

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДЕТЕЙ

И. А. ЗАЙЦЕВА, С. А. ХМИЛЕВСКАЯ, И. А. БЕРЕЖНОВА

САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Герпесвирусы инфицируют человека в ранние сроки жизни с переходом в латентное состояние или персистентную инфекцию с минимальным повреждающим эффектом. Они способны реактивироваться на протяжении жизни хозяина и реплицироваться с образованием инфекционного потомства в условиях полноценно функционирующей иммунной системы. Все герпесвирусы ассоциированы с малигнизацией [1–5].

В последние годы большой интерес исследователей привлекает инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 4 типа, носящего название вируса Эпштейна-Барр (EBV), который характеризуется убиквитарным распространением. После первичного инфицирования, протекающего в бессимптомной, субклинической или манифестной (инфекционный мононуклеоз) формах, вирус, как правило, пожизненно персистирует в эпителиальных клетках дыхательных путей, пищеварительного тракта и В-лимфоцитах. В некоторых случаях может наблюдаться эндогенная реактивация EBV с последующим развитием EBV-ассоциированных заболеваний [3, 6, 7]. В настоящее время с EBV-ассоциированной патологией связывают хронический мононуклеоз, синдром хронической усталости, тяжелый хронический активный EBV-инфекционный синдром и др. [8–10]. Считается, что во всех случаях EBV-инфекция так или иначе связана с иммунодефицитом, в том числе обусловленным ВИЧ. Острая инфекция стадии первичных проявлений (2А по классификации В. И. Покровского) довольно часто напоминает клинику инфекционного мононуклеоза [3].

EBV имеет сферическую форму и диаметр 180 нм. В вирусе заключен центральный нуклеотид, окруженный свободной оболочкой, синтезированной из материала хозяина. Во многих вирусных частицах нуклеотид отсутствует. Вирус размножается только в культуре лимфобластов опухоли Беркитта, крови больных инфекционным мононуклеозом, лейкоэмических клетках и в культуре клеток мозга здорового человека. В составе вирионов EBV определяют около 40 полипептидов. Кроме структурных белков в зараженной вирусом клетке синтезируется до 20 неструктурных вирусиндуцированных белков. Отдельные стадии и типы EBV-инфекции характеризуются экспрессией определенных вирусспецифических белков, которые индуцируют продукцию специфических к ним антител [6, 11]. К специфическим антигенам EBV относят: вирусный капсидный антиген (EB-ЕСА), ядерный антиген (EB-НА), ранний антиген (EB-ЕА) и мембранный антиген (EB-МА). Время появления и биологическая значимость выявления этих антигенов неодинакова. Обнаружение раннего поверхностного и ядерного антигенов свидетельствует об острой инфекции EBV, а выявление позднего мембранного и капсидного антигенов — о давнем инфицировании и латентной инфекции [11, 12].

В развивающихся странах и социально неблагополучных семьях большинство детей инфицируются EBV до 3 лет, к совершеннолетию инфицированным оказы-

вается все население. В развитых странах и материально обеспеченных семьях первая встреча с EBV может произойти в школьном и даже юношеском возрасте. У детей первых трех лет жизни инфицирование EBV не сопровождается клиническими проявлениями и происходит бессимптомно либо проявляется как респираторная вирусная инфекция. Если же первая встреча с EBV приходится на более старший возраст, то в 45% случаев возникают клинические проявления типичного инфекционного мононуклеоза. Та же закономерность касается подростков и юношей.

Источником инфекции являются больные бессимптомными и манифестными формами болезни, а также вирусвыделители. Установлено, что 70–90% лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз, периодически выделяют EBV в орофарингеальном секрете до 16 месяцев [11].

Основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный, фактор передачи — контаминированная вирусом слюна. Возможен гемотрансфузионный, половой и вертикальный пути передачи [11]. В классификации пострасплатационных LPD выделяют пострасплатационный инфекционный мононуклеоз [7]. Предполагается также трансмиссивный путь передачи на основе территориального совпадения «лимфоидного пояса» (районы распространения лимфомы Беркитта) с зоной распространения москитов рода *Anopheles* и *Monsohia*.

В отечественной литературе наибольшее внимание уделяется преимущественно острому инфекционному мононуклеозу. Большинство исследователей отмечают вариативность и многообразие его клинических проявлений.

Естественная восприимчивость человека к EBV высокая. Согласно исследованиям, проведенным в г. Саратове, среднегодовая заболеваемость составляет 4,7 на 100 тысяч населения. Инфекционный мононуклеоз чаще встречается в виде спорадических случаев, однако возможны эпидемические вспышки заболевания.

