Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Северный Государственный Медицинский Университет"

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Реферат

Вирус Эпштейна-Барр

Выполнил: студент 3 курса

группы лечебного факультета

Бородай Е.Б.

Преподаватель:

аспирант Балашова С.Н.

Архангельск

Оглавление

Введение

. История открытия

. Морфология и физиология вируса

. Патогенез

. Клиническая картина и методы исследования

.1 Инфекционный мононуклеоз

.2 Лимфогранулёматоз

.3 Лимфома Беркитта

.4 Назофарингеальная карцинома

.5 Общая вариабельная иммунная недостаточность

.6 Синдром Стивенса-Джонсона

.7 Синдром "Алиса в стране чудес"

.8 Герпетическая ангина

.9 Рассеянный склероз

.10 Волосатая лейкоплакия

.11 Болезнь Кикучи

Заключение

Список литературы

вирус эпштейн барра герпес

Введение

Вирус (лат. virus - "яд") - неклеточный инфекционный агент, который может воспроизводиться только внутри живых клеток. Вирусы поражают все типы организмов, от растений и животных до бактерий и архей (вирусы бактерий обычно называют бактериофагами). Обнаружены также вирусы, поражающие другие вирусы (вирусы-сателлиты).

Со времени публикации в 1892 году статьи Дмитрия Ивановского, описывающей небактериальный патоген растений табака, и открытия в 1898 году Мартином Бейеринком вируса табачной мозаики были детально описаны более 5 тысяч видов вирусов, хотя предполагают, что их существуют миллионы. Вирусы обнаружены почти в каждой экосистеме на Земле, являясь самой многочисленной биологической формой. Изучением вирусов занимается наука вирусология, раздел микробиологии.

Вирусные частицы (вирионы) состоят из двух или трёх компонентов: генетического материала в виде ДНК или РНК (некоторые, например мимивирусы, имеют оба типа молекул); белковой оболочки (капсида), защищающей эти молекулы, и, в некоторых случаях, - дополнительных липидных оболочек. Наличие капсида отличает вирусы от вирусоподобных инфекционных нуклеиновых кислот - вироидов. В зависимости от того, каким типом нуклеиновой кислоты представлен генетический материал, выделяют ДНК-содержащие вирусы и РНК-содержащие вирусы; на этом принципе основана классификация вирусов по Балтимору. Ранее к вирусам также ошибочно относили прионы, однако впоследствии оказалось, что эти возбудители представляют собой особые инфекционные белки и не содержат нуклеиновых кислот. Форма вирусов варьирует от простой спиральной и икосаэдрической до более сложных структур. Размеры среднего вируса составляют около одной сотой размеров средней бактерии. Большинство вирусов слишком малы, чтобы быть отчётливо различимыми под световым микроскопом.

Вирусы являются облигатными паразитами, так как не способны размножаться вне клетки. Вне клетки вирусные частицы не проявляют признаки живого и ведут себя как частицы биополимеров. От живых организмов, являющихся внутриклеточными паразитами, вирусы отличаются полным отсутствием основного и энергетического обмена и отсутствием сложнейшего элемента живых систем - аппарата трансляции (синтеза белка), степень сложности которого превышает таковую самих вирусов.

Появление вирусов на эволюционном древе жизни неясно: некоторые из них могли образоваться из плазмид, небольших молекул ДНК, способных передаваться от одной клетки к другой, в то время как другие могли произойти от бактерий. В эволюции вирусы являются важным средством горизонтального переноса генов, обусловливающего генетическое разнообразие.

Вирусы распространяются многими способами: вирусы растений часто передаются от растения к растению насекомыми, питающимися растительными соками, к примеру, тлями; вирусы животных могут распространяться кровососущими насекомыми, такие организмы известны как переносчики. Вирус гриппа распространяется воздушно-капельным путём при кашле и чихании. Норовирус и ротавирус, обычно вызывающие вирусные гастроэнтериты, передаются фекально-оральным путём при контакте с заражённой пищей или водой. ВИЧ является одним из нескольких вирусов, передающихся половым путём и при переливании заражённой крови. Каждый вирус имеет определённую специфичность к хозяевам, определяющуюся типами клеток, которые он может инфицировать. Круг хозяев может быть узок или, если вирус поражает многие виды, широк.

У животных вирусные инфекции вызывают иммунный ответ, который чаще всего приводит к уничтожению болезнетворного вируса. Иммунный ответ также можно вызвать вакцинами, дающими активный приобретённый иммунитет против конкретной вирусной инфекции. Однако некоторым вирусам, в том числе и возбудителям СПИДа и вирусных гепатитов, удаётся ускользнуть от иммунного ответа, вызывая хроническую болезнь. Антибиотики не действуют на вирусы, однако было разработано несколько противовирусных препаратов.

Согласно одному из определений вирусы представляют собой форму жизни, согласно другому вирусы являются комплексами органических молекул, взаимодействующими с живыми организмами. Вирусы характеризуют как "организмы на границе живого". Вирусы похожи на живые организмы в том, что они имеют свой набор генов и эволюционируют путём естественного отбора, а также в том, что способны размножаться, создавая собственные копии путём самосборки. Вирусы имеют генетический материал, однако лишены клеточного строения, а именно эту черту обычно рассматривают как фундаментальное свойство живой материи. У вирусов нет собственного обмена веществ, и для синтеза собственных молекул им необходима клетка-хозяин. По этой причине они не способны размножаться вне клетки. В то же время такие бактерии, как риккетсии и хламидии, несмотря на то, что не могут размножаться вне клеток хозяина, считаются живыми организмами. Общепризнанные формы жизни размножаются делением клетки, в то время как вирусные частицы самопроизвольно собираются в инфицированной клетке. От роста кристаллов размножение вирусов отличается тем, что вирусы наследуют мутации и находятся под давлением естественного отбора. Самосборка вирусных частиц в клетке даёт дополнительное подтверждение гипотезы, что жизнь могла зародиться в виде самособирающихся органических молекул. Опубликованные в 2013 году данные о том, что некоторые бактериофаги обладают собственной иммунной системой, способной к адаптации, являются дополнительным доводом в пользу определения вируса как формы жизни.

1. История открытия

В 1961 году английский хирург Дэнис Парсон Беркитт (Denis Parsons Burkitt, 11.02.1911-23.03.1993 гг.), работавший в Уганде, Малави, Кении и Нигерии представил научный доклад, который свидетельствовал о том, что в некоторых странах Африки, где жарко и влажно, у детей с частотой 8 случаев на 100 000 населения встречается особое онкологическое заболевание, получившее впоследствии название "Лимфома Беркитта". Он описал 38 случаев заболевания детей в возрасте до 7 лет. Данный доклад заинтересовал английского вирусолога профессора Майкла Энтони Эпштейна (Michael Anthony Epstein, 18.05.1921 г.).



Хирург Дэнис Парсон Беркитт



Профессор Майкл Энтони Эпштейн

Эпштейн и Беркитт договорились о сотрудничестве. Однако из-за отсутствия финансирования никаких практических шагов не было сделано. Лишь в 1964 году, благодаря научному гранту Национального института рака США на 45 000 $, появилась возможность произвести исследование образцов опухоли, присланных Дэнисом Беркитом. К научной работе Эпштейн подключил свою аспирантку Ивонну М. Барр (Yvonne M. Barr) и специалиста по электронной микроскопии - Берта Джефри Ачонга (Bert Geoffrey Achong, 06.12.1928-20.11.1996 гг.). В 1964 году ими в образцах опухоли, присланной доктором Беркиттом, в лондонском Middlesex Hospital при помощи электронного микроскопа был открыт ранее неизвестный герпес-вирус, получивший название "Вирус Эпштейн-Барр".

Сразу же после окончания исследований Ивонна Барр вышла замуж за австралийца и покинула Великобританию. В настоящее время она живёт в окрестностях Мельбурна и полностью посвятила себя семье.

2. Морфология и физиология вируса

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ, вирус герпеса человека 4-го типа; англ. Epstein-Barr virus, Human Herpes Virus type 4, ВГЧ-4, EBV, HHV-4) - вирус семейства Herpesviridae (герпесвирусы), подсемейство - g-герпесвирусы (γ-герпесвирус). Геном вируса Эпштейна - Барр представлен двуцепочечной ДНК длиной 172 000 пар оснований и имеет форму сферы с диаметром 180 нм.



Вирус, показанный с помощью техники окрашивания флюоресцентными антителами

Вирус в своем развитии не имеет РНК-стадии. Является одним из самых распространённых вирусов человека. В настоящее время данному вирусу наряду с другими герпесвирусами приписывается важная роль в формировании опухолевых клеток в организме человека. Вирус Эпштейна-Барр хорошо размножается в культуре клеток лимфомы Беркитта, крови больных инфекционным мононуклеозом, лейкемических клетках и культуре клеток головного мозга здорового человека. Чувствителен к воздействию диэтилового эфира; в начальной стадии не опасен, поскольку не представляет угрозы для важных систем, кровотока или же для работы органов, но при переходе в виромефетическое осложнение разрушает клетки мозга.

Вирус способен реплицироваться, в том числе в В-лимфоцитах; в отличие от других вирусов герпеса он не вызывает гибели клеток, а напротив, активирует их пролиферацию. Вирионы включают специфические антигены: капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранний (ЕА) и мембранный (МА) антигены. Каждый из них образуется в определённой последовательности и индуцирует синтез соответствующих антител.

Показано, что ВЭБ тесно ассоциирован со злокачественной лимфомой Беркитта, часто встречающейся среди местного населения в определенных районах Восточной и Центральной Африки (так называемый лимфомный пояс), а также с назофарингеальным раком у китайцев в Юго-Восточной Азии. Получено много клеточных линий из опухолевой ткани таких больных. Эти клетки всегда содержат признаки ВЭБ-инфекции. В ядрах клеток выявляются множественные копии полноразмерной кольцевой ДНК ВЭБ, находящейся в плазмидной форме. Единичные копии генома ВЭБ могут быть интегрированы с клеточным геномом. Геном ВЭБ транскрибируется в опухолевых клетках, и имеет место синтез вирусспецифических белков. Лишь в некоторых клеточных линиях в небольшом проценте клеток происходит продукция полных инфекционных вирионов. В большинстве же клеток инфекционный процесс носит абортивный характер. Механизм спонтанного перехода абортивной инфекции в продуктивную не известен. Вируспродуцирующие клетки погибают, но в клеточной популяции таких клеточных линий всегда имеется небольшой процент (1-5%) клеток, продуцирующих вирус.

3. Патогенез

Эпштейна-Барр-вирусная инфекция (ЭБВИ) - одна из самых распространенных вирусных инфекций. Около 90% взрослого населения мира заражены вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ) и после первичной инфекции остаются пожизненными носителями вируса. В развитых странах около 50% детей в возрасте до пяти лет инфицированы ЭБВ, однако инфекция у них протекает бессимптомно или в виде умеренного повышения активности печеночных ферментов. Заражение в подростковом возрасте кроме бессимптомного течения может манифестировать в виде синдрома острого мононуклеоза (в 30% случаев).

