

УДК 616.988:78.825]-07

Т.В. Покровська

**КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА І ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ЕПШТЕЙНА-БАРРА ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ**

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

**Резюме.** Під спостереженням знаходилися 123 пацієнти на гостру і хронічну EBV-інфекцію. Метою нашого дослідження було виявлення відмінностей клінічного перебігу при гострому і хронічному захворюванні. Діагноз у всіх пацієнтів підтверджений результатами серологічних тестів. Ми описали три найбільш поширені варіанти хронічної EBV-інфекції: рання реактивація, пізня реактивація, атипова реактивація. Найча-

стіше у хворих на хронічну EBV-інфекцію спостерігалися інтоксикаційний, лімфопроліферативний, кардіальний та артралгічний синдроми.

**Ключові слова:** хронічна EBV-інфекція, результати серологічних тестів, реактивація, пізня реактивація, атипова реактивація.

**Вступ.** Найбільш частим, типовим і добре вивченим ще в 70-ті роки XX століття проявом первинної інфекції, спричиненої EBV, є інфекційний мононуклеоз, який виникав у 50 % випадків при інфікуванні в дитячому віці і в дорослих людей. Як єдині лабораторні критерії діагностики інфекційного мононуклеозу були поява атипичних мононуклеарів у клінічному аналізі крові і неспецифічних гетерофільних антитіл у реакції Пауля-Буннеля [3, 5, 6, 8, 9, 12].

Удосконалення методів імуноферментного аналізу (ІФА), впровадження в клініку ампліфікаційних технологій для виявлення DNA EBV дало змогу підняти специфічну діагностику EBV-інфекції на якісно вищий рівень, покращити діагностику первинної гострої і хронічних форм, диференціальну діагностику патологічних станів, перебіг яких супроводжується мононуклеозоподібним синдромом.

EBV містить наступні специфічні антигени: капсидний антиген (VCA), ядерний антиген (EBNA), ранній антиген (EA). Біологічне значення цих антигенів різне. Знання термінів появи і циркуляції антитіл до них дає можливість із достатньою вірогідністю діагностувати гострий, латентний і хронічний перебіг хвороби.

IgM до капсидного антигену (VCA), який локалізується в ядрі і цитоплазмі продукуючих клітин, виникає на першому тижні хвороби (одночасно з появою клінічних проявів EBV-інфекції) і є найкращим маркером гострої (первинної) EBV-інфекції. Наявність VCA IgM і відсутність антитіл до EBNA є діагностикою первинної гострої EBV-інфекції.

VCA IgG виявляються також у ранні терміни хвороби (через 2-4 тижні від початку хвороби) і тривало персистують (протягом усього життя). EA IgM та IgG виявляються в гострому періоді EBV-інфекції у 70-90 % хворих і циркулюють переважно протягом 2-3 місяців. Їх поява означає перехід до продуктивної стадії інфекції. Тривале виявлення високих титрів антитіл свідчить про активність процесу і перехід у хронічну форму. Збільшення титрів IgM та IgG до VCA і EA є індикатором реактивації EBV-інфекції.

Антитіла до ядерного антигену (EBNA) виявляються пізніше, лише через 2-4 місяці від початку хвороби і є маркером перенесеної інфекції. Їх концентрація зберігається на високому рівні все життя. Високі титри EBNA IgG, при відсутності антитіл до VCA і EA, що супроводжуються позитивними результатами ПЛР, можуть розглядатися як один із лабораторних критеріїв хронічної EBV-інфекції. Підвищення рівня антитіл до раннього антигену (EA) за наявності антитіл до нуклеарного (EBNA) свідчить про реактивацію вірусу [1, 4, 10-12].

**Мета дослідження.** Оцінити діагностичне значення виявлених специфічних антитіл до антигенів вірусу Епштейна-Барра у хворих на гостру і хронічну EBV-інфекцію для встановлення стадій інфекційного процесу.

**Матеріал і методи.** Верифікацію EBV-інфекції проводили на підставі даних анамнезу, характерної клінічної картини захворювання, змін периферичної крові, результатів серологічних досліджень (ІФА), виявлення DNA EBV (методом ПЛР).

Методом ІФА виявляли антитіла до трьох антигенів EBV: капсидного антигену вірусу – VCA IgM і IgG, раннього антигену – EA IgG та ядерного антигену – EBNA IgG, використовуючи діагностичні тест-системи виробництва “Вектор-Бест” (м. Новосибірськ, РФ). Індикацію DNA EBV проводили методом ПЛР, досліджуючи матеріал зскрібка слизової оболонки задньої стінки глотки, слини і крові із застосуванням набору реагентів фірми “ДНК-технології” (м. Москва).

