

УДК 616.9-053.2(571.63)

А.В. Гордеев¹, А.А. Черникова¹, О.Г. Савина¹, В.Г. Малашенкова¹, Е.А. Зайцева², Р.В. Ремезкова³¹ Владивостокский государственный медицинский университет, ² НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток), ³ Городская клиническая больница № 2 (г. Владивосток)**КЛИНИКА СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПРИМОРЬЕ***Ключевые слова: клещевые инфекции, инфекционный мононуклеоз, дети, микст-инфекция.*

Представлены результаты исследования микст-инфекций: клещевых инфекций и инфекционного мононуклеоза, вызванного различными типами герпесвирусов, Эпштейна – Барра-инфекцией, вирусного гепатита А и листериоза. Показано, что при сочетании клещевых инфекций с безэритемной формой иксового клещевого боррелиоза чаще наблюдаются лихорадка, гепатомегалия, поражение нервной системы в различных вариантах. При инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии преобладают лихорадка, ангина, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.

В настоящее время отмечается рост числа инфекционных заболеваний, характеризующихся сочетанной этиологией. Несмотря на увеличение частоты, смешанные инфекции еще недостаточно изучены и несут большую потенциальную опасность для здоровья больных по сравнению с моноинфекциями.

Одними из распространенных природно-очаговых заболеваний у детей Приморья являются клещевой энцефалит (КЭ) и иксовый клещевой боррелиоз (ИКБ) [6–8, 10, 11]. Первые публикации о смешанных клещевых инфекциях появились в 80–90-х годах прошлого века. В них красной нитью проходила мысль о том, что если «в данной местности происходит обмен возбудителями между активными переносчиками различных инфекционных агентов, то инфекционный процесс будет иметь свою клиническую картину, которая отличается от наблюдаемой при моноинфекции» [4, 5, 7]. Не меньшую актуальность в Приморском крае представляют инфекции, передающиеся иксовыми клещами [1]. Влияние одновременного инфицирования вирусом КЭ и боррелиями, отношения к ним макроорганизма и значение других факторов в патогенезе микст-инфекций у детей изучены мало [11]. Учитывая, что КЭ как моноинфекция на Дальнем Востоке отличается высокой частотой тяжелых прогрессирующих форм, целесообразно изучение клинических особенностей данной нейроинфекции в условиях сочетания ее с ИКБ.

Вариабельность и многообразие клинических симптомов присущи и другим вирусным инфекциям, в частности герпетической. Широкая циркуляция

герпесвирусов, их специфическая тропность к иммунокомпетентным клеткам, отсутствие методов специфической профилактики определяет высокую медико-социальную значимость этой инфекции. Известно, что клиника герпетических инфекций имеет сходные черты, в частности герпес 1, 4, 5 и 6-го типов может протекать с синдромом инфекционного мононуклеоза как в виде моно-, так и сочетанных форм. На долю последних приходится около 30% случаев [2, 3, 9].

Стремительная эволюция инфекционной патологии обуславливает необходимость расширения и углубления фундаментальных исследований микст-форм, без чего невозможны успешное лечение и профилактика заболеваний.

Целью настоящего исследования явился анализ частоты встречаемости, особенностей клинической картины микст-инфекций КЭ и ИКБ, а также выявление особенностей клинико-этиологической структуры инфекционного мононуклеоза.

Работа выполнена на базе детских инфекционных отделений ГКБ № 2 Владивостока. Проанализировано 43 истории болезни детей (14 девочек, 29 мальчиков) в возрасте от 2 до 13 лет, находившихся на лечении с 2003 по 2007 г. с диагнозом: «Микст-инфекция: клещевой энцефалит, иксовый клещевой боррелиоз». Следует отметить, что в других регионах среди пациентов данной группы также преобладают мальчики [7, 11]. Также было проведено клинико-лабораторное обследование 60 больных детей, госпитализированных в 2004–2006 гг. с диагнозами: «Микст-инфекция: инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусной инфекцией» и «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр, листериоз», «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр, острый вирусный гепатит А» (рис.). Возраст обследованных данной группы колебался от 1 года до 12 лет.

