

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

О.К. Дуда, д.м.н., професор, М.В. Окружнов, к.м.н., В.О. Бойко, к.м.н., Р.О. Колесник, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Клінічні форми хронічної вірусної інфекції Епштейна-Барр: питання сучасної діагностики та лікування

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 90% дорослого населення планети інфіковані вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). Первинне інфікування призводить до довічної персистенції збудника з можливою періодичною реактивацією.

Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих з хронічними рецидивуючими герпесвірусними інфекціями. Найбільш поширеними в клінічній практиці є:

- лабіальний та назальний герпес (найчастіше викликається Herpes simplex I);
- оперізуючий лишай (H. zoster);
- генітальний герпес (найчастіше викликається H. simplex II);
- захворювання та синдроми, спричинені цитомегаловірусом (часто зустрічаються у трансплантології та гінекології).

Разом із тим про хронічну інфекцію, викликану вірусом ВЕБ, і її форми лікарі загальної практики обізнані недостатньо. ВЕБ був уперше виділений із клітин лімфоми Беркітта. Незабаром стало відомо, що в людини цей вірус може викликати гострий мононуклеоз і назофарингеальну карциному. На сьогодні встановлено, що ВЕБ асоційований з низкою онкологічних, переважно лімфопроліферативних, та а-утоїмунних захворювань (класичні ревматичні хвороби, васкуліти, неспецифічний виразковий коліт тощо).

Крім того, ВЕБ може виступати причиною хронічних маніфестних і стертих форм захворювання, перебіг яких подібний до такого хронічного мононуклеозу [1, 3, 6, 9, 12]. ВЕБ належить до сімейства герпесвірусів, підродини гамма-герпесвірусів і роду лімфокриптовірусів, містить дві молекули ДНК і має здатність, як і інші віруси цієї групи, довго персистувати в організмі людини [6, 8]. У частини хворих на тлі імунної дисфункції і спадкової схильності до тієї чи іншої патології ВЕБ може викликати різні захворювання, про які згадувалося вище. ВЕБ інфікує людину, проникаючи через інтактні епітеліальні шари шляхом транскітозу в розташовану нижче лімфоїдну тканину мигдаликів, зокрема у В-лімфоцити [7].

Проникнення ВЕБ у В-лімфоцити здійснюється через рецептор цих клітин CD21 — рецептор до С3d-компонента системи комплементу. Після інфікування кількість уражених клітин збільшується за допомогою вірусзалежної клітинної проліферації. Інфіковані В-лімфоцити можуть тривалий час перебувати в тонзиллярних криптах, що дозволяє вірусу виділятися в зовнішнє середовище зі слиною.

З інфікованими клітинами ВЕБ поширюється в інших лімфоїдних тканинах і периферичній крові. Дозрівання В-лімфоцитів у плазматичні клітини (що відбувається в нормі при їх зустрічі з відповідним антигеном, інфектом) стимулює розмноження вірусу, а подальша загибель (апоптоз) цих клітин призводить до виділення вірусних частинок [7] у крипти та слину. В інфікованих клітинах можливі два види розмноження:

- літичне, що призводить до загибелі, лізису клітини-хазяїна;
- латентне, коли число вірусних копій невелике й клітина не руйнується.

ВЕБ може довго перебувати у В-лімфоцитах та епітеліоцитах назофарингеальної ділянки і слинних залоз. Крім того, він здатний інфікувати інші клітини: Т-лімфоцити, НК-клітини, макрофаги, нейтрофіли, епітеліоцити судин [1, 6, 8, 9]. У ядрі клітини-хазяїна ДНК ВЕБ може формувати кільцеву структуру (ЕПІС) або вбудовуватися в геном, викликаючи хромосомні порушення [14].

При гострій або активній інфекції переважає літична реплікація вірусу. Активне розмноження вірусу може відбуватися в результаті ослаблення імунологічного контролю, а також в разі стимуляції розмноження клітин, інфікованих вірусом, під дією певних чинників: гострої бактеріальної або вірусної інфекції, вакцинації, стресів тощо.

За даними більшості дослідників, сьогодні приблизно 80-90% населення інфіковано ВЕБ. Первинна інфекція найчастіше виникає в дитячому або молодому віці. Шляхи передачі вірусу різні: повітряно-крапельний, контактний-побутовий, трансфузійний, статевий, трансплацентарний. Після зараження ВЕБ реплікація вірусу в організмі людини і формування імунної відповіді можуть відбуватися безсимптомно або виявлятися у вигляді незначних ознак ГРВІ. Але при потрапленні великої кількості інфекта та/або за наявності значущого ослаблення імунної системи в пацієнта може розвинути картина інфекційного мононуклеозу.

