

DOI: 10.34921/amj.2022.4.014

Kasımova Ye.B.¹, Başkina O.A.¹, Bəylərov P.O.²**HERPESVİRUS ETİOLOGİYALI İNFEKSİON MONONUKLEOZUN DİFERENSİAL DİAQNOSTİKASININ TƏKMİLLƏŞDİRİLMƏSİNƏ DAİR**¹Rusiya Səhiyyə Nazirliyinin Astraxan Dövlət Tibb Universiteti, Astraxan, RF²Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə IV və V tip herpesvirusların təsirindən törənən infeksiyon mononukleoz zamanı xəstələrdə aparılan klinik-laborator analizlərin nəticələrinin müqayisəli təhlili şərh edilmişdir. Tədqiqata yaşı 1-dən 15-ə qədər olan uşaqlar cəlb edilmişdir. Xəstələrin diaqnozunun qoyulması üçün qan serumunda, ağız suyunda və sidikdə törədicilərin DNT-sinin identifikasiyası məqsədilə zəncirşəkilli polimeraza reaksiyası tətbiq edilmişdir. İmmun-ferment analizi üsulu ilə IV və V tip herpesvirus antigenləri əleyhinə İgM və İgG sinfindən olan spesifik anticisimciklər təyin edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, IV tip herpesviruslarla infeksiyalaşmış xəstələrdə və Epşteyn-Barr virusu ilə eyni vaxtda sitomeqalovirusla infeksiyalaşan pasiyentlərdə limfoproliferativ sindrom, qızdırma, əsnəyin ekssudatlaşması ilə keçən angina daha aydın təzahür edir, və heterofil anticisimlərə görə aparılan test daha çox hallarda müsbət (müvafiq olaraq 57,9 % və 50 %) nəticə verir. Sitomeqalovirus etiologiyalı infeksiyon mononukleozun klinik təzahürləri daha mülayim qızdırma reaksiyası ilə, limfoproliferativ sindromla, kataral, tontillitlə təzahür edir və bu zaman heterofil anticisimciklər testinin müsbət olması müşahidə edilmir.

Açar sözlər: herpes virusları, infeksiyon mononukleoz, Epşteyn-Barr virusu, sitomeqalovirus,

Ключевые слова: герпесвирусы, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус

Key words: herpesviruses, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus

Касымова Е.Б.¹, Башкина О.А.¹, Бегляров Р.О.²**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**¹Астраханский Государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных данных больных инфекционным мононуклеозом, вызванного вирусами семейства герпеса IV и V типов. Обследуемый контингент составили дети в возрасте от 1 до 15 лет. Для постановки диагноза использовали метод полимеразной цепной реакции, для идентификации ДНК возбудителя в сыворотке крови, слюне и моче. Методом иммуноферментного анализа определялись отдельно специфические антитела классов IgM и IgG к антигенам герпеса IV и V типов.

Показано, что для больных инфекционным мононуклеозом, вызываемым герпесвирусом IV типа и со смешанным инфицированием вирусами Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом характерны более выраженные лимфопролиферативный синдром, высокая лихорадка, ангина с наложениями и положительная проба на гетерофильные антитела (в 57,9% случаев и 50% соответственно). Клиническая картина инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии характеризовалась умеренно выраженными лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, наличием катарального тонзиллита и отсутствием положительной реакции на гетерофильные антитела.

Инфекционный мононуклеоз заслуживает особого внимания среди всех герпесвирусных инфекций, учитывая широкое распространение этого заболевания в детском возрасте и возможность длительной персистенции вируса после клинического выздоровления, что может приводить к формированию вторичного иммунодефицитного состояния [1-3].

В России такие клинические формы герпесвирусных инфекций, как инфекционный мононуклеоз входит в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость, наряду с ОРВИ, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С [4]. По данным Управления Роспотребнадзора по Астраханской области, отмечается увеличение заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 4,7 раз: от 4,63 случаев на 100 тыс. населения в 2000 г. до 21,86 в 2016 г., что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания [годовая Форма №2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», 2000-2016 гг.].