Диагноз во всех случаях основывался на клинико-эпидемиологических данных и результатах лабораторного исследования (клинический анализ крови, биохимические исследования крови и спинно-мозговой жидкости в динамике, определение специфических антител иммуноглобулинов М и G к вирусу клещевого энцефалита и боррелиям, выявление антигена вируса КЭ в клеще и крови). В 17 случаях кроме иммуноферментного анализа была проведена реакция непрямой иммунофлюоресценции с боррелиозным антигеном в парных сыворотках крови. Диагноз подтверждался серологически в 100% случаев. Также проводились электрокардиография, осмотры ЛОР-

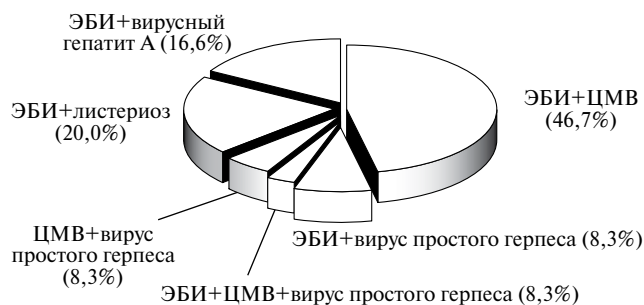


Рис. Этиология микст-инфекционного мононуклеоза.

врача и других специалистов. При необходимости исследовалась маркерограмма вирусных гепатитов, в случае наличия очаговой симптоматики проводили осмотр глазного дна, компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Комплекс лабораторного обследования детей с синдромом инфекционного мононуклеоза включал клинический анализ крови с выявлением атипичных мононуклеаров, определение активности аминотрансфераз, уровня общего билирубина и его фракций. При иммуноферментном анализе определялись антитела иммуноглобулинов М и G к вирусу гепатита А, специфические антитела к вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу простого герпеса I типа. Выявление ДНК обозначенных вирусов и *Listeria monocytogenes* в сыворотке крови проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Ежегодно в крае клинически манифестная микст-инфекция у детей составляет 15–30% в структуре клещевых инфекций [1]. Здесь зарегистрированы лихорадочная форма КЭ и эритемная форма боррелиоза (7 детей), инapparантная форма КЭ и эритемная форма ИКБ (10 детей), лихорадочная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ (23 ребенка), менингеальная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ (3 ребенка). Установлено преобладание трансмиссивного пути заражения (93% случаев). В 7% случаев факт укуса клеща отрицался, но отмечалось регулярное употребление сырого козьего, коровьего молока, посещение лесных массивов (или место проживания находилось в непосредственной близости к лесным зонам). Присасывание клещей чаще отмечали в мае–июне (62,8%), реже – в апреле (11,6%) и августе–сентябре (25,6%). В большинстве случаев (88,4%) присасывался один клещ, но в ряде наблюдений было и по 2–3 клеща.

Инкубационный период микст-инфекций колебался от 1 до 30 дней ($10,5 \pm 5,9$ дня). Ведущими жалобами были головная боль, слабость, тошнота, рвота, головокружение (табл.). Лихорадка зарегистрирована во всех случаях: температура достигала фебрильных цифр, в 28,5% случаев она носила двухволновый характер.

Жалобы на боли в суставах и мышцах, озноб, мышечную слабость наблюдались реже. При осмотре у 3/4 пациентов обращала на себя внимание гиперемия ротоглотки. У большинства больных наблюдались симптомы, характерные для острого периода ИКБ: мигрирующая эритема (39,5%), регионарный лимфаденит (48,8%), патология со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, глухость тонов, нарушения проводимости, диффузные изменения миокарда по данным электрокардиографии – 34,9%). У 12 детей (27,9%) была выявлена гепатомегалия. Менингеальные симптомы обнаруживались в 11,5% наблюдений только при КЭ в сочетании с безэритемной формой ИКБ: преобладали ригидность затылочных мышц (80%) и симптом Кернига

(60%). Частота развития нейропатий в той же группе (парезы лицевого, подъязычного, глазодвигательного нервов) составила 15,4%. Клиника серозного менингита и нейропатий отмечалась с 10–15-го дня болезни.