Подчас приходится сталкиваться с легкомысленным отношением к ЭБВ-инфекции как к заболеванию, клинически проявляющемуся только в виде инфекционного мононуклеоза, не требующего этиотропного лечения и завершающегося в большинстве случаев выздоровлением. Однако с момента описания Epstein M.A. вируса, выделенного из линии клеток лимфомы Беркитта, и сообщения Henle G. et al. (1968) и Sawyer R. N. et al. (1971) об этиологии инфекционного мононуклеоза доказана ведущая роль ЭБВ не только в инфекционной, но и в онкологической и иммунологической патологии человека. Так, было описано множество клинических форм ЭБВИ (опухолевых и неопухолевых), при которых вирус играет роль этиологического фактора: инфекционный мононуклеоз; хроническая активная ЭБВИ; X-сцепленная лимфопролиферативная болезнь (летальный инфекционный мононуклеоз, приобретенная гипогаммаглобулинемия, злокачественные лимфомы); назофарингеальная карцинома; лимфома Беркитта; болезнь Ходжкина; лимфопролиферативная болезнь (плазматическая гиперплазия, В-клеточная гиперплазия, В-клеточная лимфома, иммунобластная лимфома).

Выяснена патогенетическая роль ЭБВИ при Т-клеточной/ЕК-клеточной назальной лимфоме, лимфоматоидном гранулематозе, ангиоиммунобластной лимфоаденопатии, лимфоме центральной нервной системы у иммунонекомпроментированных пациентов, опухолях гладких мышц после трансплантации, раке желудка и периферической Т-клеточной лимфоме, сопровождаемой вирусассоциированным гемофагоцитарным синдромом.

Современное внимание клиницистов к ЭБВИ связано не только с ЭБВ-ассоциированными злокачественными новообразованиями, но и с ВИЧ-инфекцией, при которой манифестация ЭБВ наступает в любом возрасте и запускает развитие таких патологических процессов, как оральная волосовидная лейкоплакия, лимфоцитарная интерстициальная пневмония и неходжкинские лимфомы (иммунобластные; типа Беркитта; большеклеточные; ассоциированные с HHV-8 (Human Herpes Virus type 8, саркома Капоши и лейомиосаркомы).

Такое многообразие клинических форм ЭБВИ становится понятным, если учесть, что ЭБВИ является инфекционной болезнью с хронической персистенцией вируса.

Проникая в организм человека воздушно-капельным путем, чаще со слюной, вирус внедряется в эпителиальные клетки носо- и ротоглотки, разрушение которых приводит к распространению вируса на смежные структуры, в том числе слюнные железы и лимфоидную ткань. Репликативная форма ЭБВ содержит в линейном геноме 100 генов. Белок ЭБВ gp350/220 взаимодействует со специфическим рецептором CD21 на поверхности В-лимфоцитов, который одновременно служит рецептором для С3 бета-компонента комплемента. Роль корецептора выполняют молекулы HLA II класса. В острой стадии ЭБВ поражает один из каждой тысячи В-лимфоцитов.

Во время репликации вируса, лизиса и последующей виремии поражается лимфоретикулярный аппарат (печень, селезенка, В-лимфоциты периферической крови), что клинически проявляется в гиперплазии лимфоидной ткани, характерной для острой стадии. В результате гибели инфицированных клеток вирус попадает в слюну и выявляется в ней первые 12-18 месяцев после заражения. В дальнейшем в инфицированных эпителиальных клетках и лимфоцитах возможна реактивация латентной инфекции, в результате чего вирус периодически можно обнаружить в слюне у 20-30% лиц с латентной ЭБВИ.

В латентной стадии геном ЭБВ становится циркулярным, состоит из 10 генов и крайне редко интегрируется в геном клетки и экспрессирует шесть ядерных белков и два мембранных белка. Всего в крови содержится от 1 до 50 таких клеток на 106 CD21+ лимфоцитов. В зараженных эпителиальных клетках продолжается репродукция ЭБВ. Клеточное деление инфицированных клеток обязательно сопровождается репликацией вируса с последующей передачей его дочерним клеткам.

Описаны три возможных модели экспрессии белков ЭБВ при латентной инфекции. При первом типе, характерном для лимфомы Беркитта, экспрессируется только РНК, ранний фрагмент EBER и ядерный антиген 1 (EBNA1) вируса. При втором типе, характерном для назофарингеальной карциномы, кроме выработки EBER и EBNA1, экспрессируются три мембранных белка - LMP1, LMP2A, LMP2B. Третий тип характерен для здорового носительства ЭБВ - в дополнение к EBER и EBNA1 выявляются другие ядерные антигены: EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C и LMP. Описанные модели экспрессии белков при латентной ЭБВИ могут встречаться и у здоровых, так как их связь с неопластическими процессами не является абсолютной.

Патологические процессы у инфицированных ЭБВ формируются редко, так как иммунная система организма, несмотря на все противодействия вируса, способна контролировать персистирующую ЭБВИ. Решающую роль в этом играет лизис инфицированных клеток цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами и естественными киллерами (ЕК). У части В-лимфоцитов экспрессия одного из генов, контролирующих мембранный белок, подавляется ядерным белком (EBNA1), и такие клетки становятся недоступными для лизиса CD8+ лимфоцитами и ЕК. В случае снятия подавляющегося влияния EBNA1 происходит реактивация В-лимфоцитов с последующей экспрессией обоих мембранных белков, что снова делает их доступными для лизиса цитотоксическими лимфоцитами.

Бытующее мнение, что ЭБВИ развивается только при иммунодефицитах, не выдерживает никакой критики - при столь высокой пораженности населения (до 90%) частота общей вариабельной иммунной недостаточности в популяции в среднем составляет 1:50000-1:70000.

По последним данным в процессе хронической персистенции в эпителии и В-лимфоцитах ЭБВ самостоятельно может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие иммунной системе взять под контроль инфекционный процесс, им же индуцированный или вызываемый присутствующей посторонней микрофлорой. К таким механизмам иммуносупрессии следует отнести:

· поздний ген вируса - BCRF1, кодирует белок, на 70% гомологичный ИЛ-10, и ингибирует продукцию γ-интерферона;

· белок BARF1 является рецептором для колониестимулирующего фактора (КСФ) и снижает выработку γ-интерферона опосредованно через снижение концентрации КСФ. В результате нехватки КСФ угнетается выход из депо стволовых клеток;

· белок BHRF-1 является индуктором синтеза bcl-2, который в свою очередь блокирует апоптоз;

· белок LMP-1 стимулирует синтез bcl-2 и, как следствие, белок А20, блокирующий апоптоз.

4. Клиническая картина и методы исследования

Вирус Эпштейн-Барр является одной из самых распространенных скрытых инфекций. Заражение этим вирусом происходит, как правило, в раннем детском или юношеском возрасте и существует в виде скрытой инфекции практически в течение всей жизни зараженного индивидуума. Источник инфекции - больной человек, в том числе и со стертыми формами болезни. Заболевание малоконтагиозно. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной (например, при поцелуях), возможна передача инфекции при переливаниях крови. Вирус выделяется во внешнюю среду в течение 18 месяцев после первичной инфекции, что доказано исследованиями материала, взятого из ротоглотки. В смывах из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц вирус обнаруживается в 15-25% случаев. При отсутствии клинических проявлений вирусы выделяются во внешнюю среду периодически.

Состояние скрытой инфекции сохраняется до тех пор, пока у носителяне возникнет эпизод снижения иммунитета. В этот момент вирус Эпштейн-Барр способен вызвать развитие ряда заболеваний, таких как:

· инфекционный мононуклеоз (мультигландулярный аденоз, железистая лихорадка, болезнь Филатова)

· лимфогранулёматоз (болезнь Ходжкина);

· лимфома Беркитта (центральноафриканская лимфома);

· различные формы неходжкинских лимфом;

· назофарингеальная карцинома <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F\_%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0> (носоглоточное раковое образование);

· общая вариабельная иммунная недостаточность;

· синдром Стивенса-Джонсона;

· синдром Алисы в стране чудес;

· гепатит;

· герпетические поражение кожи и слизистых оболочек;

· герпетическая ангина;

· рассеянный склероз;

· волосатая лейкоплакия;

· болезни Кикучи;

· синдром хронической усталости (характерен для многих скрытых инфекций).

.1 Инфекционный мононуклеоз

Источником инфекции являются больные с острой (манифестной или стертой) или с обострением хронической ВЭБ-инфекции (ВЭБИ), а также вирусовыделители. Оказалось, что у многих пациентов после перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ) в течение 16-18 мес из носоглотки можно выделить ВЭБ. Затем выделение вируса во внешнюю среду периодически возможно практически у всех серопозитивных лиц без клинических проявлений ВЭБИ. Причем выделение вируса зависит от иммунного статуса человека. Так, при исследовании смывов из носоглотки у здоровых серопозитивных лиц ВЭБ обнаруживается в 15-25% случаев; у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки, - в 25-50% и практически у всех больных со СПИД.

Заболевание малоконтагиозно, что связывают с высоким уровнем коллективного иммунитета и необходимостью тесного контакта с вирусовыделителем (ВЭБИ - одна из инфекций, которые называют "болезнями поцелуев"). Основной путь передачи - воздушно-капельный. Он реализуется через контаминированную вирусом слюну. С учетом частого отсутствия при инфекционном мононуклеозе катарального синдрома вирус передается от человека к человеку при близком контакте ("рот в рот"). Кроме того, возможна передача возбудителя контактно-бытовым путем (у детей, например, часто через игрушки по механизму "полизал - дал другому полизать"), редко - при гемотрансфузиях, фекально-оральным и половым путем.

Естественная восприимчивость человека к ВЭБ высока. Однако клинически острая ВЭБИ манифестирует далеко не у всех. Дети до 6-12 мес. обычно защищены материнскими антителами. В возрасте от 1 года до 3-5 лет острая ВЭБИ часто протекает в субклинической, стертой или легкой форме и обычно не имеет специфических проявлений (протекает по типу ОРВИ).

Считается, что в развивающихся странах и в семьях с низким и средним социально-экономическим уровнем инфицирование вирусом у более чем 50% детей происходит в первые 3 года жизни. В развитых странах и в материально обеспеченных семьях первая встреча с вирусом может произойти в подростковом возрасте. Однако в такой экономически развитой стране, как Япония, сероконверсия к ВЭБ происходит у 70% детей уже к 3 годам жизни. Поэтому однозначно утверждать, что срок инфицирования зависит от уровня жизни, по-видимому, нельзя. При этом все авторы сходятся во мнении, что в разных странах уровень инфицированных среди взрослых составляет 80-90% и более. Как уже говорилось, инфицирование детей в раннем возрасте, как правило, не сопровождается развитием клиники инфекционного мононуклеоза. В то же время среди детей школьного возраста такое проявление первичной ВЭБИ встречается почти в половине случаев. Видимо, с этим связано то, что острая ВЭБИ в форме инфекционного мононуклеоза наиболее часто регистрируется у подростков (у девочек в возрасте 14-16 лет, у мальчиков - в 16-18 лет). В этом возрасте и у молодых людей ВЭБИ может протекать с явлениями тонзиллофарингита без других проявлений инфекционного мононуклеоза. У людей старше 30 лет инфекционный мононуклеоз встречается крайне редко.

По некоторым данным, наиболее распространенная форма первичной ВЭБИ у детей - ОРВИ, на долю которой приходится более 40% всех случаев. Однако этот вариант течения острой ВЭБИ не имеет каких-либо специфических проявлений и обычно не верифицируется. Наиболее известный вариант острой ВЭБИ и второй по частоте (около 18% всех случаев) - инфекционный мононуклеоз, имеющий очень специфические клинические проявления.