Большинство клиницистов связывают инфекционный мононуклеоз с вирусом Эпштейна-Барр (вирус герпеса 4 типа – EBV). Однако его также могут вызывать другие вирусы семейства *Herpesviridae*: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1, HSV-2), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6) и 8-го типа (HHV-8) [5-6]. Многообразие этиологических агентов, задействованных в развитии этой нозологии, создает трудности для дифференциальной диагностики на ранних этапах заболевания и определения дальнейшей терапевтической тактики [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения инфекционного мононуклеоза у детей, вызываемого различными вирусами семейства герпеса.

Материалы и методы исследования. Участниками исследования были 120 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, поступившие в инфекционно-боксованное отделение ГБУЗ АО ОИКБ им. А.М.Ничоги г. Астрахани с диагнозом инфекционный мононуклеоз в весенне-осенний период 2016-2018 гг. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

Критерии включения: госпитализированные боль-

ные в возрасте от 1 года до 15 лет с установленным диагнозом инфекционный мононуклеоз герпесвирусной этиологии, наличие информированного согласия родителей на участие их ребенка в исследовании.

Критерии исключения: инфекционный мононуклеоз неуточненной этиологии, бактериальные инфекции, наличие тяжелых соматических заболеваний, отказ родителей принимать участие в исследовании.

Для верификации возбудителя методом иммуноферментного анализа определяли раздельно специфические антитела классов IgM и IgG к капсидному (VCA) антигену Эпштейна-Барр вирусу, цитомегаловирусу (IgM и IgG) (наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» Новосибирск, Россия). Методом полимеразной цепной реакции определяли ДНК исследуемых вирусов в сыворотке крови, слюне и моче с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «Ампли-Сенс® цитомегаловирус-500/ВКО-800» и «Ампли-Сенс® EBV-Eph». Интерпретация серологических и вирусологических данных проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Проведение реакции Пауля-Буннеля для выявления гетерофильных антител в сыворотке.

Статистическая обработка программами Statistica 12.6 и Microsoft Excel. Результаты представлены в виде среднего (*M*) и ошибки среднего (*m*). Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли *t*-критерий Стьюдента, оказываемый эффект считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что среди госпитализированных 74 (61,7%) мальчика и девочек – 46 (38,3%). Наиболее часто инфекционным мононуклеозом болели дети в возрасте от 1 до 3 лет – 59 (49,2%) человек, 4-6 лет – 43 (35,8%) человека, 7-15 лет – 18 (15%) человек.

По выраженности и длительности клинических симптомов определяли тяжесть болезни. Критерии тяжести заболевания оценивались, опираясь на клинические рекомендации и данные Тимченко В.Н. с соавт. (2015 г.). Ведущим вариантом являлись среднетяжелые формы заболевания у 115 (95,8%) детей, тяжелые варианты – у 5 (4,2%) детей.

Можно отметить довольно позднюю госпитализацию (в среднем на 5-е сутки от начала заболевания), как правило связанную с диагностическим поиском на амбулаторном этапе: инфекционный мононуклеоз был заподозрен только у 39 (32,5%) из 120 детей. Чаще больные поступали с диагнозом «ОРВИ» – 52 (43,3%) и «Острый тонзиллит» – 19 (15,8%) человек. В качестве правильного диагноза фигурировали «Лихорадка неясного генеза», «Грипп», «Аденови-

русная инфекция».

Наиболее частым этиологическим вариантом (в 47,5% случаев) являлся Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз, у 46 (38,3%) – инфекционный мононуклеоз, вызванный цитомегаловирусом, у 17 (14,2%) – инфекционный мононуклеоз со смешанным инфицированием (вирус Эпштейна-Барр + цитомегаловирус).

Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии. У 57 (47,5%) детей был верифицирован инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии. У всех наблюдаемых выявлялись на диагностическом уровне и выше анти-VCA класса IgG (титр > 1:320 – у 38,6%, титр > 1:160 – у 61,4%). У 38 (66,7%) из 57 больных диагноз подтверждался наличием в сыворотке крови специфических антител к VCA антигену ЭБВ класса IgM. В ПЦР ДНК ЭБВ в слюне определялась у 44 (77,2%) больных, в крови – у 36 (63,1%) (рис. 1).

Клиническая картина у всех больных инфекционным мононуклеозом, вызываемым вирусом Эпштейна-Барр характеризовалась лихорадкой (100%), ангиной с наложениями на миндалины – у 100% больных, увеличением лимфоузлов разных групп (100%), гепатомегалией – у 91,2%, у 45,6% из них сопровождавшаяся повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ). Спленомегалия

была выявлена у 38 (66,6%) детей, у 10,5% больных отмечалась аллергическая сыпь, в основном мелкоточечная. Кроме того, у 26,3% детей отмечалась головная боль, слабость – у 77,2%, снижение аппетита – у 59,6%, пастозность лица – 5,3%, заложенность носа – 94,7%, кашель – у 35,0%, гастроинтестинальные проявления (в основном виде болей в животе, рвоты) – у 10,5% детей.

Гетерофильные антитела в реакции Пауля-Буннеля были обнаружены в 57,9% случаев. Атипичные мононуклеары – один из патогномичных признаков – определялись в 94,7%, при этом из них диагностически значимый уровень >10%, определялся только у 73,7%, лимфоцитоз – у 100% наблюдаемых этой группы.

Инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусной этиологии. У 46 (38,3%) больных был диагностирован инфекционный мононуклеоз, вызываемый герпесвирусом V типа. У всех больных выявлялись анти-ЦМВ IgG на уровне, превышающем диагностический в 2 и более раз (титр \geq 1:8100 – у 25 (54,3%), титр \geq 1:13200 – у 12 (26,1%), титр \geq 1:20300 – у 9 (19,6%)). У 60,8% больных диагноз подтверждался наличием в сыворотке крови анти-ЦМВ IgM. В ПЦР ДНК ЦМВ в слюне регистрировали у 69,5% больных, крови – у 15,2%, моче – у 73,9% (рис. 2).