При исследовании ликвора у больных с менингеальной и лихорадочными формами КЭ в сочетании с безэритемной формой ИКБ обнаружено незначительное повышение уровня белка и умеренный лимфоцитоз, что соответствует данным других авторов [1, 5, 8]. Средний срок госпитализации детей с микст-формой КЭ и эритемной формой ИКБ составил $8,7 \pm 0,7$ дня, тогда как при безэритемной форме ИКБ длительность нахождения в стационаре составила $12,3 \pm 1,1$ дня.

При эритемной и безэритемной формах ИКБ в сочетании с КЭ одинаково часто встречались жалобы на озноб, гиперемия зева, першение в горле, увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов, нарушения в работе сердца. Для безэритемной формы ИКБ при микст-инфекции характерны жалобы на головную боль, слабость, общее недомогание, головокружение, боли в суставах, в мышцах, наличие менингеальных симптомов. Больных с инфекционным мононуклеозом смешанной герпетической этиологии было 38, что составило 63,4% (рис.). Сочетание инфекционного мононуклеоза с другими заболеваниями, такими как вирусный гепатит А и листериоз, выявлено у 22 обследованных (36,6%).

Клинические проявления интоксикации у всех больных инфекционным мононуклеозом были типичны: гипертермия, общая слабость, снижение аппетита, головная боль. При микст-инфекционном мононуклеозе, вызванном Эпштейна–Барр-инфекцией (ЭБИ) и ЦМВ, лихорадка достигала $38,5^\circ\text{C}$ и характеризовалась одноволновым течением (длительность ее

Таблица
Клиническая симптоматика микст-инфекции КЭ и ИКБ у детей

Симптом		Частота			
		КЭ и без-эритемная форма ИКБ (n=26)		КЭ и эритемная форма ИКБ (n=17)	
		абс.	%	абс.	%
Головная боль		18	69,2	9	52,9
Слабость		26	100,0	10	58,8
Тошнота		12	46,2	6	35,3
Рвота		12	46,2	6	35,3
Головокружение		12	46,2	5	29,4
Боли в суставах		5	19,2	1	5,9
Боли в мышцах		8	30,8	3	17,7
Озноб		5	19,2	2	11,8
Гиперемия ротоглотки		14	53,9	13	76,5
Гепатомегалия		9	34,6	3	17,7
Менингеальные симптомы		3	11,5	0	0,0
Неврит лицевого, глазодвигательного нервов		4	15,4	1	5,9
Лимфаденит		11	42,3	10	58,8
Сердечная патология	систолический шум	8	30,8	7	41,2
	приглушенность тонов	8	30,8	6	35,3
	брадиаритмия	5	19,2	2	11,8

составила $5,6 \pm 2,3$ дня). Явления фолликулярной ангины выявлены в 42,8% случаях, период их разрешения составил $4,5 \pm 0,5$ дня. Также в 67,8% случаев наблюдался афтозный стоматит. При инфекционном мононуклеозе, вызванном ЭБИ и ЦМВ, увеличение лимфоузлов выявлено у всех пациентов: в основном определялись единичные подчелюстные лимфоузлы, в половине случаев — шейные, их размеры не превышали 1,5 см. Гепатомегалия зарегистрирована в 35,7% случаев, увеличение селезенки — у 19 детей (67,8%) с микст-инфекцией. Аллергическая сыпь наблюдалась в 47,8% случаях. Ярко-розовые пятнисто-папулезные высыпания появлялись на туловище и конечностях на 3–5-й день заболевания и сопровождались кожным зудом.

Изменения со стороны периферической крови у больных с микст-инфекцией — ЭБИ и ЦМВ — в острый период регистрировались во всех случаях и характеризовались лейкоцитозом ($11,8 \pm 3,0 \times 10^9/\text{л}$), появлением атипичных мононуклеаров в количестве от 5 до 16% (у 6 детей — от 28 до 40%).

При сочетании ЭБИ с вирусным гепатитом А манифестными являлись симптомы инфекционного мононуклеоза, клиника гепатита была слабо или умеренно выраженной. Лихорадочный период длился $3,5 \pm 1,4$ дня, температура тела достигала фебрильных цифр у 80% больных. Увеличение миндалин с гнойными налетами регистрировалось в половине случаев (период разрешения составил $5,0 \pm 0,5$ дня). У всех обследованных выявлена гепатомегалия, которая сопровождалась цитолитическим синдромом (до $3,2$ ммоль/л) и умеренной гипербилирубинемией. В клиническом анализе крови наблюдалось увеличение количества атипичных мононуклеаров (до 42%).

