

УДК 616.98:578.825.13-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73

Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора

Г.П. Мартынова, Л.А. Иккес, Я.А. Богвилене

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Цель: анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза (ИМ) в зависимости от этиологии заболевания. **Материал и методы.** Обследованы 102 ребенка с ИМ в возрасте от 1 до 15 лет. Для этиологической верификации заболевания использовались полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ. **Результаты.** У пациентов с вирусом Эпштейна-Барр и микст-инфекцией определены максимально выраженные проявления лимфопролиферативного синдрома и тонзиллита, высокое содержание атипичных мононуклеаров в периферической крови. Клиническая картина ИМ цитомегаловирусной этиологии отличалась преобладанием интоксикационного синдрома при менее выраженных других клинико-лабораторных проявлениях болезни. **Заключение.** Выявленные особенности клинической картины ИМ в зависимости от этиологического фактора позволяют прогнозировать вариант и характер течения заболевания и своевременно оптимизировать его терапию.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, детский возраст, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа

Поступила в редакцию 21.03.2019 г. Принята к печати 27.09.2019 г.

Для цитирования: Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.А. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:70–3. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73

Для корреспонденции: Мартынова Галина Петровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КрасГМУ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), ORCID: 0000-0002-2014-0698; e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Clinical features of infectious mononucleosis in children, depending on the etiological factor

G.P. Martynova, L.A. Ikkes, Ya.A. Bogvilene

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Objective: The objective is to analyze clinical and laboratory features of infectious mononucleosis (IM) depending on disease etiology. **Methods:** 102 children with IM aged from 1 to 15 y.o. were examined. Polymerase chain reaction and immunoenzyme method were used to verify disease etiology. **Results:** In patients with Epstein-Barr virus and mixed infection, the most pronounced manifestations of lymphoproliferative syndrome and tonsillitis, high content of atypical mononuclear cells in peripheral blood are detected. Aspects of IM of cytomegaloviral etiology were notable for the prevalence of toxic syndrome along with other less pronounced clinical and laboratory manifestations of the disease. **Conclusions:** The detected features of the aspects of IM depending on etiological factor allow to prognosticate a variant and a character of the disease course and to early improve the therapy.

Keywords: infectious mononucleosis, childhood, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6

Received: 21 March 2019; Accepted: 27 September 2019

For citation: Martynova GP, Ikkes LA, Bogvilene YaA. Clinical features of infectious mononucleosis in children, depending on the etiological factor. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:70–3. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73

Corresponding author: Galina P. Martynova, MD, PhD, professor, head of the Department of Children's Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2014-0698; e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Герпесвирусные инфекции считаются актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено их повсеместным распространением и этиологическим разнообразием циркулирующих возбудителей. По данным ВОЗ, до 80–90 % населения Земли инфицировано вирусами этого семейства. Установлено, что к исходу третьего года жизни более 80 % детей уже инфицированы различными видами герпесвирусов, у школьников

частота инфицирования достигает 90 %, а у взрослых превышает этот показатель [1, 2, 3]. В настоящее время известно более 80 представителей семейства герпеса (Herpesviridae), из которых восемь типов патогенны для человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, варицелла-зостер вирус, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вирус хронической усталости, вирус,

ассоциированный с саркомой Капоши. Все эти типы возбудителей объединяет способность неопределенно долгое время и даже пожизненно сохраняться в организме человека, поражать практически все органы и системы, специфическая тропность к иммунокомпетентным клеткам, потенциальная онкогенность, а также трудности терапии и профилактики [2, 3, 4, 5].

Одна из наиболее частых клинических форм герпесвирусной инфекции – инфекционный мононуклеоз, который представляет собой неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающуюся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами. В свете современных представлений инфекционный мононуклеоз можно рассматривать как полиэтиологичное заболевание, к основным этиологическим факторам которого относятся ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, а также вирусы герпеса человека 7-го, 1-го и 2-го типов [2, 6–9]. В развитии инфекционного мононуклеоза не исключается также этиологическая значимость вирусов гриппа, кори, аденовирусов, токсоплазм и иных микроорганизмов [1, 3, 5]. В то же время, более чем у 30 % больных инфекционным мононуклеозом регистрируется сочетанная этиология заболевания с преимущественным лидерством ВЭБ [8–11]. Полиэтиологичностью инфекционного мононуклеоза во многом объясняется многообразие и вариабельность его проявлений. Клиническая картина определяется способностью возбудителей вызывать лимфопролиферативный процесс, следствием которого становится увеличение иммунокомпетентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов [1, 8, 10, 11]. Полиморфизм клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, зависящий от этиологического фактора, значительно затрудняет постановку диагноза в ранние сроки болезни, что в свою очередь отражается на адекватности терапии [2, 4, 9].

