

Вирус Эпштейна-Барр.
Инфекционный мононуклеоз.

The Butterfly Effect.



by
J.L. Westover

www.mrlovenstein.com

[М.Э.Эпштейн, И.Барр]



Эпидемиология

- Инфицированность ВЭБ к 50 годам составляет 90-95% населения
- Доказано, что ВЭБ является этиологическим фактором для 1% новообразований
- Инцидентность инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного ВЭБ – 50-100 просантимилле
- Передается преимущественно при контакте с орофарингеальными секретами.

[Классификация]

- Вирус Эпштейна-Барр - вирус герпеса человека 4-го типа, который является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов. Вирус относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Gammaherpesviridae, роду Lymphocryptovirus.

Основные типы: ВЭБ1(А) и ВЭБ2 (В)

- Америка, Европа, Азия – ВЭБ1: ВЭБ2 10:1
- Африка – ВЭБ1:ВЭБ2 1:1
- In vitro ВЭБ1 иммортализация В-лимфоцитов происходит с большей эффективностью

ВЭБ-ассоциированные заболевания

Acute

Infectious mononucleosis (IM)

Atypical IM presentations or complications

Chronic

Chronic active infection (rare)

Oral hairy leukoplakia

Lymphoproliferative disorders

From congenital or acquired immunosuppression

X-linked (Duncan disease)

Other disorders

African Burkitt's lymphoma

Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma

Primary central nervous system lymphoma in AIDS

Rare types of smooth muscle cell tumors and thymomas

Hodgkin's disease (EBV DNA in 40%–65% of tumors)

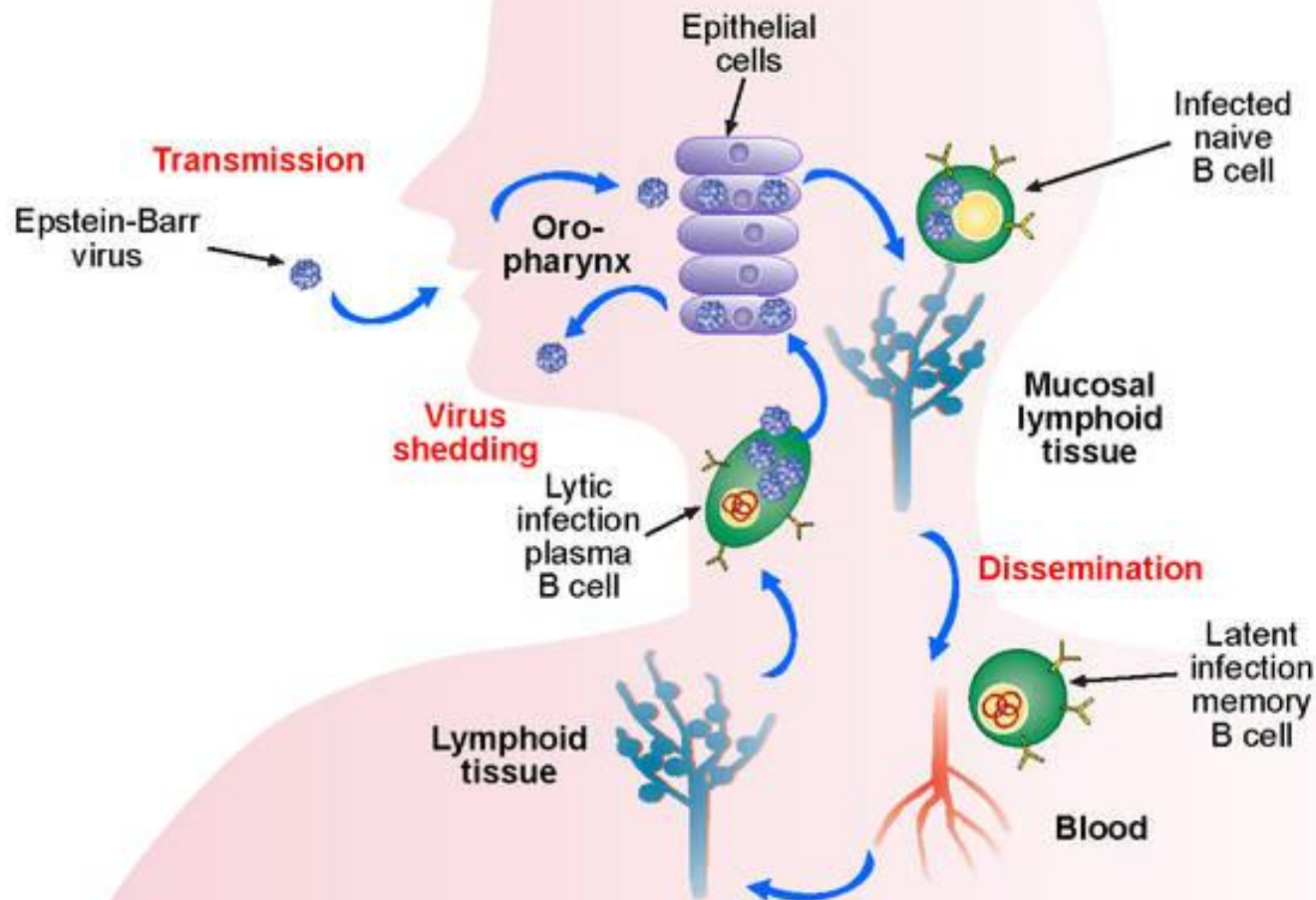
TABLE 3 Spectrum of Epstein-Barr Virus–Associated Disease

Immunocompromised host	“Normal host”
Primary infection	
Runaway infectious mononucleosis	Asymptomatic infection
Hemophagocytic syndrome	AIM
Reactivated infection	
B-PTLD	B-NHL (elderly)
B-NHL, various	
Burkitt’s lymphoma	Endemic Burkitt’s lymphoma
Hodgkin’s lymphoma	Hodgkin’s lymphoma
T-LPD (rare)	T/NK-cell lymphoma
Chronic active EBV	Monocytoid (rare) tumor
Leiomyosarcoma	
Oral hairy leukoplakia	Nasopharyngeal carcinoma
	Lymphoepitheliomas, various
	Gastric adenocarcinoma
	Other epithelial cell carcinomas, subset of head and neck, breast?

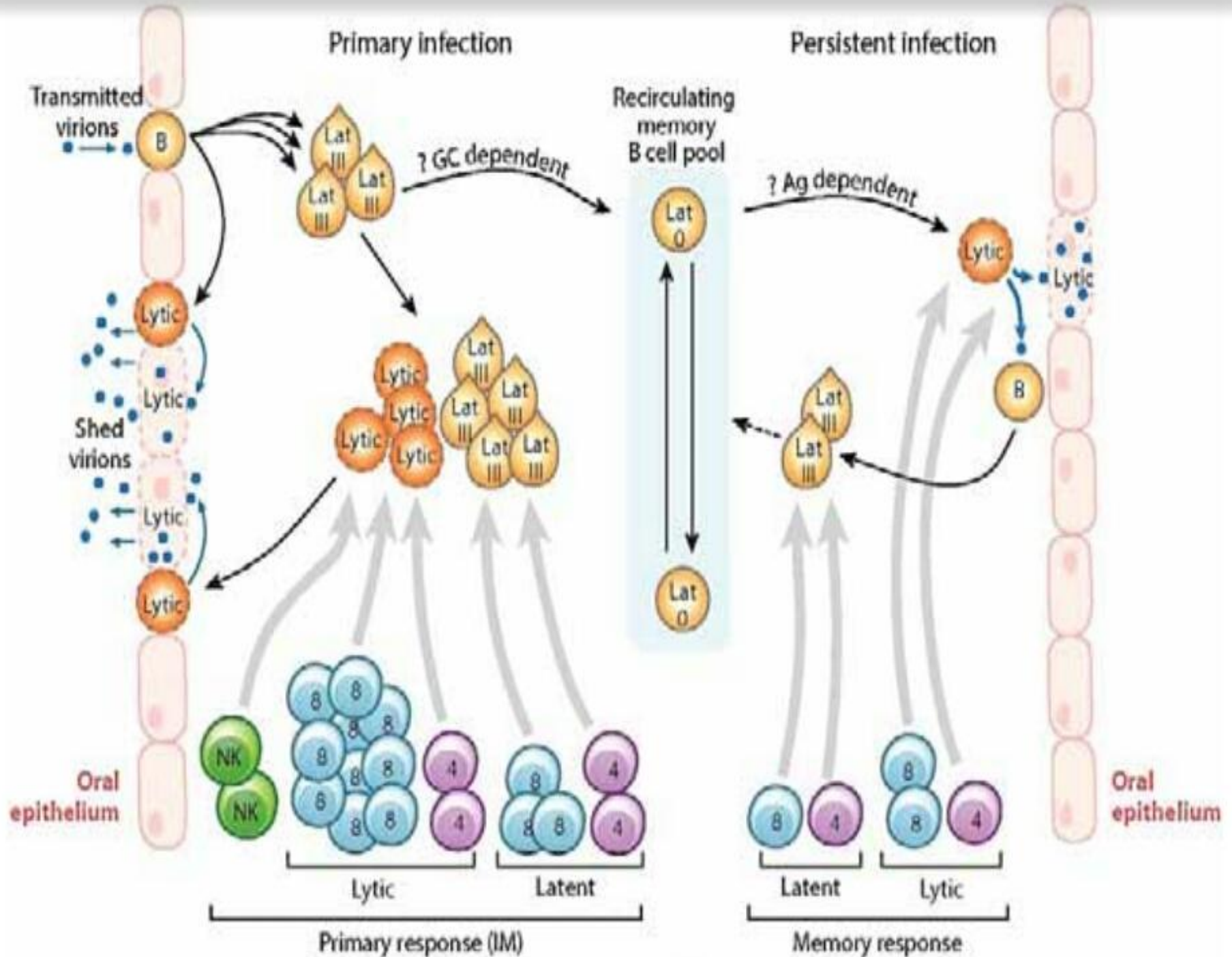
Autoimmune diseases: MS, SLE

AIM, acute infectious mononucleosis; B-PTLD, B-cell posttransplant lymphoproliferative disease; B-NHL, B-cell non-Hodgkin’s lymphoma; T-LPD, T-cell lymphoproliferative disease; EBV, Epstein-Barr virus; NK, natural killer; MS, multiple sclerosis; SLE, systemic lupus erythematosus.

Epstein-Barr virus infection cycle.



Human herpesvirus-4 or Epstein-Barr virus (EBV) is transmitted between humans by contact with saliva. The main target cells are B cells that express CD21 which serves as a primary entry receptor as well as HLA class II molecules that serve as a co-receptor. The virus can also infect epithelial cells and may initially replicate in the oro-pharynx before infection of B cells. Naive B cells become infected in the mucosal lymphoid tissues, particularly the tonsils and establish pools of latently infected memory B cells that recirculate to other lymphoid tissues. Periodic reactivation of latently infected memory B cells are thought to facilitate infection of epithelial cells in the oro-pharynx that permits shedding of virus into saliva necessary for transmission to new hosts. Latently infected memory B cells are long-lived and due to low levels of expression of viral proteins they escape detection by CD8⁺ cytotoxic T cells. Therefore persistence of EBV in the body is lifelong.



