

Мононуклеозоподобный синдром у детей

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.Х. Шайдуллина, И.Д. Гарипова, Г.И. Айбатова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ;
ГАЗУ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова», Казань, Россия

Mononucleosis-like syndrome in children

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, A.Kh. Shaydullina, I.D. Garipova, G.I. Aybatova

S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
Prof. A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Представлены результаты наблюдения 88 детей в возрасте от 8,5 мес до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице Казани в 2015–2016 гг. с диагнозом инфекционного мононуклеоза. Рассмотрены особенности клинических проявлений в зависимости от вирусной этиологии заболевания, исходы госпитализации. Проведена оценка основных лабораторных изменений.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, герпесвирусы, Эпштейна–Барр вирус, вирус герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова И.Д., Айбатова Г.И. Мононуклеозоподобный синдром у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 132–135. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–132–135

The paper gives the results of following up 88 children aged 8.5 months to 17 years who were treated at the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital in Kazan in 2015–2016 for a diagnosis of infectious mononucleosis. It considers its clinical manifestations in relation to the etiology of the disease and hospitalization outcomes. Main laboratory changes are assessed.

Keywords: children, infectious mononucleosis, herpesviruses, Epstein–Barr virus, herpes virus type 6, cytomegalovirus.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Shaydullina A.Kh., Garipova I.D., Aybatova G.I. Mononucleosis-like syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 132–135 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–132–135

По определению ВОЗ, сегодня мы переживаем пандемию герпесвирусных инфекций: инфицированность взрослого и детского населения различными штаммами вирусов семейства Herpesviridae достигает 65–90% [1–6]. Широкий тканевый тропизм вирусов, способность их к персистенции и латенции, формирование как острой, так и хронической форм инфекций, ассоциация с рядом тяжелых неинфекционных процессов (онкологическая и сердечно-сосудистая патология) — основные моменты, которые определяют особое место герпесвирусных инфекций в структуре вирусных процессов человека [1, 2, 7–12].

В связи с этим симптомокомплекс, получивший название мононуклеоза, или мононуклеозоподобного синдрома, является ключевым в характеристике всей группы герпетических инфекций. Описан он был достаточно давно и классически характеризовался длительной лихорадкой и лимфаденопатией. Очень часто клиническая картина синдрома дополняется гепатоспленомегалией (в том числе гепатитом),

тонзиллофарингитом (ангиной) и лимфоцитозом капиллярной крови с появлением атипичных мононуклеаров.

Практически всегда мононуклеозоподобный синдром включается в раздел дифференциальной диагностики болезней с длительной лихорадкой и/или лимфаденопатией. Патология эта в практике детского врача сравнительно нередкая. Видимо поэтому начиная уже с 1990 г. инфекционный мононуклеоз стал специально учитываться медицинской статистикой в РФ. Ежегодно регистрируется от 40 до 80 случаев заболевания на 100 000 населения [1, 7]. В 2015 г. в Республике Татарстан зарегистрировано 773 случая заболевания инфекционным мононуклеозом, 723 из которых — у детей. Общий уровень годового прироста заболеваемости составил почти 18%.

Инфекционный мононуклеоз как самостоятельная нозология — самая распространённая клиническая манифестация первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна (Эпштейна)–Барр [13]. По данным зарубежных исследователей, у детей раннего возраста примерно в 60–80% случаев первичная Эпштейна–Барр вирусная инфекция манифестирует реже и характеризуется асимптомной сероконверсией либо протекает в стертой, атипичной форме [1, 14, 15].

Говоря о специфике регистрируемого процесса, следует признать, что 90% мононуклеозоподобного синдрома ассоциировано с 5 возбудителями: Эпштейна–Барр вирусом, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 6 типа, ВИЧ и токсоплазмой. Три

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета.

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой
Шайдуллина Алсу Хамитовна — врач-ординатор той же кафедры
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гарипова Ильхамия Данифовна — врач-инфекционист, зав. отделением Республиканской клинической инфекционной больницы № 6

Айбатова Гульназ Ильдусовна — врач-инфекционист той же больницы
420110 Казань, пр. Победы, д. 83

из них прямо связаны с герпетическими вирусами. Инфекционный мононуклеоз при этих инфекциях манифестирует не только при первичном инфицировании, но и при реактивации хронической инфекции [1, 16–18]. Определенное, хотя и сравнительно небольшое место в спектре причин синдрома занимают и другие заболевания: аденовирусная инфекция; хламидиоз; микоплазмоз; лимфогранулематоз, острый лимфобластный лейкоз; бруцеллез; листериоз (ангинозно-септическая форма); туляремия (ангинозно-бубонная форма).

