



ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

Кафедра детских инфекционных болезней

Кафедра педиатрии № 2

Кафедра пропедевтики педиатрии

КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Бобровицкая Антонина Ивановна – д. мед. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней

Махмутов Равил Фаткулисламович - к. мед. н., доцент кафедры педиатрии № 2

Захарова Любовь Андреевна - к. мед. н., ассистент кафедры пропедевтики педиатрии

В последние годы отмечается рост заболеваемости герпесвирусными инфекциями, обусловленный как истинным увеличением частоты случаев болезни, так и гипо- и гипердиагностикой.

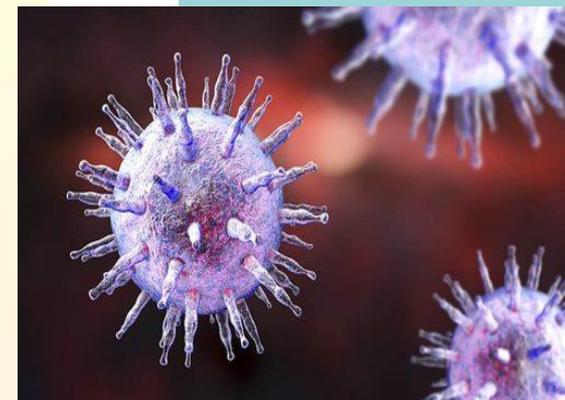
Одним из ведущих представителей семейства герпесвирусов является вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – возбудитель инфекционного мононуклеоза.

В тоже время развитие инфекционного мононуклеоза связывают с инфицированием цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в связи с наличием общего при данных герпесвирусных инфекциях клинического признака в виде лимфаденопатии и «мононуклеозного синдрома».



Типы герпесвирусов

- ❑ вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4) или вирус Эпштейна-Барра - вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, ворсистую лейкоплакию языка;
- ❑ вирус герпеса человека 5 типа (ВГЧ-5) - вызывает цитомегаловирусную инфекцию;
- ❑ вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) - вызывает острые поражения кожи у детей раннего возраста (внезапная экзантема) и синдром хронической усталости у взрослых.
- ❑ этиологическая роль еще двух типов - ВГЧ-7 и ВГЧ-8 точно не установлена, хотя полагают, что ВГЧ-7 ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями, а ВГЧ-8 - с саркомой Капоши.