Инкубационный период при инфекционном мононуклеозе (ИМ) колеблется от 4 до 45 дней и составляет в среднем 7-10 дней. Такой большой разброс данных может быть связан с несколькими причинами. Во-первых, существование стертых форм острой ВЭБИ не всегда позволяет четко зафиксировать момент инфицирования. В этом случае при сборе эпиданамнеза поиск источника инфекции больного с типичным ИМ может искусственно увеличить длительность инкубации. Во-вторых, источником инфекции может послужить человек, у которого острая ВЭБИ проявляется в виде ОРВИ (в первую очередь это касается детей первых 5 лет жизни). Такого пациента обычно не рассматривают в качестве источника инфекции. В-третьих, как уже отмечалось, практически все серопозитивные люди периодически являются вирусовыделителями без клинической манифестации ВЭБИ. И, наконец, в-четвертых, нельзя, по-видимому, исключить возможность развития ИМ у детей с латентной (не хронической) ВЭБИ за счет активации вируса на фоне транзиторного иммунодефицита после какой-либо перенесенной инфекции (например, после гриппа, энтеровирусной инфекции, кори и т.д.). Это особенность всех оппортунистических инфекций. Возможно, еще и поэтому данный вариант острой ВЭБИ чаще регистрируется у подростков, которые в раннем детском возрасте могли перенести эту инфекцию в другой форме. В отличие от хронической ВЭБИ, этот вариант течения инфекции заканчивается выздоровлением (если не сформируется вторичный иммунодефицит). Правда, такой гипотетический вариант развития ИМ может оказаться как раз нераспознанной ранее хронической ВЭБИ, для идентификации которой необходимо проведение соответствующего клинико-лабораторного обследования.

В патогенезе ИМ, по-видимому, можно выделить несколько этапов:

1) инфицирование человека и внедрение вируса в эпителий слизистой полости рта, языка, слюнных протоков и лимфоидные образования носоглотки. Здесь происходит первичное размножение вируса, сопровождающееся цитолизом инфицированных клеток;

2) попадание вируса по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы. Там вирус поражает, в первую очередь, В-лимфоциты и дендритные клетки. Это сопровождается гиперплазией лимфоузлов;

) вирусемия с генерализацией вируса и развитием системного поражения лимфоидной ткани (а иногда и других органов: ЦНС, сердца, легких и т.д.);

) формирование специфического противовирусного иммунитета, что, в зависимости от его эффективности, может привести к:

· выздоровлению (т.е. развивается пожизненная персистенция ВЭБ без клинических проявлений инфекции);

· переходу ВЭБИ в хроническую активную форму с различными вариантами клинической манифестации или развитием ВЭБ-ассоциированных хронических заболеваний.

Единой классификации ИМ не существует. Обычно в зависимости от клинических проявлений выделяют типичную и атипичную формы ИМ. Типичная включает все (или почти все) симптомы, характерные для ИМ, атипичные - 2-3 симптома (иногда даже один). В последнем случае диагноз ставится на основании соответствующих лабораторных данных. Некоторые авторы делят атипичный ИМ на бессимптомный (субклинический), стертый и висцеральный. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Наиболее информативными показателями тяжести, видимо, являются следующие: уровень максимальной температуры, продолжительность лихорадки, степень увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки, выраженность и длительность сохранения аденоидита, характер поражения миндалин, уровень лейкоцитов и атипичных мононуклеаров в общем анализе крови. По длительности заболевания можно выделить острое (до 3 мес.), затяжное (от 3 до 6 мес.) и хроническое (более 6 мес.) течение ИМ. Кроме того, выделяют гладкое (без осложнений) и негладкое (с осложнениями) течение ИМ.

Типичный ИМ, как правило, начинается остро, с повышения температуры до 38-40°С и появления синдрома интоксикации. Иногда температура достигает максимального уровня не в первые сутки, а ко 2-4-му дню. Гипертермия сохраняется обычно 4-10 дней, однако иногда повышение температуры может затягиваться до 2-4 нед. (как правило, в этом случае имеет место субфебрилитет). У некоторых детей температурная реакция может отсутствовать. Синдром интоксикации не имеет каких-либо специфических особенностей и проявляется выраженными в разной степени слабостью, вялостью, снижением аппетита, миалгиями и артралгиями, нарушением сна и т.д.

Как правило, с первых дней болезни отмечается полиаденопатия с преимущественным поражением заднешейных лимфатических узлов (в виде "пакетов" диаметром 4-6 см, позади и над кивательной мышцей в верхней ее трети). Из других групп лимфатических узлов могут быть резко увеличены (до 2-4 см) подчелюстные лимфоузлы. Пораженные лимфоузлы не спаяны между собой, мягкие или слегка уплотненные на ощупь, обычно безболезненные. Кожа над ними не изменена. Поражение мезентериальных лимфоузлов при ИМ является наиболее частой причиной болей в животе (обычно в параумбиликальной области). Иногда поражение лимфоузлов на 5-7 дней опережает появление синдрома системного воспалительного ответа.

Выраженная гиперплазия лимфоузлов сохраняется (без применения глюкокортикоидов) около 7-14 дней, однако незначительная полиаденопатия может сохраняться на протяжении 2-3 мес и более. Если размеры лимфоузлов не достигают исходного уровня в течение 6 мес., вероятнее всего, эта полиаденопатия останется надолго (нередко свидетельствуя о переходе ВЭБИ в хроническую форму).

Обычно одновременно с поражением лимфоузлов развивается аденоидит. Клинически это проявляется заложенностью носа без насморка или с небольшим отделяемым из носа, чаще серозного или слизистого характера. Больным с аденоидитом не помогают сосудосуживающие капли. Кроме заложенности носа отмечается затрудненное носовое дыхание (дети часто дышат ртом), гнусавость голоса, храпящее дыхание во сне. Из-за нарушения лимфатического дренажа на фоне поражения регионарных лимфоузлов у многих детей наблюдается одутловатость лица. Дыхание через рот и некоторая отечность подкожной клетчатки создают у ребенка характерную картину "аденоидного лица".

Поражение небных миндалин проявляется с первых дней болезни или спустя 3-5 дней. Тонзиллит может носить катаральный характер или выглядеть как лакунарная, реже - фолликулярная или некротическая ангина. Боль в горле обычно выражена умеренно или незначительно. Миндалины отечные, гипертрофированные, с сохраненным рисунком. Наложения рыхлые, беловатого, беловато-желтого или грязно-серого цвета, обычно легко снимаются шпателем. Миндалины после снятия налетов, как правило, не кровоточат. Налеты на миндалинах держатся 5-10 дней. У некоторых больных на мягком и твердом небе отмечается геморрагическая энантема. Во время осмотра зева нередко ощущается гнилостный запах изо рта.

Частый признак ИМ у детей - гепатолиенальный синдром, который может проявляться как с начала заболевания, так и спустя 3-5 дней. Печень и селезенка часто плотные, безболезненные, на 2-4 см и более выступающие из-под края реберной дуги. Максимального увеличения размеры этих органов достигают через 3-7 дней от начала заболевания. Лабораторные признаки цитолиза в виде 1,5-2-кратного повышения уровня трансаминаз отмечаются часто, а желтушная форма ИМ (которая протекает довольно тяжело) - только у 5-7% детей. Гепатолиенальный синдром обычно купируется в течение 3-4 нед., но может сохраняться (с постепенным уменьшением) до 3-6 мес. Как правило, сохранение этого синдрома более 6 мес. говорит о развитии хронической ВЭБИ.

Экзантема при естественном течении ИМ встречается редко (у 5-7% детей). Однако при ИМ резко повышается вероятность появления сыпи на фоне применения аминопенициллинов (примерно у 70% детей, получавших антибиотики этой группы). Сыпь чаще носит кореподобный характер (мелко- и крупнопятнистопапулезная, часто с геморрагическим компонентом), реже скарлатиноподобный или краснушноподобный. Зуд отсутствует. Экзантема может появиться в первые дни применения антибиотиков, на 6-8-й день или спустя 2-3 дня после их отмены. Сыпь сохраняется в течение 7-10 дней и обычно оставляет после себя пигментацию.

У 0,5-1% больных с ИМ развиваются различные варианты поражения нервной системы: энцефалит или менингоэнцефалит, парезы черепных нервов (чаще VII пары), полирадикулоневриты, острый мозжечковый синдром. Обычно они исчезают без последствий.

В общем анализе крови в острую фазу ИМ отмечается лейкоцитоз (чаще 15-20х109/л). В лейкоцитограмме в первые 2-3 дня болезни имеют место умеренный нейтрофилез (относительно редко) и сдвиг формулы влево (часто), что представляет собой одно из проявлений синдрома системного воспалительного ответа. Потом на фоне возможного сохранения небольшого сдвига лейкоцитограммы влево отмечается повышение в крови мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов и атипичных мононуклеаров) до 70-90%. Мононуклеарная реакция (в основном за счет лимфоцитов) может сохраняться 3-6 мес и даже несколько лет. Кроме того, если реконвалесцент мононуклеоза заболеет каким-то инфекционным заболеванием (ОКИ, ОРВИ и др.), изменения в лейкоцитограмме у такого ребенка нередко сопровождаются значительным увеличением содержания одноядерных клеток.

Косвенным признаком ИМ можно считать наличие у больного с ангиной (и другими клиническими проявлениями болезни) повышенного уровня аминотрансфераз (АлАТ в большей степени, чем АсАТ), что отражает незначительный гепатоцитолиз, имеющий место у многих больных с ИМ на 1-2-й неделе заболевания. По некоторым данным, умеренное, в течение 1-2 недели, повышение уровня трансаминаз отмечается почти у 90% больных с ИМ. Обратное соотношение (с превышением концентрации АсАТ над АлАТ) обычно расценивается как проявление адаптивной ферментемии у лихорадящих больных и не связано с поражением печени.

Наиболее известный диагностический признак ИМ - атипичные мононуклеары (АМ). При микроскопии они выглядят как лимфоциты с широкой базофильной цитоплазмой. В настоящее время доказано, что популяция АМ имеет неоднородную лимфо- и моноцитарную природу, хотя в литературе встречаются указания на то, что АМ представляют собой видоизмененные Т-лимфоциты. Выделяют по крайней мере два типа АМ: моноцитоподобные и лимфоцитоподобные. Следует помнить, что АМ в небольшом количестве могут встречаться в крови больных с различными инфекциями: при гепатите, кори, краснухе, паротитной инфекции, токсоплазмозе, ветряной оспе, ОРВИ и др. Поэтому диагностическим критерием ИМ принято считать содержание АМ на уровне 10% и более.

Однако АМ часто появляются в крови не с первого дня болезни, а на 3-7-й день. Иногда их впервые удается обнаружить на 2-3-й неделе от начала заболевания. Поэтому обязательно следует учитывать как клинические проявления болезни, так и результаты других методов исследования. Так, если у ребенка с типичной клиникой ИМ в крови отсутствуют АМ, но есть, по крайней мере, лимфомоноцитоз (чего практически не бывает при банальных бактериальных ангинах), следует в качестве предварительного диагноза выставлять ИМ и пытаться верифицировать диагноз с помощью дополнительного обследования. (У некоторых детей раннего возраста АМ могут вообще не появиться.)

С этой целью можно использовать серологические методы диагностики или пытаться обнаружить геном вируса. В 1932 г. J. Paul и W. Bunnel обнаружили способность сыворотки крови больных с ИМ агглютинировать эритроциты некоторых видов животных (барана, лошади, быка и др.). Это связано с продукцией так называемых гетерофильных антител. Они представляют собой главным образом антитела к М-антигену вируса. Этот антиген широко распространен в природе и входит в состав мембран эритроцитов многих животных. Диагностическим титром в реакции Пауля-Буннеля является показатель 1:28-1:40 (в зависимости от способа раститровки) и выше. Существуют различные модификации этого метода, предложенные разными авторами: реакция Ли-Давидсона, Ловрика-Вельнера, Томчика, Хофбауэра и др. Однако следует учитывать, что все эти реакции могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты (у детей раннего возраста гетерофильные антитела часто не определяются). Исследование крови на наличие гетерофильных антител должно проводиться на 2-3-й неделе заболевания.