Целью настоящего исследования стал анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии заболевания.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 102 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет, госпитализированных в инфекционное отделение Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» с 01.02.2018 г. по 01.02.2019 г. Критерии включения: пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания при наличии информированного согласия на участие в клиническом исследовании. Критерии исключения: «негладкое» течение инфекционного мононуклеоза (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение аминотрансфераз более пяти норм), пациенты в возрасте до 1 года и старше 15 лет, дети с тяжелой сопутствующей патологией, обострением хронических

заболеваний, отсутствием маркеров ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 при обследовании, а также отказ от участия.

Этиологическая расшифровка инфекционного мононуклеоза проводилась методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Human (Германия) с определением в крови маркеров ВЭБ-инфекции (IgM VCA, IgG EBNA), ЦМВ-инфекции (IgM, IgG, авидность), вируса простого герпеса 1-го типа (IgM, IgG), ВГЧ-6 (IgG). Для выявления ДНК ВЭБ, ДНК ЦМВ, ДНК ВГЧ-6 использовали молекулярно-генетическое исследование: метод полимеразной цепной реакции с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Москва).

При поступлении в стационар всем пациентам назначалась терапия, включавшая в себя постельный режим на период лихорадки, а также в течение двух-трех дней нормальной температуры, диету № 15, этиотропную терапию препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$. По показаниям проводилось антибактериальное, дезинтоксикационное и десенсибилизирующее лечение, давались жаропонижающие средства.

Результаты исследования

Выделены патогномичные клинические симптомы заболевания (повышение температуры, генерализованная лимфоденопатия, увеличение размеров лимфатических узлов шейной группы с формированием «цепочек» или «пакетов», тонзиллит, аденоидит, гепатоспленомегалия), а также характерные гематологические изменения в виде умеренного лейкоцитоза, ускоренного СОЭ, наличия в крови атипичных мононуклеаров, позволяющие диагностировать инфекционный мононуклеоз. Большинство пациентов (46,1 % – 47 человек) были в возрасте от 1 года до 3 лет, на возраст 4–6 лет пришлось 34,3 % наблюдений (35 человек). Группу 7–15-летних сформировали 20 детей (19,6 % наблюдений).

На догоспитальном этапе диагноз инфекционного мононуклеоза был заподозрен только в 39 случаях, тогда как остальные дети поступали в стационар с направляющими диагнозами «острая респираторная вирусная инфекция» (35,2 %) и «лакунарный тонзиллит» (26,6 %). Более половины больных (77,5 %) имели отягощенный преморбидный фон: частые острые респираторные вирусные инфекции (41 человек), аллергические заболевания (15 человек), хроническая патология ЛОР-органов (23 человека) и др. Преобладающая часть пациентов (80 детей) поступала в стационар в течение первой недели с момента начала заболевания, в остальных 22 случаях отмечена поздняя госпитализация.

У 69,6 % больных (71 ребенок) болезнь началась с подъема температуры тела до фебрильных цифр, появления симптомов интоксикации с развитием всего симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза

в течение последующих трех дней. В остальных наблюдениях заболевание развивалось постепенно под маской острой респираторной вирусной инфекции с появления субфебрильной температуры, недомогания, снижения аппетита, легкой катаральной симптоматики.

С учетом выраженности клинико-лабораторных проявлений у 68 пациентов диагностирована средняя форма инфекционного мононуклеоза, тяжелая форма болезни установлена у 34 человек. ВЭБ в качестве этиологического фактора выделен в 34 наблюдениях (33,4%), ЦМВ – в 22 (21,5%), ВГЧ-6 – в 14 (13,7%). Еще в 32 наблюдениях (31,4%) диагностирована микст-инфекция: ВЭБ плюс ЦМВ, ВЭБ плюс ВГЧ-6, ВЭБ плюс ЦМВ плюс ВГЧ-6.