Как уже упоминалось, вирус Эпштейна–Барр — самая частая причина инфекционного мононуклеоза и «лидер» в этиологической структуре синдрома [1, 3, 13]. Более того, указанный вирус на сегодняшний день с полным основанием можно считать самым распространенным возбудителем вирусных и вирусассоциированных процессов — от воспалительных до опухолевых. Формируя тяжелые варианты оппортунистической инфекции (фактически маркируя иммунодефицит), Эпштейна–Барр вирусная инфекция вполне самостоятельно индуцирует иммунодепрессию у ребенка. Первоначально вирус инфицирует наивные В-лимфоциты [3, 13]. В последующем в инфекционный процесс активно вовлекаются и другие клетки: Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты сосудов [13, 19], что формирует достаточно «пеструю» клинко-патогенетическую картину болезни с участием большого числа факторов как адаптивного, так и врожденного иммунитета [20].

Мы попытались оценить особенности клинической картины мононуклеозоподобного синдрома у больных, инфицированных разными типами вирусов семейства *Herpesviridae*. Были обследованы 88 детей в возрасте от 8,5 мес до 17 лет с диагнозом инфекционного мононуклеоза, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани в 2015–2016 гг.

Диагноз устанавливался с учетом клинко-анамнестических данных. Верификация этиологии болезни проводилась с использованием полимеразной цепной реакции и определением ДНК Эпштейна–Барр вируса, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа в крови и ротоглотке и иммуноферментного анализа — выявление иммуноглобулинов (Ig) IgM

к капсидному и IgG к ранним антигенам Эпштейна — Барр вируса; IgM к цитомегаловирусу; IgG к вирусу герпеса человека 6-го типа). Статистическая обработка качественных и количественных признаков использовалась в виде абсолютных значений и их процентных долей.

Результаты и обсуждение

В возрастном аспекте самую многочисленную группу обследованных составили дети от 1 года до 3 лет — 31 (35,1%) пациент. Среди заболевших преобладали мальчики — 52 (59,2%). Большинство госпитализированных были жителями города — 83 (93,9%). Организованные дети составили 49% (43 ребенка). Сведения о контактах с инфекционными больными оказались результативными лишь у 5 (6,1%) пациентов: в 2 случаях — контакт с больными инфекционным мононуклеозом в детском дошкольном учреждении, в 3 случая — семейный контакт с больными активной герпесвирусной инфекцией.

Отягощенный преморбидный фон отмечен у 31 (34,7%) ребенка. Из них 20 (22,5%) детей имели в анамнезе аллергический процесс; 16 (18,4%) — частые заболевания дыхательных путей. Хроническая патология ЛОР-органов выявлена у 27 (30,6%) пациентов; иммунная тромбоцитопения — у 2 (2,3%).

При поступлении в стационар в диагнозе направительного учреждения чаще фигурировала ангина (49%), реже — инфекционный мононуклеоз (41%). Большинство (69%) пациентов госпитализировались в первую неделю заболевания.

Как известно, инфекционный мононуклеоз манифестирует симптомами интоксикации, тонзиллита, лимфаденопатии [3, 13, 19]. В нашем исследовании у 86 (98%) детей заболевание началось с общетоксических проявлений; у 68 (77,6%) — в дебюте процесса развился тонзиллит. Увеличение лимфоузлов отмечено у 61 (69,4%) ребенка; затруднение носового дыхания наблюдалось с начала заболевания у 74 (83,7%).

Для определения этиологии заболевания больные обследовались на маркеры активности герпесвирусной инфекции. Как видно из табл. 1, в спектре причин доминировала Эпштейна–Барр вирусная инфекция. У 38 (43,2%) пациентов отмечалась активность двух или даже трех герпесвирусов.

Таблица 1. Этиология мононуклеоза у наблюдавшихся больных (n=88)

Этиология	Количество больных	
	абс.	%
ЭБВ	68	77,6
ВГЧ6	34	38,6
ЦМВ	29	33,0
Микстгерпесвирусные	38	43,2
Неверифицированы	5	5,7

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЭБВ — Эпштейна–Барр вирус; ВГЧ6 — вирус герпеса человека 6-го типа; ЦМВ — цитомегаловирус.