Вирус герпеса 4 типа

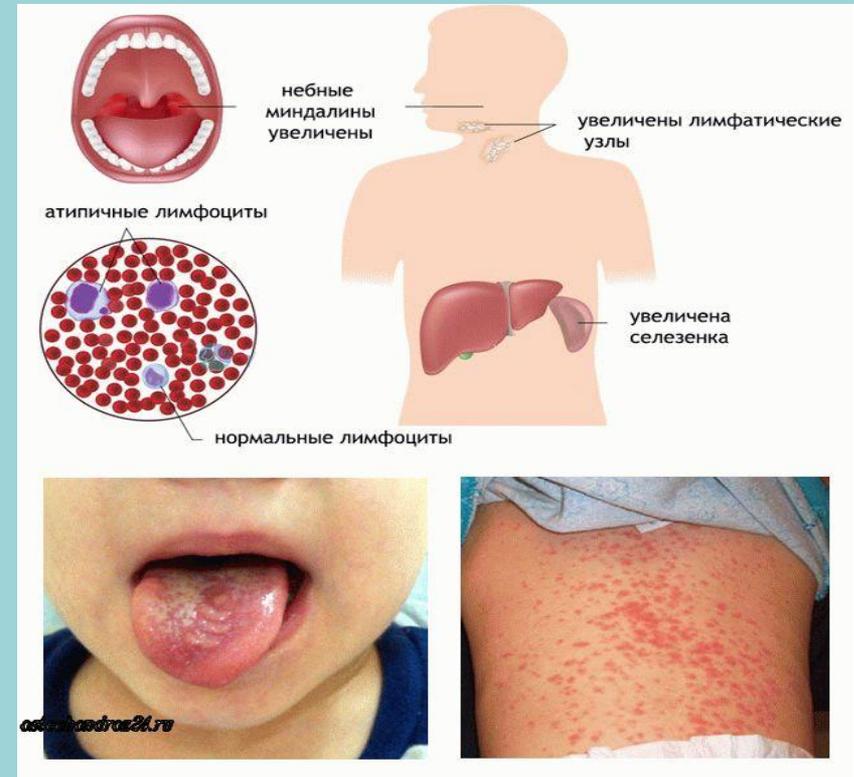


Вирус герпеса 6 типа

Подсемейство герпесвирусов

Подсемейство	Характеристика	Род	Представители
Альфа-герпесвирусы	Короткий цикл репродукции Эффективная деструкция инфицированных клеток с высвобождением предшественников вируса Быстрое распространение в культуре Латенция в сенсорных ганглиях	Simplexvirus	Herpes simplex virus 1 Herpes simplex virus 2 Varicella-zoster virus
		Varicellovirus	
Бета-герпесвирусы	Длинный цикл репродукции Медленное распространение в культуре Множественные резервуары латенции вне ганглий	Cytomegalovirus	Cytomegalovirus
		Roseolovirus	Human betaherpesvirus 6 Human betaherpesvirus 7
Гамма-герпесвирусы	Репродукция в лимфобластных клетках Латенция в лимфоидной ткани, лимфоцитах и мононуклеарах, эпителиальных клетках	Lymphocryptovirus	Epstein-Barr virus
		Rhadinovirus	Human herpesvirus 8

Синдромы



Инфекционный мононуклеоз (ИМ) как первичная вирусная инфекция Эпштейна-Барр проявляется лихорадкой, тонзиллитом, лимфаденопатией, синдромом гепатоспленомегалии, своеобразными изменениями гемограммы.

У детей раннего возраста типичное проявление болезни наблюдается редко, преимущественно в виде атипичных форм при наличии «мононуклеозоподобного» синдрома, что определяет трудность дифференциальной диагностики как на ранних этапах, так в процессе дальнейшего развития болезни.

С возрастом выраженность клинических синдромов инфекционного мононуклеоза и тяжесть проявления болезни нарастают.

Особенностью манифестных форм является доброкачественный характер течения болезни, так как основные признаки и синдромы регрессируют в течение 4 недель по мере трансформации острой инфекции в латентную, которая не представляет опасности для здоровых носителей при отсутствии у них иммуносупрессии любой этиологии, в том числе ятрогенной.

Опасность она представляет для ВИЧ-инфицированных детей независимо от состояния иммунной системы.