По данным Букиной А. А. заболеваемость инфекционным мононуклеозом имеет 2-х пиковое распределение — до 5-и и 11–14 лет. При анализе 276 случаев инфекционного мононуклеоза по данным 5-й детской инфекционной больницы города Саратова за 1997–2002 гг. наибольшее количество заболевших составляют дети от 1 года до 7 лет (62%). Причем группы детей от 1 года до 3-х лет и от 3-х до 7 лет равнозначны. В 61,9% случаев инфекционный мононуклеоз протекает в сочетании с другими инфекциями, при этом острые гриппозная и герпетическая инфекции способствуют более легкому течению инфекционного мононуклеоза. Обострение хронической герпетической инфекции 1 типа, ЦМВ, псевдотуберкулез и токсоплазмоз утяжеляют течение мононуклеоза [13].

В основе патогенетических изменений при данном заболевании лежит лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение иммуноком-

петентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов. EBV инфицирует В-лимфоциты, способен размножаться в эпителии ротоглотки, протоках слюнных желез и в эпителии шейки матки [3, 11]. У больных инфекционным мононуклеозом регистрируется увеличение среднего диаметра и сухой массы лимфоцитов и моноцитов, обусловленное повышением процентного содержания крупных, «тяжелых» форм. Эти изменения сохраняются как в фазу реконвалесценции, так и в отдаленном периоде после перенесения болезни [14].

Последние данные позволяют рассматривать инфекционный мононуклеоз как заболевание иммунной системы. Для клинической иммунологии ИМ типична аутосенсбилизация лимфоцитов к экстрактам ткани вилочковой железы, селезенки и препаратам нативной и денатурированной ДНК, а также появление преципирующих антител к аутолизатам эритроцитов. По данным некоторых исследований, существует непосредственная связь между перенесенным в молодом возрасте инфекционным мононуклеозом и аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз.

Нами было проведено определение титров аутоантител к тканям сердца, печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, кишечника, тимуса, легких, мозга у 30 больных инфекционным мононуклеозом детей. В разгар заболевания отмечалось повышение их титров в 4–8 раз к тканям сердца у 70% детей, печени — у 98%, селезенки — у 100%, поджелудочной железы — у 56%, тимуса — у 26%, почек — у 76%, кишечника — у 100%, легких — у 35%, мозга — у 70%, что свидетельствует о выраженности аутоиммунных процессов при данном заболевании. Наиболее высокие титры определялись к тканям печени (1/32–1/64), селезенки (1/32–1/64) и кишечника (1/32–1/128).

При тяжелых формах патологический процесс может развиваться не только в лимфоретикулярных тканях, но, возможно, и в ЦНС, мышце сердца, поджелудочной железе и др. Чаще эти изменения возникают в связи с лимфоидной инфильтрацией этих органов.

Трудности диагностики инфекционного мононуклеоза связаны с многообразием клинических проявлений данного заболевания. Симптоматика болезни может напоминать гепатит, псевдотуберкулез, дифтерию, СМV-инфекцию, лейкоз и др.

Инкубационный период при инфекционном мононуклеозе составляет — 30–50 дней от момента контакта, при попадании вируса прямо в кровь — 2–3 недели. У детей он может укорачиваться до 10–14 дней [7].

В 1992 году М. О. Гаспарян и С. А. Долгирева предложили клиническую классификацию инфекционного мононуклеоза у детей. По типу клинических проявлений авторы различают типичный и атипичный инфекционный мононуклеоз. Последний в свою очередь подразделяют на бессимптомный, стертый и висцеральный. По степени тяжести выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. По завершении заболевания можно оценить характер его течения (острое, затяжное, хроническое), а по наличию или отсутствию

осложнений его оценивают либо как неосложненный, либо как осложненный [12].

Основной симптомокомплекс заболевания включает следующие ведущие и наиболее часто встречающиеся симптомы: лихорадка, увеличение размеров всех периферических лимфоузлов, особенно шейной группы, поражение ротоглотки и носоглотки, увеличение размеров печени и селезенки, количественные и качественные изменения мононуклеаров в периферической крови [11].

Заболевание в большинстве случаев начинается остро (80% больных), с подъема температуры до высоких цифр. Однако весь клинический симптомокомплекс, свойственный инфекционному мононуклеозу, обычно развивается не сразу [15].

Лихорадка длится 1–2 недели и доминирует в 90% случаев во второй половине дня и вечером, достигая 38–39 °С.