[Латентная инфекция]

- Персистенция вируса
- Ограниченная экспрессия вируса, нарушающая рост и пролиферацию клетки
- Сохраняется потенциал для реактивации и литической репликации вируса

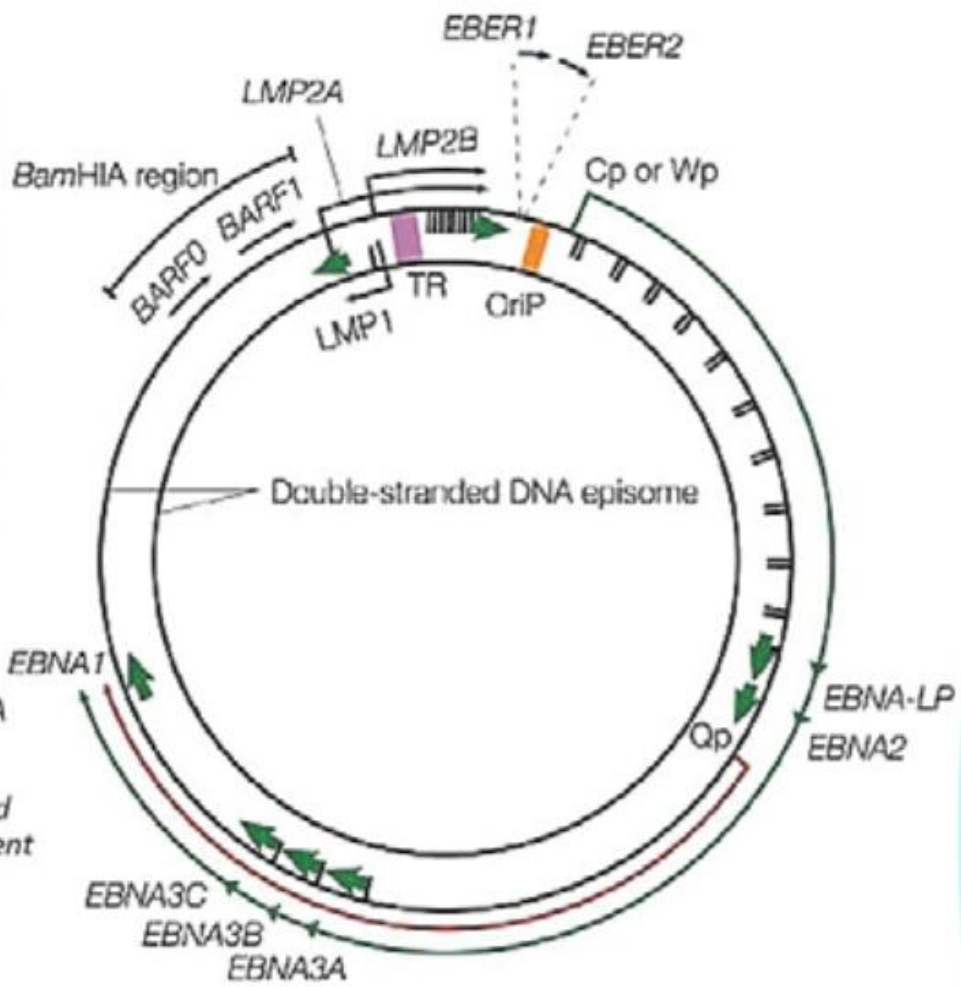
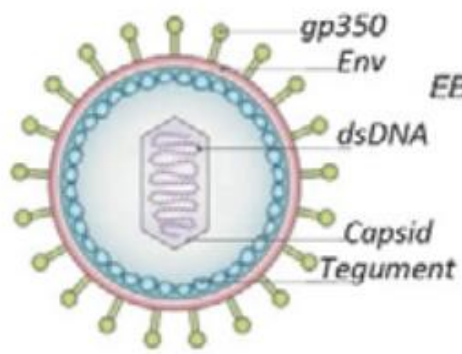
ВЭБ гены и протеины

- GP350 – наружный гликопротеин, необходим для связывания с CD21 – рецептор к C3d компоненту С.
- EBNA-2 – Вместе с коактиватором- EBNA-LP (5) запускают программу immortalization и поддержания 3 паттерна латентной инфекции. Необходим для инициации экспрессии EBNA-1,3 и LMP. Специфически активирует экспрессию CD23 (активность). Но не связывается с ДНК напрямую.
- LMP-1 – при полной экспрессии является активным рецептором и основным трансформатором для пораженных клеток. Задействует сигнальные пути NF- κ B, MAPK, PI3-K, JAK/STAT, IRF7 за счет связывания с лигандом семейства TNFR карбоксильным концом (подобно CD40 активации). Также способствует индукции bcl-2, что препятствует апоптозу. Блокирует терминальную дифференциацию

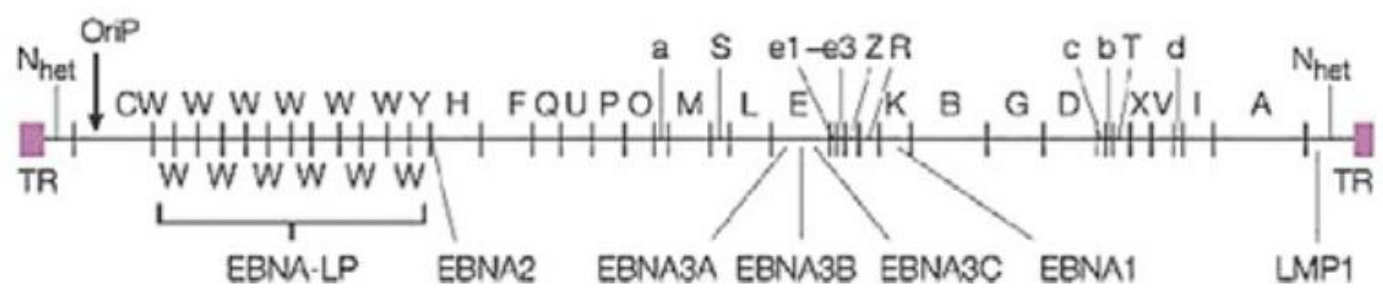
ВЭБ гены и протеины

- LMP-2 – белок, который имеет множество тирозиновых аминокислот, ITAM и пролиновых аминокислот, которые взаимодействуют с белками сигнальных путей. LMP-2A подделывает сигнал от BCR, блокирует терминальную дифференцировку.
- EBNA-1 – репликация эписом и сохранение вирусного генома.
- EBEB-1,2 – РНК, экспрессируются и при латентной инфекции, и при литической программе инфекции. Вероятно, имеют отношение к регуляции ИФН-1.

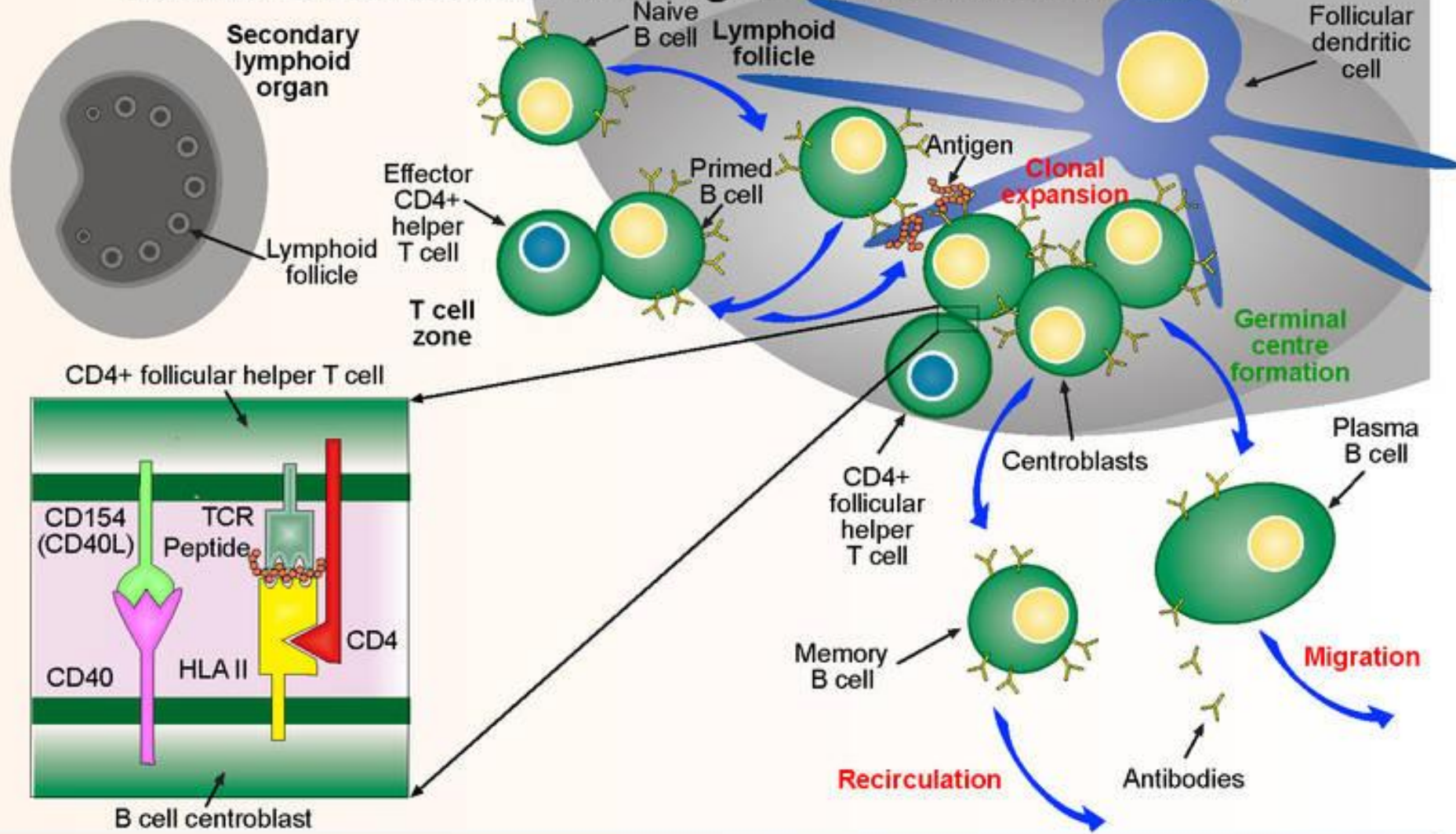
a EBV electron micrograph b EBV genome latent genes