У 25 из 34 детей с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии диагноз был подтвержден наличием в сыворотке крови специфических антител класса IgM к капсидному (VCA) антигену, а также анти-VCA IgG на диагностическом уровне в 100% случаев. ДНК ВЭБ из сыворотки крови выделена у 20, из слюны – у 31 ребенка. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с ВЭБ, включали повышение температуры тела (89%) и появление других симптомов интоксикации (67%), увеличение размеров всех периферических лимфоузлов (99%), особенно шейной группы, заложенность носа (89%), поражение ротоглотки и носоглотки (100%). Явления тонзиллита с наложениями на миндалины (лакунарная, пленчатая и пленчато-некротическая ангина) отмечались у 92% больных. Увеличение размеров печени, обнаруженное в 94% наблюдений, у половины больных сопровождалось повышением активности трансаминаз. Спленомегалия выявлена у большей части пациентов (70%). В 35% наблюдений вышеперечисленная симптоматика сочеталась с полиморфной сыпью аллергического характера. Клиническая картина сопровождалась характерными гематологическими изменениями в виде умеренного лейкоцитоза ($15-20 \times 10^9/\text{л}$), повышения СОЭ (до 20–30 мм/час), обнаружения не менее 10% атипичных мононуклеаров более чем у 97% пациентов.

У 22 больных диагностирован мононуклеозоподобный синдром, вызываемый герпесвирусом 5-го типа (ЦМВ). Как правило, развитие инфекционного мононуклеоза с такой этиологией связывают с первичным инфицированием. По результатам наших наблюдений, при определении индекса avidности специфических антител класса IgG к ЦМВ установлено, что у детей независимо от возраста типичный симптомокомплекс инфекционного мононуклеоза может развиваться как в результате первичной вирусной инфекции, так и ее реактивации. Анализ индекса avidности IgG к ЦМВ показал, что высокоавидные антитела этого класса выявлялись чаще, чем низкоавидные, что указывает на активацию ЦМВ-инфекции. Диагноз также подтверждался наличием анти-ЦМВ IgM в крови и обнаружением ДНК ЦМВ в трех биологических средах:

в слюне, моче и крови у 33,2, 51,4 и 12,1% больных, соответственно. Низкая частота верификации ДНК вируса в крови, вероятно, была связана с развитием заболевания вследствие реактивации инфекционного процесса.

Анализ клинических симптомов инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с ЦМВ, показал, что заболевание часто (92% наблюдений в данной группе) характеризовалось высокой лихорадкой (до 39–40°C), средняя продолжительность которой составила более двух недель. Повышение температуры в девяти случаях из десяти сопровождалось ознобом, миалгией и гепатоспленомегалией. Лимфопролиферативный синдром, изменения в ротоглотке по типу лакунарного и пленчатого тонзиллита у пациентов с инфекционным мононуклеозом ЦМВ-этиологии были менее выражены, чем при ВЭБ-инфекции. В крови регистрировался относительный лейкоцитоз с выявлением атипичных мононуклеаров у большей части пациентов этой группы (88%). Несмотря на как правило бурное развитие ЦМВ-мононуклеоз в отличие от ВЭБ-инфекции характеризовался более медленным купированием клинических проявлений.

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза, вызванного ВГЧ-6, была сходна с таковой при ВЭБ-инфекции, однако с меньшей частотой встречались такие симптомы, как ангина и спленомегалия: 42 и 36% случаев в данной группе, соответственно. В биохимическом анализе крови значительно реже (в 32% случаев) определялось повышение активности печеночно-клеточных ферментов и реже (40% случаев) выявлялись атипичные мононуклеары.

Клиническая симптоматика инфекционного мононуклеоза смешанной этиологии характеризовалась высокой частотой лихорадки (91%), лимфаденопатии (85%), затрудненным «храпящим» носовым дыханием (95%), развитием тяжелого (пленчатого и пленчато-некротического) тонзиллита (91%), гепато- (92%) и спленомегалией (69%), а также повышением уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови (22,8%). Изменения в гемограмме отличались выраженным лимфоцитозом и появлением атипичных мононуклеаров (более 10%) в каждом четвертом случае.

Обсуждение полученных данных

В этиологической структуре инфекционного мононуклеоза у детей преобладает ВЭБ (64,8%), при этом в трети случаев в сочетании с другими герпесвирусами. Удельный вес мононуклеозоподобного синдрома, вызываемого ЦМВ, у детей составляет 44% (в т.ч. 21,5% случаев – моно-, 22,5% случаев – микст-инфекция).

Как показал сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений инфекционного мононуклеоза, вызванного различными герпесвирусами (4-го, 5-го и 6-го типов), наиболее постоянными признаками заболевания, независимо от этиологического фактора,

были лихорадка, увеличение лимфоузлов, тонзиллит, гепато- и спленомегалия. В то же время существенные различия были отмечены по частоте встречаемости, выраженности и продолжительности этих симптомов.