Для улучшения качества серологической диагностики ИМ в настоящее время используют определение IgM к VCA (viral capsid antigen - вирусному капсидному антигену) и IgG к EBEA (Epstein-Barr early antigen - раннему антигену) с помощью иммуно-ферментного анализа (ИФА). О перенесенной инфекции говорит обнаружение иммуноглобулинов G к ядерному антигену (IgG к EVNA - virus nuclear antigen), которые появляются через 3-6 нед. от начала заболевания. Трактовка полученных результатов представлена в таблице:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Период заболевания | VCA IgM | EA IgG | EBNA IgG |
| 1 | Инкубационный период или отсутствие инфицирования | - | - | - |
| 2 | Очень ранняя первичная инфекция | + | - | - |
| 3 | Ранняя первичная инфекция | + | + | - |
| 4 | Поздняя первичная инфекция | +/- | + | +/- |
| 5 | Атипичная первичная инфекция | - | - | + |
| 6 | Хроническая инфекция | -/+ | + | - |
| 7 | Ранняя паст-инфекция | - | + | + |
| 8 | Поздняя паст-инфекция | - | - | + |
| 9 | Реактивация | + | + | + |
| 10 | Атипичная реактивация | - | + | + |

Трактовка серологической диагностики ИМ

Одновременное определение высокого титра антител ко всем перечисленным антигенам свидетельствует в пользу активации латентной или хронической инфекции. Однако, хотя этот метод более чувствительный и специфичный, чем определение гетерофильных антител, примерно у 20% детей раннего возраста в острый период болезни отсутствует сероконверсия. Поэтому в настоящее время для диагностики ВЭБИ все шире используются методы молекулярной биологии, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР). Наиболее высокий уровень верификации диагноза отмечается при одновременном использовании как серологических методов, так и ПЦР.

С учетом возможности существования латентной инфекции у многих врачей возникает закономерный вопрос: как относиться к обнаружению вирусной ДНК в ПЦР? Не является ли положительный результат этого теста отражением присутствия именно неактивной латентной вирусной инфекции? Оказалось, что свободная ДНК ВЭБ в периферической крови определяется только при продуктивной инфекции и не определяется у здоровых, в том числе серопозитивных, людей. Более того, уровень свободной ДНК вируса прямо коррелирует с тяжестью как острой, так и хронической ВЭБИ, причем обострение последней сопровождается нарастанием вирусной нагрузки. Аналогичные данные получены при исследовании вируса в лимфоцитах периферической крови, с той лишь разницей, что при высокой чувствительности используемой тест-системы в клетках здоровых людей вирусная ДНК в ряде случаев может определяться, но в низком титре.

ИМ чаще всего приходится дифференцировать с банальной ангиной. Клинически заподозрить ИМ у больного с ангиной можно:

1) по наличию аденоидита, который проявляется заложенностью носа без насморка (или с минимальным отделением из носа), затрудненным носовым дыханием и храпом во сне. При этом сосудосуживающие капли для носа неэффективны;

2) при обнаружении резкого увеличения заднешейных лимфоузлов (при банальной ангине поражаются подчелюстные и переднешейные лимфоузлы);

) при выявлении увеличения печени и/или селезенки;

) по отсутствию эффекта от адекватной антибактериальной терапии;

) по обнаружению в крови лимфомоноцитоза (со 2-3-х суток болезни);

) по быстрому (в течение 1 суток) клиническому эффекту от назначения глюкокортикоидов (если последние применялись): нормализуется температура, улучшается самочувствие, уменьшаются размеры лимфоидных органов и т.д.

Окончательный диагноз ИМ выставляется после лабораторного подтверждения желательно всеми возможными способами: обнаружение атипичных мононуклеаров, с помощью серологической диагностики и методов генной амплификации.

Отдифференцировать ИМ от локализованной формы дифтерии зева можно по тем же признакам. При распространенной форме дифтерии ротоглотки налеты будут выходить на пределы небных дужек, чего обычно не бывает при ИМ. (Правда, следует упомянуть возможность появления при ИМ налетов на язычке мягкого неба у детей с резким увеличением миндалин, когда они почти смыкаются друг с другом. При этом миндалины могут примыкать к язычку мягкого неба, и воспаление может перейти на него. Это вызывает образование язвенно-пленчатого очага поражения. Здесь не будет симптома "+" - ткани, т.е. налет закрывает дефект в слизистой и, практически не выступает над поверхностью, как при дифтерии.) Налет на миндалинах при ИМ обычно легко снимается, как при банальной ангине. Однако в случае развития некротического тонзиллита налет может сниматься так же трудно, как при дифтерии, после чего часто отмечается небольшая кровоточивость ткани миндалины. В отличие от дифтерии, при ИМ увеличение небных миндалин идет преимущественно за счет гипертрофии, а не отека (как при дифтерии), поэтому структура и рельеф миндалин сохранены. Токсическая форма дифтерии ротоглотки сопровождается отеком шейной клетчатки и подчелюстной области, что внешне четко отличается от симптома "толстой шеи" при ИМ, развивающегося за счет резкого увеличения лимфоузлов.

Поражение миндалин при гематологических заболеваниях (агранулоцитозе, остром лейкозе) клинически может напоминать ИМ. Общими для этих заболеваний являются выраженный синдром интоксикации, высокая лихорадка, гепатолиенальный синдром, полиаденопатия, появление ангины на 3-5-й день болезни. В отличие от ИМ, при лейкозах часто отмечается нарушение первичного гемостаза (за счет тромбоцитопении) с появлением петехиальной сыпи и "синяков" на коже и слизистых. В общем анализе крови при лейкозах обнаруживают анемию, тромбоцитопению и бластные формы клеток крови. При агранулоцитозе в крови отмечается лейкопения и гранулоцитопения (менее 500 гранулоцитов в 1 мкл).

Проводить диагностику ИМ, вызванного разными возбудителями, клинически сложно. Наиболее частыми причинами ИМ являются ВЭБ, цитомегаловирус (ЦМВ) и человеческий герпесвирус 6-го типа (human herpesvirus-6 - HHV-6).

Для ИМ, вызванного ЦМВ, в отличие от ВЭБ-ассоциированного ИМ, считается характерным следующее: тонзиллит обычно без налетов, менее выраженное увеличение лимфоузлов, небольшая заложенность носа без гнусавости при разговоре и без храпа во сне, отсутствие повышения уровня трансаминаз, уровень атипичных мононуклеаров в крови обычно не превышает 25%, иногда болезненность при пальпации околоушных слюнных желез. Эта форма ЦМВ-инфекции чаще всего манифестируется у детей 3-10 лет.

Другие β-герпесвирусы (ННV-6 и ННV-7) также способны вызвать ИМ. С учетом того, что инфицирование этими вирусами происходит в первые 3-4 года жизни, ИМ у детей данного возраста с большой вероятностью может оказаться именно этой этиологии (тем более что острая ВЭБИ у детей младше 5 лет обычно протекает субклинически). Клинически этот вариант ИМ очень похож на ИМ, вызванный ЦМВ. В отличие от последнего, при ННV-6-ассоциированном ИМ могут отмечаться признаки легкого гепатоцитолиза и не поражаются слюнные железы. Кроме того, значительно чаще, чем при ВЭБ+ или ЦМВ+ инфекционном мононуклеозе, развиваются аллергические высыпания и явления тромбоваскулитов.

Мононуклеозоподобный синдром может встречаться также при других инфекционных заболеваниях (острой стадии ВИЧ-инфекции, энтеровирусной инфекции, токсоплазмозе и т.д.). Описаны единичные случаи развития мононуклеозоподобного синдрома как проявления лекарственной болезни.

Осложнения при ИМ встречаются относительно редко. Обычно к ним относят спонтанный разрыв селезенки (как правило, подкапсульный), острый аппендицит, агранулоцитоз, тромбоцитопению, гемолитическую анемию, панцитопению, обструкцию дыхательных путей увеличенными лимфоидными образованиями носоглотки и средостения, острый гемофагоцитарный синдром - все это потенциально угрожает жизни ребенка. Многообразны неврологические осложнения ИМ: параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла, или прозоплегия; синдром Гийена-Барре, полиневрит, поперечный миелит, энцефалит, поражение мозжечка, психоз. Кроме того, осложнения ИМ могут быть обусловлены присоединением вторичной бактериальной инфекции (отит, синусит и др.). Важно помнить, что больные, перенесшие ИМ, должны избегать занятий спортом в течение 6-8 нед., так как в это время еще сохраняется вероятность разрыва селезенки.

4.2 Лимфогранулёматоз

Заболевание обычно начинается с увеличения лимфатических узлов на фоне полного здоровья. В 70-75% случаев это шейные или надключичные лимфатические узлы, в 15-20% подмышечные и лимфатические узлы средостения и 10% это паховые узлы, узлы брюшной полости и т. д. Увеличенные лимфатические узлы безболезненны, эластичны.

Вследствие того, что часто поражается лимфатическая ткань, расположенная в грудной клетке, первым симптомом заболевания может быть затруднение дыхания или кашель вследствие давления на лёгкие и бронхи увеличенных лимфатических узлов, но чаще всего поражение средостения обнаруживается при случайной обзорной рентгенографии грудной клетки.

Увеличенные лимфатические узлы могут спонтанно уменьшаться и снова увеличиваться, что может привести к затруднению в постановке диагноза.

У небольшой группы больных отмечаются общие симптомы: температура, ночная проливная потливость, потеря веса и аппетита. Обычно это пожилые люди (старше 50 лет) со смешанноклеточным гистологическим вариантом или вариантом с подавлением лимфоидной ткани. Известная лихорадка Пеля-Эпштейна (температура 1-2 недели, сменяемая периодом апирексии), сейчас наблюдается значительно реже. Появление этих симптомов в ранних стадиях утяжеляет прогноз.

У некоторых больных наблюдаются генерализованный кожный зуд и боль в поражённых лимфатических узлах. Последнее особенно характерно после приёма алкогольных напитков.]

Увеличение лимфатических узлов средостения наблюдается в 45% случаев I-II стадии. В большинстве случаев не сказывается на клинике и прогнозе, но может вызывать сдавливание соседних органов. О значительном увеличении можно говорить, когда ширина новообразования на рентгенограмме превышает 0,3 (МТИ > 3 Mass Thorac Index) по отношению к ширине грудной клетки.

Селезёнка - спленомегалия, поражается в 35% случаев и, как правило, при более поздних стадиях болезни.

Печень - 5% в начальных стадиях и 65% в терминальной.

Лёгкие - поражение лёгких отмечается в 10-15% наблюдений, которое в некоторых случаях сопровождается выпотным плевритом.

Костный мозг - редко в начальных и 25-45% в IV стадии.

Почки - чрезвычайно редкое наблюдение, может встречаться при поражении внутрибрюшных лимфатических узлов.

Нервная система - главным механизмом поражения нервной системы является сдавление корешков спинного мозга в грудном или поясничном отделах уплотнёнными конгломератами увеличенных лимфатических узлов с появлением боли в спине, пояснице.

