

УДК 616.98:578.825.13-078

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР*Н.А. Боровская, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр*

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

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

Под наблюдением находились 56 пациентов с диагнозом «острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ)». Изучена клиника заболевания, исследована частота выявления маркеров ВЭБ в острый период и период реконвалесценции. Установлено, что выявление ДНК ВЭБ является здесь наиболее информативным методом диагностики. В острый период инфекции чаще всего регистрировались лихорадка, лимфоаденопатия, катаральные симптомы, гепатомегалия. У части больных, перенесших острую ВЭБ-инфекцию, активная репликация вируса сохранялась не менее 1 года, что диктует необходимость длительного постстационарного наблюдения.

Проблема изучения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), чрезвычайно актуальна, так как она имеет глобальное распространение: к 18 годам более 90 % населения земного шара инфицировано ВЭБ. В большинстве случаев инфекция характеризуется латентным течением и не нуждается в противовирусном лечении. В то же время изменяющиеся условия окружающей среды, увеличение случаев первичных и вторичных иммунодефицитных состояний обуславливают нарастание числа тяжелых случаев заболевания, реактивации этой инфекции с формированием полиорганной патологии. Следует подчеркнуть, что рост заболеваемости здесь обусловлен не только истинным увеличением количества клинически манифестных случаев, но и внедрением современных методов диагностики. В настоящее время с помощью молекулярно-генетического и серологического исследований установлено, что мононуклеозоподобный синдром может быть вызван не только ВЭБ, но и другими возбудителями: вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вирусами гриппа А и В, токсоплазмами [4]. Помимо инфекционного мононуклеоза есть ряд заболеваний, связанных с ВЭБ-инфекцией: Х-связанные лимфопролиферативные синдромы, В-лимфопролиферативные болезни, включая посттрансплантационные и ВИЧ-лимфомы (связь до 90 %) и лимфому Беркитта (связь до 97–100 %). Болезнь Ходжкина связана с ВЭБ-инфекцией у 65 % детей и у 80 % молодых пациентов. Т-клеточная лимфома у ВИЧ-инфицированных в 10–100 % случаев связана с хронической активной ВЭБ-инфекцией [5, 6]. В настоящее время установлена роль ВЭБ-инфекции в инициации острых, хронических и аутоиммунных гепатитов. Особое место отводится персистенции

этого вируса в развитии различных опухолей, поражающих эпителий: волосатой лейкоплакии языка (до 100 % у больных с ВИЧ-инфекцией), назофарингеальной карциномы, рака желудка [5].

После перенесенной инфекции ВЭБ полностью не элиминируется из организма хозяина, а остается в латентном состоянии в В-лимфоцитах [6], причем во время острой фазы инфекционного процесса поражаются тысячи клеток крови, тогда как в латентную стадию определяется от 1 до 50 копий ДНК ВЭБ на 1 млн лейкоцитов [6]. В связи с незавершенным иммунным ответом вирус получает возможность персистировать в организме, приводя к развитию хронических форм заболевания. Недавно установлено, что ВЭБ нарушает механизмы иммунного ответа, подавляет продукцию интерферонов, блокирует механизмы апоптоза, вызывает при присоединении к мембране В-лимфоцита экспрессию особого антигена, распознающегося как чужеродный. На основе этих нарушений формируется вторичный иммунодефицит, способствующий формированию аутоиммунных и опухолевых процессов у генетически предрасположенных лиц [1, 2]. Учитывая разнообразие клинических форм заболевания, наличие онкологической патологии, в генезе которой ВЭБ играет ключевую роль, диагностика активной инфекции имеет особую значимость. Поэтому изучение клинической картины и сопоставление результатов серологических и молекулярно-генетических методов обследования больных с ВЭБ-инфекцией в различные сроки заболевания является актуальным для практического здравоохранения.

Целью настоящей работы явился анализ клинической картины с исследованием серологических и молекулярно-генетических маркеров ВЭБ-инфекции в различные периоды заболевания.

Материал и методы. Обследовано 56 пациентов (30 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 15 до 31 года с острой ВЭБ-инфекцией, находившихся на лечении в инфекционном отделении Приморской краевой клинической больницы № 2. Госпитализация осуществлялась с 3-х по 8-е сутки заболевания. Во всех случаях выполняли общепринятые лабораторные исследования: развернутый клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула и СОЭ), биохимический анализ (билирубин, трансаминазы). Для исключения инфицирования вирусами гепатитов сыворотка крови исследовалась на соответствующие маркеры (HBsAg, суммарные anti-HCV), а также на антитела к вирусу иммунодефицита человека. При необходимости проводились рентгенологическое

