

Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов вирусом Эпштейна–Барр

С.В. Халиуллина^{1,2}, Е.М. Покровская², В.А. Анохин¹, Х.С. Хаертынов¹, К.Р. Халиуллина¹,
Е.Е. Хасанова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова»

Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Monozygous twins with Epstein–Barr infection in the nasopharynx

S.V. Khaliullina^{1,2}, E.M. Pokrovskaya², V.A. Anokhin¹, Kh.S. Khaertynov¹, K.R. Khaliullina¹,
E.E. Khasanova³

¹Kazan Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³Agaphonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Приведено клиническое наблюдение за монозиготными близнецами с гипертрофией органов лимфоглоточного кольца. Результаты обследования выявили наличие у обоих пациентов IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр. У одного из близнецов дополнительно выделена ДНК вируса Эпштейна–Барр в смыве из ротоглотки. Именно этот ребенок предъявлял жалобы, характерные для больных с аденоидными вегетациями, и нуждался в хирургическом лечении (эндоскопическая шейверная аденотомия и радиоволновая двусторонняя тонзиллотомия). Обследование второго близнеца в целях выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр в ротоглотке на момент первичного обследования и в отсутствие жалоб дало отрицательный результат. У этого пациента диагностированы аденоиды 1–2-й степени. Появившиеся в течение последующего года наблюдения жалобы у второго близнеца с ранее отрицательными результатами на маркеры активной вирусной инфекции Эпштейна–Барр послужили поводом для повторного специфического лабораторного обследования. В смыве из ротоглотки этого ребенка была обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Результаты наблюдения с использованием близнецового метода контроля по партнеру позволили продемонстрировать значимость инфицирования вирусом Эпштейна–Барр в патогенезе и клинических проявлений хронических заболеваний органов лимфоглоточного кольца у детей.

Ключевые слова: дети, гипертрофия органов лимфоглоточного кольца, вирус Эпштейна–Барр, близнецовый метод контроля по партнеру, лечение.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Покровская Е.М., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Халиуллина К.Р., Хасанова Е.Е. Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов Эпштейна–Барр вирусом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-219-222

The article describes a clinical case of monozygotic twins with hypertrophy of the organs of the lymphopharyngeal ring. The examination revealed IgG to the Epstein–Barr virus capsid antigen in both patients. One twin had Epstein–Barr virus DNA in the sample from the oropharynx. It was this child who had complaints typical of patients with adenoid vegetation, and he required surgical treatment (endoscopic shaver adenotomy and radio wave bilateral tonsillectomy). At the time of the initial examination and in the absence of complaints the second twin revealed no DNA of Epstein–Barr virus in the oropharynx. This patient was diagnosed with adenoids of 1–2 degree. Due to the complaints of the second twin that appeared during the following year of observation, with previously negative results on active Epstein–Barr virus markers served as the reason for a repeated specific laboratory examination. Epstein–Barr virus DNA was found in a sample from this child's oropharynx. This case using the twin control method by partner enabled us to demonstrate the significance of Epstein–Barr virus in the pathogenesis and clinic manifestations of chronic diseases of the lymphopharyngeal ring organs in children.

Key words: children, hypertrophy of the lymphopharyngeal ring organs, Epstein–Barr virus, twin control method by partner, treatment.

For citation: Khaliullina S.V., Pokrovskaya E.M., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Khaliullina K.R., Khasanova E.E. Monozygous twins with Epstein–Barr infection in the nasopharynx. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(5): 219–222 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-219-222

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-7763-5512
e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0003-1050-9081

Хаертынов Халил Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-7763-5512

Халиуллина Карина Равиловна – студент Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7327-7025

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Покровская Елена Михайловна – к.м.н., доц. кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета,

ORCID: 0000-0001-9437-4895

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Хасанова Елена Евгеньевна – к.м.н., врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова 420140 Казань, Проспект Победы, д. 83

Распространенность вирусной инфекции Эпштейна–Барр исключительно велика [1, 2]. При всей вариабельности этого показателя в разных географических регионах следует признать, что в целом практически все взрослое население имеет антитела к этому возбудителю. Тропность вируса к органам и системам определяет широкий спектр проявлений заболевания: от бессимптомного носительства, инфекционного мононуклеоза, рекуррентных респираторных заболеваний до тяжелых поражений печени, центральной нервной системы, злокачественных новообразований. В работах отечественных ученых было показано, что инфицирование вирусом Эпштейна–Барр может клинически проявляться острыми респираторными инфекциями, анемией, функциональными расстройствами сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, хронической ЛОР-патологией [3–5].