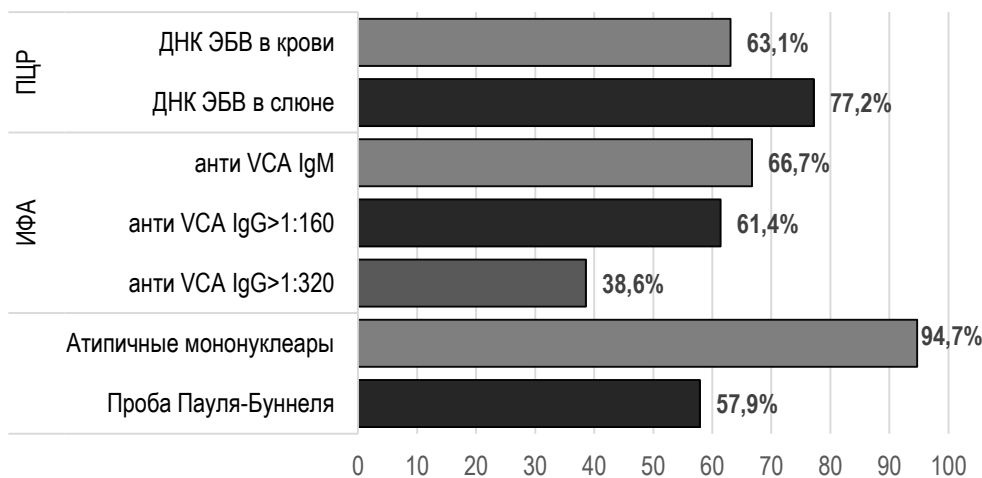


Рис. 1. Лабораторные маркеры инфекционного мононуклеоза ЭБВ этиологии

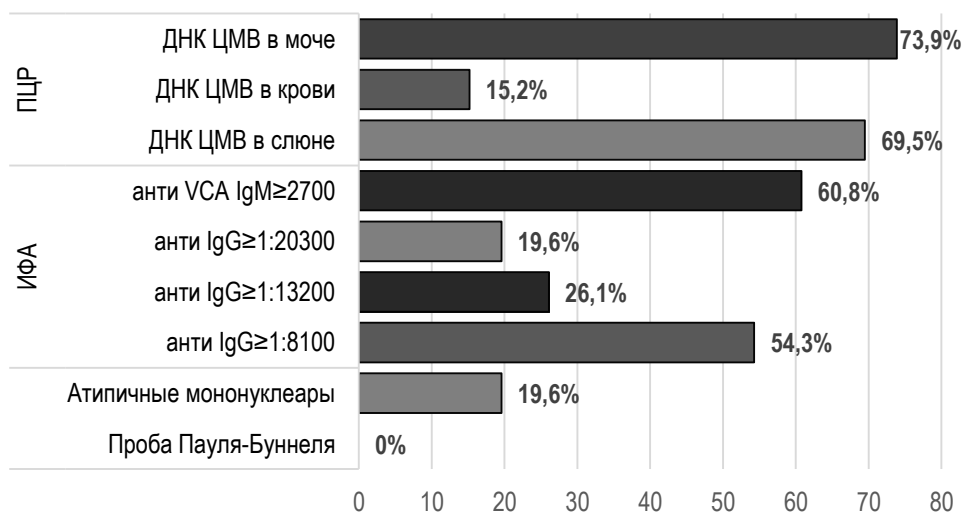


Рис. 2. Лабораторные маркеры инфекционного мононуклеоза ЦМВ этиологии

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии была представлена лихорадкой (89,1%), явлениями фарингита (82,6%), ангиной с наложениями (47,8%), увеличением лимфоузлов (91,3%), гепатомегалией (60,8%), увеличением селезенки (56,5%). У 52,2% больных наблюдали слабость, снижение аппетита (39,1%), заложенность носа (26,1%), кашель (23,9%), аллергическая сыпь (8,7%), гастроинтестинальный синдром (17,4%). При анализе гемограммы у всех больных регистрировался лимфоцитоз, атипичные мононуклеары обнаруживались в 19,6% случаев. Реакция Пауля-Буннеля в этой группе наблюдаемых всегда была отрицательной.

Инфекционный мононуклеоз со смешанным инфицированием (вирус Эпштейна-Барр+цитомегаловирус) У 17 больных (14,2%) был диагностирован инфекционный мононуклеоз со смешанным инфицированием. Результаты серологического и вирусологического тестирования свидетельствовали о наличии маркеров нескольких герпетических вирусов – ЭБВИ+ЦМВИ.

Анализ данных свидетельствует о том, что у всех больных отмечался выраженный общеинфекционный синдром в виде лихорадки, слабости, снижения активности, аппетита (100%). С высокой частотой регистрировался синдром тонзиллита, который проявлялся гиперемией зева, увеличением небных миндалин, наличием гнойных налетов – в 100% случаев. Затруднение носового дыхания с умеренным слизистым отделяемым – 100% случаев. Лимфадено-

патия, клинически проявляющаяся увеличением размеров лимфатических узлов, была установлена у 17 больных (100%). При инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии, чаще регистрировалась генерализованная лимфаденопатия, а размер лимфатических узлов достигал до 2,5-3 см в диаметре. Симптомы гепатомегалии обнаруживались в 100% случаев с повышением уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) – 88,2%. У 64,7% больных регистрировали увеличение селезенки. Аллергическая сыпь – у 29,4% больных, гастроинтестинальные проявления – у 58,8%. Наблюдаемая динамика также подтверждалась соответствующими изменениями лабораторных показателей: появление атипичных мононуклеаров в 76,5% случаев, наличие гетерофильных антител (50%).

Таким образом, результаты сравнительного анализа продемонстрировали особенности патогенетического воздействия герпетических вирусов IV и V типов – возбудителей инфекционного мононуклеоза.