Поражение ротоглотки является наиболее постоянным симптомом и имеет место у 80–98% больных [11, 15]. Тонзиллит может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим. В отличие от других видов ангина, ангина при инфекционном мононуклеозе начинается с резкого отека слизистой оболочки глотки и элементов лимфоидного кольца, что приводит к затруднению носового дыхания и проявляется храпом во сне, при этом отделяемого из носа в начале заболевания нет. Некротические изменения максимальны у больных с выраженным агранулоцитозом [15]. Тяжесть течения инфекционного мононуклеоза тесно связана с выраженностью изменений в ротоглотке. Для инфекционного мононуклеоза характерны явления дисбактериоза ротоглотки, выражающиеся в подавлении аутохтонной микрофлоры, активизации грибковой флоры и патологической колонизацией золотистым стафилококком, гемолитическим и эпидермальным стрептококками [16]. О том, что тонзиллит при инфекционном мононуклеозе — это результат вирусно-микробного процесса при ведущей роли вируса, свидетельствуют специфические цитологические изменения в миндалинах. В мазках отпечатках с поверхности миндалин преобладают лимфоидные клетки, в том числе атипичные мононуклеары. В тоже время при банальной ангине в мазках выявляется большое количество нейтрофилов [15].

Лимфаденопатия встречается у 80–100% больных, сопровождается увеличением передне- и заднешейных лимфузлов [7]. Наряду с этим может иметь место генерализованная лимфаденопатия (по нашим данным в 34,6% случаев). Гиперплазия периферических лимфузлов чаще заканчивается их самопроизвольным лизисом к 10–14-му дню заболевания, однако небольшая припухлость лимфатических узлов и их болезненность у части детей могут сохраняться на протяжении нескольких недель и даже месяцев [17]. При УЗИ шейных лимфоузлов у большинства больных выявляется воспалительная их трансформация в виде гетерогенных изменений лимфоидной ткани [18].

Частым симптомом инфекционного мононуклеоза у детей является увеличение печени и селезенки. Гепатомегалия, по разным источникам, встречается в 10–

67% случаев и почти всегда сопровождается ферментемией, повышением неспецифических трансаминаз. Желтуха развивается редко (2—5-10%). Описаны летальные случаи инфекционного мононуклеоза, в результате молниеносного течения болезни, развития печеночной недостаточности и ДВС-синдрома. Подобный исход возможен и при развитии синдрома Рея. При УЗИ печени отмечено ее увеличение преимущественно за счет правой и левой долей одновременно, реже только за счет правой. Топография печени, как правило, не изменена [18].

У 42—81% больных острым инфекционным мононуклеозом возможно развитие спленомегалии, которая достигает максимальных размеров ко 2—3 неделе от начала заболевания и чаще отмечается у детей старше 4 лет [7].

Иногда при инфекционном мононуклеозе у детей клинически манифестируют поражения других органов [17].

В разгар заболевания нередко наблюдаются различные высыпания на коже. Сыпь может быть различного характера (точечной, пятнисто-папулезной, уртикарной, геморрагической). На слизистой оболочке полости рта появляются энантема и петехии [11]. В 42—60—80% случаев экзантема на 5—10 дни болезни связана с применением ампициллина, амоксициллина и других пенициллинов [7].

Для инфекционного мононуклеоза характерен умеренный лейкоцитоз (до $15-30 \cdot 10^9/\text{л}$), иногда более значительный. Характерны увеличение количества одноклеточных элементов крови и умеренно повышенная СОЭ (до 20—30 мм/час). Самым характерным признаком инфекционного мононуклеоза со стороны крови является наличие атипичных мононуклеаров, количество которых колеблется в широких пределах — от 5—10 до 50% и выше. Выявляется отчетливая связь количества атипичных мононуклеаров с тяжестью болезни [11]. В настоящее время ряд авторов различают два вида атипичных мононуклеаров: моноцитоподобные и лимфоцитоподобные [17]. По данным других исследователей ранние атипичные мононуклеары при инфекционном мононуклеозе — это В-лимфоциты, иммортилизованные EBV, большая часть атипичных мононуклеаров в последующие стадии клинических проявлений — это Т-клетки. Из них 25% от общего числа лимфоцитов составляют CD8 клетки, 7% — CD4-клетки и 4% — CD16-клетки (NK-клетки) [7]. Атипичные мононуклеары отличаются от бластных клеток четкими морфологическими и цитохимическими критериями [19].