Из-за нарушения клеточного иммунитета при болезни Ходжкина часто развиваются инфекции: вирусные, грибковые, протозойные, которые ещё более утяжеляются химиотерапией и/или лучевой терапией. Среди вирусных инфекций первое место занимает вирус опоясывающего герпеса (Herpes zoster). Среди грибковых заболеваний наиболее частыми являются кандидоз и криптококковый менингит. Токсоплазмоз и пневмония, вызванная пневмоцистой (Pneumocystis jiroveci), являются частыми протозойными инфекциями. При лейкопении на фоне химиотерапии могут развиться и банальные бактериальные инфекции.

В зависимости от степени распространённости заболевания выделяют 4 стадии лимфогранулематоза (энн-арборская классификация):

стадия - опухоль находится в лимфатических узлах одной области (I) или в одном органе за пределами лимфатических узлов.

стадия - поражение лимфатических узлов в двух и более областях по одну сторону диафрагмы (вверху, внизу) (II) или органа и лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (IIE).

стадия - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), сопровождающееся или нет поражением органа (IIIE), или поражение селезёнки (IIIS), или всё вместе.

Стадия III(1) - опухолевый процесс локализован в верхней части брюшной полости.

Стадия III(2) - поражение лимфатических узлов, расположенных в полости таза и вдоль аорты.

стадия - заболевание распространяется помимо лимфатических узлов на внутренние органы: печень, почки, кишечник, костный мозг и др. с их диффузным поражением

Для уточнения расположения используют буквы E, S и X, значение их приведено ниже.

Каждая стадия подразделяется на категорию А и В соответственно приведённому ниже.

1. Буква А - отсутствие симптомов заболевания у пациента

2. Буква В - наличие одного или более из следующего:

· необъяснимая потеря массы тела более 10% первоначальной в последние 6 месяцев,

· необъяснимая лихорадка (t > 38°C),

· проливные поты.

Буква Е - опухоль распространяется на органы и ткани, расположенные рядом с поражёнными группами крупных лимфатических узлов.

Буква S - поражение селезёнки.

Буква X - объёмное образование большого размера.



КТ изображение пациента 46 лет с лимфомой Ходжкина, снимок на уровне шеи. На левой стороне шеи пациента визуализируются увеличенные лимфатические узлы (отмечены красным).

Основным критерием для постановки диагноза служит обнаружение гигантских клеток Рид-Березовского-Штернберга и/или клеток Ходжкина в биоптате, извлечённом из лимфатических узлов. Используются и современные медицинские методы: (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная рентгеновская или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки). При выявлении изменений в лимфатических узлах необходима гистологическая верификация диагноза.

Обязательные методы:

1. Хирургическая биопсия

2. Подробный анамнез с упором на выявление или нет симптомов группы В

. Полное физикальное обследование с оценкой лимфаденопатии

. Лабораторное исследование с полной гемограммой (гематокрит, эритроциты, СОЭ, лейкоциты-тип, глобулины, проба Кумбса, функциональные пробы печени и т. д.)

. Рентгенография грудной клетки в двух проекциях

. Миелограмма и биопсия костного мозга

Исследования по показаниям:

1. Компьютерная томография

2. Лапаротомия для определения стадии и спленэктомия

. Торакотомия и биопсия лимфатических узлов средостения

. Сцинтиграфия с галлием

Данные лабораторного исследования. Показатели периферической крови не специфичны для данного заболевания. Отмечаются:

1. Повышение СОЭ

2. Лимфоцитопения

. Анемия различной степени выраженности

. Аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса (редко)

. Снижение Fe и TIBC

. Незначительный нейтрофилёз

. Тромбоцитопения

. Эозинофилия, особенно у больных с кожным зудом

В диагностике лимфогранулематоза могут быть полезны два антигена. CD15, идентифицированный как моноклональное антитело Leu M1 и относящийся к Lewis X кровяному антигену; функционирует как адгезивный рецептор, обнаруживается при всех подтипах лимфогранулематоза, кроме лимфогистиоцитарного варианта. Антиген CD30 (Ki-1), который появляется во всех клетках Рид-Березовского-Штернберга.

.3 Лимфома Беркитта

Классический вариант опухоли - единичные или множественные новообразования челюсти, которые могут диффузно распространяться на слюнные железы, щитовидную железу и другие органы. Опухоль быстро растет, инфильтрирует мягкие ткани, разрушает кости, вызывая деформацию носа, нарушение дыхания и глотания, выпадение зубов, деформацию челюстей. Как при любом инфекционном заболевании у больных можно выделить общетоксический синдром в начале болезни с лихорадкой и появлением на этом фоне быстро увеличивающегося в объеме опухолевого узла. Генерализованное течение заболевания приводит к поражению позвонков, бедренных и тазовых костей, что сопровождается патологическими переломами, сдавливанием корешков спинного мозга, нарушениями функций тазовых органов, парезами и параличами.

Особо следует выделить абдоминальную форму, которая отличается быстро прогрессирующим течением и крайне трудной диагностикой. В этом случае могут быть поражены: поджелудочная железа, печень, кишечник, яичники, почки. Во всех органах выявляются инфильтраты, состоящие из опухолевых лимфоидных клеток. У больных появляются боли в животе, диспепсические симптомы; возможно развитие кишечной непроходимости, желтухи, истощения, лихорадки.

Вместе с тем наблюдается и благоприятное течение болезни с длительными ремиссиями, продолжающимися месяцами. При своевременной диагностике и интенсивной комплексной терапии возможно полное излечение больного.

Диагноз ставят на основании характерных для этих опухолей гистологических изменений. Кроме того, используют реакции иммунофлюоресценции с биопсийным материалом, молекулярную гибридизацию, ПЦР, РТ-ПЦР и ИФА.

.4 Назофарингеальная карцинома

Одним из вариантов злокачественного течения инфекций, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, является назофаринзеальная карцинома - злокачественная опухоль, которая локализуется на латеральной стороне полости носа или в области среднего носового хода, быстро прорастает в носоглотку и дает метастазы в подчелюстные лимфатические узлы. Первичный симптом - нарушение носового дыхания. Затем появляются слизисто-гнойные выделения из носа, в которых может быть примесь крови. При риноскопии опухоль имеет бугристый вид или напоминает полип. По мере роста опухоли снижается острота слуха, больных беспокоит шум в ушах, боли иррадиируют в височную область. При расположении опухоли на боковой стенке глотки наблюдаются нарушение слуха, невралгия ветви тройничного нерва. Быстро развиваются и общетоксические симптомы. Следует отметить, что носоглоточная карцинома исключительно редко формирует отдаленные метастазы. Как правило, опухоль прорастает в носоглотку с деструкцией костной ткани и метастазами в лимфатические узлы. На ранних стадиях назофарингеальная карцинома никак себя не проявляет.

Среди возможных симптомов назофарингеальной карциномы могут отмечаться следующие:

1. Припухлость в области шеи (увеличенный лимфоузел)

2. Наличие крови в слюне

. Кровянистые выделения из носа

. Заложенность носа

. Заложенность уха или полная потеря слуха (с одной стороны)

. Частые инфекции уха

. Головные боли

. Двоение в глазах

Течение болезни разделяется, и протекает постадийно:

Стадия 0

В носоглотке обнаруживаются атипичные клетки. Атипичные клетки имеют потенциал превратиться в рак и распространиться в здоровые ткани.

Стадия 1

Карцинома in citu. Рак сформирован, но не выходит за пределы носоглотки.

Стадия 2

· 2А - рак начинает распространение от носоглотки до средней части глотки. Поражены носоглотка, основа языка, мягкое небо, миндалины, носовая полость.

· 2B - в процесс вовлекаются лимфатические узлы с одной стороны. Пораженные лимфатические узлы увеличиваются.

Стадия 3

· Рак, найденный в носоглотке, распространился на шейные лимфатические узлы с обеих сторон,

· Рак, найденный в носоглотке, распространился до средней части глотки и на оба шейных лимфатических узла.

· Рак распространился на оба шейных лимфоузла и в области вокруг зева (вне мягких тканей).

· Рак распространился на соседние пазухи и кости и на один или оба лимфатических узла на шее.

Стадия 4

· 4А - рак вышел за пределы носоглотки и продолжил распространение к черепным нервам носоглотки, челюстной кости и кости вокруг глаза. Поражены оба лимфатических узла на шее.

· 4Б - поражены оба лимфатических узла выше ключицы.

· 4С - рак распространяется к другим частям тела.

Симптомы рака носоглотки подразделяются на ушные, носовые и неврологические. Итак, самое первое диагностическое обследование - это осмотр у врача, который задает вопросы, с целью собрать всю необходимую информацию по истории развития болезни.

Своевременное обнаружение заболевания имеет огромное прогностическое значение - больные на самой ранней стадии заболевания могут быть излечены или хотя бы имеют пятилетнюю выживаемость, что нельзя сказать о запущенных стадиях рака. Поэтому проблема ранней диагностики онкологических заболеваний была и остается очень важной сферой деятельности врача-онколога.

Носоглотка находится глубоко в голове, поэтому осмотреть ее без специальных методов обследования невозможно. Для визуализации носоглотки используется непрямая фарингоскопия - носоглотка осматривается с помощью фонарика и зеркала.

Второй метод диагностики - фиброскопическое исследование. Носоглотка осматривается с помощью специальной трубочки с источником света на конце - фиброскопа. Если в ходе исследования врач обнаруживает подозрительный участок в носоглотке, то обычно назначается биопсия - иссекается маленький кусочек ткани для цитологического и гистологического исследования.

Вспомогательным методом служит рентген грудной клетки - это необходимо для исключения крайне неблагоприятной ситуации, свидетельствующей о далеко зашедшем патологическом процессе - распространения метастазов в легкие. Рентген выполняется в нескольких проекциях.

Компьютерная томография дает важнейшие для диагностики, данные о размере опухоли, ее форме и расположении, помогает обнаружить увеличение лимфоузлов.

Помимо компьютерной томографии большую ценность, как диагностический метод, несет магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ показывает насколько распространилась опухоль на кости основания черепа, что часто происходит на запущенных стадиях рака носоглотки.

Магнитно-резонансное сканирование дает возможность получить изображение и поперечных, и вертикальных срезов тела. Благодаря магнитно-резонансному сканированию есть возможность получить очень детальную картинку, что значительно облегчает процесс диагностики и назначения лечения.

Прогрессивным методом исследования является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ особенно эффективен в сочетании с другими методами диагностики, например, с компьютерным томографом - это позволяет четко определить распространение метастазов и патологический очаг.

Помимо инструментальных методов исследования рака носоглотки существуют лабораторные.

Анализ крови позволяет выявить наличие вируса Эпштейн-Барр. Анализы крови и мочи позволяют контролировать процесс лечения. Неврологическое исследование включает в себя определение умственного развития и интеллекта пациента, особенностей двигательной координации, устойчивости походки и возможности ходить, функционирования органов чувств и мышечной силы. Для осмотра глотки врачу требуется маленькое зеркало на длинной рукоятке. Горло осматривается с помощью зеркала и источника света. Помимо осмотра глотки врач обязательно должен обследовать лимфатические узлы на предмет увеличения.

.5 Общая вариабельная иммунная недостаточность

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН, по-английски Common Variable Immune Deficiency, CVID) - это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся дефектом синтеза антител. Распространенность ОВИН варьирует от 1:25 000 до 1:200 000, соотношение полов одинаковое.

Молекулярный дефект у большинства больных неизвестен, и вероятно в этой группе объединено несколько нозологии. Большинство случаев ОВИН спорадические, однако прослеживаются и семейные варианты, а также случаи общей вариабельной иммунной недостаточности и селективного дефицита IgA в одной семье, что предполагает, что эти два заболевания могут быть аллельными вариантами мутации одного гена.