Как показали многочисленные наблюдения, возможные проявления так называемой первой встречи с вирусом Эпштейна–Барр определяются рядом причин: состоянием иммунной системы, возрастом, расовой принадлежностью и пр. [1]. Обычно заражение не формирует клиническую симптоматику, поэтому остается не распознанным и не регистрируется. Такой вариант первичного инфицирования составляет в среднем 50–60%. Вместе с тем исследования показали, что ряд таких неспецифических с позиций современной инфектологии состояний, как рекуррентные респираторные заболевания, длительный субфебрилитет, гипертрофия тканей лимфоэпителиального глоточного кольца, хронический лимфопролиферативный синдром, ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр [1–7].

Частым вариантом течения вирусной инфекции Эпштейна–Барр является выделение вируса со слизистой оболочки верхних дыхательных путей либо из слюны, что, как правило, не сопровождается жалобами пациентов. Как относиться к этому феномену? Считать ли его просто «лабораторной находкой», патологическим состоянием, которое может привести к развитию клинически выраженного заболевания, неблагоприятным фоном для развития тяжелой патологии в будущем? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет.

В соответствии с одной из точек зрения причиной гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки как у детей, так и у взрослых, является ее реакция на инфицирование вирусом Эпштейна–Барр [3–5]. Это вполне объяснимо, поскольку персистенция вируса способствует подавлению механизмов апоптоза клеток лимфоидного ряда, что способствует гиперплазии ткани глоточной и небных миндалин [6, 7]. Интересны работы отечественных оториноларингологов [5], в которых показана связь вирусной инфекции Эпштейна–Барр с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца у детей.

Оценка вклада различных факторов в формирование изучаемой патологии проводится с помощью разного рода методических приемов. Тем не менее эталонными принято считать методы, построенные на изучении реакций близнецов. Монозиготные близнецы, имеющие одинаковый генотип, представляют в этом плане уникальный материал. Исследования с участием таких пациентов проводятся в первую очередь для оценки влияния внешних факторов на организм и на динамику патологического процесса. В этом случае учитывается воздействие какого-либо экзогенного фактора (в том числе перспективного терапевтического вмешательства) только на одного человека из монозиготной близнецовой пары. Другой близнец выступает в роли своего рода контроля. Этот подход называется «близнецовый метод контроля по партнеру» [8]. Метод хорош еще и тем, что в условиях ограниченных возможностей оценки эффективности применения тех или иных лечебных мероприятий дает возможность убедиться в их действительной полезности.

Приводим клиническое наблюдение. В клинику «Март» г. Казань обратились монозиготные близнецы Н.Я. и К.Я. 2010 г. рождения. На момент первого обращения пациентам было 7 лет. Пациент Н.Я. предъявлял жалобы на постоянную заложенность носа, храп, частые ОРВИ, пациент К.Я. — жалобы на периодически возникающие острые респираторные заболевания (не более 3–4 эпизодов за год).

Анамнез жизни: дети от первой беременности, аллергологический и наследственный анамнез не отягощены, физическое, половое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные и кишечные инфекции, ветряная оспа. Оба мальчика состоят на учете у кардиолога с диагнозами: малые аномалии развития сердца, дополнительная хорда левого желудочка, у К.Я. — дополнительно открытое овальное окно.

ЛОР-статус Н.Я.: эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки проводился под аппликационной анестезией 10% Sol. lidocaini эндоскопом 2,7 мм 0°. Слизистая оболочка полости носа и носоглотки физиологической окраски, выделений в полости носа и в носоглотке нет. Определяются рыхлые аденоидные вегетации 3-й степени, отечные перитубарные валики. Фарингоскопически определяются гипертрофия небных миндалин 3-й степени, лакуны небных миндалин свободные. Отоскопия: барабанные перепонки серые, втянутые. Слуховые трубы при продувании проходимы.

