

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ЭПШТЕЙНА- БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Дубинская Г.М., Коваль Т.И., Боднарь В.А., Литвиненко Ю.В., Изюмская
Е.М., Котелевская Т.М., Прийменко Н.О., Сизова Л.М.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава,
Украина

Эпштейна-Барр вирусная (ЭБВ) инфекция является одной из самых распространенных инфекций в мире и в Украине, с уровнем инфицированности взрослого населения от 80 до 100% [1, 2, 3, 4].

Наиболее изученным вариантом течения ЭБВ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ), который регистрируется преимущественно в детском возрасте [4, 5]. В настоящее время в научной литературе сообщается о преимущественно благоприятных исходах ИМ. Однако исследования последних лет показали, что рецидивирующее течение болезни возможно у 10-20% больных, а случаи хронического – не являются исключением [3, 7, 8, 11]. Известно, что исходы острой инфекции, вызванной ЭБВ, зависят от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции, генетической предрасположенности к тем или иным ЭБВ-ассоциированным заболеваниям, а также от воздействия внешних факторов, которые негативно влияют на иммунную систему [2, 7, 9]. Показано, что через 3-5 лет после перенесенного ИМ возможны клинические и гематологические нарушения различной степени выраженности [10, 11, 12].

В последние годы отмечается рост заболеваемости ИМ среди взрослых, что объясняется ухудшением состояния здоровья населения в целом [3, 6, 7]. Учитывая полиморфизм клинической картины как острых, так и хронических форм ЭБВ-инфекции у взрослых, сложность интерпретации специфических лабораторных тестов, на сегодня существуют некоторые разногласия во

взглядах на приоритетность различных методов диагностики для определения стадии инфекционного процесса [3, 4, 5, 11, 12]. Таким образом, в связи со значительным увеличением количества случаев ИМ среди взрослого населения и доказанным вкладом хронических форм в развитие патологии иммунной системы, а, следовательно, и хронических соматических заболеваний, изучение отдаленных последствий ИМ и усовершенствование диагностики хронических форм ЭБВ-инфекции является актуальным и необходимым, что и обусловило направление нашего исследования.

Цель работы – проанализировать отдаленные исходы ИМ и усовершенствовать диагностику хронических форм ЭБВ-инфекции у взрослых.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 111 человек с различными формами ЭБВ-инфекции и 20 здоровых. Исходы ИМ оценивали по результатам динамического наблюдения за 48 реконвалесцентами в возрасте от 15 до 39 лет (мужчин – 26, женщин – 24). Всех наблюдали в течение острого периода и обследовали через 3-5 лет после выписки. ИМ диагностировали согласно МКБ-10 (ВОЗ, 1998 г.), в основу которой положен этиологический принцип, и подтверждали выявлением в сыворотке крови антител класса IgM к VCA, IgM к EA при отсутствии антител класса IgG EBNA ЭБВ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и определением ДНК ЭБВ в крови в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Хроническую ЭБВ-инфекцию диагностировали согласно классификации С.А.Крамарева и соавт. (2007), по которой выделяют латентную, субклинической реактивации, хроническую стертую и хроническую активную формы [12]. Диагноз верифицировали определением в сыворотке крови серологических профилей IgM VCA / IgG EA / IgG EBNA и выявлением ДНК ЭБВ в крови методом ПЦР. Латентную форму определяли при отсутствии клинико-лабораторных признаков хронизации инфекции, ДНК ЭБВ в крови и наличии серологического профиля (- / - / +);

серологическую реактивацию – при отсутствии клинико-лабораторных признаков хронизации процесса, ДНК ЭБВ в крови и наличии серологических профилей реактивации (+ / + / +; + / - / +; - / + / +); хроническую стертую – при наличии периодического субфебрилитета, астено-вегетативного, лимфопролиферативного синдромов, миалгии, артралгии, клинических признаков вторичного иммунодефицита с наслоением вторичных инфекций, хроническую активную – при комбинации вышеупомянутых синдромов с признаками органичных поражений нервной системы и внутренних органов продолжительностью более 6 месяцев при выявлении серологических профилей (+ / + / +; + / - / +; - / + / +) и ДНК ЭБВ в крови. С хроническими формами ЭБВ-инфекции обследовано 63 пациента, из них 16 со стертой хронической (мужчин – 10, женщин – 6, в возрасте от 19 до 44 лет), 27 – активной хронической (мужчин – 14, женщин – 13, в возрасте от 20 до 47 лет), 20 – латентной (мужчин – 9, женщин – 11, от 18 до 34 лет). Обязательным условием было исключение вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и репликативных форм других герпесвирусных инфекций: ВПГ 1/2, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ 6 в динамике.

