. Лихорадка является постоянным симптомом ИМ. Типичной температурной кривой нет. Температура повышается внезапно и достигает максимальных значений в течение 1–2 дней, не характерен озноб. Наиболее часто отмечается «неправильная» лихорадка с заметным понижением температуры по утрам. Средняя длительность лихорадочного периода составляет около 2 недель, реже — несколько дней или 4–5 недель. Высота, длительность и характер температуры не зависят от возраста больных.

Важный симптом инфекционного мононуклеоза — поражение зева. Специфические цитологические изменения и снижение местной иммунологической реактивности миндалин способствуют присоединению бактериальной инфекции с развитием воспаления. Отечность и разрыхленность миндалин — постоянные симптомы заболевания. Ангина может быть катаральной, фолликулярной, язвенно-некротической с образованием фибриновых пленок (напоминающих иногда дифтерийные). Наложения на миндалинах в виде островков, пленок, беловато-желтых или грязно-серых полосок рыхлые, бугристые, легко снимаются и растираются между предметными стеклами. В некоторых случаях ангина отсутствует и заболевание сопровождается резкой гиперемией слизистой оболочки зева и носоглотки. Ангина и фарингит появляются в течение первых 2 дней от начала

болезни, нарастают в течение недели, а затем быстро исчезают за 5–7 дней. Чрезмерное увеличение миндалин может привести к обструкции верхних дыхательных путей у пациентов. У взрослых больных сроки возникновения ангины сдвинуты обычно на 3–6-е сутки заболевания. У людей пожилого возраста ее практически не бывает. Задняя стенка глотки у больных с ИМ равномерно гиперемирована. Петехии на задней стенке глотки позволяют отличить ИМ от фарингитов другой этиологии. Еще одним симптомом, позволяющим дифференцировать ИМ от фарингитов другой этиологии, является отек нёбной занавески.

На ранних стадиях болезни у 25 % пациентов встречается экзантема. Чаще она появляется на 3–5-й день болезни и может иметь макулопапулезный, розеолезный, папулезный, петехиальный характер. Сыпь тусклая, держится 1–3 дня, не сопровождается зудом и бесследно исчезает. Сыпь чаще всего локализуется на туловище и верхних конечностях. Кожные поражения при ИМ не специфические и этиологические механизмы не установлены. У пациентов с ИМ часто наблюдается транзиторная сыпь на фоне антибактериальной терапии. Преимущественно сыпь ассоциирована с антибактериальными препаратами пенициллинового ряда. В литературе описан случай появления экзантемы на азитромицин.

На 2–3-й день болезни можно обнаружить один из основных клинических симптомов инфекционного мононуклеоза — увеличение всех групп лимфатических узлов. Лимфаденопатия при ИМ всегда является двухсторонней и симметричной. В наибольшей степени увеличиваются лимфатические узлы заднешейной группы, образующие как бы цепочку по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы и хорошо заметные на глаз. Лимфатические узлы становятся плотноватыми, сохраняют эластичность, не спаяны между собой и с окружающей клетчаткой, слегка чувствительны при пальпации. У младших детей нередко значительно увеличиваются лимфатические узлы переднешейной группы, за счет чего изменяется конфигурация шеи. Увеличение забрюшинных лимфоузлов и лимфатических узлов брюшной полости может обусловить развитие абдоминального синдрома с болями в животе, его вздутием, тошнотой, рвотой, разжижением стула. В отдельных случаях наблюдают изолированное увеличение внутригрудных лимфоузлов, что может вызвать серьезные дифференциально-диагностические трудности, особенно при хроническом течении. Размеры лимфатических узлов варьируют от 0,5 до 3–4 см в диаметре. Процесс обратного развития в лимфоузлах начинается с нормализации температуры, но обычных размеров они достигают в течение 1–2 недель периода реконвалесценции, а иногда — и через несколько месяцев.

Периорбитальный отек — довольно специфическое клиническое проявление инфекционного мононуклеоза. Он возникает в первые дни болезни и проявляется двухсторонним преходящим отеком верхних век.

Острая ВЭБ-инфекция может сопровождаться развитием конъюнктивитов, кератитов, увеитов, офтальмоплегий. Описано развитие ретинита и папиллита на фоне острой инфекции.