исследование легких и сонография органов брюшной полости. Всем больным в остром периоде выполнялось исследование крови в полимеразной цепной реакции для выявления ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го и 2-го типов. Молекулярная диагностика осуществлялась с использованием коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс» производства Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Помимо этого, образцы крови больных тестировались в динамике на наличие антител к ВЭБ – анти-EBV VCA IgM и IgG, anti-EBV EA IgG, anti-EBV EBNA IgG – с использованием коммерческих тест-систем производства Diagnostic Systems Laboratories Inc. (США). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием критериев Стьюдента, Уилкинсона и коэффициента корреляции Спирмена в прикладных программах Statistica 6 и Biostat.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. В большинстве случаев (85,7%) заболевание начиналось остро, с повышения температуры до 38–40°C. Лихорадка сохранялась 5–14 дней (в среднем $7,8 \pm 0,3$ дня). У 4 пациентов наблюдался двухволновый тип температурной кривой. Из проявлений интоксикационного синдрома были отмечены: слабость и недомогание (92,9%), головная боль (64,3%), снижение аппетита (50%), мышечные и суставные боли (35,7%). Все пациенты с первых дней заболевания жаловались на боль в горле при глотании. При объективном исследовании выявлялись катаральные изменения слизистой оболочки ротоглотки с явлениями тонзиллита, у 32 человек – по типу лакунарной ангины. Полилимфоаденопатия с вовлечением в процесс трех и более групп лимфатических узлов наблюдалась у большинства больных (67,9% случаев). Чаще увеличивались подчелюстные и шейные лимфоузлы. Считается, что в острый период болезни характерными клиническими признаками инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, являются увеличение печени и селезенки [1–3]. Однако гепатомегалия у наших пациентов встречалась не всегда – лишь в 64,3% случаев, а спленомегалия зарегистрирована только у 4 человек. У 20 больных (35,7%) наблюдалось увеличение уровня печеночных трансаминаз (в 2–3 раза выше нормы), при этом желтухи и повышения уровня билирубина не отмечено. Экзантема пятнисто-папулезного характера, исчезающая на 4–5-й день и не оставлявшая пигментации и шелушения, выявлена у 10 пациентов (17,9%).

Изменения со стороны периферической крови в остром периоде характеризовались лейкоцитозом от $9,4$ до $14,2 \times 10^9/\text{л}$, вместе с тем в 14,3% случаев количество лейкоцитов было нормальным или сниженным. В гемограмме определялись лимфоцитоз ($54,5 \pm 0,5\%$) и атипичные мононуклеары (от 5 до 20%). Характерным оказалось также увеличение СОЭ (15–30 мм/час). ДНК ВЭБ в крови выявлена во всех случаях, антитела к капсидному антигену ВЭБ

класса иммуноглобулина М (anti-EBV VCA IgM) обнаружены у 50 больных (84%).

Заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой форме (в 89,3% случаев), у 3 больных установлено легкое течение. Тяжелых случаев за период наблюдения выявлено не было. Следует отметить, что только у 1 пациента была зарегистрирована сочетанная форма ВЭБ- и ЦМВ-инфекции.

Для лечения инфекционного мононуклеоза применялись препараты из группы аномальных нуклеотидов: ацикловир, валацикловир, фамцикловир в общепринятых дозах, иммунокорректоры (полиоксидоний, ликопид). Для симптоматической терапии использовались жаропонижающие, десинсбилизирующие препараты, с целью дезинтоксикации проводилась инфузионная терапия. Пациентам с проявлением тонзиллита назначались антибактериальные средства: 71,4% больных получали пенициллин, 28,6% – цефалоспорины в течение 7 дней.

При выписке из стационара (на $14 \pm 1,2$ дня болезни) в периоде ранней реконвалесценции у всех пациентов сохранялась лимфаденопатия, у 36 (64%) – гепатомегалия, у 2 (3,5%) – спленомегалия, у 28 (50%) – лимфоцитоз, у 5 (9%) – атипичные мононуклеары. В биохимическом анализе крови 2–3-кратное повышение уровня аланинаминотрансферазы сохранялось в 10 (17,8%), и 2-кратное повышение уровня аспартатаминотрансферазы – в 7 (12,5%) случаях. ДНК ВЭБ выявлялась у 5 (11%), anti-EBV VCA IgM – у 50 (89,2%) пациентов.

Через 6 месяцев от начала заболевания под наблюдением оставались 45 человек. У 17 из них (38%) сохранялось увеличение шейных лимфоузлов, у 5 (11%) – гепатомегалия, у 18 (40%) – лимфоцитоз. ДНК ВЭБ обнаружена в 4 случаях (8,8%), и ни у одного из пациентов не были выявлены anti-EBV VCA IgM и anti-EBV EA IgG. У 37 человек (82%) были обнаружены антитела к нуклеарному антигену ВЭБ класса IgG (anti-EBV EBNA IgG) и у 27 (60%) – к anti-EBV VCA IgG.

Через 12 месяцев от начала заболевания обследованы 32 пациента. У 10 из них (31%) сохранялась выраженная лимфоаденопатия, у 8 (25%) – лимфоцитоз. В 2 случаях (6,3%) в полимеразной цепной реакции подтверждена активная репликация ДНК ВЭБ, в 31 случае (97%) выявлены anti-EBV EBNA IgG, а в 28 (88%) – anti-EBV VCA IgG.

Выводы

1. Выявление ДНК методом полимеразной цепной реакции является наиболее информативным критерием и позволяет диагностировать инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ в 100% случаев.