c Open reading frames for the EBV latent proteins

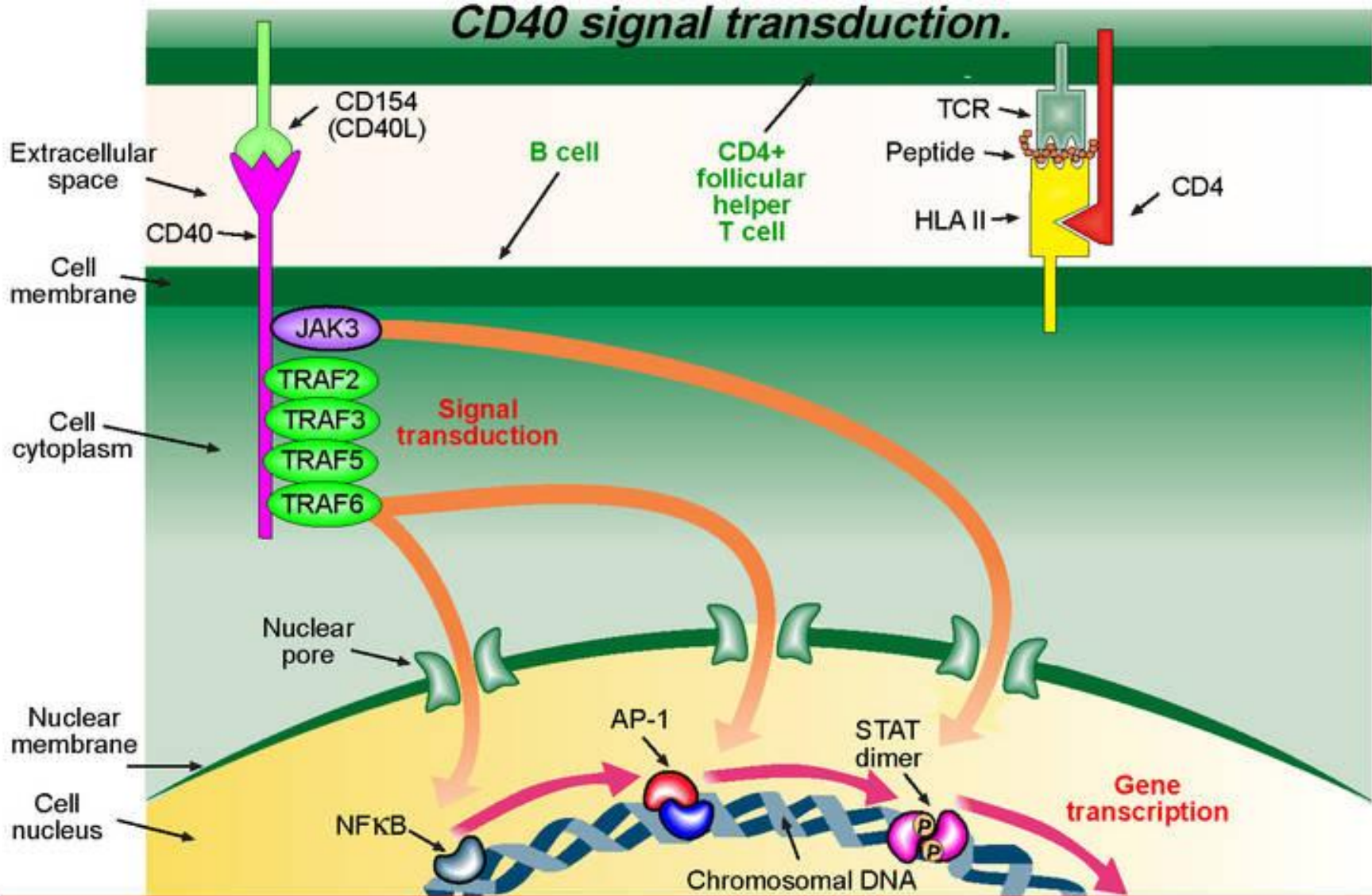


Normal B cell activation and germinal centre formation.



The normal activation pathway of naive B cells takes place in the lymphoid follicles of secondary lymphoid organs where B cells contact antigens displayed on follicular dendritic cells. Recognition of antigen by the B cell receptor results in endocytosis of the antigen-receptor complex followed by antigen processing and display of peptides on HLA class II receptors. B cells then migrate to the edge of the follicle where they contact effector CD4+ T cells that provide activation signals. The activated B cell migrates back into the follicle and proliferates into centroblasts. Centroblasts interact with CD4+ follicular helper T cells that promotes affinity maturation and isotype-switching. Some of the B cells then differentiate into long-lived memory cells while others become antibody-secreting plasma cells. EBV uses this activation pathway to generate latently infected memory B cells that serve as a long-term reservoir for the virus.

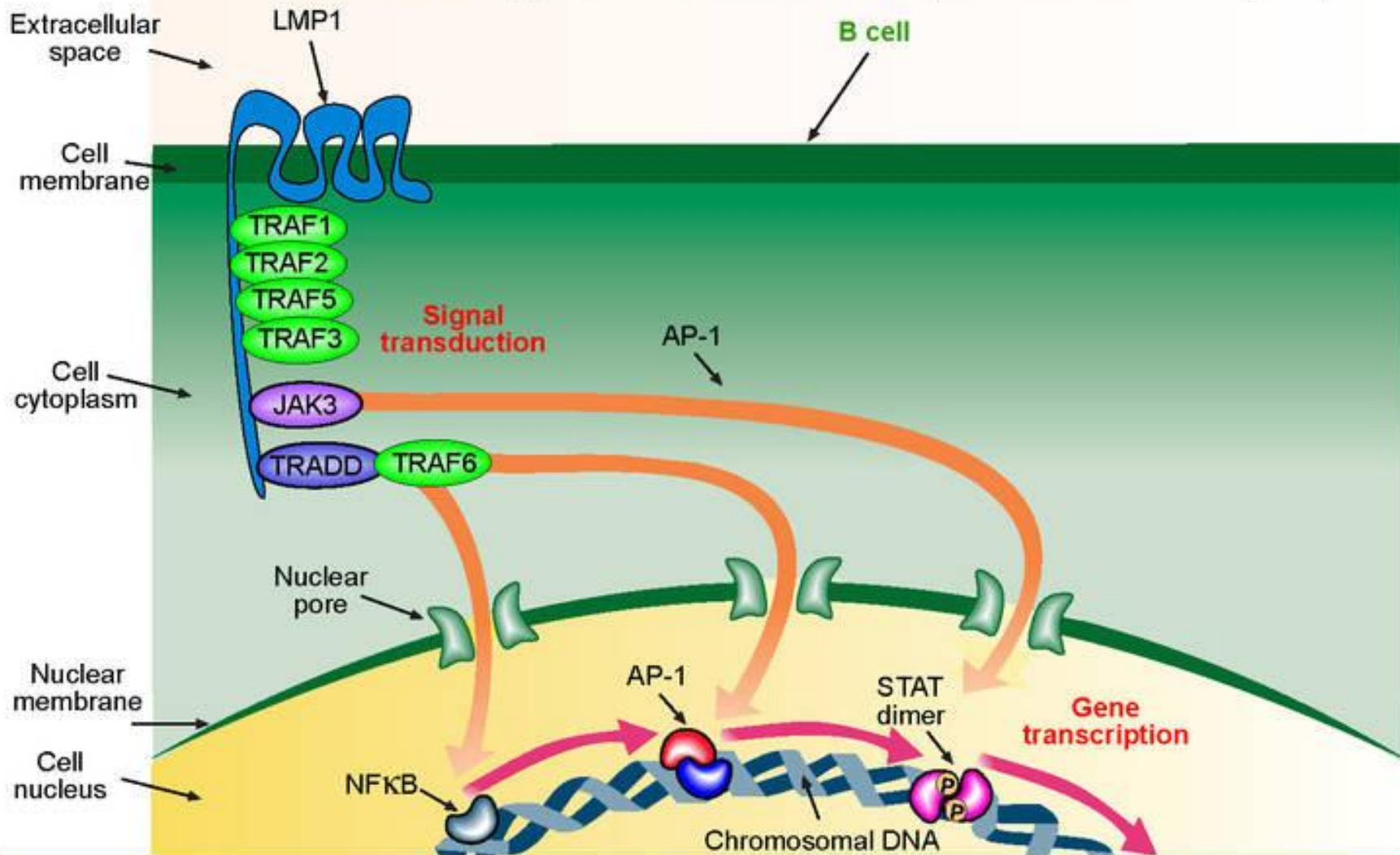
CD40 signal transduction.



In order for B cells to differentiate into plasma cells and memory cells it is essential for CD40 signal transduction to occur. CD4+ follicular helper T cells provide CD154 (CD40L) engagement following interaction with HLA class II molecules on the B cell surface. CD40 activation leads to signal transduction events that activate gene transcription. Signal transduction is mediated by adaptor molecules that bind to the intracellular tail of the CD40 receptor. These include JAK3 that initiates activation of STAT transcription factors and TRAF6 that facilitates NFκB activation and also the AP-1 activation pathway. These transcription factors migrate to the nucleus and initiate gene transcription. EBV circumvents the need for CD40 signaling by providing a homologue molecule LMP1 that mimics CD40.



EBV LMP1 signal transduction (CD40 homologue).



EBV encodes a membrane protein LMP1 that is a functional homologue of CD40. The cytoplasmic tail binds adaptor molecules similarly to the CD40 cytoplasmic tail and allows signal transduction to take place in the same way as CD40-CD154 (CD40L) engagement. The LMP1 molecule is constitutively active and does not require ligand binding. This molecule mimics CD40-CD154 (CD40L) engagement normally provided by CD4⁺ follicular helper T cells that activates B cells and promotes affinity maturation, isotype switching and differentiation into plasma cells and importantly memory cells that the virus uses as a long-term reservoir.

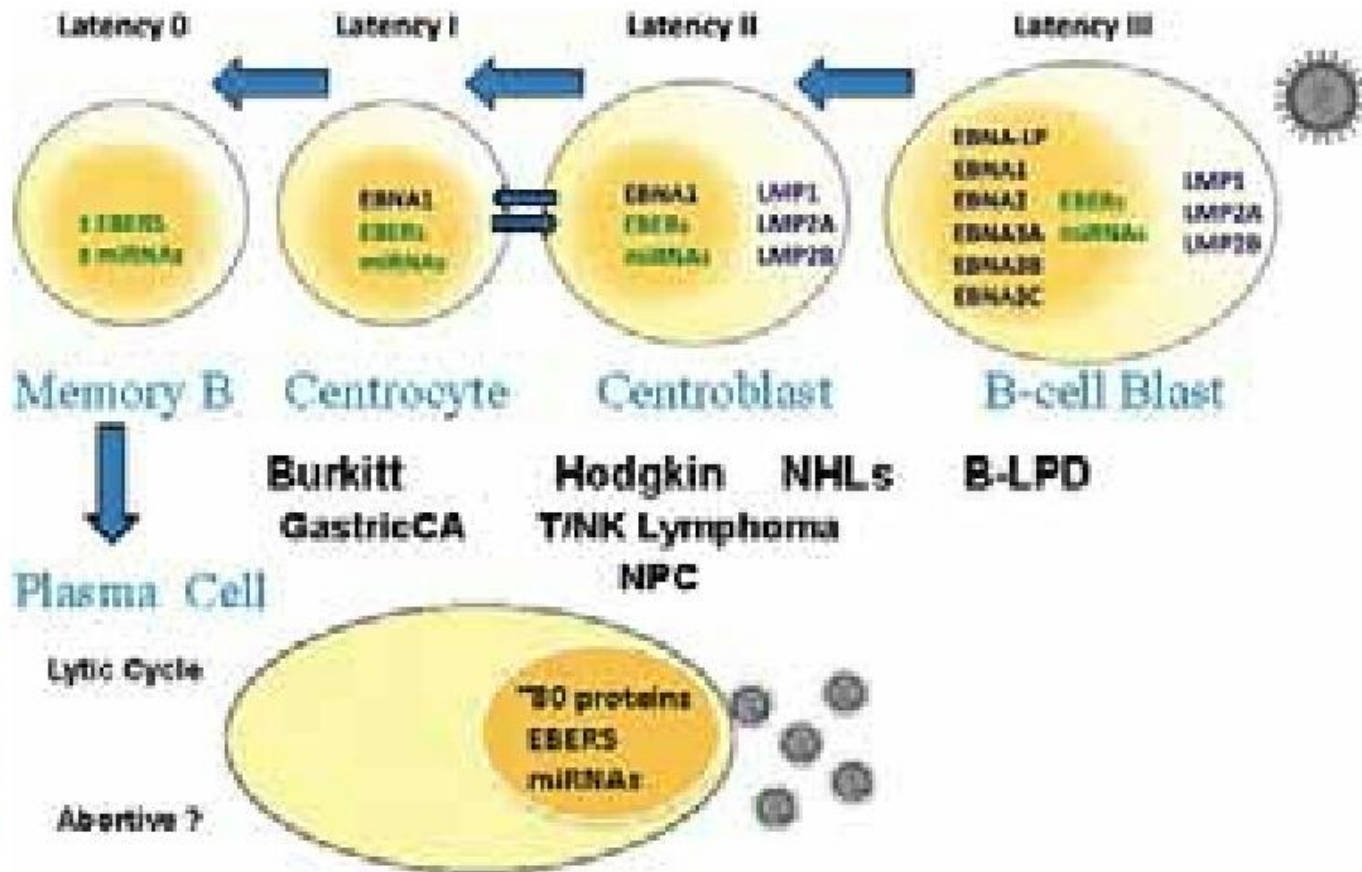


FIGURE 3 Distinct Epstein-Barr virus (EBV) expression programs (latency III, II, I, 0, lytic replication, abortive replication) are linked with defined stages of B lymphocyte maturation. These same latency patterns are detected in the B cell tumors that arise from transformed cells blocked from further differentiation. Major classes of B cell cancers are indicated in bold. Other EBV-associated tumors that share the indicated latency program but are not of B cell origin are shown in plain font.