Для сочетания ЭБИ с листериозом во всех наблюдениях была характерна тяжелая ангина с сохраняющимися в течение $9,0 \pm 0,7$ дня налетами, лихорадка достигала $39-40^\circ\text{C}$ и длилась $8,9 \pm 0,8$ дня. Пастозность лица регистрировалась в 37,5%, увеличение печени — в 75% случаев (у 3 детей определялась гиперферментемия до $1,2$ ммоль/л при отсутствии желтушного синдрома). Количество атипичных мононуклеаров в клиническом анализе крови достигало 10%.

При микст-инфекции — вирус Эпштейна — Барр и вирус простого герпеса I типа — лихорадка наблюдалась в 80% случаев в течение $2,0 \pm 0,4$ дня, отмечались характерные герпетические высыпания на губах.

Выводы

1. Наиболее распространенной сочетанной формой клещевых инфекций среди детей в Приморском крае является лихорадочная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ, синдромокомплекс инфекционного мононуклеоза практически в половине случаев обусловлен сочетанием ЭБИ с цитомегаловирусом.
2. КЭ в сочетании с ИКБ в остром периоде у детей характеризуется преобладанием в клинической картине полиорганности поражений, может сопровож-

даться развитием менингеальных форм и появлением очаговой неврологической симптоматики.

3. В клинике инфекционного мононуклеоза, вызванного сочетанием герпесвирусов, отмечается полный симптомокомплекс, присущий данному заболеванию: выраженные симптомы интоксикации, тонзиллит, поражение органов ретикулоэндотелиальной системы.
4. Диагностика микст-форм инфекций не может базироваться исключительно на клинических данных, для своевременной верификации этиологии заболеваний необходимо раннее применение специфических лабораторных методов.

Литература

1. Гордеев А.В., Бениова С.Н. // Природно-очаговые заболевания у детей. — Владивосток, 2006. — С. 7–57.
2. Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Бойцов В.П., Учайкин В.Ф. // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. — 2005. — № 7. — С. 41.
3. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. — Нижний Новгород, 2003.
4. Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Антонов В.С. и др. // Клин. медицина. — 1997. — № 12. — С. 45–46.
5. Моргацкий Н.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 24–29.
6. Попонникова Т.В., Субботин А.В. // Мед. паразитол. и паразит. болезни. — 2005. — № 1. — С. 7–10.
7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 3. — С. 36–41.
8. Усков А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003.
9. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 6–11.
10. Ecker M., Allison S.T., Meixner T., Heinz F.X. // J. Gen. Virology. — 1999. — No. 80. — P. 179–185.
11. Hayasaka D., Suzuki Y., Kariwa H. et al. // J. Gen. Virology. — 1999. — No. 80. — P. 3127–3135.

Поступила в редакцию 18.04.2008.

THE CLINIC FORMS OF MIXT-INFECTION IN PRIMORSKY REGION

A.V. Gordeets¹, A.A. Chernikova¹, O.G. Savina¹,

V.G. Malashenkova¹, E.A. Zajitseva², R.V. Remezko³

¹ Vladivostok State Medical University, ² City Hospital №2

(Vladivostok), ³ Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the RAMNS (Vladivostok)

Summary — The paper presents the results comparative of the mixt-infection in children, as acute Ixodes viral encephalitis with Ixodes Tick-borne Borreliosis (n=43) and infectious mononucleosis is the representative different types of the Herpesviridae (n=38) and others ills, as mixt-infection by Epstein-Barr virus and acute viral hepatitis, listeriosis (n=22). It is shown, that Tick-borne mixt-infection provides without erythema migrans removed with fever, hepatomegalia and manifest as disease of the nervous system in varying degrees. An established mixt-forms infection by EBV was is causes fever, sore throat, hepatomegalia and enlarged lymph nodes.

Key words: Ixodes infection, infectious mononucleosis, children, mixt-infection.