Несмотря на то, что лихорадка регистрировалась у всех больных инфекционным мононуклеозом, наибольший уровень гипертермии отмечен при цитомегаловирусной и сочетанной этиологии заболевания. Изменения в ротоглотке также демонстрировали этиозависимость. Установлено, что с наибольшей частотой тяжелые формы пленчатого и пленчато-некротического тонзиллита развивались у больных с ВЭБ- (93 %) и микст-герпетическим (91 %) инфекционным мононуклеозом, в отличие от ЦМВ-заболевания (38 %). Увеличение печени также отмечалось практически у всех больных, однако степень гепато- и спленомегалии при ЦМВ-инфекции была менее выраженной, в отличие от инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с другими герпесвирусами. При анализе гемограммы с наибольшим постоянством определялось повышение уровня лимфоцитов и появление атипичных мононуклеаров. В то же время увеличение атипичных мононуклеаров более 10 % чаще встречалось при ВЭБ- (94 %) и микст-инфекции (77 %) и только у 40 и 22 % больных при ВГЧ-6- и ЦМВ-этиологии инфекционного мононуклеоза, соответственно.

Выявленные особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологического фактора позволяют прогнозировать вариант и характер течения заболевания и своевременно оптимизировать его терапию.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Боковой А.Г. *Герпесвирусные инфекции у детей и родителей:* учебное пособие. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. 256 с. [Bokovoy AG. *Herpes virus infections in children and parents.* A textbook. Moscow: Tsentr Strategicheskoy Konyunktury; 2014. 256 p. (In Russ.)]
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека:* руководство для врачей под ред. В.А. Исакова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с. [Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. *Human herpesvirus infections.* A guide for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. 670 p. (In Russ.)]
3. Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Молокочва О.В., Новосад Е.В., Симонова Е.В. и др. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова. *Детские инфекции.* 2017;16(2):5–12. [Shamsheva OV, Kharlamova FS, Yegorova NYu, Molochkova OV, Novosad EV, Simonova EV, et al. The results of a long-term study of herpes virus infection at the Department of Infectious Diseases in Children N.I. Pirogov. *Detskiye infektsii.* 2017;16(2):5–12. (In Russ.)]
4. Симонова А.В., Мазанкова Л.Н. *Алгоритмы диагностики и лечения герпесвирусных инфекций:* учебное пособие. М.: АПФ-трейдинг, 2016. 43 с. [Simonova AV, Mazankova LN. *Algorithms for the diagnosis and treatment of herpes virus infections.* A manual for students, pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. Moscow: APF-treyding; 2016. 43 p. (In Russ.)]
5. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *The Japanese Dental Science Review.* 2017;53(3):95–109.
6. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). *Лечащий врач.* 2014;60(11):11–7. [Vashura LV, Savenkova MS. Herpes type 6 (epidemiology, diagnosis, clinic). *Lechashchiy vrach.* 2014;60(11):11–7. (In Russ.)]
7. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич И.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц. *Вопросы вирусологии.* 2015;60(2):11–7. [Goncharova EV, Senyuta NB, Smirnova KV, Shcherbak LN, Gurtsevich VE. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia: Infection of the population and analysis of variants of the LMP1 gene in patients with EBV-associated pathologies and in healthy individuals. *Voprosy virusologii.* 2015;60(2):11–7. (In Russ.)]
8. *Детские инфекции:* справочник практического врача. Под ред. Л.Н. Мазанковой. 2-е изд. перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 304 с. [*Children's infections.* Reference practitioner / L.N. Mazankova (ed.). Moscow: MEDpress-inform; 2016. 304 p. (In Russ.)]
9. Андреева А.А., Иккес Л.А. Клинико-гематологическая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у детей первого года жизни. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;100(1):91–9. [Andreeva AA, Ikkes LA. Clinical and hematological characteristics of infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus in children of the first year of life. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye.* 2016;100(1):91–9. (In Russ.)]
10. Тимченко В.Н. *Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра:* руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2017. 527 с. [Timchenko VN. *Diseases of civilization (measles, VEB-mononucleosis) in the practice of pediatrician.* A guide for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. 527 p. (In Russ.)]
11. Goswami R, Shair KH, Gershburt E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein–Barr virus proteins in asymptomatic Epstein–Barr virus carriers. *The Journal of General Virology.* 2017; 99(9):2343–50.