Осложнения инфекционного мононуклеоза встречаются в 1—5% случаев и могут быть специфическими и неспецифическими. К специфическим осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта относят острые гепатиты, массивный некроз печени, панкреатиты, разрыв селезенки, мальабсорбцию тонкого кишечника, проктиты. Редко развиваются осложнения со стороны сердца — миокардиты и перикардиты. Иммунологические осложнения связаны с поликлональным увеличением и дифференцировкой В-клеток, повышением числа и активности CD8-клеток и подавлением ими иммунного ответа, выработкой аутоантител. Раз-

вивается гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения вплоть до агранулоцитоза. Описаны случаи агаммаглобулинемии при EBV-инфекции. Неспецифическими осложнениями являются периорбитальный целлюлит, перитонзиллит, бактериальные воспаления лимфатических узлов, абсцессы глубокого пространства шеи, мастоидиты, сиадениты, анаэробный бактериальный сепсис, синуситы [7].

EBV в 1—7% случаев вызывает разнообразные острые нейроинфекционные поражения периферической и центральной нервной системы, которые могут предшествовать, сопутствовать или следовать за развитием клинических симптомов инфекционного мононуклеоза. Они могут проявляться как вирусный менингит, энцефалит, острый психоз, острый мозжечковый синдром, парезы черепных нервов, радикулоневриты, полирадикулоневриты. Чаще такие осложнения развиваются или у молодых лиц, или у детей старших групп и подростков [7, 20, 21].

Эффективная иммунная реакция на внедрение EBV включает гуморальные и клеточные компоненты. У большинства пациентов во время первичной инфекции образуются нейтрализующие антитела, инактивирующие вирус, находящийся вне клетки. Клеточный иммунитет контролирует, главным образом, пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию поликлональных АТ, запускаемые вирусом. Он создается, прежде всего, Т-лимфоцитами с цитотоксическими функциями (CD8+ и CD16+), которые осуществляют элиминацию зараженных клеток с участием апоптоза. По мере прогрессирования заболевания появляются Т-лимфоциты памяти, способные ограничить пролиферацию аутологичных инфицированных В-лимфоцитов. Эти Т-лимфоциты памяти сохраняются пожизненно.

К гуморальным факторам защиты при инфекционном мононуклеозе относятся интерфероны. По данным ряда исследователей у больных тяжелыми формами инфекционного мононуклеоза отмечается резкое снижение концентрации альфа-интерферона. Гамма-интерферон повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и способствует элиминации зараженных клеток с участием апоптоза. Поэтому высокие концентрации гамма-интерферона к концу острого периода являются прогностически благоприятными [15].

В типичных случаях диагноз инфекционного мононуклеоза не вызывает затруднений. Тем не менее, полиморфизм клинических проявлений диктуют необходимость лабораторного подтверждения диагноза.

Культуральный метод, основанный на выделении вируса, не нашел широкого практического применения в связи с высокой трудоемкостью, длительностью срока исполнения, невысокой чувствительностью.

Для серологической диагностики используют методы выявления специфических антител в сыворотке крови (реакцию связывания комплемента, реакцию нейтрализации, микроиммунофлюоресценции, иммунодиффузии). Более чувствительным является метод прямой иммунофлюоресценции, предусматривающий прямое выявление антигенов возбудителя. Возможна индикация VCA, EA, EBNA антигенов. Метод непрямой

иммунофлюоресценции, а также иммунопероксидазный метод получили менее широкое распространение. Высока чувствительность и специфичность иммуноферментных методов диагностики, позволяющих выявлять антитела с дифференцировкой IgA, IgM, IgG. Позитивный анти-VCA и негативный анти-EBNA титры являются диагностическим ответом на раннюю первичную EBV-инфекцию. VCA-IgM и IgA-специфические антитела появляются в острый период.

В настоящее время одним из самых перспективных методов диагностики инфекционного мононуклеоза является ПЦР, которая свидетельствует о репликации вируса и позволяет осуществлять мониторинг проводимой терапии [7].

Специфического лечения при инфекционном мононуклеозе нет. Ацикловир, видарабин, фоскавир, ганцикловир, азидотимидин и др. самостоятельного значения в терапии инфекционного мононуклеоза не получили [7, 11].

В последние годы широкое применение получили препараты рекомбинантных интерферонов и индукторы эндогенных интерферонов. По нашим данным, использование в терапии детей, страдающих инфекционным мононуклеозом, препаратов неовир и циклоферон способствовало более быстрой, по сравнению с контрольной группой, динамике основных клинических проявлений заболевания, а также снижению уже к периоду ранней реконвалесценции повышенных ранее титров аутоантител к тканям печени, селезенки, сердца, почек и легких до 1 : 4, 1 : 8.

Перспективным является использование препаратов на основе специфических анти-EBV глобулинов (CR2), ИЛ-2 или препаратов моноклональных антител к специфическим EBV-гликопротеинам [7].