2. Острая ВЭБ-инфекция у взрослых протекает типично, преимущественно в среднетяжелой форме. Наиболее частыми симптомами заболевания являются: лихорадка, лимфоаденопатия, катаральные симптомы, гепатомегалия. В гемограмме выявляются лимфоцитоз и атипичные мононуклеары.

3. У части больных, перенесших острую инфекцию, активная репликация ВЭБ сохраняется длительное время (не менее 1 года), что диктует необходимость более длительного постстационарного наблюдения.

Литература

1. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2001. 81 с.
2. Исаков В.А., Архитова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: Спецлит, 2006. 300 с.
3. Гордеев А.В., Савина О.Г., Ерохина Л.Г., Яценя О.В. Инфекционный мононуклеоз у детей Приморья // Дальневосточный журн. инфекц. патол. 2005. № 1. С. 66–67.
4. Краснов В.В., Шиленок А.И., Кузенкова Л.А. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. СПб.–Нижний Новгород, 2003. 44 с.
5. Прохорова Н.А., Волчкова Е.В., Михайловская Г.В. Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза // Инфекционные болезни. 2008. № 2. С. 17–20.

Поступила в редакцию 24.02.2010.

CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS OF ACUTE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

N.A. Borovskaya, E. V. Markelova, L.F. Sklyar
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The authors have observed 56 patients diagnosed for ‘acute infection caused by Epstein-Barr virus’ and studied the clinical picture and detection frequency of EBV markers both in acute period and during recovery. As shown, EBV DNA detection is the most informative method of diagnosing. The acute period was frequently characterized by fever, lymphadenopathy, catarrhal symptoms, and hepatomegaly. Some patients undergone acute EBV-infection had active replication of the virus remained for not less than a year that indicated the need to conduct long-lasting follow-ups.

Key words: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, diagnostics.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 3, p. 65–67.

УДК 616-002.71:612.017.4

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТОКСИНЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫМ ТОКСИНОМ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова, Е.И. Дробот, Е.П. Недашковская, Н.Ф. Тимченко

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

Ключевые слова: иерсинии, термолabileльный токсин, инфекционно-токсический шок, патоморфология.

Термолabileльный токсин *Yersinia pseudotuberculosis* – видовой белок с молекулярной массой 200 кДа, обладающий иммуногенными и аллергенными свойствами, способен вызывать у лабораторных животных местную дермонекротическую реакцию и смерть при парентеральном введении. В работе охарактеризована патоморфология экспериментальной токсинемии, вызванной внутрибрюшинным введением токсина в концентрации 1,52 мкг/мышь (5 LD₅₀). Полученные результаты свидетельствуют о том, что термолabileльный токсин имеет непосредственное отношение к развитию инфекционно-токсического шока при псевдотуберкулезе. Ключевое значение связано со способностью токсина оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий микрососудов и клетки паренхиматозных органов, которое усугубляется циркуляторной гипоксией. Выявлены тяжелые дистрофические и некротические изменения в органах, преимущественно в печени и почках, являющихся главными детоксикационными барьерами при внутрибрюшинном поступлении токсина.

Еще в конце 1980-х годов стало ясно, что возбудитель псевдотуберкулеза продуцирует несколько типов токсинов, которые играют роль в развитии инфекционного процесса и определяют чрезвычайный полиморфизм клинических проявлений этой болезни [7, 8]. Среди них эндотоксин (липополисахарид) и термостабильный летальный токсин *Yersinia pseudotuberculosis* вносят существенный вклад в органопатологию псевдотуберкулеза [1, 8, 12].

Сомова Лариса Михайловна – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИЭМ СО РАМН; тел.: 8 (4232) 44-24-34.

Как показано в работах А.Ю. Пашина и др. [5], термолabileльный экзотоксин продуцируется только в теплокровном организме и обнаруживается в тканях животных, зараженных штаммами *Y. pseudotuberculosis* I, II, IV, V сероваров, что косвенно указывает на его роль в патогенезе болезни. Термолabileльный токсин *Y. pseudotuberculosis* (ТлТУр) охарактеризован как видовой белок молекулярной массой 200 кДа, который обуславливает смерть экспериментальных животных при парентеральном введении, вызывает дермонекротическую реакцию при инъекции в кожу, является иммуногенным и аллергенным белком [8]. Однако до сих пор характер патогенного действия этого токсина не был изучен.

В этой связи цель настоящей работы – охарактеризовать патоморфологию экспериментальной токсинемии, вызванной термолabileльным токсином *Y. pseudotuberculosis* как одним из факторов патогенности возбудителя псевдотуберкулеза.

Материал и методы. Экспериментальная токсинемия была воспроизведена в опытах на 60 неинбредных мышах весом 10–12 г путем внутрибрюшинного введения ТлТУр. Токсин получали по методу, описанному Н.Ф. Тимченко и др. [8], и вводили в концентрации 1,52 мкг/мышь в 0,1 мл физиологического раствора (LD₅₀ составила 0,3 мкг). Контрольным животным внутрибрюшинно вводили 0,85 %-ный физиологический раствор.

Спустя 1, 3, 6, 24 и 72 часа брали кусочки органов животных, фиксировали их в 10 %-ном растворе