Комплексное общеклиническое и лабораторное обследование включало тщательный сбор анамнеза, анализ данных амбулаторных карт, клинический осмотр, общий и биохимический анализ крови, дополнительные обследования согласно диагностированной патологии с привлечением для консультаций соответствующих специалистов. Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по количеству лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови путем иммунофенотипирования моноклональными антителами с последующим анализом исследуемых образцов на проточном цитофлюориметре EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США). Определяли содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8+), натуральных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD20+), соотношения CD4/CD8 и CD3/CD20. Фагоцитарную и метаболическую активность нейтрофилов оценивали по

поглощению частиц латекса в реакции с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) и по уровню лизосомальных катионных белков (ЛКБ-тест). Состояние гуморального иммунитета анализировали по содержанию иммуноглобулинов классов А, М, G, которые определяли с помощью специфических антиглобулиновых конъюгат методом ИФА. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) вычисляли спектрофотометрически по изменению оптической плотности плазмы в реакции преципитации с раствором полиэтиленгликоля. С целью сравнения иммунологических показателей обследовали 20 практически здоровых (доноры крови), равноценных по полу и возрасту, которые составили контрольную группу. Лабораторные и дополнительные исследования проводились после получения информированного письменного согласия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по стандартным методикам вариационной статистики с учетом различий по t-критерию Стьюдента, непараметрических методов – критерия Манна-Уитни, Уилксона и дискриминантного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обследование реконвалесцентов ИМ показало, что у части из них выявлялись симптомы и синдромы, которые требовали углубленного обследования для исключения хронических форм ЭБВ-инфекции. Так, у 8 (16,6%) выявлялись признаки астено-вегетативного синдрома, 5 (10,41%) отмечали периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр. Лимфаденопатия за счет увеличения шейных и подчелюстных лимфатических узлов регистрировалась у 23 (47,91%), была генерализованной – у 4 (8,3%). У 6 (12,5%) диагностировали гепатомегалию, у 11 (22,91%) – спленомегалию. По сравнению с выпиской увеличилось число лиц с клиническими признаками тонзиллофарингита – с 16,5% до 45,8%, у половины из них бактериологическим методом выделялась патогенная и условно-патогенная микрофлора из миндалин (при выписке – у 6,5%). Обращало на себя внимание, что частота ОРЗ (с 1-2 до 3-4 и более за

год) выросла в сравнении с периодом до ИМ у 27 (56,25%) обследованных. В гемограмме у 14 (29,1%) выявлялась воспалительная реакция за счет увеличения количества палочкоядерных нейтрофилов, у 6 (12,5%) – лимфоцитоз, моноцитоз и плазматические клетки. Среди изменений биохимических показателей отмечалась гипербилирубинемия у 5 (10,42%), повышение активности АлАТ и ГГТП – у 3 (6,25%), гипергаммаглобулинемия – у 28 (58,33%). В целом, комплексное обследование реконвалесцентов ИМ с учетом серологических профилей и определения ДНК ЭБВ в крови в динамике показало, что подавляющее большинство обследованных (n=40; 83,3%) выздоровело, а у 8 (16,7%) по совокупности клинико-лабораторных признаков и специфических маркеров невозможно было исключить хроническую форму ЭБВ-инфекции: у 5 (10,41%) – стертую, у 3 (6,25%) – активную (рис. 1).

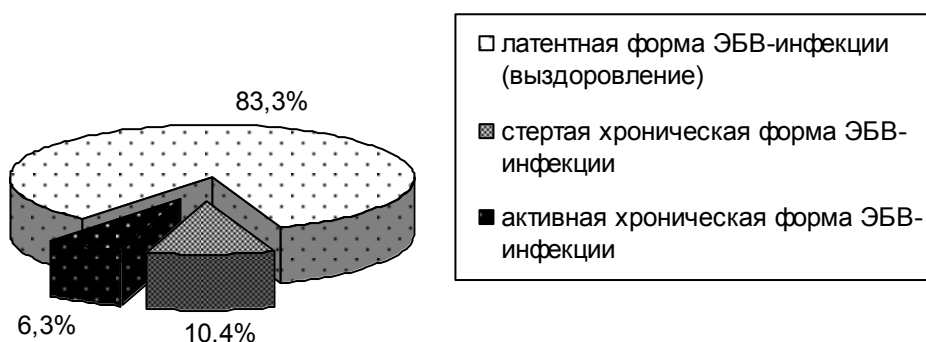


Рис. 1. Исходы ИМ у взрослых по данным Полтавской областной клинической инфекционной больницы

При катamnестическом обследовании сложность представила интерпретация клинических данных в совокупности с серологическими и молекулярно-биологическими маркерами ЭБВ-инфекции. Для определения диагностической ценности используемых специфических методов диагностики все реконвалесценты ИМ ретроспективно были разделены нами на две группы: с имеющимися клиническими признаками хронической ЭБВ-инфекции (n=23) и без таковых (n=18).