Спленомегалия появляется несколько позднее и может быть частью генерализованной лимфаденопатии. Увеличение селезенки встречается у 85 % больных. Этот симптом максимально проявляется на 7–14-й день болезни. Селезенка гладкая, эластичная, чувствительная при пальпации. Степень увеличения селезенки варьирует, иногда достигает больших размеров, приводящих к ее разрыву. Отдельные авторы описывают разрыв селезенки у 5 % больных с ИМ. Уменьшение селезенки происходит на 3–4-й неделе болезни, но может затягиваться на несколько месяцев.

Увеличение печени также отмечается довольно часто и по времени соответствует увеличению селезенки и лимфатических узлов. Печень плотная, в ряде случаев нарушается ее функция. Гепатит разной степени выраженности наблюдается почти у всех больных. Гипербилирубинемия (увеличение содержания билирубина в сыворотке крови) обычно незначительная, в большей степени нарушаются ферментативная и белковосинтетическая функции печени, о чем свидетельствуют повышенные показатели тимоловой пробы, гипергаммаглобулинемия (повышение уровней гаммаглобулинов сыворотки крови), увеличение активности ферментов. Отмечено повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) при ИМ, даже при нормальном содержании сывороточного билирубина. Развитие желтухи более характерно для взрослых пациентов и лиц пожилого возраста. Описаны случаи развития холестатического гепатита. В редких случаях, как проявление острого тяжелого заболевания печени на фоне ВЭБ-инфекции, может развиваться фульминантная печеночная недостаточность с печеночной энцефалопатией. Летальность превышает 70 %. Уменьшение размеров органа происходит только к середине 2-го месяца болезни. Иногда же гепатолиенальный синдром сохраняется на протяжении 6–8 месяцев после перенесенного инфекционного мононуклеоза.

Изменение картины периферической крови чаще всего выявляется уже на 1-й неделе. Картина крови при инфекционном мононуклеозе — самый достоверный диагностический критерий. У больных до 60–70 % увеличивается количество одноядерных элементов белой крови (лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток), что особенно часто обнаруживается при подсчете их абсолютного количества. Лейкоцитоз достигает $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 15–30 мм/ч; увеличивается число атипичных мононуклеаров. Диагностическим уровнем считается содержание их в периферической крови выше 10 %. Атипичный лимфоцитоз является характерной особенностью инфекционного мононуклеоза. Мононуклеарная реакция, в основном за счет лимфоцитов, может сохраняться 3–6 месяцев и даже несколько лет. Лейкопения отмечена у 10 % больных. У пациентов среднего

и пожилого возраста реакция крови наступает позже и держится дольше (до 1–3 лет), при этом чаще наблюдаются нормальная СОЭ и лейкопения. Острая стадия болезни часто сопровождается развитием умеренной транзиторной тромбоцитопении. Выраженная и длительная тромбоцитопения требует исключения других заболеваний.

Выделяют типичные и атипичные формы заболевания. К типичным формам относят такие, при которых отчетливо выявляются основные признаки: лихорадка, увеличение лимфатических узлов, изменения в ротоглотке и носоглотке, гепатолиенальный синдром и характерные гематологические сдвиги. К атипичным формам инфекционного мононуклеоза относят стертые и бессимптомные формы, формы с редкими проявлениями болезни (поражение нервной, сердечно-сосудистой систем, почек и других органов). Стертые формы выявляются при тщательном обследовании с определением слабо выраженных признаков болезни, серологических и гематологических сдвигов; бессимптомные формы — только на основе эпидемиологических, серологических и гематологических данных.

По тяжести клинических проявлений типичные и атипичные формы инфекционного мононуклеоза могут быть легкими, среднетяжелыми и тяжелыми. К критериям тяжести относятся: выраженность клинических симптомов (лихорадки, интоксикации, аденопатии), гематологических показателей (атипичного лимфоцитоза, тромбоцитопении) и развития осложнений.

Заболеваемость и смертность

1. Большинство случаев первичной Эпштейна–Барр вирусной инфекции являются асимптомными. Смерть от данной инфекции не характерна для иммунокомпетентных лиц, но может случаться при развитии неврологических осложнений, обструкции верхних дыхательных путей или разрыве селезенки.

2. ВЭБ-инфекция связана с многочисленными опухолями. Эндемическая лимфома Беркитта является наиболее частой опухолью у детей Африканского региона, связанная с вирусом Эпштейна–Барр и малярией. В странах Азии инфицирование ВЭБ ассоциировано с развитием рака носоглотки. С ВЭБ связано большинство не-Ходжкинских лимфом, выявлена экспрессия антигенов ВЭБ у пациентов с болезнью Ходжкина.