Виділяють кілька варіантів результату гострого інфекційного процесу:

- одужання (ДНК вірусу можна виявити тільки при спеціальному дослідженні в одиничних В-лімфоцитах або епітеліальних клітинах);
- безсимптомне вірусоносійство чи латентна інфекція (вірус визначається в слині або лімфоцитах при чутливості методу ПЛР 10 копій у пробі);

- хронічна рецидивуюча інфекція:
 - а) хронічна активна ВЕБ-інфекція за типом хронічного інфекційного мононуклеозу;
 - б) генералізована форма хронічної активної ВЕБ-інфекції з ураженням ЦНС, міокарда, нирок та ін.;
 - в) ВЕБ-асоційований гемофагоцитарний синдром;
 - г) стерті або атипові форми ВЕБ-інфекції: тривалий субфебрилітет неясного генезу, клініка вторинного імунodefіциту — рецидивуючі бактеріальні, грибкові, часто мікст-інфекції респіраторного та шлунково-кишкового тракту, фурункульоз та інші прояви;
- розвиток онкологічного (лімфопроліферативного) процесу (множинні поліклональні лімфоми, назофарингеальна карцинома, лейкоплакія язика та слизових ротової порожнини, рак шлунка і кишечнику тощо);
- розвиток аутоїмунного захворювання — системного червоного вовчка, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена тощо (слід відзначити, що дві останні групи захворювань можуть розвиватися через великий проміжок часу після інфікування);
- виникнення синдрому хронічної втоми (про що свідчать результати досліджень нашої лабораторії і низка зарубіжних публікацій) [4].

Найближчий і віддалений прогноз для хворого з гострою інфекцією, викликану ВЕБ, залежить від наявності та ступеня прояву імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від впливу деяких зовнішніх чинників (стреси, інфекції, хірургічні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), що ушкоджують імунну систему. Було виявлено, що ВЕБ виробляє білки — аналоги людських інтерлейкінів (ІЛ) та їх рецепторів, що змінюють імунну відповідь [5]. У період активного розмноження вірусу продукує ІЛ-10-подібний білок, що пригнічує Т-клітинний імунітет, функцію цитотоксичних лімфоцитів, макрофагів; порушує всі етапи функціонування природних кілерів (тобто найважливіших систем протівірусного захисту). Інший вірусний білок (ВІ3) також може пригнічувати Т-клітинний імунітет і блокувати активність клітин-кілерів (через пригнічення ІЛ-12).

Ще одна властивість ВЕБ, як і інших герпесвірусів, — високий ризик мутацій, що дозволяє йому певний час уникати впливу специфічних імуноглобулінів (які були синтезовані до мутації вірусу) і клітин імунної системи хазяїна. Таким чином, розмноження ВЕБ в організмі людини може стати причиною посилення (виникнення) вторинного імунodefіциту.

Хронічна активна ВЕБ-інфекція (ХА ВЕБІ) характеризується тривалим рецидивуючим перебігом і наявністю клінічних та лабораторних ознак вірусної активності [9].

Пацієнтів турбують такі симптоми:

- слабкість;
- надмірна пітливість;
- болі в м'язах і суглобах;
- наявність шкірних висипів;
- кашель;
- утруднене носове дихання;
- дискомфорт у горлі;
- болі, важкість у правому підребер'ї;
- головні болі, запаморочення;
- емоційна лабільність;
- депресивні розлади;
- порушення сну;
- зниження пам'яті, уваги, інтелекту.

Часто спостерігаються субфебрильна температура, збільшення лімфовузлів, гепатоспленомегалія різного ступеня вираженості. Нерідко ця симптоматика має хвилюподібний характер. Іноді хворі описують свій стан як хронічний грип.

У значній частині пацієнтів з ХА ВЕБІ спостерігається приєднання інших герпетичних, бактеріальних і грибкових інфекцій (лабіальний і генітальний герпес, молочниця, запальні захворювання верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту). ХА ВЕБІ характеризується лабораторними (непрямими) ознаками вірусної активності, а саме: відносним та абсолютним лімфо- й моноцитозом, наявністю атипичних мононуклеарів, рідше — моноцитозом і лімфопенією, у певних випадках — анемією і тромбоцитозом. При дослідженні імунного статусу хворих на ХА ВЕБІ спостерігаються зміна вмісту й функції специфічних цитотоксичних лімфоцитів, природних кілерів, порушення специфічної гуморальної відповіді (дисімуноглобулінемії), тривала відсутність продукції імуноглобуліну G (IgG) або так звана відсутність сероконверсії до пізнього нуклеарного антигена вірусу (EBNA), що відображає неспроможність імунологічного контролю реплікації вірусу.

Крім того, за нашими даними, більш ніж у половини хворих знижена здатність до стимульованої продукції інтерферону (ІФН), підвищений вміст сироваткового ІФН; мають місце дисімуноглобулінемія, порушення авідності антитіл (їх здатності міцно зв'язуватися з антигеном); нерідко підвищені показники циркулюючих імунних комплексів та антитіл до ДНК.