Многочисленные попытки обнаружить генетическую основу общей вариабельной иммунной недостаточности привели к выявлению первого дефекта в этой группе мутации гена индуцируемой кос-тимуляторной молекулы (1CОS), находящейся на длинном плече 2 хромосомы. ICOS экспрессируется активированными Т-лимфоцитами, его взаимодействие с его лигандом на В-лимфоцитах необходимо для поздней дифференцировки B-клеток и образования В-клеток памяти. К настоящему времени описано 9 больных с этой мутацией.

Совсем недавно у 17 больных с ОВИН (из 181 скрикированных) была обнаружена мутация гена TNFRSF13B, кодирующего трансмембранный активатор и модулятор кальция (TACI). TACI экспрессируется В-лимфоцитами и важен для их взаимодействия с макрофагами и дендритными клетками.

На данный момент общая вариабельная иммунная недостаточность отнесена экспертами ВОЗ в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением продукции антител, однако выявлено много данных, свидетельствующих о поражении Т-лимфоцитов. Таким образом, снижение продукции иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, то есть ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом. Как правило, при общей вариабельной иммунной недостаточности снижены концентрации трех основных классов иммуноглобулинов; возможно снижение только двух, например IgA и IgG или даже одного IgG. У всех больных отмечается нарушение специфического антителообразования, Количество B-лимфоцитов у большинства больных не изменено, однако часто они имеют незрелый фенотип с ограничением гипермутаций, а также снижение количества В клеток памяти. У многих больных выявляется Т-лимфопения, нарушение соотношения CD4/CD8 (из-за снижения СD4+ и повышения CD8+), ограниченный репертуар T-лимфоцитов. Пролиферация лимфоцитов и продукция IL-2 под действием неспецифических и, особенно, специфических митогенов значительно нарушены у больных с ОВИН. Есть данные о снижении экспрессии лиганда СD40 активированными Т-клетками и дефектах передачи сигнала через костимуляционные молекулы CD40-CD40L и СD28-В7, что обусловливает нарушение дифференцировки В-клеток у некоторых больных общей вариабельной иммунной недостаточностью. Существенную роль в развитии каскада клеточных нарушений при общей вариабельной иммунной недостаточности играет дефект макрофагального звена, в виде увеличения количества моноцитов, содержащих внутриклеточный ИЛ-12, что ассоциировано с увеличением количества ИФН-у-позитивных Т-клеток. Этот дисбаланс смещает иммунный ответ по Тh1 типу и объясняет также неспособность Т-клеток при общей вариабельной иммунной недостаточности образовывать антиген-специфические клетки памяти и склонность больных к развитию хронического воспаления и гранулематозных осложнений. Кроме того, существуют данные о нарушенных созревании и дифференцировки дендритных клеток, следствием чего является нарушение антигенной презентации, необходимой для эффективного функционирования Т-лимфоцитов. Первые симптомы общей вариабельной иммунной недостаточности могут появиться в любом возрасте, обычно общая вариабельная иммунная недостаточность диагностируется в возрасте в возрасте 20-40 лет. У детей общая вариабельная иммунная недостаточность чаще дебютирует в подростковом периоде, но не исключено появление первых симптомов и в раннем возрасте, как это бывает при агаммаглобулинемии. Спектр клинических проявлений, на основании которых можно заподозрить общую вариабельную иммунную недостаточность, очень широк: у одних пациентов первыми клиническими проявлениями являются повторные пневмонии, у других - тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, или колит. Инфекционные осложнения при общей вариабельной иммунной недостаточности, в основном, представлены бактериальными поражениями респираторного и желудочно-кишечного трактов, гнойными менингитами, лямблиозом. Пневмонии - одно из самых частых проявлений общей вариабельной иммунной недостаточности Они часто сопровождаются образованием бронхоэктазов или тенденцией к хронизации. Кроме банальных бактериальных, могут развиваться и оппортунистические инфекции в виде пневмоцистных пневмоний. Больные с ОВИН склонны к развитию гнойных артритов, вызываемых микоплазмами и уреоплазмами. Нередко септические артриты развиваются у больных ОВИН, уже страдающих ревматоидным артритом. Описан случай септического артрита на фоне генерализованной инфекции Penirittium marneffe, лечение которого с помощью комбинации противогрибковой и заместительной терапии оказалось эффективным. Вирусные гепатиты (особенно гепатит С) протекают при общей вариабельной иммунной недостаточности тяжело (иногда фатально), с выраженными клиническими и лабораторными нарушениями и быстро дают осложнения в виде хронического активного гепатита и могут рецидивировать даже после трансплантации печени. При ОВИН часто встречается и может тяжело протекать инфекция, вызванная Herpes simplex 4. Больные с ОВИН, также как и с другими формами гуморальных дефектов, высокочувствительны к энтеровирусам. Энтеровирусные энцефаломиелиты протекают крайне тяжело и представляют серьезную угрозу для жизни, возможны энтеровирусные полиемиелито- и дерматомиозитоподобные заболевания, поражения кожи и слизистых. Другие вирусы, тоже могут вызывать серьезные заболевания. Например, парвовирус В19 может вызывать эритроидную аплазию. Помимо инфекционных поражений легких у пациентов с ОВИН описаны неказеозные гранулемы, имеющие много общего с саркоидозом. Асептические неказеоэные и казеозные гранулемы могут возникать а легких, коже, печени, селезенке. Причиной развития гранулематозного воспаления, возникающего в разных органах больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью, вероятно, являться нарушение Т-клеточной регуляции активации макрофагов. Аутоиммунные проявления протекают тяжело и могут определять прогноз. Иногда именно аутоиммунные нарушения являются первыми клиническими проявления CVID это: артрит, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, склерозирующий холангит, мальабсорбция и энтеропатия, системная красная волчанка, нефрит, миозит, аутоиммунное поражение легких в виде лимфоидного интерстициального пневмонита, нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, пернициозная анемия, тотальная алопеция, васкулит сетчатки. У одного больного могут развиваться сразу несколько аутоиммунных синдромов, например: артрит, алопеция и цитопении, или системная красная волчанка, а позднее - энтеропатия и нефрит. Гастроэнтерологическая патология занимает существенное место среди симптомов общей вариабельной иммунной недостаточности. В 25% случаев общей вариабельной иммунной недостаточности выявляются гастроэнтерологические нарушения в виде язвенного колита, проктита и болезни Крона, узелковой лимфоидной гиперплазии кишечника, мальабсорбции, лямблиоза, белок-теряющей энтеропатии, спру-подобного синдрома, кампилобактериоза и других более редких синдромов. Наряду с инфекционными, безусловно, существенную роль играют и аутоиммунные механизмы развития гастроэнтерологических поражений. У больных с ОВИН значительно повышена частота злокачественных новообразований, саркоидоподобных гранулем и незлокачественной лимфопролиферации. При общей вариабельной иммунной недостаточности нередко обнаруживается увеличение не только периферических, но и внутригрудных лимфатических узлов. При анализе частоты злокачественных новообразований различные опухоли были выявлены в 15% случаев. Доказана повышенная частота неходжкинскихлимфом и аденокарцином желудка, встречаются Ходжкинские лимфомы, рак кишечника, молочных желез, простаты, яичников.

В связи с невозможностью проведения подтверждающих молекулярно-генетических исследований в большинстве случаев общей вариабельной иммунной недостаточности, особенно важное значение, имеет исключение других причин гипогаммаглобулинемии. На основании критериев Европейского общества по изучению иммунодефицитов (ESID) диагноз общей вариабельной иммунной недостаточности является крайне вероятным при значительном снижении (более 2 SD от медианы) двух или трех основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) у лиц обоего пола в сочетании с одним из нижеуказанных признаков:

· начало иммунодефицита в возрасте старше 2 лет;

· отсутствие изогемагглютининов и /или плохой ответ на вакцины;

· другие, хорошо известные, причины агаммаглобулинемии должны быть исключены.

.6 Синдром Стивенса-Джонсона

Заболевание обычно начинается остро, с высокой лихорадки, нарушением общего самочувствия, повышенной утомляемости, бессонницей, потерей аппетита, насморка, артрита, артралгий, миалгий, иногда с продромальным гриппоподобным.

Поражаются многие органы. Сыпь на коже носит более ограниченный характер, чем при многоформной экссудативной эритеме, и проявляется различного размера пятнисто-папулезными элементами, пузырьками, пустулами, пузырями, геморрагиями. На коже туловища, лица, верхних и нижних конечностей появляются эритематозные, папулезные и везикулезные высыпания размером от 1 до 3 см. Затем в течение нескольких часов происходит трансформация в плоские с округлыми очертаниями пузыри, которые сливаются и достигают размеров ладони взрослого человека. Пузыри вялые, тонкостенные, легко вскрываются. Содержимое пузырей серозное, серозно-кровянистое или гнойное. Папулы также могутувеливаться в размерах с образованием "кокарды" и западением в центре. По периферии папул возникают пузырьки. На тыле кистей, предплечий, голеней расположены эритематозно-папулезные элементы синюшно-красного цвета с вдавлением в центре, окруженные ярким венчиком гиперемии (кольцевидные и мишене-видные высыпания).

Слизистая оболочка полости рта всегда вовлекается в процесс, с образованием пузырей и эрозий с серо-белыми пленками или геморрагическими корками, иногда покрывающими и красную кайму губ. Характерным проявлением синдрома являются буллезные высыпания на отечной и гипереми-рованной слизистой оболочке полости рта, глотки, языка, миндалин, десен, которые вскоре изъязвляются, сливаются и покрываются серовато-белыми пленками или корками. Веки отечны, гиперемированы, покрыты геморрагическими корочками. На губах развивается отек, появляется кровянисто-серый экссудат, а затем корки. Вокруг отверстий носа имеются серозно - геморрагические корочки; слизистая полости носа гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены, с кровянистыми корками; носовое дыхание затруднено.

Поражение глаз характеризуется тяжелым катаральным и гнойным конъюнктивитом с развитием пузырьков и эрозий, изъязвлений и Рубцовых изменений роговицы, увеитом, панофтальмитом.

Часто поражаются половые органы (у мужчин - баланит; уретрит, иногда со стриктурами; у женщин - вульвовагинит с гнойным отделяемым м неприятным запахом), при вовлечениее в процесс мочевого пузыря могут быть симптомы задержки мочи. Слизистая оболочка заднего прохода также вовлекается в процесс.

Тяжелые общие явления с лихорадкой продолжаются в течение 2-3 нед. На этом фоне в процесс вовлекаются внутренние органы и могут развиться пневмония (обычно микоплазменная), бронхопневмония, плеврит, миокардит, гломерулонефрит (иногда с прогрессирующей почечной недостаточностью), диарея, срединный отит, дистрофия ногтевых пластинок, выпадение волос, стриктуры пищевода; наблюдаются явления общей интоксикации. Отмечается поражение сердечно-сосудистой системы: выраженная тахикардия, глухость сердечных тонов, над верхушкой сердца прослушивается систолический шум; увеличивается печень (гепатит, тяжелый холестаз).

Течение синдрома Стивенса-Джонсона продолжается около б нед и в 10% случаев приводит к снижению остроты зрения. Рецидивы часто связаны с герпетической инфекцией. Без лечения летальный исход наступает в 5-10% случаев (главным образом при сочетании с пневмонией или нефритом). Причиной смерти чаще всего являются менингоэнцефалит, абсцедирующая пневмония, септицемия. Иногда остаются рубцовые изменения конъюнктивы и слезотечение.