Статистичну обробку й аналіз отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакета програм “STATISTICA FOR WINDOWS 6.0” (Statsoft, USA).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У процесі виконання роботи проведено клініко-лабораторне обстеження 123 хворих на різні форми EBV-інфекції, які лікувалися у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 2009-2011 років. Серед них було 63 хворих на

Таблиця 1

## Серологічні маркери гострої EBV-інфекції

Маркери	Гостра EBV-інфекція			
	Підлітки (n=35)		Дорослі (n=28)	
	абс	%	абс	%
VCA IgM	5	14,3	18	64,3
EA IgG	7	20	3	10,7
EA IgG + VCA IgM	23	65,7	7	25

Таблиця 2

## Групи хворих на хронічну EBV-інфекцію залежно від виявлених серологічних маркерів

Маркери	Хронічна EBV-інфекція			
	Підлітки (n=33)		Дорослі (n= 27)	
	абс.	%	абс.	%
<u>1-ша група</u> Рання реактивація VCA IgM <sup>+</sup> / VCA IgG <sup>+</sup> / EBNA IgG <sup>+</sup>	14	42,4	14	51,9
<u>2-га група</u> Пізня реактивація VCA IgM <sup>-</sup> / VCA IgG <sup>+</sup> / EBNA IgG <sup>+</sup>	12	36,4	8	29,6
<u>3-тя група</u> Атипова реактивація VCA IgM <sup>+</sup> / VCA IgG <sup>-</sup> / EBNA IgG <sup>+</sup>	7	21,2	5	18,5

Таблиця 3

## Частота виявлення DNA EBV при різних формах EBV-інфекції

DNA EBV + (біосередовище)	Гостра EBV-інфекція				Хронічна EBV-інфекція			
	Підлітки (n=35)		Дорослі (n=28)		Підлітки (n=33)		Дорослі (n=27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зскрібок зі слизової задньої стінки глотки	20	57,2	8	28,6	25	75,7	17	62,9
Слина	8	22,8	16	57,1	3	9,1	4	14,9
Кров	3	8,5	3	10,8	2	6,1	2	7,4
Асоціація (у декількох середовищах)	4	11,5	1	3,5	3	9,1	4	14,8

гостру EBV-інфекцію (35 підлітків віком від 14 до 17 років і 28 дорослих віком від 18 до 40 років) і 60 хворих на хронічну EBV-інфекцію (33 підлітки і 27 дорослих). Контрольну групу склали 20 здорових осіб тотожних за віком і статтю.

Діагноз гострої EBV-інфекції встановлювався на підставі клініко-лабораторних ознак (гострий початок, гарячка, гострий тонзиліт, генералізована лімфаденопатія, одутлість обличчя, затруднене дихання через ніс, гепатоспленомегалія, лейкоцитоз із відносним лімфоцитозом, поява атипичних мононуклеарів), а також результатів специфічної лабораторної діагностики, які представлені в табл. 1.

Аналіз клінічного перебігу гострої EBV-інфекції у 63 пацієнтів свідчить про поліморфізм клінічної симптоматики, поєднаність окремих симптомів та певні відмінності перебігу в підліт-

ків і дорослих. Так, у підлітків вірогідно частіше порівняно з дорослими спостерігалось збільшення підщелепних та передньошийних (відповідно 85,7 % і 64,3 %;  $p < 0,05$ ), а також задньошийних (відповідно 97,1 % і 78,6 %;  $p < 0,05$ ) лімфатичних вузлів. Натомість, у дорослих хворих частіше спостерігалися міалгія (60,7 %) та артралгія (53,6 %) порівняно з підлітками, які мали вищевказані скарги, лише у 2,8 % випадків ( $p < 0,01$ ). Якщо в дорослих фібринозний тонзиліт виявлений тільки в 14,3 % пацієнтів, то у підлітків – у 57,2 % ( $p < 0,05$ ), тривалість проявів якого була значно довшою, ніж у дорослих – приблизно на 14 днів. Натомість катаральний тонзиліт у підлітків виявлений лише у 2,8 %, тоді як у дорослих – у 35,7 % пацієнтів ( $p < 0,01$ ).