[Latency паттерны]

EBV GENE PRODUCT	FUNCTION	EBV-ASSOCIATED MALIGNANT DISEASES									
		Acute Infection		Healthy Carrier		Latency III		Latency II		Latency I	
		IM	PBB	LPD	PCNSL	HL	NPC	GC	BL		
<i>EBNA1</i>	EBV genome maintenance	+	?	+	+	+	+	+	+		
<i>EBNA2</i>	Activates expression of EBV/host genes	+	-	+	+	-	-	-	-		
<i>EBNA3s</i> *	Represses p16/INK4A tumor suppressor expression	+	-	+	+	-	-	-	-		
<i>EBNALP</i>	Coactivates with <i>EBNA2</i>	+	-	+	+	-	-	-	-		
<i>LMP1</i>	Mimics CD40 signaling	+	-	+	+	+	+	-	-		
<i>LMP2</i>	Mimics BCR signaling	+	+	+	+	+	+	±	-		
miRNAs	Block expression of host RNAs	+	?	+	+	+	+	+	+		
EBERs	Noncoding, highly expressed RNAs	+	+	+	+	+	+	+	+		

*Includes *EBNA3A*, *EBNA3B*, and *EBNA3C*.

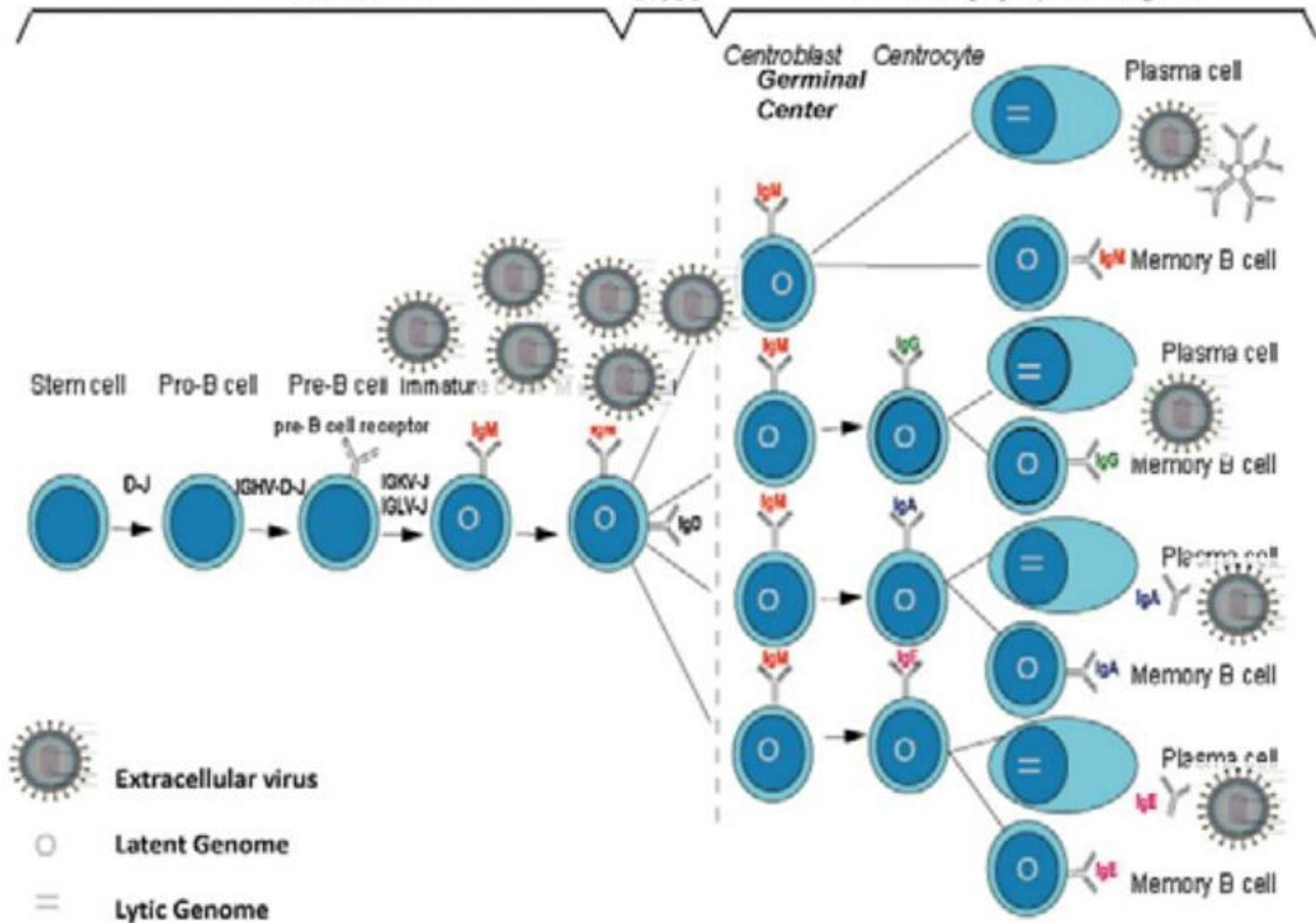
BCR, B-cell receptor; BL, Burkitt's lymphoma; EBERs, EBV-encoded RNAs; EBV, Epstein-Barr virus; GC, gastric cancer; HL, Hodgkin's lymphoma; IM, infectious mononucleosis; LPD, lymphoproliferative disease; NPC, nasopharyngeal carcinoma; PBB, peripheral blood B cell; PCNSL, primary central nervous system lymphoma.

Note: Because EBV-positive gastric cancers sometimes express *LMP2* and, rarely, *LMP1*, these tumors have been classified as latency I or II by different experts.

Antigen independent phase
Bone marrow

Blood

Antigen dependent phase
Secondary lymphoid organs



Immortalised LCLs
(*in vitro*)

EBV
infection

Growth program
(latency III)

Default program
(latency II)

Viral persistence
latency 0

EBNA-LP, 1, 2, 3A, 3B, 3C

LMP-1, LMP-2A, 2B

noncoding RNAs (EBERs, BARTs)

Transient lytic genes*

EBNA-1

LMP-1

LMP-2A

EBERs

EBERs

Germinal centre reaction

Long-term memory
B-cell pool

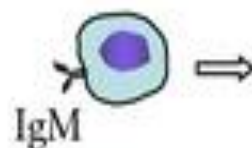
(IgD^{-ve}, CD20^{+ve},
CD27^{+ve}, sIg^{+ve})

Naïve
mature

IgD
IgM

Antigen

Lymphoblast



Centroblast



Centrocyte



Immunoglobulin
secretion

Plasma
cell

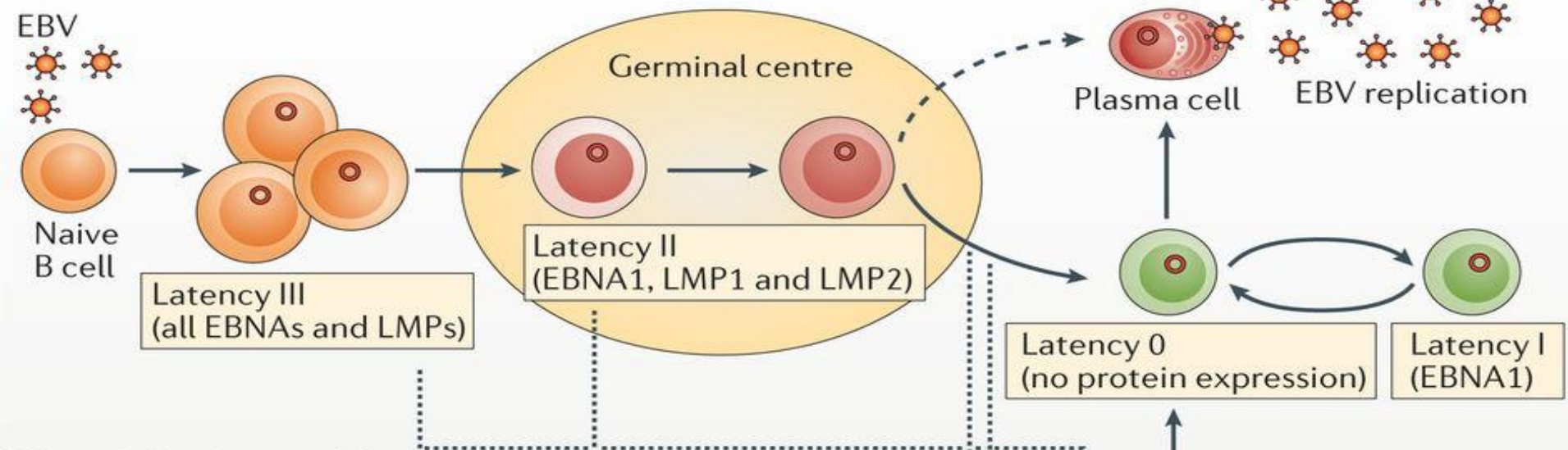
T-cell-dependent survival signals

Somatic hypermutation

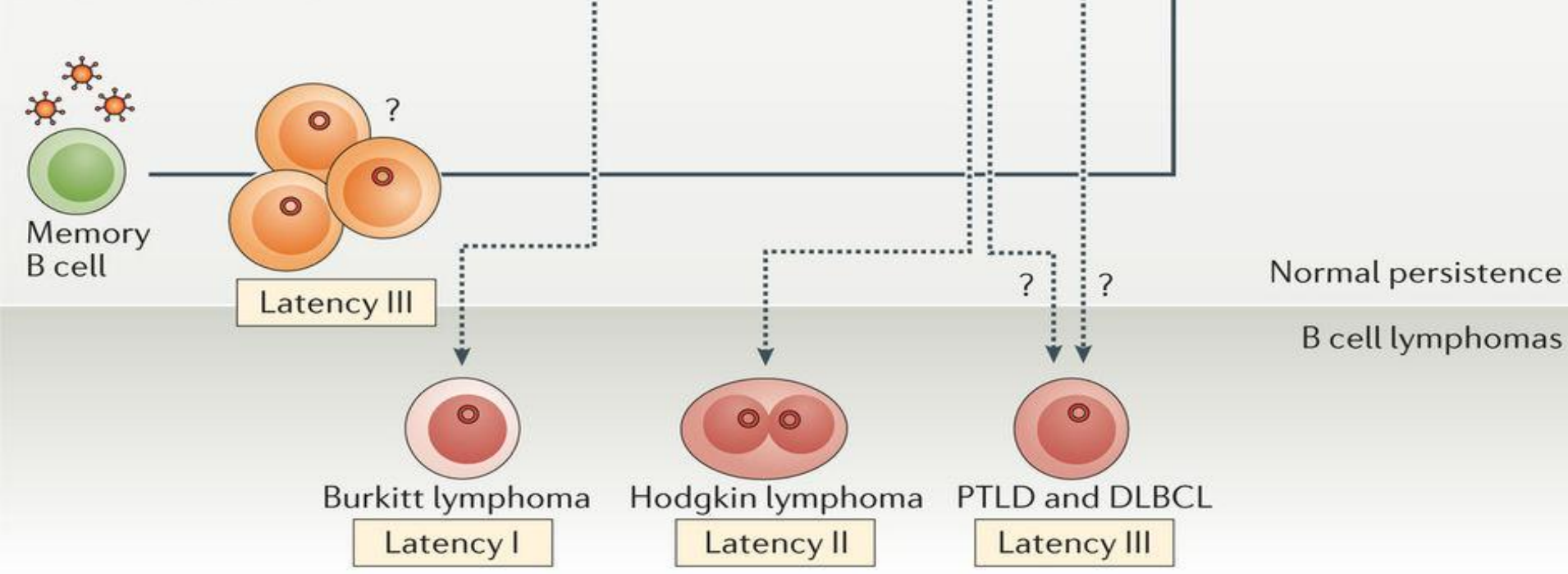
Antibody affinity maturation

Ig class switching

Germinal centre model

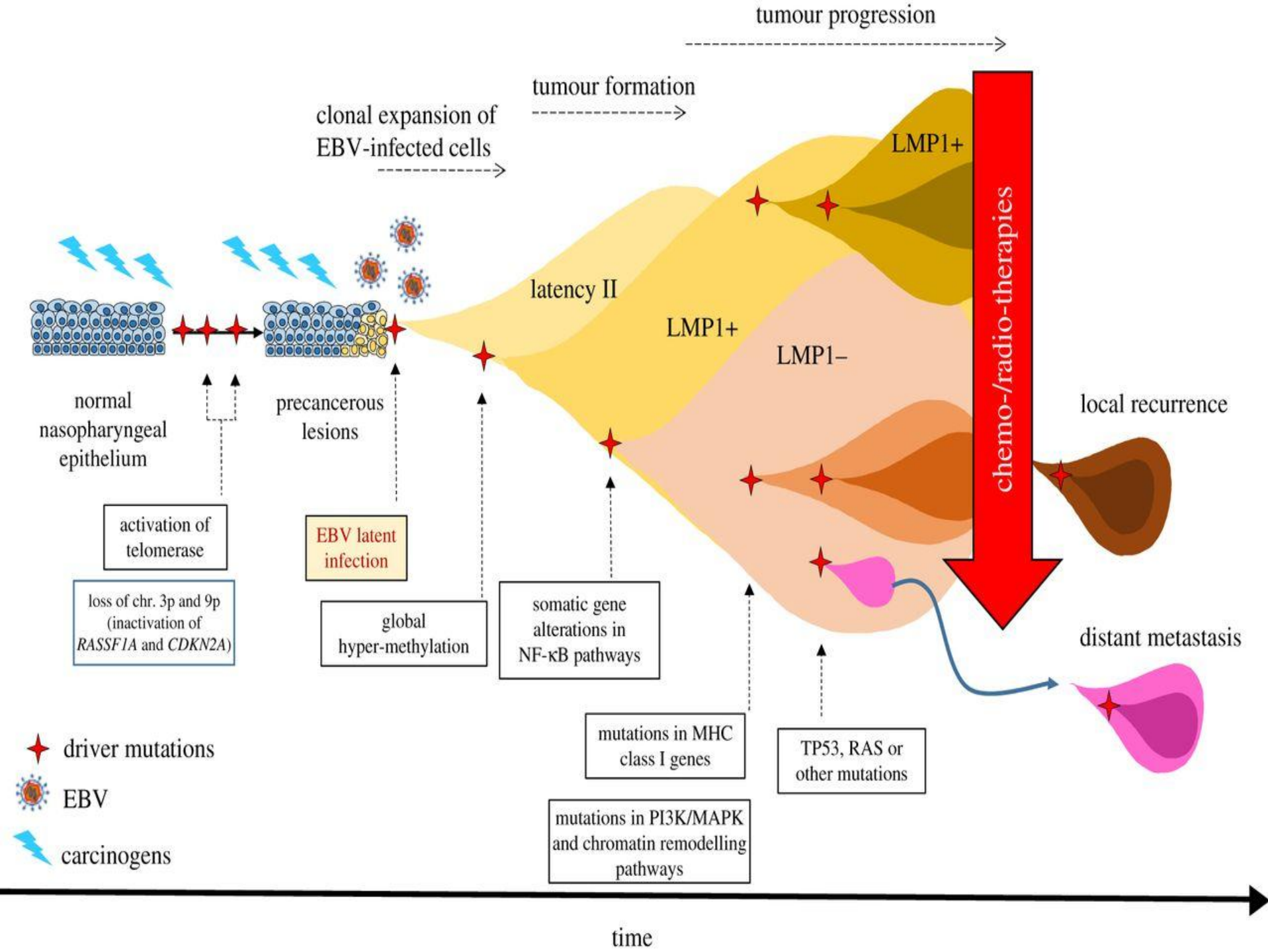


Direct infection model



ВЭБ-ассоциированные новообразования

MALIGNANT DISEASE	EBV ASSOCIATION	POPULATION AT RISK	COFACTORS
Lymphoproliferative disease	~90%	Transplantation patients	Immunosuppression
Primary CNS lymphoma	100%	AIDS with very low CD4 ⁺ count	Immunosuppression
Hodgkin's lymphoma	~50%, depending on histologic subtype	Children (developing countries) Young adults (western countries)	Unknown
Nasopharyngeal carcinoma	100% undifferentiated	Southern Chinese, Inuit	Genetic predisposition and dietary factors
Gastric cancer	~4%-20% 30%-100% squamous	Unknown	Unknown
Burkitt's lymphoma	>95% endemic ~20% sporadic ~40% HIV associated	African children Independent of CD4 ⁺ count	c-myc translocations (all) Malaria (endemic only)



Назофарингеальная карцинома

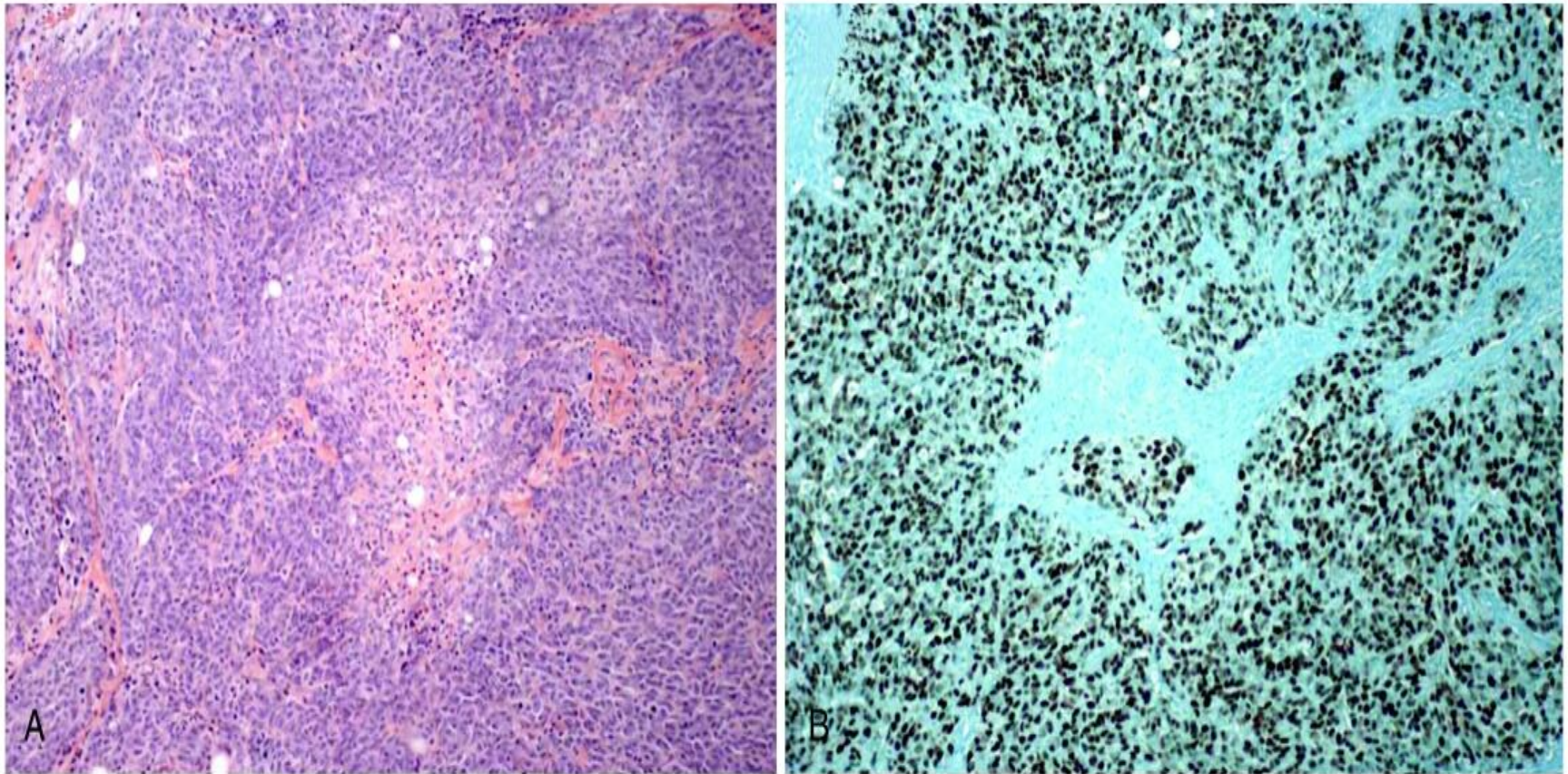
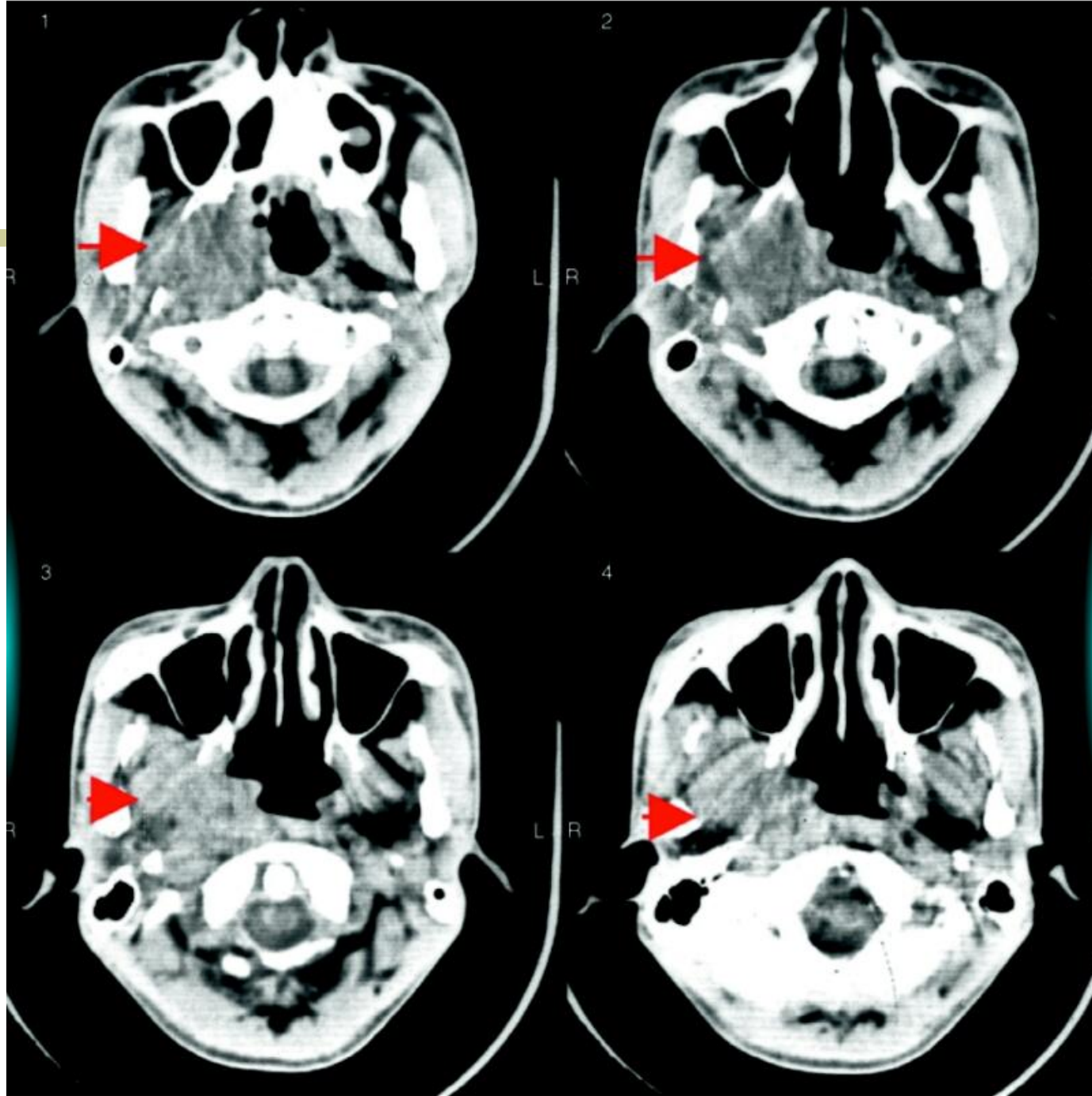