Диагностика синдрома Стивенса-Джонсона основывается на тяжелом течении заболевания и развитии высыпаний, характерных для буллезной многоформной экссудативной эритемы, не только на коже, но и на слизистой оболочке полости рта, вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала, в анально-генитальной области, на конъюнктиве. Синдром Стивенса-Джонсона необходимо дифференцировать от синдрома Бехчета, афтозного стоматита, вульгарной пузырчатки, эпидермального токсического некролиза Лайелла, доброкачественного пемфигоида слизистых оболочек. При синдроме Бехчета на слизистых оболочках появляются афты, на коже изменения, характерные для синдрома Стивенса-Джонсона, отсутствуют. Конечным этапом развития поражения глаз при синдроме Бехчета может быть атрофия зрительного нерва, в то время как при синдроме Стивенса-Джонсона - слепота как следствие язвенного кератита. Кроме того, синдром Стивенса-Джонсона нередко сопровождается тяжелыми общими явлениями, лихорадкой, что редко наблюдается при синдроме Бехчета. При афтозном стоматите в отличие от синдрома Стивенса-Джонсона отсутствуют высыпания на коже и конъюнктивит.

.7 Синдром "Алиса в стране чудес"

В 1952 году Lippman описал некоторые необычные симптомы у своих пациентов, страдающих мигренью. Вместо головной боли больные жаловались на деформацию или искажение схемы тела. Так один из больных рассказывал: "Вдруг я почувствовал, что стал очень высоким. Я шел по улице, и мне казалось, что я могу увидеть макушки прохожих. Было очень страшно. Это чувство было настолько реальным, что, увидев свое отражение в витрине, я чрезвычайно удивился, что на самом деле мой рост остался прежним. Другие больные рассказывали, что ощущали будто "ухо увеличивается в несколько раз", "время стало течь гораздо быстрее" или "окружающие слишком быстро разговаривают и двигаются". Lippman впервые отметил, что эти необычные симптомы мигрени похожи на описания приключений Алисы в сказке Льюиса Кэрролла "Алиса в Стране Чудес". Lippman также предположил, что Кэрролл сам страдал мигренью с аурой и наделил своих героев переживаниями, испытанными им самим.

Пациенты жалуются на практически ежедневную головную боль диффузную, давящего характера 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с приступам интенсивной головной боли, возникающей 5-6 раз в месяц, захватывающей половину головы, чаще правую, пульсирующей, 9-10 по ВАШ, сопровождающуюся тошнотой, иногда рвотой, фото- фоно- осмофобией. Длительность приступа в среднем 12-24 часа. Для купирования головной боли они вынуждены принимать большие количества анальгетиков. Перед приступом интенсивной головной боли в течение 20-30 минут отмечаются зрительные нарушения. Часто отмечаются ощущение dйjа vu. Изредка, при общении с друзьями или близкими, у пациентов возникает ощущение, что лицо собеседника стало незнакомым, которое также длится несколько минут. В большинстве случаев, на фоне приёма такого количества анальгетиков, боль становится хронической, ежедневной, в виде фонового изнуряющего режима. Зрительные расстройства, отмечающиеся у пациентов, весьма нетипичны для мигрени и вызывают определенные диагностические затруднения. В структуре зрительных расстройств можно выделить:

1. иллюзии - расстройства восприятия, при которых реальные явления или предметы воспринимаются в измененном, ошибочном виде.

2. зрительные галлюцинации - расстройства восприятия, когда пациенты видят то, что в реальной действительности не существует. Особенностью галлюцинаций у таких пациентов являются их очерченность, отчетливая локализация в конкретной точке пространства, пароксизмальность, стереотипность и критичность к ним.

. макропсии - ощущение, что предметы вокруг стали больше

. эйдетизм и фотографическая память

. dйjа vu - ощущение уже виденного.

. прозопагнозия - нарушение памяти на лица.

. макросоматопогнозия - увеличение размеров частей тела, обычно головы или конечностей.

Проявления синдрома Алисы в Стране Чудес чрезвычайно вариабельны: от извращения запаха и вкуса до сложных, детализированных расстройств восприятия, напоминающих галлюцинации. Может возникать ощущения, что время бежит быстрее или звуки становятся громче. Для таких пациентов весьма характерны иллюзии и галлюцинации, хотя чаще больные жалуются на мелькание мушек, вспышки света и другие нарушения зрительного восприятия - цветов, форм, яркости, в последующем сменяющиеся выпадением поля зрения. Галлюцинации обычно представляют из себя людей или животных, проплывающих из одной стороны и исчезающих в другой или материализующихся из потоков воздуха наподобие Чеширского Кота. "- Хорошо, - сказал Кот и исчез - на этот раз очень медленно. Первым исчез кончик его хвоста, а последней - улыбка. Она долго парила в воздухе, когда все остальное уже пропало". "Вдруг в воздухе появилось что-то непонятное. … Алиса поняла, что в воздухе одиноко парит улыбка … Через минуту появилась уже вся голова".

Как оказалось, феномены, описанные в "Алисе в Стране Чудес" не являются для больных мигренью такой уж редкостью. В исследовании Morrison с соавторами показано, что у 15% больных мигренью выявляются нарушения восприятия во время большинства мигренозных приступов: у 10.9% отмечаются обонятельные галлюцинации, у 6.5% - вкусовые галлюцинации, у 4.3% - нарушения схемы тела. Важно отметить, что препараты для купирования приступов мигрени (анальгетики, триптаны) не влияют на выраженность расстройств восприятия.с соавторами наблюдали большую группу (200 человек) с мигренью и обнаружили, что у 20 из них мигренозная аура проявлялась различными нейропсихологическими и психическими расстройствами, наиболее частыми из которых были аномия (трудности в назывании предметов), затруднения речи, деперсонализация, дереализация, макро- и микропсии, обонятельные галлюцинации, симультантная агнозия, ахроматопсия (исчезновение цвета), хроматопсия (изменения цветового восприятия), палинопсия - зрительные персеверации. Реже встречаются алексия, акалькулия, телеопсия (предметы кажутся дальше), транзиторная глобальная амнезия и гемисоматоагнозия.

Еще более частыми нарушениями, возникающими как во время приступа, так и перииктальном периоде являются эмоциональные расстройства. Раздражительность возникает у 28% больных, депрессия - у 28%, эйфория - у 13%, тревога - у 9%. Иллюзии и галлюцинации практически всегда сопровождаются тревогой или депрессией.

Симптомы синдрома Алисы в Стране Чудес описаны при употреблении некоторых препаратов, включающих антидепрессанты (тразадон, миртразапин, мапротилин, нафазодон), нейролептики (рисперидон), хломифен, интерлейкин-2 и наркотики (ЛСД, экстази, марихуана, мескалин). В связи с широким использованием топирамата в качестве профилактического средства для лечения мигрени, появились описания двух случаев палинопсии и синдрома Алисы у больных, принимавших этот препарат.

.8 Герпетическая ангина

Герпетическая ангина, или как ее еще называют везикулярный фарингит - это вирусное заболевание, вызываемое вирусами Коксаки или Эпштейна-Барр, сопровождающееся внезапным подъемом температуры тела, фарингитом (воспалением глоточных образований), дисфагией (нарушением акта глотания), болями в животе, тошнотой и рвотой. Наиболее часто герпангина встречается у маленьких детей, у взрослых же - намного реже.

Основным отличительным симптомом герпетической ангины является появление везикулярных (пузырьковых) образований на задней стенке глотки и мягком небе. Продолжительность инкубационного периода при герпетической ангине составляет 7-14 суток. Болезнь дебютирует с ярко выраженного гриппоподобного синдрома:

· повышается температура тела (лихорадка);

· озноб;

· насморк (ринит);

· боли в горле;

· слабость;

· утомляемость;

· снижение аппетита.

Далее на задней стенке глотки, мягком небе и миндалинах появляются небольшие пузырьки, наполненные серозным (светлым, не мутным) содержимым. Они окружены венчиком красного цвета и по внешнему виду напоминаю герпетические высыпания. Постепенно пузырьки подсыхают и покрываются корочками. В некоторых случаях они могут нагноиться или изъязвиться.



Для заболевания характерно увеличение групп лимфатических узлов на передней поверхности шеи. Они становятся болезненными на ощупь. При тяжелых формах ангины возможны следующие симптомы: рвота, тошнота, жидкий стул. Герпетический тонзиллит грозит таким осложнениями как:

· менингит (воспаление мозговых оболочек);

· энцефалит (воспаление ткани мозга);

· миокардит (воспаление мышцы сердца).

Для диагностики герпетической ангины используют вирусологические и серологические исследования, материалом для которых являются глоточные смывы, взятые в течение первых 5 дней болезни.

.9 Рассеянный склероз

Рассеянный склероз <http://health.mail.ru/disease/rasseyannyi\_skleroz/> - заболевание нервной системы, которое затрагивает преимущественно головной и спинной мозг. Импульсы в мозг и из мозга передаются по нервному волокну так же, как распространяется электрический импульс. Большинство нервных волокон покрыто особым веществом, которое называется миелин. При рассеянном склерозе происходит разрушение миелина с последующим образованием соединительной ткани (склероз). Рассеянный склероз трудно поддается диагностике, т.к. симптомы заболевания вариабельны и носят периодический характер. При медицинском обследовании на ранних стадиях заболевания может не выявляться ничего необычного. В результате врач приходит к заключению, что жалобы носят чисто эмоциональный характер и преувеличены. Часто диагноз ставится в процессе выявления других заболеваний. В настоящее время средства для лечения рассеянного склероза не существует. Имеются лекарственные средства, которые способны уменьшать частоту возникновения и тяжесть обострений.

Наряду с тем, что течение рассеянного склероза в высокой степени непредсказуемо, у большинства пациентов симптомы заболевания проявляются и исчезают. Заболевание обычно начинается в возрасте 20-40 лет. Между эпизодами заболевания могут проходить месяцы или годы ремиссии, но обычно этот интервал постепенно становится все короче. Потеря способности двигаться является прогрессирующей и постоянной, в редких случаях заболевание приводит к преждевременной смерти. В некоторых случаях течение характеризуется частыми обострениями, и человек быстро выходит из строя, в то время как другие пациенты могут вести нормальный образ жизни даже в случае появлении ряда тревожных симптомов.

В некоторых случаях, особенно когда заболевание начинается в среднем возрасте, рассеянный склероз приводит к летальному исходу в течение нескольких лет. Рецидивирующие инфекции мочевого тракта являются фактором риска для развития почечной недостаточности. Жить с рассеянным склерозом трудно. В период, когда симптомы заболевания еще не столь тяжелые, следует обеспечить общеукрепляющее лечение, адекватный отдых, диету. Физиотерапевтические способствуют предотвращению ограничения мышечной функции. Врача следует посетить сразу же, как только появятся первые подозрения на заболевание. Средств для профилактики заболевания не существует.

.10 Волосатая лейкоплакия

Волосатая лейкоплакия - одна из форм лейкоплакии, имеющая важное клиническое значение и свидетельствующая об иммуносупрессии.

При волосатой лейкоплакии на краю языка образуются белесоватые выступающие над поверхностью складки. Вначале они тусклые и перемежаются с участками неизменённой розовой слизистой оболочки, что придаёт им характерный вид стиральной доски. Со временем белесоватые складки сливаются, образуя бляшку. Крупные бляшки обычно бессимптомны, имеют нечёткие границы и не отделяются от поверхности языка.