У більшості хворих на гостру EBV-інфекцію (92,9 % дорослих та 91,4 % підлітків) була збіль-

шена печінка, причому значне її збільшення (на 3-5 см по середньо-ключичній лінії) частіше спостерігалось в підлітків (77,1 %), ніж у дорослих (50,0 %,  $p < 0,05$ ). Збільшення селезінки також частіше діагностувалося в підлітків (94,3 %), ніж у дорослих пацієнтів (67,9 %,  $p < 0,01$ ).

Аналіз клінічного перебігу гострої EBV-інфекції показав, що тяжкий перебіг хвороби вірогідно частіше спостерігався в підлітків порівняно з дорослими (відповідно 60,0 % і 32,1 %;  $p < 0,05$ ). Причому хвороба в підлітків супроводжувалася більш яскравими і тривалими змінами в ротоглотці, високою гарячкою, поліаденопатією та гепато- й спленомегалією.

Хронічна EBV-інфекція відноситься до найбільш актуальних проблем сучасної інфектології, що пов'язано з широким епідемічним поширенням хвороби, тривалим його перебігом із періодичною реактивацією інфекційного процесу, можливістю розвитку ускладнень і несприятливих наслідків.

У 60 пацієнтів ми спостерігали вперше діагностований хронічний перебіг EBV-інфекції. У 48 хворих (80,0 %) на хронічну EBV-інфекцію аналіз даних анамнезу життя виявив несприятливий преморбідний фон: респіраторний алергоз у 9 осіб (18,7 %) із 48, тривалий субфебрилітет у 15 осіб (31,2 %), хронічний трахеобронхіт у 10 осіб (20,8 %). Тригерним фактором, який передував розвитку клінічних проявів хронічної EBV-інфекції, були часті (до 4-6 разів на рік) респіраторні інфекції у 26 осіб із 48 (54,1 %), декілька разів на рік перенесений гострий тонзиліт у 20 осіб (41,7 %), загострення хронічного тонзиліту в 16 пацієнтів (33,3 %), загострення аденоїдиту в 13 осіб (27,3 %), лімфаденіт у 4 осіб (8,3 %); інфекційний мононуклеоз, перенесений протягом року, у 17 підлітків (51,5 %).

Виражена поліморфність клінічної картини при хронічній EBV-інфекції зумовлена тривалою реплікацією EBV, а відтак вторинними імунними порушеннями, автоімунними реакціями (кардіальний синдром, артралгічний тощо) [1, 3, 6]. Враховуючи різноманітність клінічних симптомів, має місце великий відсоток діагностичних помилок (від 30 до 60 %) при EBV-інфекції. Ми згідні з висловлюванням професора В. П. Малого (2008) – "...поліморфність клініки хронічної активної EBV-інфекції представлена симптомами загального характеру, у зв'язку з чим невідготовлений лікар первинної ланки скеровує хворого не до інфекціоніста, а до терапевта, невролога, ендокринолога тощо. Наслідком цього є те, що ІФА і ПЛР не призначаються, що веде до втрати інформації про інфікування і реплікативну активність вірусу" [7].

Клініка хронічної EBV-інфекції найчастіше характеризувалася розвитком наступних синдромів: лімфопроліферативного (58,3 %), інтоксикаційного (58,3 %), астеновегетативного (65,0 %), кардіального (46,7 %), та артралгічного (55,0 %). У більшості пацієнтів окремі синдроми поєднані.

Хворі на хронічну EBV-інфекцію, залежно від виявлених серологічних маркерів, розподілені на три групи (табл. 2).

Принцип поділу на групи базувався на термінах появи IgM та IgG до окремих антигенів EBV та тривалості їхньої циркуляції.

Частота виявлення DNA EBV при різних формах EBV-інфекції представлена в таблиці 3. Як видно з таблиці, при різних формах EBV-інфекції найчастіше виявляли DNA EBV у зскрібку слизової задньої стінки глотки і слині.