Больной К.Я.: эндоскопически слизистая оболочка физиологической окраски, носовые ходы свободные, в носоглотке — аденоидные вегетации 1–2-й степени, устья слуховых труб проходимы. Фарингоскопически определяются небные миндалины на уровне небных дужек, лакуны свободные. Отоскопия: барабанные перепонки серые, опознавательные знаки четкие.

У обоих пациентов взят материал стерильным тампоном с поверхности глоточной миндалины для определения ДНК наиболее актуальных в данной ситуации лимфотропных герпесвирусов – Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генетический материал тех же герпесвирусов определяли в крови обследуемых детей (ДНК методом ПЦР). Кроме того, у пациентов взят биологический материал из зева и носа для определения бактериальной микрофлоры. Дополнительно для подтверждения предполагаемой этиологии заболевания в крови детей определяли антитела к антигенам вирусов (к капсидному и раннему антигенам вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Все лабораторное исследование проводилось на базе клинико-диагностических лабораторий – СИТИЛАБ (Казань) и МЦ Айболит (Казань).

Обследование пациентов для выявления антител к цитомегаловирусу и вирусу герпеса человека 6-го типа (ПЦР и ИФА) дало отрицательные результаты. ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови детей также обнаружена не была. Результат бактериологического исследования был отрицательным у обоих мальчиков. Со слизистой оболочки ротоглотки Н.Я. выделена ДНК вируса Эпштейна–Барр, тогда как у К.Я. результат был отрицательным.

Методом ИФА у мальчиков определяли антитела к вирусу Эпштейна–Барр (anti-EBV-IgM VCA, anti-EBV-IgG VCA и anti-EBV-IgG EA) и цитомегаловирусу (anti-CMV-IgM), ассоциированных с острым процессом. К сожалению, на момент обследования пациентов возможности серологического подтверждения активной инфекции вируса герпеса человека 6-го типа не было, поэтому наличие активной инфекции оценивали по результату ПЦР. Данные приведены в таблице.

Результаты лабораторного обследования близнецов показали, что оба ребенка были инфицированы вирусом Эпштейна–Барр (см. таблицу), причем от момента заражения прошло не менее 6 мес,

Таблица. Результаты лабораторного обследования близнецов
Table. Results of laboratory examination of twins

Маркер инфекции	Н.Я.	К.Я.
ДНК ЭБВ в смыве из ротоглотки до лечения	Обнаружена	Не обнаружена
ДНК ЦМВ в смыве из ротоглотки до лечения	Не обнаружена	Не обнаружена
ДНК ВГЧ-6 в смыве из ротоглотки до лечения	Не обнаружена	Не обнаружена
IgM (anti-EBV-IgM) к капсидному белку (VCA)	Не обнаружен	Не обнаружен
IgG к раннему антигену (EA)	Не обнаружен	Не обнаружен
IgG (anti-EBV-IgG) к капсидному белку (VCA)	1.35*	4.31
anti-CMV-IgM	Не обнаружен	Не обнаружен

*Коэффициент позитивности (КП), нормальное значение 0.00–1.00. ЭБВ – Эпштейна–Барр вирус (EBV); ЦМВ – цитомегаловирус (CMV); ВГЧ – вируса герпеса человека.

что в целом совпадает с давностью появления жалоб. Сопоставление данных ЛОР-осмотра, последовавшей затем эндоскопии с результатами лабораторного обследования позволило предположить, что персистенция вируса Эпштейна–Барр и гипертрофия миндалин (у Н.Я. – 3-й степени, у К.Я. – 1–2-й степени) – взаимосвязанные процессы.

Под наркозом пациенту Н.Я. выполнена эндоскопическая аденотонзиллотомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде Н.Я. получил лечение препаратом Инозин пранобекс в соответствии с инструкцией (два курса по 10 дней с интервалом 8 дней, в дозе 250 мг 4 раза в день). При повторном исследовании ДНК вируса Эпштейна–Барр методом ПЦР получен отрицательный результат. Через год после операции проведена диагностическая эндоскопия – носоглотка свободная.