FIGURE 141-4 Nasopharyngeal carcinoma. **A**, Nests of metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in a fibrous stroma in lymph node (hematoxylin and eosin). Metastases often lack infiltrating lymphocytes. **B**, In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA (EBER; brown) shows EBV infection in most cells in the same area of tissue. (Magnification, $\times 100$.) (Courtesy Dr. Miguel Rivera.)



Computed tomographic scan images of 25-year-old man with nasopharyngeal carcinoma (arrow). Tumor invasion. (Courtesy Dr. Yi Zeng.)

ВЭБ-пораженные опухолевые клетки

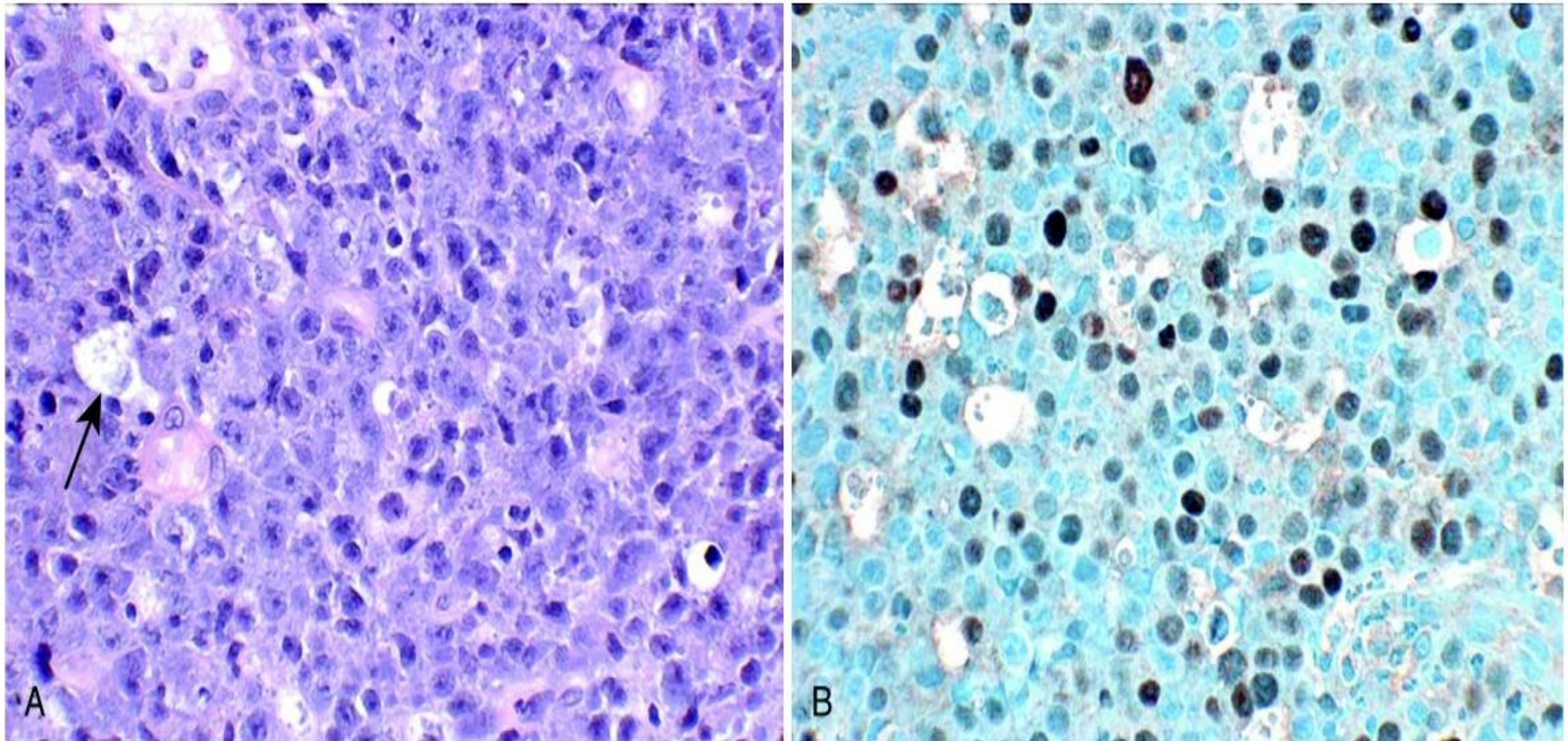


FIGURE 141-2 Post-transplant lymphoproliferative disease involving the colon. **A**, Tumor is composed of large, atypical lymphoid cells (hematoxylin and eosin). Scattered macrophages (*arrow*) are seen, producing "starry-sky" appearance. **B**, In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA (EBER; *brown*) shows variably intense nuclear staining in most tumor cells, indicating EBV infection. (Original magnification, $\times 400$.) (Courtesy Dr. Jeffrey Kutok.)

Лимфома Ходжкина

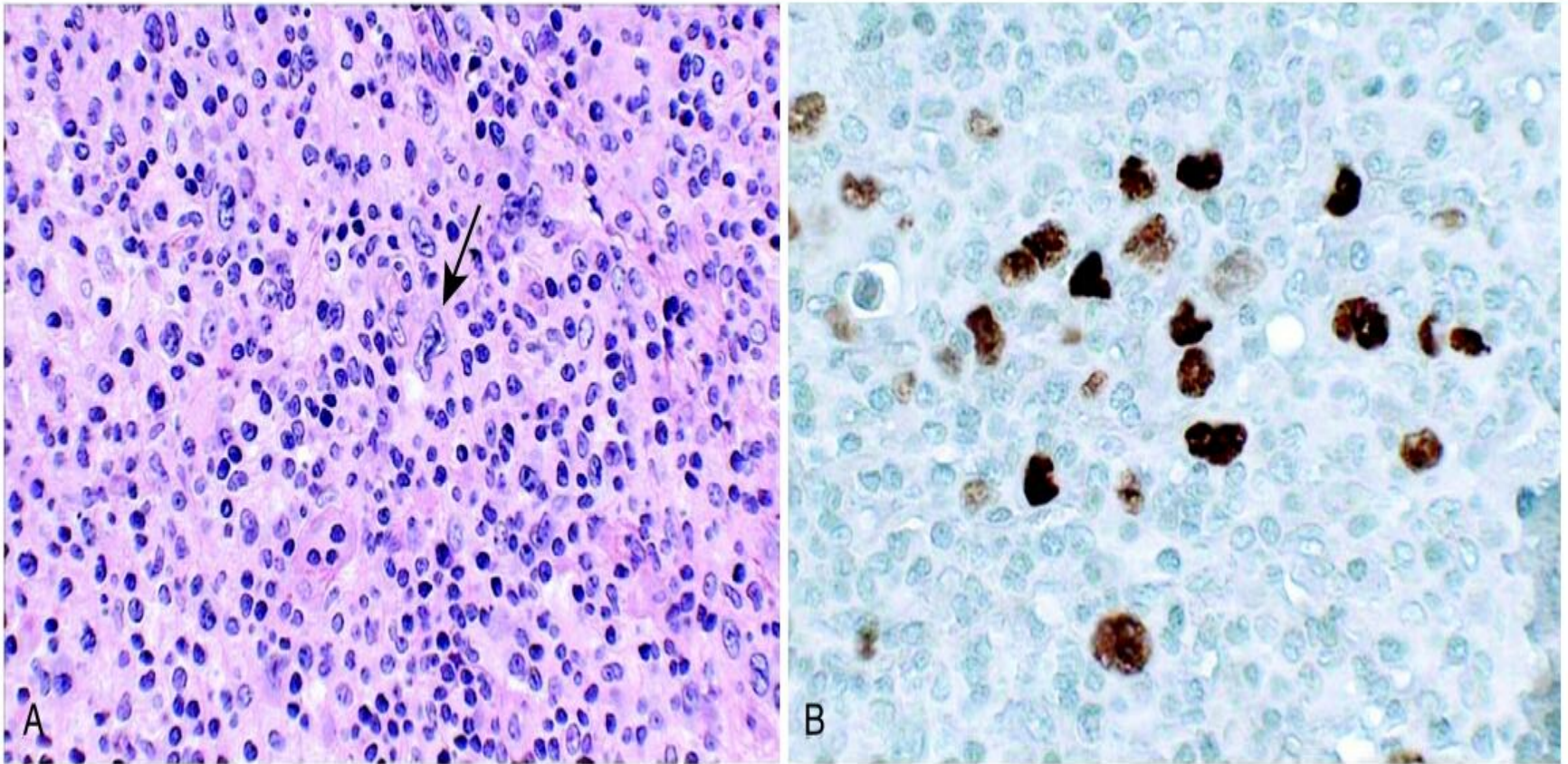


FIGURE 141-3 Mixed cellularity classic Hodgkin's lymphoma. A, Lymph node architecture is effaced by infiltrate composed of small lymphocytes, epithelioid histiocytes, plasma cells, eosinophils, and Hodgkin and Reed-Sternberg cells (*arrow*; hematoxylin and eosin). **B,** In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA (EBER; *brown*) shows EBV infection in malignant Hodgkin and Reed-Sternberg cells. (Original magnification, $\times 400$.) (Courtesy Dr. Jeffery Kutok.)

Инфекционный мононуклеоз

- Инфекционный мононуклеоз (*mononucleosis infectiosa*, мультигландулярный аденоз, железистая лихорадка, болезнь Филатова, ангина моноцитарная, лимфобластоз доброкачественный) (B27 по МКБ-10) – острое вирусное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, поражением ротоглотки, лимфатических узлов, печени, селезенки и своеобразными изменениями состава крови, вызванное вирусом Эпштейна-Барр.

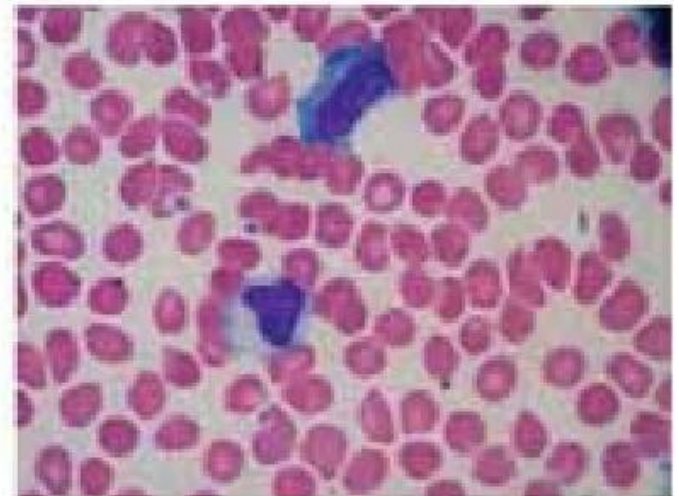
[СИМПТОМЫ ИМ]

Mononucleosis causes:

- Fever
- Fatigue
- Sore throat
- Swollen lymph glands



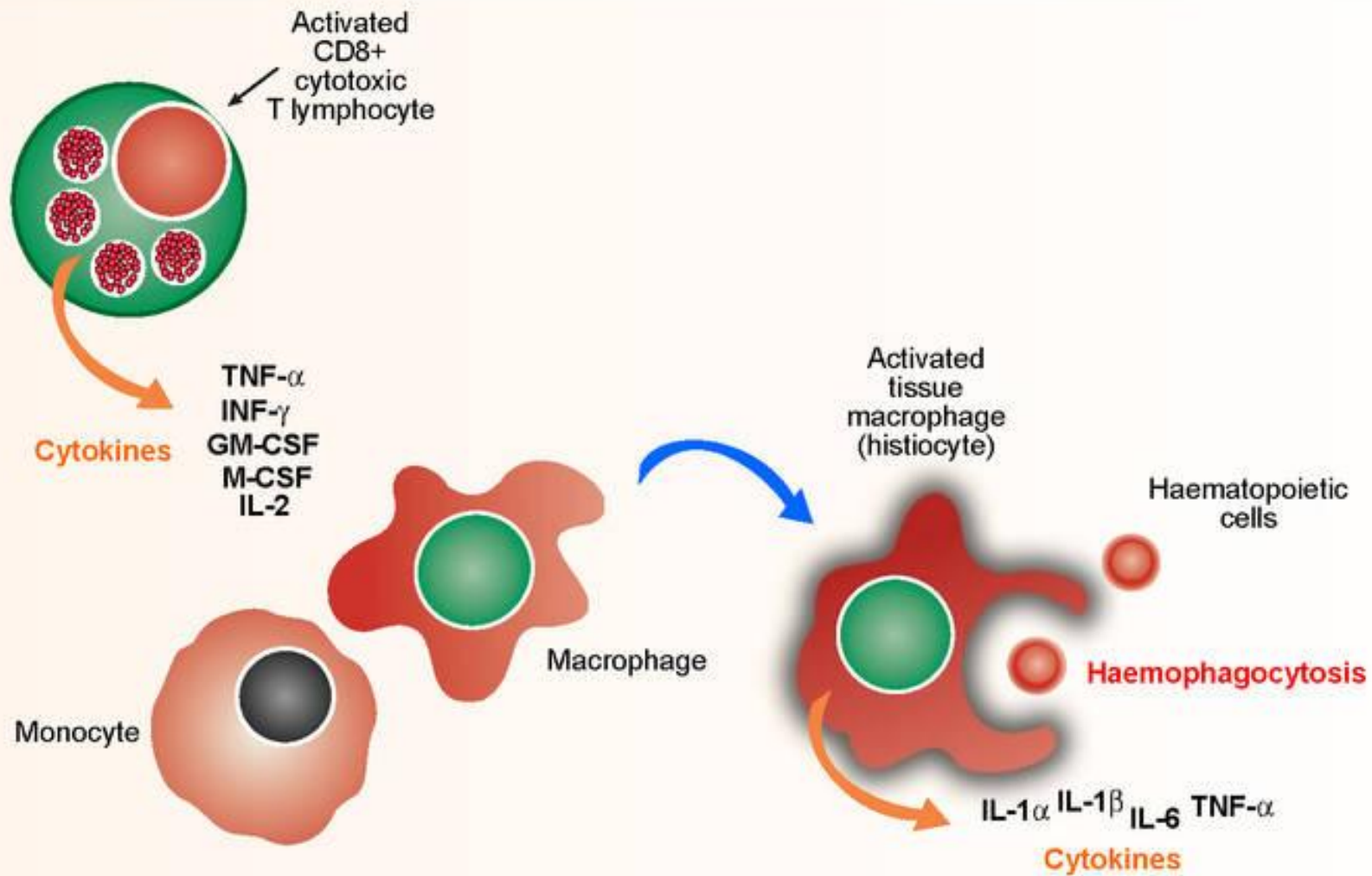
ADAM



Клиническая классификация ИМ

- По типу: типичный/атипичный
- По тяжести: легкий/средний/тяжелый
- По характеру течения: гладкое/ с осложнениями, с наслоением вторичной инфекции, с обострением хронических заболеваний, с рецидивами.
- По длительности: острое (до 3 мес.)/
затяжное (3-6)/ хроническое (больше 6)

Cytokine storm associated with infectious mononucleosis



During acute infectious mononucleosis viral gene expression in both latently and lytically infected B cells induces a vigorous cell mediated immune response involving CD8+ cytotoxic T cells which can lead to increased levels of pro-inflammatory cytokines. High levels of $INF-\gamma$ and $TNF-\alpha$ can induce excessive activation of macrophages and monocytes. In genetically predisposed individuals the enhanced phagocytic ability of activated macrophages is often associated with destruction of haematopoietic cells or their precursors in bone marrow, spleen or lymph nodes (haemophagocytosis) causing cytopaenia. Activated macrophages also secrete pro-inflammatory cytokines, such as $IL-1$, $IL-6$ and $TNF-\alpha$ that can cause fever, rash (increased vascular permeability) and multiple organ infiltration by immune cells. Failure to control EBV replication can lead to death due to multiple organ failure.



Percentage of patients	>50%	10%–50%	≤10%
Symptoms	Sore throat, malaise, fatigue, headache, sweats	Anorexia, myalgia, chills, nausea	Cough, arthralgias, abdominal discomfort
Signs	Lymphadenopathy, fever, pharyngitis	Splenomegaly, hepatomegaly, palatal petechiae, periorbital edema	Rash, jaundice Oral or genital ulcers
Labs	>50% mononuclear cells >10% atypical lymphocytes Heterophile antibodies Mild LFT increase Mild thrombocytopenia Cold agglutinins	Mild neutropenia Antinuclear antibodies Rheumatoid factor Cardiolipin antibodies	Bilirubinemia >3 mg/100 mL Hematuria Pyuria Proteinuria

Abbreviation: LFT = liver function test.

Symptom	INFECTIOUS MONONUCLEOSIS		PRIMARY EBV*
	Percentage	Range (%)	Percentage (%)
Sore throat	82	70-88	93
Malaise	57	43-76	66
Headache	51	37-55	47
Anorexia	21	10-27	44
Myalgias	20	12-22	41
Chills	16	9-18	
Nausea	12	2-17	
Abdominal discomfort	9	2-14	8
Cough	5	5	
Vomiting	5	5	
Arthralgias	2	2	
Sign	Percentage	Range (%)	Percentage (%)
Lymphadenopathy	94	93-100	76
Pharyngitis	84	69-91	
Fever	76	63-100	42
Splenomegaly	52	50-63	
Hepatomegaly	12	6-14	
Palatal enanthem	11	5-13	
Jaundice	9	4-10	
Rash	10	0-15	

*Primary EBV infection refers to new EBV infection and includes asymptomatic cases, those cases with symptoms but not meeting criteria for infectious mononucleosis, and those meeting criteria (77%) for infectious mononucleosis.

EBV, Epstein-Barr virus.

From prospective study of primary EBV infection by Balfour(5).⁹⁶

Признак	Характеристика признака		
	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Выраженность и длительность интоксикации	Отсутствует или легкая выраженность, 1-5 дней	Умеренной выраженности, 6-7 дней	Ярко выражена, более 8 дней
Выраженность и продолжительность лихорадки	Повышение температуры до 38°C, длительность 1-5 дней	Повышение температуры более 38,5°C, длительность 6-8 дней	Повышение температуры более 39,5 °C, длительность более 9 дней
Характер воспалительных изменений в рото- и носоглотке	Воспалительные изменения катарального характера или с островчатыми, тонкими налетами, продолжительностью 1-3 дня; затруднение носового дыхания 1-4 дня	Воспалительные изменения с лакунарными налетами, продолжительностью 4-6 дней; затруднение носового дыхания 5-8 дней	Воспалительные изменения с налетами, у части больных ложно- пленчатыми или некротическими, продолжительностью более 7 дней; затруднение носового дыхания более 9 дней
Степень гипертрофии небных миндалин, носоглоточной миндалины	I степени	II степени	III степени
Степень увеличения лимфатических узлов	Переднейшейных лимфоузлов до 1,0-1,5 см; заднейшейных - до 0,5-1,0 см	Переднейшейных лимфоузлов до 2,0-2,5 см; заднейшейных - до 1,5-2,0 см, единичные или "цепочкой"	Переднейшейных лимфоузлов более 2,5 см; заднейшейных - более 2,5 см или "пакеты"; увеличение внутрибрюшных лимфоузлов

Степень увеличения печени, селезенки	Увеличение печени 1,0-1,5 см; селезенки - 0,5 см ниже края реберной дуги	Увеличение печени 2,0-2,5 см; селезенки - 1,0-1,5 см ниже края реберной дуги	Увеличение печени более 3,0 см; селезенки - более 2,0 см ниже края реберной дуги
Обратное развитие симптомов	К концу 2-й недели	Клинические симптомы сохраняются 3-4 недели	Клинические симптомы сохраняются более 4-5 недель
Осложнения	Нет	Имеются	Имеются