Таблица 2. Клиническая картина в разгар заболевания у обследованных ($n=88$), %

Этиология	Синдром интоксикации				Затруднение носового дыхания	Гнойный тонзиллит	Увеличение лимфо- узлов	Увели- чение печени	Увели- чение селезенки
	повышение температуры	слабость	снижение аппетита	головная боль					
ЭБВ	84,0	88,0	72,0	68,0	92,0	80,0	92,0	76,0	72,0
ВГЧ6	100	91,7	83,3	50,0	41,7	91,7	100	91,7	83,3
ЦМВ	87,5	75,0	62,5	62,5	50,0	37,5	62,5	75,0	87,5
Микст	100	94,7	78,9	92,1	94,7	94,7	94,7	94,7	97,4
Неверифицированы	80,0	80,0	0	20,0	40,0	40,0	60,0	60,0	60,0

В разгар заболевания клинические признаки различались в зависимости от этиологии процесса (табл. 2). Согласно нашим исследованиям, синдром интоксикации был характерен для смешанных герпетических процессов. Гнойный тонзиллит чаще встречался при инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6-го типа. Такой симптом, как «затрудненное носовое дыхание», доминировал при Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Сравнительно реже увеличение шейной группы лимфоузлов отмечалось при цитомегаловирусной инфекции и неverifiedированном мононуклеозе. Постоянный гепатолиенальный синдром чаще встречался при инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6-го типа, и микст-герпесвирусных инфекциях.

Синдром экзантемы был зарегистрирован у 20 (22,4%) пациентов, причем у 65% еще до поступления в стационар. Гематологические изменения в виде лейкоцитоза более $15 \cdot 10^9/\text{л}$ были обнаружены у 47 (58%) детей. Лимфоцитоз, традиционно типичный и характерный для мононуклеоза, наблюдали у 13 (15%) больных, а моноцитоз — у 38 (43%). Атипичные мононуклеары в количестве менее 10% клеток выявили у 32 (37%) больных; в диапазоне от 10 до 30% — у 38 (43%). В то же время у 18 (20%) пациентов они не обнаруживались вовсе. У 11 (13%) обследованных наблюдалось снижение содержания гемоглобина и тромбоцитопения, что формально можно было бы рассматривать как осложнение основного заболевания. Однако у всех этих больных количество эритроцитов периферической крови не отличалось от нормальных показателей. У 32 (36%) детей был

повышен уровень С-реактивного белка, у 43 (49,0%) и 50 (57,1%) пациентов — уровень аланин- и аспаратаминотрансферазы.

У 33 (38%) больных в посевах из зева был выделен β -гемолитический стрептококк группы А. К моменту выписки нормализация клинических и лабораторных показателей отмечалась лишь у 16 (18%) детей.

Таким образом, современный мононуклеозоподобный синдром, по-прежнему, чаще регистрируется при Эпштейна–Барр вирусной инфекции как вариант первичной, острой инфекции или при реактивации существовавшего хронического процесса. Доля других возбудителей существенно меньше, однако, как показали наши наблюдения, сравнительно редко описываемая в отечественной практике инфекция вируса герпеса человека 6-го типа занимает все более значимое место в этиологической структуре синдрома. К числу современных особенностей мононуклеозоподобного синдрома следует отнести и «необязательность» гематологических изменений — появление атипичных мононуклеаров мы наблюдали только в 80% случаев. Все это заставляет нас в большей мере ориентироваться на клинические данные, не дожидаясь результатов параклинических исследований. Показательно, что тонзиллофарингит, который традиционно принято рассматривать как вариант бактериального (вирусно-бактериального) процесса, чаще всего имеет чисто вирусную природу и в терапии антибиотиками не нуждается. Справедливости ради также следует заметить, что осложненные варианты болезни (например, аутоиммунные тромбоцитопении) стали регистрироваться чаще.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Искра И.П. и др. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. Лечение и профилактика. Научно-практический медицинский журнал 2015; 4: 16: 29–35. (Martynova G.P., Bogvilene J.A., Iskra I.P. et al. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis in children. Treatment and prevention. Nauchno-prakticheskij meditsinskij zhurnal 2015; 4: 16: 29–35. (in Russ))
2. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 5: 174–178. (Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Jafarova A.N. Disseminated herpes infections in children at the present stage. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 5–60: 174–178. (in Russ))

3. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна–Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4-го типа). Методические рекомендации. Украинский медицинский журнал 2011; 2-III: 30–36. (Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by Epstein-Barrvirus (the human herpes virus 4 type). Methodical recommendations. Ukrainskij medicinskij zhurnal 2011; 2-III: 30–36. (Ukr))
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Методические рекомендации. Украинский медицинский журнал 2011; 5-VII: 33–40. (Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by the human herpesvirus type 6. Methodical recommendations. Ukrainskij medicinskij zhurnal 2011; 5-VII: 33–40. (Ukr))
5. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Украинский медицинский журнал 2012; 5-IX/X: 94–106. (Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. recommendations for the treatment of herpesvirus infections of the human. Ukrainskij medicinskij zhurnal 2012; 5-IX/X: 94–106. (Ukr))
6. Кудин А.П., Науменко А.И., Зайковская Н.Ф. Герпетическая инфекция у детей, госпитализированных в инфекционный стационар. Медицинская панорама 2009; 11: 31–33. (Kudin A.P., Naumenko A.I., Zaikovskaya N.F. Herpes infection, which have children hospitalized in the infectious hospital. Medicinskaja panorama 2009; 11: 31–33. (in Russ))
7. Иванова В.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Современные представления об инфекционном мононуклеозе. «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. Материалы конф. СПб., 2011; 39–47. (Ivanova V.V., Babachenko I.V., Levina A.S. The modern ideas of an infectious mononucleosis. «Aged» and «new» infections at children in the modern conditions. Mat. of conf. SPb., 2011; 39–47. (in Russ))
8. Крамарь Л.В., Карпукхина О.А., Крамарь О.Г. Герпетическая инфекция человека 6-го типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики. Научно-практический медицинский журнал Лечение и профилактика 2014; 4: 12: 53–63. (Kramar L.V., Karpukhina O.A., Kramar O.G. Human herpetical 6 type infection: epidemiology, clinical manifestations, modern diagnostic criteria. Nauchno-prakticheskij medicinskij zhurnal Lechenie i profilaktika 2014; 4: 12: 53–63. (in Russ))
9. Arduino P.G., Porter S.R. Herpes virus 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. Oral Pathol Med 2008; 37: 2: 107–121.
10. Smith C., Khanna R. Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation. Am J Transplant 2013; Suppl 3: 9–23.
11. Kennedy P.G.E. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. J Neurosurg Psychiatr 2004; 75: 10–15.
12. Enright A.M., Prober C.G. Neonatal herpes infection: Diagnosis, treatment and prevention. Semin Neonatol 2002; 7: 283–291.
13. Bilal J.A. Prevalens and Clinical Characteristics of Primary Epstein–Barr Virus Infection Among Children Presented with Cervical Lymphadenopathy. J Clin Diagn Res 2015; 9: 7: SC 08–10.
14. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей — актуальная проблема современной клинической практики. Детские инфекции 2010; 2: 3–7. (Bokovoy A.G. Herpesvirus infection in children — an actual problem of modern clinical practice. Detskiye infektsii 2010; 2: 3–7. (in Russ))
15. Xiong G., Zhang B., Huang M.Y. et al. Epstein–Barr Virus (EBV) Infection in Chinese Children: A Retrospective Study of Age-Specific Prevalence. PLoS ONE 2014; 9: 6: 99857.
16. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). Журнал инфектологии 2013; 5: 2: 5–13. (Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus infection and infectious mononucleosis (literature review). Zhurn Infektologii 2013; 5: 2: 5–13. (in Russ))
17. Баранова И.П., Курмаева Д. Ю., Лесина О.Н. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания. Детские инфекции 2010; 4: 25–28. (Baranova I.P., Kurmayeva D.Yu., Lesina O.N. Clinical features of infectious mononucleosis as a function of age and disease aetiology. Detskiye infektsii 2010; 4: 25–28. (in Russ))
18. Лемешевская М.В., Бурданова Т.М., Орлова Л.С. и др. Инфекционный мононуклеоз: клинико-лабораторные аспекты. Журн инфекц патологии 2013; 20: 1–4: 149. (Lemeshevskaya M.V., Burdanova T.M., Orlova L.S. et al. Infectious mononucleosis: clinical and laboratory aspects. Zhurn infekts patologii 2013; 20: 1–4: 149. (in Russ))
19. Левина А.С., Бабаченко И.В., Иванова В.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей. Учебное пособие. СПб 2015; 49–45. (Levina A.S., Babachenko I.V., Ivanova V.V. et al. Herpesvirus infection in children. Tutorial. SPb., 2015; 49–45. (in Russ))
20. Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.М. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр у детей: клинико-иммунологические параллели. Сибирское медицинское обозрение 2010; 3: 13–17. (Dryganova M.B., Martynova G.P., Kurtasova L.M. Infectious mononucleosis caused by Epshtein–Barr virus in children: clinical and immunological parallels. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye 2010; 3: 13–17. (in Russ))

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22