Антибиотики назначают детям раннего возраста, при тяжелых формах заболевания, детям с нарушением иммунной системы, при выраженных некротических изменениях в зеве и резком палочкоядерном сдвиге в анализе крови. Левомецетин и сульфаниламидные препараты, угнетающие кроветворение, противопоказаны при инфекционном мононуклеозе [15]. Ампициллин противопоказан в связи с частым формированием аллергических реакций. Имеются данные о высокой эффективности метронидазола, снимающего интоксикацию и симптомы заболевания в течение одних суток [12].

Гормональная кортикостероидная терапия назначается при очень тяжелом течении мононуклеоза с резким увеличением лимфоидной ткани носа и глотки, затрудненным храпящим дыханием, резким увеличением периферических лимфоузлов и селезенки.

Прогноз при инфекционном мононуклеозе в большинстве случаев благоприятный. Заболевание у 80% детей заканчивается выздоровлением за 2—3 недели [3, 17].

Литература:

1. Метод диагностики инфекции вирусом Эпштейна-Барр / Е. Б. Жибурт и др. // Вопросы вирусологии. — 1996. — № 4. — С. 185—187.
2. Львов Н. Д. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов — новые патогены семейства Herpesviridae / Н. Д. Львов, А. В. Мельниченко // Вопросы вирусологии. — 1999. — № 3. — С. 105—111.
3. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция. — Москва: Медицинская книга, 2001. — 82 с.
4. Grasi G. Recombinant antigens in the serodiagnosis of EBV-infections / G. Grasi, M. Balistreri, G. C. Schito // Biotest Bull. — 1993. — Vol. 5, № 1. — P. 47—50.
5. Morphology, immunophenotype and distribution of latently and or productively Epstein-Barr virus / I. Anagnostopoulos et al. // Blood. — 1995. — Vol. 85, № 3. — P. 744—750.
6. Серологические и эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в республике Беларусь / Л. П. Титов, Е. О. Самойлович, Б. Кочановский, Х. И. Вольф // Вопросы вирусологии. — 1999. — № 1. — С. 21—24.
7. Катягина М. Г. Инфекционный мононуклеоз у детей / М. Г. Катягина, А. С. Сельков, А. С. Мартынкин. — С.-Пб., 1999. — С. 44.
8. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера: Пер. с нем. — М., 1990. — Т. 1. — С. 450—460.
9. Pathobiology of Epstein-Barr virus and related diseases / I. Mayer, F. Schwarzmann, U. Reischl, H. Wolf // Ibid. — P. 3—12.
10. Schuster V. Epstein-Barr virus-related diseases in childhood / V. Schuster, S. Seidenspinner, H. W. Kreth // Ibid. — P. 13—20.
11. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: «Гэотар Медицина», 1998. — С. 252—274.
12. Гаспарян М. О. Детские инфекционные болезни / М. О. Гаспарян и др. Под ред. В. В. Фомина — Екатеринбург, 1992. — С. 553—600.
13. Букина А. А. Клинико-этиологические аспекты и новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей. — С.-Пб., 2000. — С. 22.
14. Помогаева А. П. Сухая масса мононуклеаров периферической крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом / А. П. Помогаева, О. И. Уразова, И. О. Колледникова // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2000. — № 10. — С. 100—101.
15. Родионова О. В. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей / О. В. Родионова, О. А. Аксенов, А. А. Букина — С.-Пб., 2000. — 22 с.
16. Белова Е. Г. Клинико-лабораторная характеристика, состояние ротоглотки и факторов местного иммунитета у больных Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом. — М., 2000. — 24 с.
17. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков / В. Е. Поляков и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 6. — С. 50—55.
18. Галкина Л. А. Результаты ультразвукового исследования у больных инфекционным мононуклеозом / Л. А. Галкина, М. В. Филатова, Е. М. Крылова // Актуальные вопросы вирусно-бактериальных инфекций у детей. — М., 2000. — С. 6—8.
19. Зверкова А. С. Дифференциальная диагностика инфекционного мононуклеоза и острого лейкоза / А. С. Зверкова, Л. А. Тришкова, Е. И. Факторова // Врачебное дело. — 1988. — С. 31—33.
20. Гончаров А. Ф. Клиника инфекционного мононуклеоза / А. Ф. Гончаров, Т. Л. Гербер, Т. А. Карчевская // Военно-медицинский журнал. — 1983. — № 4. — С. 68.
21. Шейнкман Е. В. Об атипичном течении инфекционного мононуклеоза / Е. В. Шейнкман, Кирсанов Ю. В. // Клиническая медицина. — 1989. — Т. 67. № 8. — С. 102—103.