Проведенный анализ показал, что при отсутствии клинических признаков реактивации ЭБВ-инфекции у половины (n=9; 50,0%) регистрировался серологический профиль латентной ЭБВ-инфекции, у остальных (n=9; 50,0%) – реактивации, при этом ДНК ЭБВ в крови не определялась ни у одного. Наблюдение в динамике показало, что у лиц без клинических признаков хронической ЭБВ-инфекции, но с имеющимися серологическими профилями реактивации на момент обследования в течение последующих 2-х лет не появились клинико-лабораторные признаки хронической ЭБВ-инфекции и ДНК ЭБВ в крови. То есть, серологические профили реактивации при отсутствии клинико-лабораторных признаков хронической ЭБВ-инфекции и ДНК ЭБВ в крови, могут определяться у практически здоровых.

Среди обследованных с клинико-лабораторными признаками хронической ЭБВ-инфекции (n=23) ДНК ЭБВ в крови на момент обследования определялась у 7 (30,0%), при этом у 6 из них регистрировались серологические профили латентной ЭБВ-инфекции. У остальных (n=16; 69,6%) определялись профили как латентной (n=13), так и серологической реактивации (n=3), из них у 4 (2 – с профилем латентной, 2 – серологической реактивации) в динамике появилась ДНК ЭБВ в крови. В целом, у 11 (47,8%) из 23 человек этой группы, определялась ДНК ЭБВ в крови в динамике, то есть диагноз хронической ЭБВ-инфекции был подтвержден, при этом серологические профили реактивации выявлялись только у 4 (17,4%). Таким образом, обследование в динамике показало диагностическое преимущество определения ДНК ЭБВ методом ПЦР в крови над выявлением методом ИФА профиля серологических маркеров в диагностике хронических форм ЭБВ-инфекции. На основании полученных результатов сопоставления клинико-лабораторных признаков с серологическими и молекулярно-биологическими тестами был предложен алгоритм обследования и наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза (рис.2)



Рис.2. Алгоритм наблюдения за реконвалесцентами ИМ

С целью поиска диагностически значимых признаков хронической ЭБВ-инфекции, учитывая иммуносупрессивное действие вируса, представилось целесообразным комплексно охарактеризовать клинико-лабораторные показатели пациентов с различными формами ЭБВ-инфекции. Проведенные исследования показали, что при латентной форме ЭБВ-инфекции, имели место изменения соматического статуса, требующие обследования для исключения возможной хронической формы ЭБВ-инфекции: у 18,2% – синдром вегетативной дисфункции, у 27,6% – лимфаденопатия за счет увеличения подчелюстных лимфоузлов, которая сочеталась с признаками тонзиллита, из них у 13,6% – фарингита. При анализе показателей крови, как общеклинических так и биохимических, существенных изменений не выявлялось. По показателям иммунного статуса у большинства обследованных с латентной формой ЭБВ-инфекции иммунные параметры также регистрировались на уровне показателей здоровых, однако, при индивидуальном анализе у части из них выявлялись изменения, свидетельствующие о напряжении в системе противовирусной защиты (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса при латентной и хронической формах Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Показатели	Контрольная группа, здоровые n=20	Форма ЭБВ-инфекции		
		латентная, n=20	хроническая стертая, n=16	хроническая активная, n=27
Лейкоциты, тыс/мкл	7,02±0,13	6,21±0,29	5,71±0,35*	6,21±0,62
Лимфоциты, %	26,50±0,43	31,60±0,97*	34,63±2,05*	33,15±1,50*
Лимфоциты, тыс/мкл	2,00±0,11	2,22±0,14	1,89±0,09 **	1,97±0,19
CD3, %	71,10±0,32	65,80±2,08	66,25±1,59*	51,59±2,18* ** ***