Признак	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Уровень повышения трансаминаз (АсАТ)	До 40 мкмоль/мин·л	До 250 мкмоль/мин·л	Более 250 мкмоль/ мин·л
Уровень повышения трансаминаз (АлАТ)	До 40 мкмоль/мин·л	До 250 мкмоль/мин·л	Более 250 мкмоль/ мин·л
Уровень повышения гамма-ГТП	До 40 мкмоль/мин·л	Выше 50 мкмоль/мин·л	Выше 50 мкмоль/ мин·л
Уровень повышения щелочной фосфатазы	До 100 мкмоль/мин·л	Выше 100 мкмоль/ мин·л	Выше 200 мкмоль/ мин·л
Общий белок	До 65-85 г/л	Выше 65-85 г/л	Выше 85 г/л
Количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов	Лейкоциты в норме или повышены до 15×10^9 /л, лимфоциты до 50%, моноциты до 9%	Лейкоциты повышены до 25×10^9 /л, лимфоциты до 60%, моноциты до 15%	Лейкоциты повышены более 25×10^9 /л, лимфоциты более 60%, моноциты более 15%
Количество атипичных мононуклеаров	До 10%	До 20%	Более 20%
Уровень общего билирубина	В норме (до 17-20 мкмоль/л)	В норме (до 17-20 мкмоль/л)	Повышен

Признак	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Размер печени	До 1,5 см ниже реберной дуги	До 2,5 см ниже реберной дуги	Более 3,0 см ниже реберной дуги
Размер селезенки	До 0,5 см ниже реберной дуги	До 1,5 см ниже реберной дуги	Более 2,0 см ниже реберной дуги
Размер внутрибрюшных лимфоузлов	Не увеличены	Любой	Любой
Размер передней лимфоузлов	До 1,0-1,5 см	До 2,0-2,5 см	Более 2,5 см или "пакеты"
Размер задней лимфоузлов	До 0,5-1,0 см	До 1,5-2,0 см	Более 2,5 см или "пакеты"

Дифференциальный диагноз ИМ

Variables	EBV	CMV	Toxoplasma	HIV	Bacterial and respiratory virus pharyngitis	Rubella	HAV, HBV, HCV
Fever	++	++	+	++	++	+	++
Sore throat	++	+	+	++	++ abrupt	+/- coryza	-
Exudative pharyngitis	+	+/-	-	+/- aphthous ulcers	+	-	-
Anterior cervical LN	++	+	++	++	++	+	+/-
Posterior cervical LN	++	+	++	++	+/- mild	++	+/-
Rash	+/- but common with ampicillin	+	+/-	++	+/- scarlatiniform	++	+/-
Hepatitis	++	++	+	+	-	+/-	++
Jaundice	+/-	+/-	-	-	-	-	++
Splenomegaly	++	+	+/-	+/-	-	+/-	+
Atypical lymphs	++	++	+ ≤10% of cells	+/- ≤10% of cells	- +/- ≤10% of cells (adenovirus, B19)	+/- ≤10% of cells	+ ≤10% of cells
Heterophile antibodies	++ absent in ≥10%	-	-	-	-	-	-

Key: ++ = present in >50% of cases; + = present in 10% to 50% of cases; +/- = present in 10% of cases; - = absent or rare.

Признак	Критерии	Сила*
Атипичные мононуклеары	Выявление атипичных мононуклеаров в периферической крови более 10%	С
Лимфоцитоз	Выявление лимфоцитоза в периферической крови	С
Гетерофильные антитела	Выявление гетерофильных антител в периферической крови и их нарастание в динамике в реакции гетероагглютинации с эритроцитами различных животных (эритроцитами барана - реакция Пауля- Буннеля в модификации Давидсона; эритроцитами лошади - реакция Гоффа-Бауэра и др.)	С
IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG-EBNA вируса Эпштейна-Барр	<p>В острый период: <u>IgM VCA</u> с момента развития клинических признаков болезни и следующие 4-6 недель присутствуют и снижаются,</p> <p><u>IgG EA</u> с первой недели болезни нарастают до нескольких лет после нее, персистируют на невысоком уровне,</p> <p><u>IgG VCA</u> обнаруживаются через несколько недель после появления IgM VCA нарастают, персистируют пожизненно на невысоком уровне,</p> <p><u>IgG-EBNA-1, 2-</u> отсутствуют или имеются в небольшом количестве.</p> <p>В период реконвалесценции: <u>IgM VCA</u> отсутствуют или имеются в малом количестве,</p> <p><u>IgG EA</u> персистируют пожизненно на невысоком уровне, <u>IgG VCA</u> персистируют пожизненно</p> <p><u>IgG EBNA</u> обнаруживаются через несколько недель после появления клинических признаков и персистируют пожизненно на невысоком уровне</p>	D
ДНК вируса Эпштейна-Барр в крови и слюне	Выявление ДНК вируса методом ПЦР в крови, слюне	С
Антигены вируса Эпштейна-Барр в крови и слюне	Выявление антигенов вируса в лейкоцитах, лимфоцитах периферической крови, в слюне методом иммуноцитохимии с использованием моноклональных антител	С

Гетерофильные Антитела	Атипичные мононуклеары	IgG VCA	IgM VCA	IgG EBNA-1	Интерпретация
+/-	+/-	+	+	-	Острая инфекция
-	-	+	-	+	Инфицированность ВЭБ, признаки перенесенной острой инфекции
+/-	+/-	+	-	-	Необходимы дополнительные исследования (тест на авидность IgG VCA, иммуноблоттинг или ПЦР)
-	-	+	+	+	
-	-	-	+	-	
-	-	-	-	+	

Лабораторная дифф. диагностика

Variables	EBV	CMV	Toxoplasma	HIV	Bacterial ^a and respiratory virus ^a pharyngitis	Rubella	HAV, HBV, HCV
Antibody response: acute ^c	+ Heterophile + IgM VCA +/- anti-EA - anti-EBNA	+ IgM CMV, low-avidity CMV IgG	+ IgM Toxo, low-avidity Toxo IgG	- HIV Ab	None	+ IgM rubella	+ IgM HAV, + IgM HBc, - HCV Ab
Antibody response: convalescent	+/- 4-fold increase IgG VCA +/- anti-EA (EIA) + anti-EBNA (EIA)	+ 4-fold increase IgG CMV	+ IgG Toxo seroconversion (several test-types available)	+ HIV Ab +Confirmatory immunoblot or multispot	+ Elevated or rising ASO or anti-DNase B ^a + 4-fold increase IgG influenza ^b	+ 4-fold increase IgG rubella	+ IgG HAV, + or - anti-HBs + IgG HBc, + HCV Ab
Nucleic acid or antigen detection	None	+/- CMV antigen or DNA in blood WBC or DNA in plasma	None	+ plasma HIV RNA PCR +/- p24 Ag	+ Rapid Strep test ^a Respiratory virus panel PCR ^b Influenza antigen ^b	None	+ HBs Ag + plasma HCV RNA PCR
Culture	Impractical	+ Urine, saliva	Impractical	Impractical	+ Throat swab, blood agar ^a Nasopharyngeal wash for respiratory viral culture ^b	Impractical	None

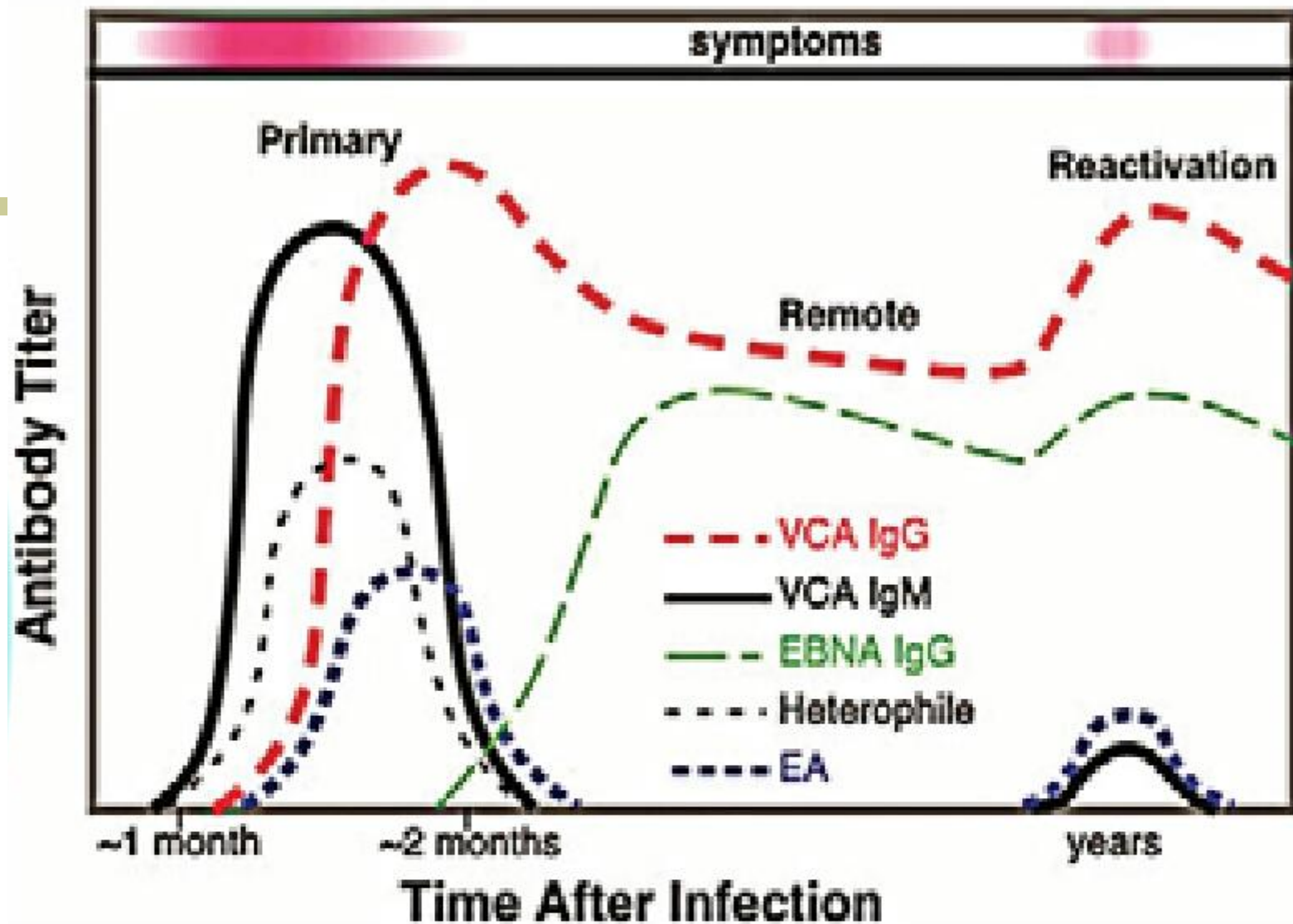


FIGURE 6 Classic Epstein-Barr virus (EBV) serologic responses in acute versus remote versus reactivated EBV infection. (Reproduced from ref. 238 with permission from the journal.)

Осложнения

Neurologic

Encephalitis, meningitis, cerebellitis, Guillain–Barré syndrome, Bell’s palsy, optic neuritis, psychosis, polyradiculitis, transverse myelitis, Reye’s syndrome

Splenic

Rupture of enlarged spleen (traumatic or spontaneous), splenic infarction

Respiratory

Upper airway obstruction from hypertrophy of lymphoid tissue, interstitial pneumonitis

Hematologic

Autoimmune hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, agranulocytosis, aplastic anemia, hemophagocytic syndrome

Hepatic

Fulminant hepatitis, hepatic necrosis

Cardiac

Myocarditis, pericarditis

Immunologic

Anergy, lymphoproliferative syndromes, hypogammaglobulinemia

Dermatologic

Cold-mediated urticaria, leukocytoclastic vasculitis, ampicillin-associated rash, erythema multiforme, erythema nodosum