3. ВЭБ-инфекция у пациентов с иммунодефицитом связана с развитием тяжелых синдромов и лимфопролиферативных нарушений:

а) синдром Дункана или X-связанный лимфопролиферативный синдром — обусловлен развитием фатальной первичной ВЭБ-инфекции в результате врожденного дефекта иммунного ответа на ВЭБ. Эта нозологическая форма характеризуется семейным анамнезом с развитием тяжелых и даже фатальных случаев ВЭБ-инфекции у мальчиков, диспротеинемией и злокачественными лимфомами. Возникает данная патология в результате

нарушения контроля за Эпштейна–Барр вирусной инфекцией. При X-связанном лимфопролиферативном синдроме большинство внутренних органов инфильтрированы клетками, содержащими ВЭБ. Замещение нормальной структуры костного мозга приводит к значительному снижению форменных элементов крови. Средний возраст проявления данного синдрома составляет 2,5 года с медианой выживаемости 33 дня. Смерть обычно наступает от вторичного бактериального сепсиса или кровотечения. У выживших пациентов развивается хроническая ВЭБ-инфекция или прогрессируют осложнения, включающие гипо- γ -глобулинемию, аплазию костного мозга или В-клеточные лимфомы. Смерть у данных пациентов обычно наступает в возрасте 10 лет;

б) другие врожденные иммунодефициты связаны с развитием ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных нарушений. Они включают атаксию-телеангиэктазию, синдром Chediaka-Higashi, синдром Wiskott-Aldric;

в) посттрансплантанционные лимфопролиферативные нарушения являются потенциально фатальным лимфопролиферативным синдромом, связанным с вирусом Эпштейна–Барр и моноклональной или поликлональной экспансией В-клетками. Эти нарушения возникают у пациентов после пересадки органов, особенно пересадки сердца;

г) Эпштейна–Барр вирус-ассоциированные лимфомы развиваются у пациентов с вторичными иммунодефицитами (например, после химиотерапии злокачественных опухолей);

д) у пациентов с ВИЧ-инфекцией инфицирование ВЭБ приводит к развитию волосатой лейкоплакии, лейомиосаркомы, лимфомы ЦНС и лимфоидных интерстициальных пневмонитов у детей.

Осложнения

1. Умеренно выраженная тромбоцитопения случается приблизительно у 50 % больных. Уровень тромбоцитов обычно снижается через неделю после появления симптомов болезни, затем постепенно повышается в течение 3–4 недель. Тромбоцитопения может быть обусловлена продукцией антител к тромбоцитам или избыточным разрушением в увеличенной селезенке.

2. Гемолитическая анемия встречается у 0,5–3 % пациентов с инфекционным мононуклеозом. Развитие данного осложнения связано с продукцией холодовых антител, аутоантител к трифосфат изомеразе. Гемолиз умеренный и чаще всего наблюдается на 2–3-й неделе периода разгара.

3. Обструкция верхних дыхательных путей является результатом выраженной гиперплазии лимфатических узлов глоточного кольца и миндалин, возникает у 0,1–1 % пациентов. Пациенты с выраженным воспале-

нием в лимфатических узлах и тяжелым фарингитом могут нуждаться в интубации или трахеостомии.

4. Разрыв селезенки возникает у 0,1–0,2 % заболевших. Разрыв может быть спонтанным, хотя часто пациенты отмечают в анамнезе травму. Наиболее часто разрыв селезенки случается на 2–3-й неделе болезни.

5. Гематологические осложнения включают гемофагоцитарный синдром, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру. Развитие иммунной тромбоцитопенической пурпуры может привести к апластической анемии. Апластическая анемия и нейтропения иногда обусловлены продукцией антинейтрофильных антител.

6. Неврологические осложнения случаются менее, чем у 1 % больных. Обычно развиваются в течение первых 2-х недель ВЭБ-инфекции и проявляются развитием асептического менингита, острого вирусного энцефалита, комы и менингоэнцефалопатии. Описано развитие пареза подъязычного нерва, паралича Белла, множественные парезы черепных нервов. Неврологические осложнения ВЭБ включают синдром Gulliana-Barre, острую мозжечковую атаксию, поперечный миелит.

7. Кардиологические осложнения включают развитие миокардита, и перикардита.

8. Легочные осложнения проявляются, помимо обструкции верхних дыхательных путей, развитием хронического интерстициального пневмонита и плеврального выпота.