CD3, тыс/мкл	1,37±0,06	1,44±0,11	1,26±0,07	1,04±0,10* ** ***
CD4, %	38,90±0,12	39,50±1,23	38,00±1,35	32,67±2,00*
CD4, тыс/мкл	0,70±0,01	0,79±0,06	0,71±0,04	0,67±0,06
CD8, %	22,70±0,33	23,50±1,43	28,75±1,43*	19,85±0,84* ***
CD8, тыс/мкл	0,41±0,01	0,48±0,03	0,53±0,03*	0,40±0,04 ** ****
CD16, %	14,20±0,33	16,00±0,80	11,13±1,00* **	11,41±1,02* **
CD16, тыс/мкл	0,25±0,01	0,28±0,02	0,20±0,01* **	0,22±0,02 **
CD20, %	11,20±0,24	10,90±0,51	9,88±1,70	7,33±1,14* **
CD20, тыс/мкл	0,20±0,01	0,19±0,01	0,18±0,01	0,15±0,01* ** ***
CD4/CD8	1,72±0,02	1,73±0,05	1,35±0,06* **	1,65±0,14 ***
CD3/CD20	6,37±0,12	6,23±0,30	10,87±2,56	10,53±1,04* **
Ig A г/л	2,12±0,16	2,36±0,18	1,80±0,18 **	1,96±0,12 **
Ig M г/л	1,49±0,18	1,51±0,14	1,78±0,17	1,84±0,12* **
Ig G г/л	12,34±0,60	12,25±0,68	10,49±0,67* **	9,71±0,79* **
ЦИК, ед. опт. пл.	0,02±0,01	0,03±0,01	0,26±0,02* **	0,12±0,01* ** ***
Фагоц. активн. нейтрофилов., %	53,50±1,96	45,2±2,84	52,63±2,62	49,15±2,22
НСТ, СЦК	1,66±0,04	1,70±0,07	1,83±0,08*	1,39±0,05* ** ***
ЛКБ, ед	1,64±0,04	1,72±0,05	2,50±0,24* **	1,41±0,05* ** ***

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями здоровых, ** – $p < 0,05$ в сравнении с латентной формой, *** – $p < 0,05$ в сравнении со стертой формой хронической ЭБВ-инфекции.

Так, разнонаправленные изменения показателей CD4+ и CD8+ лимфоцитов обусловили повышение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8 у 60,0%, у 40,0% – его снижение по сравнению с показателями контрольной группы, коэффициент соотношения CD3/CD20 находился в пределах величин контрольной группы здоровых только у 20,0% обследованных, у остальных – определялся выше (40,0%) или ниже (40,0%).

Достоверных различий по средним показателям фагоцитарной активности нейтрофилов не выявлялось, однако при сопоставлении индивидуальных показателей активность НСТ-теста регистрировалась сниженной у 70% обследованных, повышенной – у 20%. Показатели гуморального иммунитета, как правило, определялись на уровне контрольной группы, и лишь в единичных случаях изменялись разнонаправлено: содержание IgA, IgG и IgM в сыворотке крови определялись выше – у 30,0%, 20,0% и 20, 0%, ниже – у 10,0%, 20,0% и 40,0% соответственно. Таким образом, исследование иммунного статуса лиц с латентной формой ЭБВ-инфекции продемонстрировали изменения, которые могли быть обусловлены наличием сопутствующей патологии. Возможно также предположить, что при усугублении иммунной супрессии у данных пациентов могут реализоваться условия для реактивации ЭБВ.

Хроническая форма ЭБВ-инфекции у обследованных больных (n=47) протекала в виде стертой или активной форм, клиническая характеристика которых приведена в табл. 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика хронических форм ЭБВ-инфекции

№	Клинико-лабораторные показатели	Формы хронической ЭБВ-инфекции	
		стертая, %	активная, %
Синдромы и симптомы			
1	астено-вегетативный синдром	40,7	100,0
2	субфебрилитет	25,9	94,3
3	лимфаденопатия	92,6	88,6
4	гепатомегалия	37,0	88,6
5	тонзиллофарингит	92,6	74,3
6	спленомегалия	37,0	45,7
7	абдоминально-болевого	-	57,1

8	диспептический	-	57,1
9	артралгический	11,8	28,6
Органые поражения			
1	арахноэнцефалит	-	42,8
2	гепатит	-	28,6
3	миокардит	-	11,4
4	пневмония	-	2,8
5	полинейропатия	-	2,8

Стертая форма характеризовалась типичными синдромами и симптомами ИМ легкой степени выраженности: астено-вегетативный синдром – у 11 (40,7%), периодический субфебрилитет – у 7 (25,9%), увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов – у 25 (92,6%), признаки тонзиллофарингита – у 25 (92,6%), гепатомегалия в сочетании со спленомегалией – у 10 (37,0%). Значительно реже выявлялись суставной синдром (n=4; 14,8%), заложенность носа (n=3; 11,1%), миалгии (n=1; 3,7%). При анализе показателей гемограммы у 4 (14,8%) обследованных диагностировали анемию легкой степени, у 5 (18,5%) – лейкопению, у 4 (14,8%) – тромбоцитопению. У половины обследованных – 13 (48,1%), наблюдались воспалительные изменения в гемограмме: лейкоцитоз – у 5 (14,8%), увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов – у 12 (44,4%), ускорение СОЭ – у 6 (22,2%). Лимфоцитоз (в пределах от 38 до 56%) регистрировался у 14 (51,8%), моноцитоз (от 13 до 25%) – у 3 (11,1%), атипичные мононуклеары – у 1 (3,7%) больного. Эозинофилия (от 6 до 22%) выявлялась у 5 (18,5%) обследованных. При изучении биохимических показателей крови выявлены: гипербилирубинемия – у 7 (25,9%), повышенная активность ГГТП – у 1 (3,7%), ЩФ – у 4 (14,8%), что объяснялось наличием сопутствующего холецистита. Обращало на себя внимание, что у подавляющего большинства обследованных (n=21; 77,8%)