Волосатая лейкоплакия часто имеет двустороннюю локализацию, но может возникнуть и на одной стороне. Иногда её выявляют также на слизистой оболочке щёк и на мягком нёбе.

Диагноз ставят на основании клинической карты заболевания и выявления вируса Эпштейна-Барр с помощью иммуногистохимического метода в биоптате слизистой.

.11 Болезнь Кикучи

Заболевание; проявляющееся безболезненной, односторонней шейной лимфоаденопатией, позднее генерализованным вовлечением лимфоузлов (20%), лихорадкой, слабостью, поражением кожи по типу крапивницы, изредка спленомегалией, увеличением мезентериальных лимфатических узлов, симулирующим аппендицит; при лабораторном исследовании обнаруживается нейтропения, лимфоцитоз, резкое увеличение СОЭ, увеличение концентрации печеночных ферментов; при иммунологическом обследовании в сыворотках больных выявляются антитела к ДНК и антилимфоцитарные антитела. Обычно заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением в течение 3 месяцев, реже персистирует до года. При гистологическом исследовании лимфоузлов обнаруживается пятнистый паракортикальный (T зона) некроз, состоящий из эозинофильного фибриноидного материала, содержащего большое количество ядерных фрагментов, зона некроза окружена гистиоцитами, макрофагами, Т-клетками в отсутствии плазматических клеток и полиморфноядерных лейкоцитов. Предполагается, что болезнь Кикучи является доброкачественным волчаночноподобным синдромом, связанным с инфекцией парвовирусом В19 и вирусом Эпштейна-Барр; описано развитие характерных клинических и патоморфологических признаков патологии при классической СКВ и болезни Стилла. Лечение: преднизолон 1 мг/кг/день (купирует конституциональные симптомы и лихорадку). Клаттона суставы. Двухсторонний гидрартроз коленных суставов, развивающийся при вторичном сифилисе.

Синдром Кикучи (гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит). Иногда это заболевание неправильно диагносцируют как болезнь Стилла. Эта форма суставной патологии с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, развивается в возрасте 8-15 лет у 10% больных с врожденным сифилисом. Клинические проявления: 1. Асимметричное вовлечение в процесс коленных суставов (поражение одного сустава часто предшествует поражению другого сустава за несколько лет; очень редко патологический процесс развивается в голеностопных и локтевых суставах. Заболевание начинается постепенно с болей в суставах (очень умеренных), скованности и отека. При осмотре обнаруживается выпот, болезненность, ограничение подвижности, локальная гиперемия; нередко наблюдается лихорадка.

Суставной процесс как правило спонтанно излечивается в сроки от 3 до 12 месяцев: двухсторонний интерстициальный кератит (40%), зубы Хатчинсона, глухота и др.). Рентгенологическое исследование: патология отсутствует. Лабораторное исследование: положительные серологические па; при синовиальной биопсии выявляется пролиферация клеток, круглоклеточная инфильтрация, иногда гуммы. Лечение: пенициллин (не влияет на течение артрита); аспирация синовиальной жидкости, в/с введение ГК; НПВП обладают низкой эффективностью.

Заключение

Изучив большой объём литературы, можно сделать вывод о том, что вирус Эпштейна-Барр довольно опасная версия вируса герпеса. Столько заболеваний он сам по себе способен вызвать и столько синдромов вторично присоединить не может, пожалуй, ни один из известных вирусов (исключение, конечно, составляют вирусы иммунодефицита человека и вирус СПИДа). На основании вышеизложенных данных о морфологии вируса, что его геном довольно стабилен и он, в отличие от вируса гриппа, не подвергается столь частым мутациям, можно сделать смелое предположение о том, что довольно в скором времени, он окажется следующим вирусом, который, пусть и условно, был побеждён.

Список литературы

1. Борисов Л.Б. // Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2013. - с. 543-552

2. Внутренние болезни. Кн. 4; Пер. с англ. / Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. - М.: Медицина, 2008. - с. 101-109.

. Давидович Г.М. // Инфекционный мононуклеоз и другие заболевания, вызываемые вирусом Эйнштейна-Барра: Учеб. пособие. - Мн.: МГМИ, 2008. - с. 1-10.

. Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Черноусов А.Д. и др. // Детские инфекции. - 2003. - №4. - с. 24-26.

. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. // Инфекционные болезни. - 2004. - Т. 2, №4. - с. 5-12.

. Козлов В.А., Колесникова О.П. // Бюлл. Сибирского отделения АМН. - 1987. - №4. - с. 87-90.

. Корнеева С.А. // Инфекционный мононуклеоз у детей и прогноз последствий после перенесенного заболевания: Автореф. дис. … канд. мед. наук. - Тверь, 2001.

. Краснова Е.И., Васюнин А.В., Никифорова Н.А. и др. // Рос. педиатр. журнал. - 2004. - с. 57-59.

. Петрова Е.В. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе (диагностика, лечение, реабилитация): Автореф. дис. канд. мед. наук. - Самара, 2003.

. Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л. // Эпидемиология и инфекц. болезни. - 2010. - №6. - с. 50-54.

. Родионова О.В., Александрова Н.В., Букина А.А. и др. // Иммунология. - 2003. - №4. - с. 233-237.

. Рослый И.М., Абрамов С.В., Кускова Т.К. // Инфекционные болезни. -2004. - Т. 2, №4. - С. 13-16.

. Уразова О.И., Помогаева Ф.П., Новицкий В.В. и др. // Инфекционные болезни. - 2004. - Т. 2, №4. - с. 17-21.

14. Andersson J.P. // Scand J. Infect. Dis. Suppl. - 2011. - V. 80. - P. 94-104.

. Arai T., Yamamoto H., Hirosawa N. et al. // Rinsho. Byori. - 2012. - V. 44, №9. - P. 853-859.

16. Begovac J., Puntaric V., Borcic D. et al. // Enr. J. Pediatr. - 2011. - V. 147. - P. 426-427.

. Bertpam G., Dreiner N., Krueger G.R., Ramon A. et al. // In Vivo. - 2011. - V. 5, №3. - P. 271-279.

. Brkic S., Jovanovic J., Preveden T. et al. // Med. Pregl. - 2003. - V. 56, №1-2. - P. 7-16.

. Bruns R., Muller C.E., Wiersbitzky S.K. et al. // Pediatr. Hematol. Oncol. - 2000. - V. 17, №3. - P. 247-252.

20. Chan K.H., Tam J. S., Seto W.H. et al. // J. Clin. Virol. - 2001. - V. 21, №1. - P. 57-62.

. Chiu H.H., Lee C.Y., Lee P.I. et al. // Arch. Dis. Child. - 2010. - V. 78, №5. - P. 479-480.

22. Fati-Kremer S., Brengel-Pesce K., Bargues G. et al. //J. Clin. Virol. - 2004. - V. 30, №2. - P. 157-164.

. Ferres M., Prado P., Ofalle J. et al. // Rev. Med. Chil. - 2010. - V. 123, №12. - P. 47-52.

. Fota-Markowcka H., Rolla-Zczepanska R., Chudnicka A.M. et al. // Wiad. Lek. - 2012. - V. 55, №3-4. - P. 150-157.

25. Goldani L.Z. // J.Infect. - 2002. - V. 44, №2. - P. 92-93.

26. Goldstein K., Lai P.K., Lightfoote M. et al. // Infect. Immun. - 2010. - V. 29, №3. - P. 945-952.

27. Hadar T., Margalith M., Sagiv E. et al. // Isr. J. Med. Sci. - 2011. - V. 31, №5. - P. 280-283.

28. Hiroshima K., Iyoda A., Isobe K. et al. // Pathol. Intern. - 2013. - V. 53, № 9. - P. 642-648.

29. Ikuta K., Saiga K., Deguchi M. et al. // Virus Genes. - 2013. - V. 26, №2. - P. 165-173.

30. Ikuta K., Satoh Y., Hoshikawa Y. et al. // Microbes Infect. 2010. - V. 2, №2. - P. 115-120.

31. Jan A.M., Corinne M.P., Ann C.T. et al. // Arch. Intern. Med. - 2012. - V. 162. - P. 837-839.

32. Janeczko J. // Przeql. Epidemiol. - 2011. - V. 55, N 4. - P. 433-441.

33. Kanegane H., Ranegane C., Yachie A. et al. // Acta Paediatr. Jpn. - 2007. - V. 39, №2. - P. 166-171.

. Kimura H., Hoshino Y., Hara S. et al. // Microbiol. Immunol. - 2012. - V. 46, № 8. - P. 579-582.

. Krueger G.R., Bertram G., Ramon A. et al. // In Vivo. - 2011. - V. 15, №5. - P. 373-380.

. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. - 2004. - V. 42, №1. - P. 20-22.

37. Maeda A., Wakiguchi H., Yokoyama W. et al. // J. Infect. Dis. - 2009. - V. 179, №4. - P. 1012-1015.

. Melon S., Mendez S., Iglesias B. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2005. - V. 24, №5. - P. 314-318.

39. Nadal D. // Ther. Umsch. - 2008. - V. 55, №1. - P. 52-56.

40. Navarro F.E., Prat R.J. // Aten. Primaria. - 2010. - V. 25, №4. - P. 284-285.

. Pitetti R.D., Laus S., Wadowsky R.M. // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2003. - V. 22, №8. - P. 736-739.

. Practical Guide to Clinical Virology / Ed. by L.R. Haaheim, J.R.Pattison and R.J.Whitley. -John Wilye @ Sons, Ltd., 2012. - P. 157-165.

. Purtilo D.T. // South Med. J. - 2007. - V. 80, №8. - P. 943-947.

. Rowe M., Rickinson A.B. Encyclopedia of life sciences. -Nature Publishing Group, 2011. - www.els.net.

. Ryan J.L., Fan H., Swinnen L.J. et al. // Diagn. Mol. Pathol. - 2004. - V. 13, №2. - P. 61-68.

. Sung N.S., Pagano J.S. Encyclopedia of life sciences. -Nature Publishing Group, 2011. - www.els.net.

. Ternak G., Uj M., Szucs G. et al. // Orv. Hetil. - 2005. - V. 136, №50. - P. 2727-2730.

. Tomita S., Takeda N., Isonuma H., Sato T. et al. // Kansenshogaku Zasshi. 2002. - V. 76, №6. - P. 455-459.

49. Tynell E., Aurelius E., Brandell A. et al. // J. Infect. Dis. - 2012. V. 174, №2. - P. 324-331.

50. Votava M., Bartosova D., Rrchnakova A. et al. // Acta Virol. - 2012. - V. 40, №2. - P. 99-101.

51. Whitley R.J. // Encyclopedia of life sciences. - Nature Publishing Group, 2011. - www.els.net.

. Wood M.J. // Lancet. - 2007. - V. 2, №8569. - P. 1189-1192.

53. Wu Y., Luo C., Lu Z. et al. //Hua. His. I. Ko. Ta. Hsueh. Pao. -2013. - V. 27. - P. 82-84.

54. Yamamoto M., Kimuro H., Hironaka T. et al. // J. Clin. Microbiol. - 2010. - V. 33, №7. P. 1765-1768.

. Yao Q.Y., Ogan P., Rowe M. et al. // Intern. J. Cancer. - 2013. - V. 43, №. - P. 61-66.

. Yoda K., Sata T., Kurata T. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2012. - V. 126, №2. -P. 185-193.

. Zidovec Lepej S., Vince A., Rakusic S. // Croat. Med. J. - 2013. - V. 44, №6. - P. 702-706.

. Zingg W., Bossart W., Berli E. et al. // J. Virol. Methods. - 2009. - V. 79, №2. - P. 141-148.