9. Аутоиммунные осложнения включают синдром Рея, продукцию аутоантител: холодовые гемолизины, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, криоглобулины и ЦИК. Эти аутоантитела могут провоцировать развитие аутоиммунного синдрома.

10. Поражение почек проявляется симптомами аутоиммунного интерстициального нефрита, симптомами почечной недостаточности и пароксизмов ночной гемоглобинурии.

Лабораторная диагностика

Классическими лабораторными критериями, подтверждающими инфекционный мононуклеоз, являются лимфоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров более 10 % в периферической крови и положительные серологические тесты для ВЭБ.

1. Показатели периферической крови:

а) 40–70 % пациентов в острую стадию болезни имеют уровень лейкоцитов $10\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$. Со 2-й недели болезни у 10 % пациентов уровень лейкоцитов — более $25 \cdot 10^9/\text{л}$;

б) приблизительно 80–90 % пациентов с инфекционным мононуклеозом имеют лимфоцитоз более 50 %. Наиболее высокие значения лимфоцитов наблюдаются в течение 2–3-й недели заболевания и сохраняются

в течение 2–6 недель. Обычно 20–40 % лимфоцитов являются атипичными, хотя не у всех пациентов уровень атипичных мононуклеаров превышает 10 %. Большинство этих атипичных лимфоцитов являются поликлонально активированными цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, хотя могут быть представлены и CD4+ Т-лимфоцитами и натуральными киллерами (CD11+);

в) умеренно выраженная тромбоцитопения встречается у 25–50 % пациентов.

2. Биохимические тесты:

а) щелочная фосфатаза, аланин аминотрансфераза и билирубин повышаются к 5–14-му дню болезни, гамма-глутамилтрансфераза (ГТП) — на 1–3-й неделе болезни;

б) лактат дегидрогеназа повышена примерно у 95 % пациентов.

Иногда уровень ГТП остается незначительно повышенным в течение 12 месяцев, но большинство печеночных тестов нормализуются в течение 3 месяцев.

3. Тесты на выявление гетерофильных антител:

а) реакция Пауля–Буннеля: тест основан на способности антител, содержащихся в сыворотке больных инфекционным мононуклеозом, агглютинировать эритроциты барана при разведении в пробирке. Диагностическими являются титры 1:32–1:64 и более. Титры гетерофильных антител не коррелируют с тяжестью заболевания и выраженностью клинических симптомов;

б) реакция латекс агглютинации (Monospot) — более быстрый метод диагностики. Основан на способности гетерофильных антител агглютинировать эритроциты лошади и более чувствительный, чем реакция Пауля–Буннеля.

У 50 % больных уровень гетерофильных антител повышается в течение 1-й недели болезни и 60–90 % пациентов имеют положительный результат на 2–3 неделе болезни. Титры начинают снижаться с 4–5-й недели болезни и часто их уровень сохраняется менее 1:40 в течение 2–3 месяцев после разрешения симптомов заболевания.

4. Специфические серологические тесты: включают обнаружение антител к определенным антигенам вируса методом ИФА, иммунофлюоресцентным методом:

а) обнаружение IgM к капсидному антигену вируса. Они появляются в острую стадию болезни (2–3 неделя), обычно в титре 1:40–1:320. Данные антитела сохраняются в течение 3–4 месяцев. Они не появляются вновь при хроническом течении заболевания или реактивации процесса;

б) титры IgG к капсидному антигену ВЭБ стремительно повышаются и достигают пика в течение 2–3 месяцев (обычно 1:60–1:1280). Эти антитела в низких титрах сохраняются в течение жизни (1:40–1:320). Сохра-

нение более высоких титров IgG к капсидному антигену ВЭБ (1:960) отмечается у пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией;

в) в острую стадию болезни можно выявить антитела к раннему антигену ВЭБ. Установлено 2 компонента раннего антигена — диффузный и фиксированный. Фиксированный компонент раннего антигена ВЭБ определяется в цитоплазме инфицированных клеток и наиболее часто определяется у детей с первичной ВЭБ-инфекцией младше 4 лет или при асимптомной инфекции. Низкие титры антител сохраняются от 1 до 4 лет после острой инфекции. Около 80 % пациентов с инфекционным мононуклеозом имеют повышение титров к диффузному компоненту раннего антигена. Максимальный уровень отмечается через 3–4 недели от начала заболевания и сохраняется непродолжительное время. Титры антител к раннему антигену вируса повышаются вновь при реактивации инфекции у иммуносупрессивных пациентов. Их титры могут быть очень высокими (1:1280–1:10240) в случаях, связанных с ВЭБ-ассоциированными опухолями и хронической инфекцией;

г) антитела к ядерному антигену ВЭБ появляются через 6–8 недель от начала заболевания. Эти антитела сохраняются в течение всей жизни.