Особенности гемограммы

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза

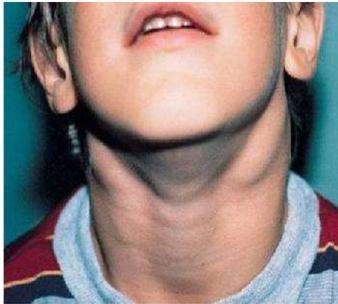


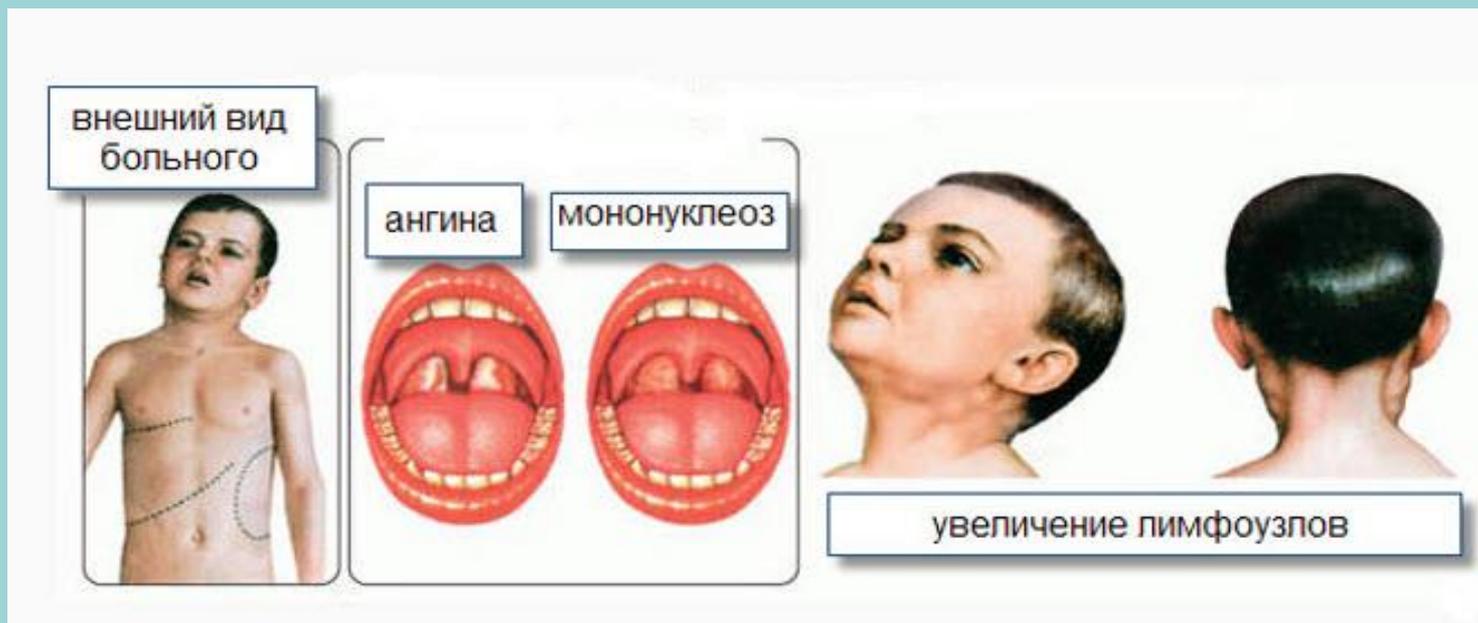
Рис. 25. Инфекционный мононуклеоз. Гематологическая диагностика. Мазок периферической крови у здорового ребенка (А) и при инфекционном мононуклеозе (Б); лейкоконцентрат у здорового ребенка (В) и при инфекционном мононуклеозе (Г); х - атипичные мононуклеары.

В 92% случаев инфекционный мононуклеоз, заподозренный по клиническим проявлениям у детей старше 4 лет, как правило, подтверждался лабораторными методами.

Классическим клинико - лабораторным проявлением ИМ является лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (специфичность – 85%) в сочетании с появлением более 10% атипичных мононуклеаров – преимущественно CD-8+ Т-лимфоцитов (специфичность – 92%).

Гетерофильные антитела (ГФАТ)

Клинико-диагностические лаборатории мира используют тест на выявление гетерофильных антител (ГФАТ), относящихся в основном к классу иммуноглобулинов (IgM), в его современной модификации (с латексным носителем гетероантигенов), недостатком которого является его низкая эффективность у детей раннего возраста, так как ГФАТ не вырабатываются в 40% случаев при первичной ВЭБ-инфекции; не являются специфичными и в небольшом количестве (титре) ГФАТ могут определяться в крови в течение года после инфицирования и развития первичной формы, что затрудняет определение острой стадии ВЭБ-инфекции.



Забор крови

Определение в сыворотке крови специфических антител позволит подтвердить наличие и стадию специфического процесса – антитела к капсидному антигену (VCA) класса IgM являются маркером острой инфекции (чувствительность – 97%, специфичность – 94%), вырабатываются первыми и сохраняются в крови до 3 месяцев у 2/3 больных.

В тоже время описаны случаи ложноположительного выявления IgM (VCA) к ВЭБ, что более типично для ЦМВ-инфекции. Несколько позже вырабатываются IgG (VCA) и сохраняются в течение всей жизни, являясь лабораторным маркером перенесенной ВЭБ-инфекции.