Выводы

1. Инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием, при этом возможно участие одного типа герпес-вируса или различных сочетанных герпес-вирусных инфекций.

2. Различия, выявленные при анализе клинических, гематологических и биохимических данных вероятно связаны с особенностями патогенетического воздействия герпетических вирусов IV и V типов – возбудителей инфекционного мононуклеоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой, А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А.Г.Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34–38. [Bokovoj, A.G. Gerpeticheskie infekcii kak vedushhij faktor formirovaniya vtorichnyh immunodeficitov v detskom vozraste / A.G.Bokovoj // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2007. – № 6. – S. 34–38.]
2. Иванова, В.В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / В.В.Иванова, И.В.Бабаченко, А.С.Левина // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39–47. [Ivanova, V.V. Sovremennoe predstavlenie ob infekcionnom mononukleoze / V.V.Ivanova, I.V.Babachenko, A.S.Levina // Materialy konferencii «Starye» i «novye» infekcii u detej v sovremennyh uslovijah. – SPb., 2011. – S. 39–47.]
3. Кан Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей // Детские инфекции. – 2008. – №2. – С. 64-66. [Kan N.Ju. Znachenie persistirujushhej gerpesvirusnoj infekcii v formirovanii vtorichnogo immunodeficitu u chasto bolejušhij detej // Detskie infekcii. – 2008. – №2. – S. 64-66.]
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [O sostojanii sanitarno-jepidemiologičeskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija čeloveka, 2018.]
5. Крамарь Л.В. Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика мононуклеозоподобного синдрома у детей / Л.В.Крамарь, О.А.Карпухина, А.А.Арова // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 92-95. [Kramar' L.V. Jetiologičeskaja struktura i kliniko-laboratornaja harakteristika mononukleozopodobnogo sindroma u detej / L.V.Kramar', O.A.Karpuhina, A.A.Arova // Fundamental'nye issledovanija. – 2012. – T. 7. – № 1. – S. 92-95.]
6. Бабаченко И.В. Современные подходы к диагностике инфекционного мононуклеоза у детей / И.В.Бабаченко, Е.В.Шарипова, Е.А.Мурина // Клиническая больница. – 2012. – № 4. – С. 62-66. [Babachenko I.V. Sovremennye podhody k diagnostike infekcionnogo mononukleozu u detej / I.V.Babachenko, E.V.Sharipova, E.A.Murina // Kliničeskaja bol'nica. – 2012. – № 4. – S. 62-66.]
7. Wakiguchi, H. Infectious mononucleosis / H. Wakiguchi // Nippon Rinsho: Japan. J. Clinic. Med. – 2006. – V. 64. – № 3. – P. 625–629.

Kasymova¹ E.B., Bashkina¹ O.A., Beglyarov² R.O.

IMPROVEMENT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF HERPES VIRUS ETIOLOGY

¹*Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000 Russia*

²*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article presents the results of a comparative analysis of clinical and laboratory data of patients with infectious mononucleosis caused by viruses of the herpes family IV and V types. The surveyed contingent consisted of children aged 1 to 15 years. To make a diagnosis, the polymerase chain reaction method was used to identify the DNA of the pathogen in blood serum, saliva and urine. The enzyme immunoassay method was used to determine separately specific antibodies of the IgM and IgG classes to antigens of herpes types IV and V.

It was shown that patients with infectious mononucleosis caused by herpesvirus type IV and with mixed infection (EBVI + CMVI) are characterized by more pronounced lymphoproliferative syndrome, high fever, tonsillitis with overlaps and a positive test for heterophile antibodies (in 57.9% of cases and 50%, respectively). The clinical picture of infectious mononucleosis of cytomegalovirus etiology was characterized by moderately severe fever, lymphoproliferative syndrome, the presence of catarrhal tonsillitis and the absence of a positive reaction to heterophile antibodies.

Автор для корреспонденции:

Екатерина Башировна Касымова – доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, katerina.kasymova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5694-5394.