определялась диспротеинемия со снижением альбумино-глобулинового коэффициента и гипергаммаглобулинемией.

По показателям иммунного статуса больные с хронической стертой формой ЭБВ-инфекции отличались от здоровых и обследованных с латентной. Изменения иммунологических показателей характеризовались снижением общего количества лейкоцитов, абсолютного числа лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD16+, ИРИ, IgA и IgG, повышением – абсолютного и относительного количества CD8+, IgM, ЦИК показателей НСТ-теста и ЛКБ. В целом изменения иммунологического статуса при стертой форме хронической ЭБВ-инфекции свидетельствовали об угнетении клеточного звена иммунитета и напряжении в системе противовирусной защиты (табл. 1).

Анализ клинических характеристик активной формы хронической ЭБВ-инфекции показал, что ее течение было манифестным, длительным (не менее 6 месяцев), у части больных – рецидивирующим, с полиморфизмом проявлений и тенденцией к генерализации процесса (табл. 2). Так, у подавляющего большинства больных закономерно диагностировали лихорадку (n=33; 94,3%), лимфаденопатию (n=31; 88,6%) преимущественно генерализованного характера (n=22; 51,6%), гепатомегалию (n=31; 88,6%) в сочетании со спленомегалией (n=16; 45,7%), тонзиллофарингит (n=26; 74,3%), реже – экзантему пятнисто-папулезного характера (n=4; 11,4%). Помимо приведенных выше, выявлялись также признаки астено-вегетативного (100,0%), абдоминально-болевого (57,1%), диспепсического (57,1%) и артралгического (28,6%) синдромов. У значительного числа обследованных диагностированы поражения органов и систем, указывающие на генерализованный характер ЭБВ-инфекции: нервной системы – у 16 (45,7%) (арахноэнцефалит – у 15 (42,8%), полинейропатия – у 1 (3,2%); миокардит – у 4 (11,4%), гепатит – у 10 (28,6%), пневмония – у 1 (2,8%). Изменения показателей гемограммы характеризовались лимфоцитозом – у 24 (68,5%), моноцитозом – у 16 (45,7%); у половины обследованных – 17

(48,5%) проявлялись лейкопенией, реже – лейкоцитозом (n=4; 11,4%) и ускорением СОЭ (n=6; 17,1%). Низкие показатели содержания эритроцитов и гемоглобина позволили диагностировать анемию легкой степени у 9 (25,7%); тромбоцитопения регистрировалась более чем у трети обследованных (n=13; 37,1%). Характер изменений биохимических показателей отражал органические поражения и сопутствующую патологию. Регистрировали признаки цитолитического, холестатического и диспротеинемического синдромов. Активность АлАТ оказалась повышенной у 10 (28,6%) и определялась как минимальная (n=6; 17,1%) и умеренная (n=3; 8,5%) со средним значением $44,77 \pm 4,21$ ед/л. При индивидуальном анализе у половины обследованных (n=18; 51,4%) регистрировалось повышенное содержание общего билирубина (до 1,5-2,0 ВГН), при этом активность ГГТП определялась повышенной у 3 (8,6%), ЩФ – у 4 (11,4%) пациентов. У подавляющего большинства больных этой группы (n=24; 68,5%) наблюдалась диспротеинемия со снижением альбумино-глобулинового коэффициента и гипергаммаглобулинемия.

При анализе иммунных показателей при активной форме хронической ЭБВ-инфекции выявлены наиболее существенные изменения в сравнении с группой контроля и пациентами с латентной и стертой формами: снижение абсолютного и относительного содержания всех субпопуляций лимфоцитов, ИРИ, IgA, IgG, угнетение фагоцитарной активности по показателям ЛКБ- и НСТ-тестов, снижение содержания ЦИК в сравнении со стертой и повышение – в сравнении с латентной формой и контрольной группой, что свидетельствовало об иммуносупрессии как клеточного так и гуморального звеньев иммунитета (табл. 1). В целом проведенные исследования показали, что изучение иммунного статуса может использоваться как дополнительный дифференциально-диагностический критерий в диагностике различных форм ЭБВ-инфекции.

Учитывая неспецифичность и полиморфизм клинических проявлений, значительную стоимость специфических серологических, молекулярно-биологических маркеров и иммунологических тестов, диагностика

хронических форм ЭБВ-инфекции представляет большую сложность для врача практического здравоохранения. Поэтому, важным и экономически обоснованным является поиск совокупности клинико-лабораторных признаков, по которым можно диагностировать хронические формы ЭБВ-инфекции на догоспитальном и госпитальном этапах. С целью поиска наиболее значимых диагностических критериев нами был применен дискриминантный анализ, по данным которого разработан двухэтапный скрининг для усовершенствования дифференциальной диагностики хронических форм ЭБВ-инфекции. На догоспитальном этапе были сопоставлены частоты общеклинических и биохимических признаков, на госпитальном – учитывали также специфические маркеры и иммунные показатели.

При сопоставлении показателей, определяемых на догоспитальном этапе в группах больных с активной формой в сравнении со стертой самые высокие дискриминантные свойства имели: лихорадка ($F=52,37$; $p<0,000002$), астенический синдром ($F=43,53$; $p<0,000001$), арахноэнцефалит ($F=18,82$; $p<0,000004$), гепатит ($F=10,66$; $p<0,000032$), моноцитоз ($F=9,05$; $p<0,000056$), синдром вегетативной дисфункции ($F=5,72$; $p<0,000056$), тромбоцитопения ($F=4,28$; $p<0,001389$), генерализованная лимфаденопатия ($F=4,12$; $p<0,000322$), миокардит ($F=4,12$; $p<0,008791$), тонзиллофарингит ($F=4,12$; $p<0,005511$), лимфоцитоз ($F=4,12$; $p<0,008791$), лейкопения ($F=4,11$; $p<0,000142$) (рис.3).

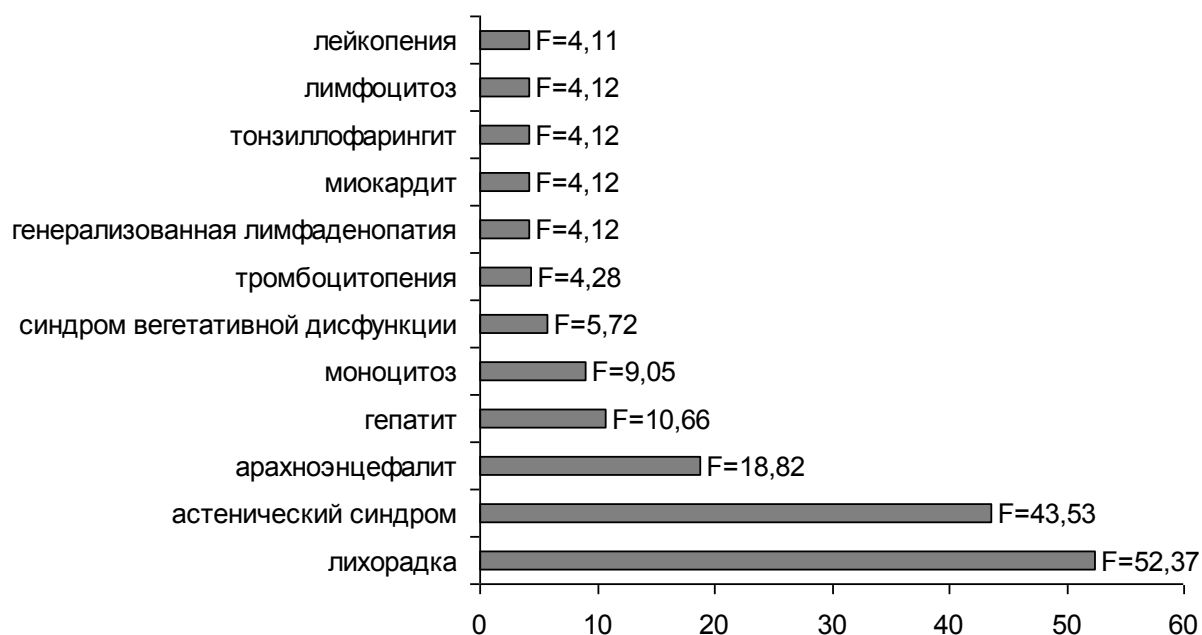


Рис. 3 Дискриминантные коэффициенты F диагностически значимых клинико-лабораторных признаков хронической ЭБВ-инфекции активной формы в сравнении со стертой.

То есть, по данным дискриминантного анализа эти показатели могут быть использованы в качестве критериев дифференциальной диагностики между активной и стертой формами хронической ЭБВ-инфекции на догоспитальном этапе.

На основании полученных данных при помощи множественного дискриминантного анализа получена система уравнений, которая по совокупности признаков позволяет диагностировать стертую и активную форму хронической ЭБВ-инфекции:

$$C1 = 3,393 * A - 0,387 * B + 1,417 * C + 1,024 * D + 1,861 * E - 2,726 * G - 1,254 * I + 3,285 * K + 1,232 * L + 1,417 * M - 1,255 * N - 1,313 * O - 3,148;$$

$$C2 = 7,201 * A - 0,673 * B + 6,215 * C + 5,137 * D + 3,719 * E - 3,396 * G - 0,919 * I + 6,779 * K + 4,005 * L - 0,464 * M - 1,611 * N + 3,193 * O - 11,492$$

где A – астенический синдром, B – синдром вегетативной дисфункции, C – арахноэнцефалит, D – лихорадка, E – генерализованная лимфаденопатия, G –

миокардит, I – гепатит, K – тонзиллофарингит, L – лейкопения, M – лимфоцитоз, N – моноцитоз, O – тромбоцитопения.

При превышении C2 над C1 подтверждают наличие у пациента активной формы хронической ЭБВ-инфекции, C1 над C2 – стертой.

На госпитальном этапе скрининг выполнялся с учетом специальных методов обследования: ИФА, ПЦР и иммунологического статуса. Проведенные исследования показали, что активная форма достоверно отличалась от стертой по таким специфическими показателями: ПЦР ($F=26,02$; $p<0,0001$), CD8,% ($F=10,45$; $p<0,003$), НСТ, СЦК ($F=6,77$; $p<0,016$), CD3,% ($F=5,66$; $p<0,025$), титра EBNA более 100 у.е. ($F=5,43$; $p<0,029$).

По этим признакам методом множественного дискриминантного анализа получена система уравнений, которая позволяет отдифференцировать стертую и активную форму хронической ЭБВ-инфекции:

$$K1 = -9,632 * A - 14,261 * B + 0,593 * C + 1,504 * D + 23,683 * E - 66,796;$$

$$K2 = -6,578 * A + 17,578 * B + 0,429 * C + 0,962 * D + 20,313 * E - 41,898;$$

где A – антител EBNA более 100 у.е., B – наличие ДНК ЭБВ в крови методом ПЦР, C – CD3,%, D – CD8,%, E – НСТ, СЦК.

При превышении K2 над K1 констатируют наличие у пациента активной формы хронической ЭБВ-инфекции, K1 над K2 – стертой.

Использование системы двухэтапного скрининга, основанного на комплексной оценке клинических, лабораторных и специальных методов, позволяет улучшить диагностику хронических форм ЭБВ-инфекции дифференцированно на догоспитальном и госпитальном этапах.

Выводы.

1. По данным Полтавской областной клинической инфекционной больницы исходами ИМ у взрослых иммунокомпетентных пациентов, как правило, являлось выздоровление – 83,3%, а у 16,7% формировались хронические формы ЭБВ-инфекции.

Учитывая возможность развития хронических форм ЭБВ-инфекции, реконвалесценты ИМ требуют индивидуального подхода к определению сроков диспансерного наблюдения и лечению в зависимости от комплексной оценки клинико-лабораторного показателей, серологических, молекулярно-биологических маркеров и характера изменений иммунного статуса.

2. Хроническая ЭБВ-инфекция у взрослых характеризовалась при стертой форме типичными признаками ИМ без признаков генерализации процесса: субфебрилитет (25,9%), тонзиллофарингит (92,6%), лимфаденопатия (92,6%), гепато- и спленомегалия (37,0%), умеренно выраженный астеновегетативный синдром (40,7%) и изменением лабораторных показателей (лимфоцитоз – 51,8%, гипергаммаглобулинемия – 77,8%), при активной – манифестным течением, полиморфизмом проявлений с признаками генерализации процесса: субфебрилитет (94,3%), тонзиллофарингит (74,3%), генерализованная лимфаденопатия (88,6%), гепато- (88,6%) и спленомегалия (45,7%), выраженные астено-вегетативный (100,0%), абдоминально-болевой, диспептический (57,1%) и артралгический (28,6%) синдромы, изменением лабораторных показателей (анемия – 25,7%, лейкопения – 48,5%, тромбоцитопения – 37,1%, лимфоцитоз – 68,5%, гипергаммаглобулинемия – 68,5%) и органами поражениями (арахноэнцефалит – 42,8%, гепатит – 28,6%).

3. У больных с хронической ЭБВ-инфекцией имели место изменения иммунных показателей, которые характеризовались: при стертой форме – напряженностью иммунных реакций (повышение содержания CD8+, ЦИК, IgM, ЛКБ и НСТ-теста на фоне снижения CD3+, CD16+, CD20+, ИРИ, IgA и IgG), при активной – выраженным иммунным дисбалансом с признаками угнетения клеточного и гуморального иммунитета (снижением субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, IgG и IgA, угнетением функциональной активности фагоцитоза, повышением содержания ЦИК).

4. Клинико-anamнестические данные (наличие рецидивирующих воспалительных заболеваний дыхательных путей, астено-вегетативный синдром, лихорадка, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, органические поражения (прежде всего арахноэнцефалит и гепатит неуточненной этиологии), лабораторные признаки (лейкопения, тромбоцитопения, атипичные мононуклеары, лимфоцитоз, моноцитоз, гипергаммаглобулинемия) в совокупности или отдельно являются основанием для исключения хронической формы ЭБВ-инфекции с применением алгоритма верификации диагноза по системе дискриминантных уравнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection/ J.I. Cohen // N. Engl. J. Med. – 2000; 343. – P. 481-492.
2. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans/ K. Kawa // Inf. J. Hematol. – 2000. – № 71. – P. 108-117.
3. Волоха А.П. Епштейна-Барр-вірусна інфекція у дітей / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 79-93.
4. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: сборник статей/ И.С. Марков. – К.: Издательство «АртЭк», 2002. – 192 с.
5. Крамарев С.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей / С.О. Крамарев, Н.Г. Литвиненко, Л.О. Палатная // Современная педиатрия. – 2004. – Т. 5, № 4. - С. 105-109.
6. Godstall S.E. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome / S. E. Godstall, J. T. Kirchner // Postgrad Med. - 2000. – Vol. 107, № 7. - P. 175-186.
7. Клінічний перебіг інфекційного мононуклеозу у дітей в сучасних умовах / А.М. Михайлова, Ю.П. Харченко, І.В. Юрченко [та ін.] // Тези XIV

з'їзду мікробіологів, епідеміологів та паразитологів. - Полтава, 2005. – С. 14-15.

8. Пролонгированная иммуносупрессия и возможная хронизация инфекции у детей с инфекционным мононуклеозом / В.И. Иванова, О.В. Родионова, Г.Ф. Железникова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. - № 4. – С. 50-54.

9. Maia D.M. Chronic, active Epstein-Barr virus infection / D.M. Maia, A.L. Peace-Brewer // Current opinion in hematology. – 2000. - № 7. – С. 59-63.

10. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection / Hiroshi Kimura, Tsuneo Morishima, Hirokazu Kanegane [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 187. – P. 527–533.

11. Хроническая активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (обзор литературы и описание собственного наблюдения) / А.Е. Руднева, Е.В. Самочатова, Д.В. Литвинов [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 4. - С. 39-46.

12. Крамарев С.О. Клінічні варіанти інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр, у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Медична газета «Здоров'я України» – 2007. – № 2. – С. 44-46.

Резюме

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ЭПШТЕЙНА- БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Дубинская Г.М., Коваль Т.И., Боднарь В.А., Литвиненко Ю.В., Изюмская
Е.М., Котелевская Т.М., Прийменко Н.О., Сизова Л.М.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава,
Украина.

В статье проанализированы отдаленные исходы инфекционного мононуклеоза у взрослых и усовершенствована диагностика хронических форм ЭБВ-инфекции у взрослых. на основе комплексной динамической оценки клинико-лабораторных показателей, серологических, молекулярно-биологических маркеров и характера изменений иммунного статуса.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, диагностические подходы

Summary

THE APPROACHES TO DIAGNOSIS OF CHRONIC FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTIONS IN ADULTS BASED ON COMPREHENSIVE EVALUATION OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS
Dubynska G.M., Koval T.I., Bodnar V.A., Lytvynenko Y.V., Iziumska O.M.,
Kotelevska T.M., Priymenko N.O., Sizova L.M.

HSEE "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine.

The long-term outcomes of infectious mononucleosis in adults is analyzed and diagnostic approaches to chronic EBV infection in adults is improved, based on a comprehensive dynamic assessment of clinical and laboratory parameters, serological, molecular biological markers, and the changes in immunological status.

Keywords: Epstein-Barr virus infection, infectious mononucleosis, diagnostic approaches

Контактная информация:

1. Проф. Дубинская Галина Михайловна infectionumsa@ukr.net
2. Боднар Вадим Анатольевич (067) 78 79 510, infectionumsa@ukr.net