Забор крови

IgG к ядерному антигену ВЭБ (EBNA) начинают определяться с 3–6-го месяца от начала заболевания и свидетельствуют об окончании острой стадии инфекции, сохраняясь на протяжении всей жизни.

IgG к ранним антигенам (EA) появляются в начале болезни - наименее специфичные маркеры ВЭБ-инфекции, выявляются у 60–80% больных в острую фазу заболевания. Зачастую сохраняются пожизненно и могут быть обнаружены у 20% здоровых, перенесших ВЭБ-инфекцию.

Определение avidности IgG в некоторой степени помогает в определении стадии инфекции (низкая avidность антител - свидетель первичной инфекции).

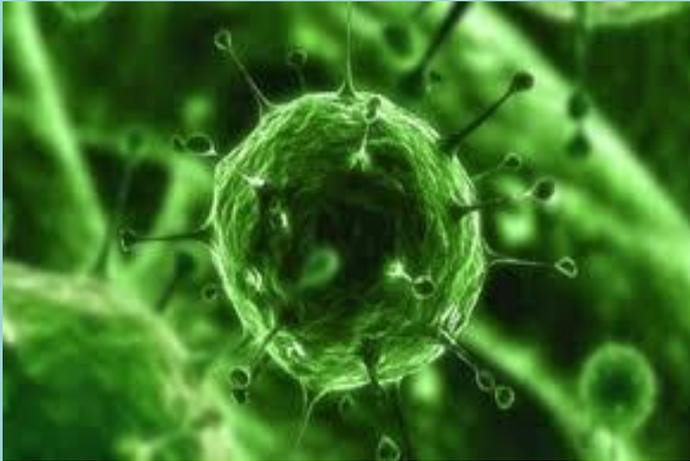


Серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции

Стадия инфекции	Время после начала	VCA IgM	VCA IgG	EBNA -1 IgG
ВЭБ-инфекция исключена	–	–	–	–
Острая первичная инфекция	0–3 недели	+	–/+	–
Подострая инфекция	4 недели — 3 месяца	+	+	–
Реконвалесцент	4–6 месяцев	–/+	+	–/+
Инфекция в прошлом	> 6 месяцев	–	+	+

Серологические маркеры различных клинических форм ВЭБ-инфекции

Клинические формы ВЭБ-инфекции	ВЭБ-антитела				
	Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA
	IgM	IgG	Diffuse EA	Restricted EA	
Острый ВЭБ-мононуклеоз	+	+	+	–	–
Паст-инфекция	–	+	–	–	+
Хроническая активная ВЭБ-инфекция	–	+++	+	+	+
Лимфома Бёркитта	–	+++	+/-	+	+
Нозофаренгеальная карцинома	–	+++	+	+/-	+



Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр в плазме крови (ПЦР) позволяет установить самый ранний период первичной болезни, так как антитела к антигенам вируса отсутствуют (период окна).

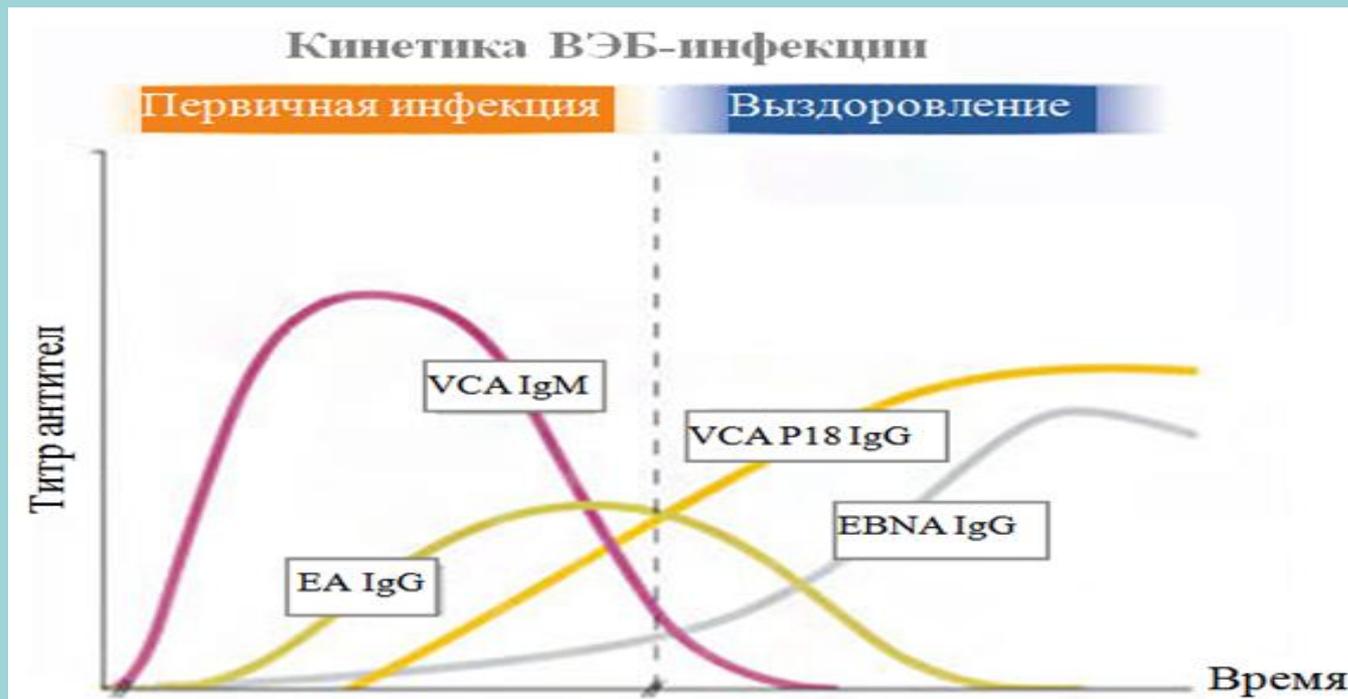
После перенесенной острой инфекции вирус Эпштейна-Барр сохраняется в организме пожизненно, преимущественно в В-лимфоцитах.

Выявление вируса Эпштейна-Барр инфекции в цельной крови, лимфоцитах, слюне и моче подтверждение текущей острой ВЭБ-инфекции только у пациентов с отрицательным тестом на IgG к EBNA.

Это один из лучших методов диагностики и мониторинга ВЭБ-инфекции у иммунокомпрометированных больных.

Значение лабораторных исследований

Ведущее значение в диагностике инфекционного мононуклеоза и дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с мононуклеозоподобным синдромом, принадлежит лабораторным исследованиям.



Как правило, требуется сразу несколько лабораторных тестов. Для врача и пациента наиболее удобным решением является комплексное лабораторное исследование, включающее все необходимые анализы

Для понимания принципов лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза необходимо учитывать некоторые особенности жизненного цикла вируса EBV

Как и все герпес-вирусы, EBV характеризуется литическим циклом и латентной фазой. Во время литического цикла происходит синтез регуляторных белков, в том числе так называемых ранних антигенов (early antigens, EA).

Ранние антигены EA необходимы для синтеза ДНК вируса, капсидного белка (viral-capsid antigen, VCA) и других структурных белков.

Литический цикл завершается разрушением инфицированных лимфоцитов и выходом сформированных вирусных частиц.

Некоторые вирусы EBV, однако, не имеют завершеного литического цикла вместо этого они устанавливают в лимфоцитах хроническую, персистирующую, латентную инфекцию.

Во время латентной фазы происходит синтез ядерных антигенов (Ebstein-Barr nuclear antigens, EBNA) и некоторых структурных белков.

В ответ на синтез в инфицированных лимфоцитах указанных белков EBV в организме вырабатываются специфические к ним антитела.

Исследуя эти антитела, можно дифференцировать острую, перенесенную и хроническую инфекцию EBV.

Значение лабораторных исследований

Epstein Barr Virus ранние антигены (EA), IgG. Иммуноглобулины IgG к ранним антигенам могут быть определены в течение первых 3-4 недель после инфицирования и, как правило, не определяются через 3-4 месяца

EA IgG поэтому считаются маркерами острой инфекции. Следует отметить, что EA IgG иногда могут выявляться и при хронической EBV-инфекции.

Epstein Barr Virus капсидный белок (VCA), IgM. Иммуноглобулины IgM к капсидному белку начинают определяться с появлением симптомов болезни и, как правило, исчезают через несколько недель.

Выявление VCA IgM поэтому свидетельствует об острой инфекции.

Следует отметить, что у некоторых пациентов VCA IgM могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

В других случаях первичной инфекции VCA IgM не определяются вовсе.

Значение лабораторных исследований

Epstein Barr Virus ядерный антиген (EBNA), IgG (количественно) ядерный антиген, в действительности представляет собой группу из 6 антигенов (EBNA 1-6).

Соответственно, иммуноглобулины к ядерному антигену – это также группа из 6 различных видов иммуноглобулинов.

EBNA-1 IgG, как правило, не выявляется в первые 3-4 недели болезни. Поэтому считается маркером перенесенной или хронической инфекции.

В ходе анализа определяется титр антител.

В отличие от перенесенной инфекции, хроническая инфекция EBV характеризуется высоким титром EBNA IgG.

Результаты серологических тестов, однако, не всегда согласуются. Более того, интерпретация результатов серологических тестов может быть затруднена у пациентов с иммунодефицитом и у пациентов, получивших переливание компонентов крови или иммуноглобулинов.

Для получения более точной диагностической информации в дополнение к серологическим тестам проводят анализ ПЦР на ДНК вируса.

[реал-тайм ПЦР]

Epstein Barr Virus, ДНК [реал-тайм ПЦР]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и одна из ее разновидностей – ПЦР в реальном времени – это метод молекулярной диагностики, в ходе которого в биологическом материале (,в крови) определяется генетический материал (в данном случае ДНК) возбудителя инфекции.

Присутствие в крови ДНК вируса Эпштейна – Барр считается признаком первичной инфекции или реактивации латентной инфекции.

Метод ПЦР является более чувствительным, чем серологические тесты, анализом для диагностики EBV-инфекции на раннем ее этапе.

Гемограмма

Общий анализ крови и лейкоцитарная формула. Этот анализ необходим, вероятно, для исключения других причин заболевания, чем для диагностики инфекционного мононуклеоза

Лейкоцитоз, лимфоцитоз и атипичные мононуклеары могут наблюдаться и при других инфекционных заболеваниях и поэтому не являются специфическим для мононуклеоза признаком.

С другой стороны, отсутствие лейкоцитоза свидетельствует против диагноза инфекционный мононуклеоз. Также анемия и тромбоцитопения не характерны для этого заболевания.

Как правило, данных этого комплексного исследования достаточно для диагностики инфекционного мононуклеоза. В некоторых случаях, однако, могут потребоваться дополнительные лабораторные тесты.

Результат исследования оценивают с учетом всех значимых данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

При наличии симптомов инфекционного мононуклеоза лихорадки, выраженной слабости, миалгии и артралгии, боли в горле, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и других необходимо изучение серологического профиля

Показатели	EA IgG	VCA IgM	EBNA IgG	ПЦР	Изменения в крови
Первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз)		+	-	+	Лимфоцитоз Атипичные мононуклеары
Перенесенная в анамнезе EBV-инфекция	-	+/-	+	-	Нет изменений
Латентная EBV-инфекция	-/+	-	+++	-/+	Нет изменений

- **Каждый** из этих белков выполняет соответствующую функцию в процессе вирусной репликации: экспрессия EA-белков отмечена на ранних этапах вирусной репликации в инфицированных клетках еще до начала синтеза специфической ДНК ЕБВ.
- ***VCA – белки формируют оболочку вируса, а EBNA принимает участие в образовании нуклеопротеинового комплекса.**
- ***Неравномерная динамика** появления вирусных белков в процессе репликации ЕБВ обуславливает соответствующую последовательность выработки, появления и длительности циркуляции **в крови антител.**



Спасибо за внимание !