Ребенок К.Я. также наблюдался в динамике. Он получил стандартное лечение (местные антисептики, физиопроцедуры). Противовирусные препараты в терапии не использовались, поскольку ДНК герпесвирусов в крови и ротоглотке обнаружены не были. При повторном осмотре через год выявлены аденоиды 1-й степени. В течение последующего года у К.Я. появились жалобы на заложенность носа, затруднение носового дыхания, храп по ночам. При осмотре выявлены признаки гипертрофии носоглоточной миндалины 2–3-й степени. Ребенок вновь обследован в целях выявления герпесвирусов: в смыве из ротоглотки обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Повторный забор материала из зева и носа для бактериологического исследования не выявил диагностически значимой микрофлоры. Такая динамика изменений в носоглотке и обнаружение ДНК потенциального возбудителя укрепили нашу уверенность в связи этих двух природных феноменов: инфицирования вирусом Эпштейна–Барр и гипертрофии носоглоточной миндалины.

Очевидно, что мы имеем дело с хронической вирусной инфекцией Эпштейна–Барр, манифестирующей в данном случае воспалительной патологией

носоглотки. Дополнительным аргументом в данном случае может служить также то, что назначение одному из близнецов противовирусного лечения обеспечило saniрующий эффект и способствовало купированию воспалительных явлений.

Вопрос о необходимости хирургического удаления аденоидных вегетаций и тонзиллярных миндалин активно обсуждается. В июле 2018 г. были опубликованы результаты большого многоцентрового исследования, посвященного изучению ассоциации долгосрочного риска респираторных, аллергических и инфекционных заболеваний с удалением аденоидов и тонзиллярных миндалин у детей [9]. Авторы

показали, что потенциальное воздействие тонзилэктомии и аденоидэктомии на абсолютный риск развития заболеваний верхних дыхательных путей было существенным и это определяет необходимость поиска альтернативных вариантов лечения такого рода состояний.

Безусловно, единичные наблюдения не позволяют делать однозначных выводов и рекомендаций. Тем не менее очевидно и то, что дальнейшее изучение влияния герпесвирусов на формировании хронической ЛОР-патологии позволит по-иному взглянуть на патогенез этого явления и даст возможность расширить спектр терапевтических воздействий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H., Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah G.K.* Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol* 2018; 8: 211. DOI: 10.3389/fonc.2018.00211
2. *Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В.* Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции* 2016; 15(1): 15–24. [*Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V.* Epstein–Barr viral infection in children: improving the program of diagnosis and treatment. *Childhood infections* 2016; 15 (1): 15–24. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24
3. *Савенкова М.С., Вашура Л.В., Абдулаев А.К., Анджели А.Е., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г., Кузнецова Е.С.* Значение герпесвирусных инфекций у детей. *Педиатрия* 2016; 95(2): 134–141. [*Savenkova M.S., Vashura L.V., Abdulaev A.K., Andzhel' A.E., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G., Kuznetsova E.S.* The importance of herpesvirus infections in children. *Pediatrya* 2016; 95(2): 134–141. (in Russ.)]
4. *Понезева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И.* Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна–Барр. *РМЖ* 2019; 10:36–41 [*Ponezheva ZH.B., Grishaeva A.A., Popova T.I.* Clinical forms of Epstein–Barr viral infection. *RMJ* 2019; 10: 36–41. (in Russ.)] http://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshteyna_Barr/?print_page=Y#ixzz6Y2cFdMJB
5. *Начаров П.В., Джагацпаян И.Э.* Результаты клинических, иммунологических лабораторных исследований и анализа газового состава выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015; 9: 51–52. [*Nacharov P.V., Dzhagacpanyan I.E.* Results of clinical, immunological laboratory studies and analysis of the gas composition of exhaled air in patients with chronic tonsillitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* (Russian clinical laboratory diagnostics) 2015; 9: 51–52. (in Russ.)]
6. *Endo L.H., Vassallo J., Sakano E., Brousset P.* Detection of Epstein–Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age. *Int J Pediatr Otorhinol* 2002; 66(3): 223–226.
7. *Endo L.H., Sakano E., Camargo L.A., Vassallo J.* Detection of Epstein–Barr virus in childrens adenoids by in situ hybridization. *Int Congress Series* 2003; 1257: 157–160. DOI: 10.1016/S0531-5131(03)01160-9
8. *Ларина Л.А.* Состояние ЛОР-органов и звукового анализатора у близнецов. *Российская оториноларингология* 2003; 1: 87–89. [*Larina L.A.* The state of the ENT organs and sound analyzer in twins. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2003; 1: 87–89. (in Russ.)]
9. *Byars S., Stearns S., Boomsma J.* Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144(7): 594–603. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0614

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.