Частота і виразність клінічних синдромів у пацієнтів із вперше діагностованою хронічною EBV-інфекцією була неоднаковою в окремих групах осіб. Встановлено, що серед пацієнтів 1-ї групи (рання реактивація; VCA IgM<sup>+</sup>/VCA IgG<sup>+</sup>/EBNA IgG<sup>+</sup>) у підлітків порівняно з дорослими частіше спостерігалися наступні синдроми: інтоксикаційний (відповідно 100,0 % і 57,1 %;  $p < 0,05$ ), лімфопроліферативний (відповідно 92,8 % і 42,9 %;  $p < 0,05$ ), кардіальний (відповідно 85,7 % і 50,0 %;  $p < 0,05$ ). Натомість, у дорослих порівняно з підлітками частіше спостерігався рецидивний хронічний тонзиліт (відповідно 71,4 % і 57,1 %;  $p > 0,05$ ) та артралгічний синдром (відповідно 78,5 % і 21,4 %;  $p < 0,05$ ). Астеновегетативний синдром виявлено в 71,4 % підлітків і у всіх дорослих ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів, які склали 2-гу групу (пізня реактивація; VCA IgM<sup>-</sup>/VCA IgG<sup>+</sup>/EBNA IgG<sup>+</sup>) та 3-тю групу (атипова реактивація; VCA IgM<sup>+</sup>/VCA IgG<sup>-</sup>/EBNA IgG<sup>+</sup>), частота появи і виразність клінічних синдромів були мінімальними.

За даними С. Крамарева (2008, 2010), хронічний перебіг EBV-інфекції є наслідком гострої EBV-інфекції або розвивається як первинно-хронічна хвороба, клініка якої включає хронічний мононуклеозоподібний синдром і поліорганный патологію [5, 6]. Тривала персистенція EBV передбачає реактивацію інфекційного процесу за умови дії факторів, які сприяють імуносупресії. За даними В. Іванової (2004), елімінація антигенів EBV відбувається протягом 1-3 міс. після гострого періоду, однак можливе виявлення EBV у більш пізні терміни в поєднанні з клінічними проявами персистувальної EBV-інфекції (післяінфекційна астения, лімфопроліферативний синдром) [2].

Спостереження за хворими протягом 6 міс. показали, що серологічний варіант VCA IgM<sup>+</sup>/VCA IgG<sup>+</sup>/EBNA IgG<sup>+</sup> (рання реактивація) виявився з клінічної точки зору найбільш несприятливим. Протягом періоду спостереження у 24 пацієнтів (85,7 %) відмічений тривалий субфебрилітет, нездужання, слабкість, підвищена втомлюваність. Гіперплазія мигдаликів, збільшення лімфатичних вузлів і селезінки залишалися у 21 пацієнта (75,0 %). Прояви хронічного ринофарингіту, які проявлялися затрудненням носовим диханням, першінням у горлі, зернистістю задньої стінки глотки відмічено в 14 пацієнтів (50 %). Збільшення і пальпаторна болючість слинних

залоз відмічені у трьох пацієнтів (10,7 %). Тому ця група осіб потребує особливої уваги при проведенні лікувальних заходів і подальшої диспансеризації.

У пацієнтів 2-ї групи (пізня реактивація; VCA IgM<sup>+</sup> / VCA IgG<sup>+</sup> / EBNA IgG<sup>+</sup>) перебіг хвороби виявився найбільш сприятливим. Практично задовільно почували себе протягом періоду спостереження 18 пацієнтів (90,0%).

У реконвалесцентів 3-ї групи (атипова реактивація; VCA IgM<sup>+</sup> / VCA IgG<sup>-</sup> / EBNA IgG<sup>+</sup>) зберігалася збільшення передньо- та задньошийних лімфатичних вузлів у п'яти осіб (41,6 %), незначне збільшення печінки – у чотирьох підлітків і дорослих (33,3 %), утримувалися прояви астеновегетативного синдрому в 10 пацієнтів (83,3 %).

### Висновки

1. У хворих на гостру Епштейна-Барра вірусну інфекцію виявлені антитіла капсидного антигену IgM у 14,3 % підлітків і 64,3 % дорослих, антитіла раннього антигену IgG і капсидного антигену IgM – відповідно в 65,7 % і 25,0 %.

2. При гострій Епштейна-Барра вірусній інфекції є певні особливості в клінічному перебігу хвороби у підлітків і дорослих. Спостерігається переважання середньотяжкого перебігу в дорослих (67,9 %) і тяжкого – у підлітків (60,0 %). У підлітків частіше відмічається гарячка вище 39,0°C (у 60 %), яскравіші й триваліші зміни в рото- і носоглотці, тонзиліт з фібринозними плівками (57,2 %), поліаденопатія (100 %), гепато- (77,1 %) і спленомегалія (94,3 %), натомість у дорослих – катаральний тонзиліт, менше виражені гепато- (80,0 %) і спленомегалія (67,9 %).

3. Рання реактивація Епштейна-Барра вірусної інфекції з індикацією маркерограми капсидного антигену IgM<sup>+</sup>/ капсидного антигену IgG<sup>+</sup>/ ядерного антигену IgG<sup>+</sup> характеризується більшою і тривалішою вираженістю клінічної симптоматики порівняно з іншими серологічними варіантами (пізньою і атиповою реактивацією). У підлітків із ранньою реактивацією частіше спостерігався інтоксикаційний синдром (100 % пацієнтів), лімфопроліферативний (92,8 %), кардіальний (85,7 %), а в дорослих пацієнтів – часто рецидивний хронічний тонзиліт (71,4 %), артралгічний синдром (78,5 %).

4. У випадку виявлення маркерограми капсидного антигену IgM<sup>+</sup>/ капсидного антигену IgG<sup>+</sup>/

ядерного антигену IgG<sup>+</sup>, що свідчить про ранню реактивацію інфекційного процесу, необхідно проведення подальшого диспансерного спостереження за хворим із поглибленим клінічно-лабораторним контролем для запобігання несприятливого перебігу хвороби.

**Перспективи подальших досліджень** направлені на розробку та впровадження методів прогнозування несприятливого перебігу (ризиків виникнення у подальшому рецидивів або хронізації процесу) гострої ЕБВ-інфекції.

### Література

1. Глей А.І. Хронічні форми Епштейна-Барра вірусної інфекції / А.І. Глей // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2009. – № 2. – С. 69-71.
2. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, О.А. Аксенов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 4. – С. 5-12.
3. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барра вирусом / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2011. – № 2. – С. 30-36.
4. Клинические формы хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания [и др.] // Нов. мед. и фармац. в Украине. – 2007. – № 13. – С. 20-21.
5. Крамарев С.А. Хроническая Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2010. – № 9-10. – С. 26-32.
6. Крамарев С.А. Хронічні форми Епштейна-Барра вірусної інфекції у дітей : сучасні підходи до діагностики та лікування / С.О. Крамарев, О.В. Выговська // Современная педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 103-109.
7. Малий В.П. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учебное пособие / В.П. Малий. – Х.: Прапор, 2008. – 207 с.
8. Самарин Д.В. Современные подходы к диагностике Эпштейна-Барра вирусной инфекции / Д.В. Самарин // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2008. – № 2. – С. 15-18.
9. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, Л.Ф. Боффало [и др.] // Леч. врач. – 2007. – № 7. – С. 36-41.
10. Junker A.K. Epstein-Barr virus / A.K. Junker // Pediatrics in Review. – 2005. – Vol. 26. – P. 79-85.
11. Murray P.G. The role the Epstein-Barr virus in human disease / P.G. Murray, L.S. Young // J. Frontiers Bioscience. – 2007. – Vol. 7. – P. 519-540.
12. Schooley R.T. Epstein-Barr virus infection. – 23-rd. ed. / R.T. Schooley. –Goldman: Cecil Medicine, 2007. – P. 360-366.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЭПШТЕЙНА-БАРРА ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Т.В. Покровская*

**Резюме.** Под наблюдением находились 123 пациента с острой и хронической EBV-инфекцией. Целью нашего исследования было установление отличий клинического течения при остром и хроническом заболевании. Диагноз у всех пациентов подтвержден результатами серологических тестов. Мы описали три наиболее распространенные варианта хронической EBV-инфекции: ранняя реактивация, поздняя реактивация и атипичная реактивация. Наибо-

лее часто у больных с хронической EBV-инфекцией наблюдались интоксикационный, лимфопролиферативный, кардиальный и артралгический синдромы.

**Ключевые слова:** EBV-инфекция, результаты серологических тестов, реактивация, поздняя реактивация, атипичная реактивация.

#### CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTIC AND AGE FEATURES OF THE PATIENTS WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

*T.V. Pokrovska*

**Abstract.** 123 patients with acute and chronic EBV infection were under observation. The aim of this study was to determine differences in clinical course of acute and chronic diseases. Diagnosis in all patients was confirmed by serologic tests results. We described 3 most common variants of chronic EBV infection: reactivation, incomplete remission and atypical reactivation. The most frequent in patients with chronic EBV infection weretoxic, lymphoproliferative, cardiac and arthralgic syndromes.

**Key words:** Epstein-Barr virus infection, serologic tests result, reactivtion, late reactivation, atypical reactivation.

Danylo Halitskyi National Medical University named after (Lviv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 89-93

Надійшла до редакції 15.01.2014 року