5. Культивирование вируса из смывов ротоглотки или из мононуклеаров периферической крови довольно трудоемко, а поскольку вирус у серопозитивных пациентов присутствует повсеместно, то этот метод не является диагностическим при выявлении первичной инфекции, вызванной ВЭБ.

6. ПЦР позволяет обнаружить ДНК вируса в плазме в острую стадию болезни.

7. Обнаружение раннего региона ВЭБ (EBER). Метод гибридизации *in situ* позволяет обнаружить РНК в ядрах лимфоидных клеток, инфицированных ВЭБ.

Лечение

Инфекционный мононуклеоз — самоограничивающееся заболевание, которое лечится симптоматически:

1. Симптоматическое лечение включает назначение жаропонижающих препаратов, витаминов, достаточный отдых.

2. Заболевание не требует специальной диеты.

3. Хирургическое вмешательство показано при появлении болей в животе или развитии осложнений (разрыв селезенки).

4. Пациентам рекомендуется избегать физических нагрузок в течение 2–3 недель и занятий спортом в течение 2 месяцев после выздоровления, т. к. травма или физическое перенапряжение могут привести к разрыву селезенки.

5. Глюкокортикостероиды (ГКС) незначительно изменяют течение инфекционного мононуклеоза и поэтому не показано их использование при не осложненном течении заболевания. Показанием для назначения ГКС является развитие осложнений: обструкции верхних дыхательных путей, тяжелой тромбоцитопении, гемолитической анемии. ГКС должны быть назначены пациентам, имеющим кардиологические или неврологические осложнения. Доза ГКС в пересчете на преднизолон составляет 60–80 мг внутрь в течение 5–7 дней, с последующим снижением дозы в течение 1–2 недель.

6. Противовирусные препараты (ацикловир, фамцикловир) ингибируют выделение вируса в секрет ротоглотки, но не оказывают влияния на клиническое течение болезни. Не показано их применение при не осложненном течении заболевания. Тем не менее, противовирусные агенты используются в лечении X-связанного лимфопролиферативного синдрома, гемофагоцитарного синдрома, интерстициальных пневмонитов, профилактики и лечения лимфопролиферативных нарушений. Доза ацикловира составляет 800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 10 дней или 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 7–10 дней.

7. При развитии аутоиммунной тромбоцитопении эффективным является назначение внутривенного иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг в течение 2–5 дней.

8. При наличии ангины (лакунарной, фолликулярной) показано назначение антибиотиков. Рекомендовано избегать при инфекционном мононуклеозе антибактериальных препаратов из группы полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин).

9. С противовоспалительной целью при неосложненном течении болезни можно использовать НПВС (индометацин, ортофен, ибупрофен) в обычной дозировке.

Литература

1. *Блохина, Е. Б.* Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е. Б. Блохина // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2. № 3. С. 65–70.

2. *Гены латентной инфекции Эпштейна–Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий* / В. Э. Гурцевич [и др.] // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. 1998. Т. 2. № 1. С. 68–75.

3. *Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей* / С. О. Крамарев [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии. 2004. Т. 4. № 5. С. 105.

4. *Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции : вопросы диагностики и лечения* / И. К. Малашенкова [и др.] // Лечащий врач. 2003. № 9.

5. *David, A.* Persistence of Epstein-Barr Virus Origins of Associated Lymphomas / David A. Thorley–Lawson, Ph. D. // N. England J Med. 350. 2004.

6. *Paul, G. Murray and Lawrence S. Yong.* Epstein-Barr Virus infection: basis malignancy and potential for therapy / G. Paul // ISSN, November. 2001.

Оглавление

Введение.....	3
Этиология.....	4
Эпидемиология.....	4
Патогенез.....	5
Клинические проявления.....	6
Заболеваемость и смертность.....	9
Осложнения.....	10
Лабораторная диагностика.....	11
Лечение.....	13
Литература.....	14

Учебное издание

Давидович Галина Михайловна
Карпов Игорь Александрович

ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор Н. А. Лебедко
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать 25.10.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 0,93. Уч.-изд. л. 0,76. Тираж 100 экз. Заказ 565.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004.
ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
Ул. Ленинградская, 6, 220030, Минск.