В осіб з вираженою імунною недостатністю можливе виникнення генералізованих форм ВЕБ-інфекції з ураженням центральної та периферичної нервової систем (розвиток менінгіту, енцефаліту, мозочкової атаксії, полірадикулоневриту), а також інших внутрішніх органів (розвиток міокардиту, гломерулонефриту, лімфоцитарного інтерстиційного пневмоніту, тяжких форм гепатиту). При генералізованих формах ВЕБ-інфекції нерідко має місце летальний результат [10, 15].

ВЕБ-асоційований гемофагоцитарний синдром характеризується розвитком анемії або панцитопенії. Часто поєднується з ХА ВЕБІ, інфекційним мононуклеозом і лімфопроліферативними захворюваннями. У клінічній картині переважають інтермітуюча лихоманка, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, панцитопенія чи виражена анемія, печінкова дисфункція, коагулопатія. Гемофагоцитарний синдром, що розвивається на тлі інфекційного мононуклеозу, характеризується високою летальністю (до 35%).

Вищеописані зміни пояснюються гіперпродукцією прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини — ФНП, ІЛ-1 і низки інших) Т-клітинами, інфікованими вірусом. Ці цитокіни активують систему фагоцитів (розмноження, диференціювання і функціональну активність) у кістковому мозку, периферичній крові, печінці, селезінці, лімфовузлах. Активовані моноцити і гістоцити починають поглинати клітини крові, що призводить до руйнування останніх. Більш тонкі механізми цих змін наразі активно вивчаються науковцями.

Стерті варіанти хронічної ВЕБ-інфекції

Нерідко ХА ВЕБІ має стертий перебіг або маскується іншими хронічними захворюваннями. Можна виділити дві форми латентної ВЕБ-інфекції, що зустрічаються найчастіше. У першому випадку хворих турбує тривалий субфебрилітет незрозумілого генезу, слабкість, біль у периферичних лімфовузлах, міалгії та артралгії. Характерна також хвилюподібна симптоматика [11].

В іншій категорії хворих, окрім вищезгаданих скарг, мають місце маркери вторинного імунodefіциту у вигляді раніше не характерних для них частих інфекцій дихальних шляхів, шкіри, шлунково-кишкового тракту, геніталій, що на тлі терапії не минають повністю або ж швидко рецидивують. Найчастіше в анамнезі цих пацієнтів мають місце тривалі стресові ситуації, надмірні психічні та фізичні навантаження, рідше — захоплення голодуванням, модними дієтами тощо. Нерідко описаний стан розвивається після перенесеної ангіни, гострого респіраторного захворювання (ГРЗ). Характерними для цього варіанта інфекції також є стійкість і тривалість симптоматики — від 6 міс до ≥10 років. При повторних обстеженнях виявляють ВЕБ у слині та/або лімфоцитах периферичної крові. Як правило, повторні поглиблені обстеження, що проводяться в більшості цих пацієнтів, не дозволяють виявити інших причин тривалого субфебрилітету та розвитку вторинного імунodefіциту.

Для встановлення діагнозу ХА ВЕБІ дуже важливим є той факт, що в разі стійкого пригнічення вірусної реплікації у більшості пацієнтів вдається досягти тривалої ремісії. Діагностика ХА ВЕБІ утруднена через відсутність специфічних клінічних маркерів захворювання. Певним внеском у гіподіагностику є недостатня інформованість практичних лікарів про цю патологію. Проте з огляду на прогресуючий характер ХА ВЕБІ, а також з урахуванням серйозності прогнозу (ризик розвитку лімфопроліферативних та аутоїмунних захворювань, висока летальність при розвитку гемофагоцитарного синдрому) при підозрі на ХА ВЕБІ необхідно проводити відповідне обстеження. Найбільш характерний клінічний симптомокомплекс при ХА ВЕБІ — тривалий субфебрилітет, слабкість і зниження працездатності, болі в горлі, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, печінкова дисфункція, психічні порушення. Важливою ознакою є відсутність адекватного клінічного ефекту від проведення загальноприйнятої терапії астеничного синдрому, загальнозміцнювального лікування, а також від призначення антибактеріальних препаратів.

При проведенні диференційної діагностики ХА ВЕБІ насамперед слід виключити такі захворювання:

- інші внутрішньоклітинні, в тому числі вірусні, інфекції: ВІЛ, вірусні гепатити, цитомегаловірусну інфекцію, токсоплазмоз тощо;
- ревматичні захворювання, в тому числі асоційовані з ВЕБ-інфекцією;
- онкологічні захворювання.

Далі буде.



ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО

медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний
контроль якості

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес

штрих-кодують зразків

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

2028 **Вірус Епштейна-Барр**
(капсидний антиген, VCA), антитіла IgM

2029 **Вірус Епштейна-Барр**
(нуклеарний антиген, EBNA), антитіла IgG

2072 **Вірус Епштейна-Барр**
(ранні антигени, EA), антитіла IgG

3030 **Вірус Епштейна-Барр,**
ПЛР (кров, кількісне
визначення, Real-time)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab