

Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей

С.А. Хмилевская (hmils@mail.ru), И.А. Зайцева

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.П. Разумовского» Росздрава

Резюме

В работе приведены данные о заболеваемости инфекционным мононуклеозом детского населения г. Саратова с 1996 по 2009 год. Представлена этиологическая структура заболевания. Дано описание клинико-эпидемиологических особенностей первичной Эпштейна-Барр-вирусной инфекции и ее реактивации, протекающих в форме мононуклеоза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, дети

Clinical and Epidemiologic Aspects of Infectious Mononucleosis in Children

S.A. Khmlevskaya (hmils@mail.ru), I.A. Zaytseva
V.P. Razumovsky Saratov State Medical University, Department of Children Infectious Diseases

Abstract

The article reviews statistic information on the incidence of the infectious mononucleosis in children in Saratov between 1996 and 2009. The etiologic structure of the disease as well as clinical and epidemiologic peculiarities of primary Epstein-Barr Viral Infection and its reactivation in the form of mononucleosis have also been considered.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, children

Введение

В составе всей инфекционной патологии, с которой приходится встречаться врачу, 80% занимают болезни вирусной природы [11]. За последние 10 – 15 лет стали прогрессировать вирусные заболевания, клинические проявления которых напрямую связаны с патологией иммунной системы. Речь идет в первую очередь о герпес-вирусных инфекциях. По данным ВОЗ, герпес-ассоциированные заболевания как причина смерти от вирусных инфекций занимают второе место, уступая только ОРВИ. Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения всеми известными путями позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетическую инфекцию в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Однако до настоящего времени остаются неразрешенными проблемы диагностики, лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций.

Широкий тканевой тропизм, способность к персистенции в организме инфицированного человека являются уникальными биологическими свойствами всех герпес-вирусов [2, 8, 15]. Это в равной мере относится к такому представителю данного семейства, как вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ). Инфекция, вызванная им, обнаруживается повсеместно и относится к одной из наиболее распространенных: 80 – 100% взрослого населения имеют антитела к вирусу [8, 13]. Эпидемиологические исследования показали, что к шести годам они появляются у 20 – 100% детей [7, 13, 14].

Первичной ЭБВ-инфекции, протекающей с развитием симптомокомплекса мононуклеоза, посвящено немало работ в отечественной научной литературе,

тогда как исследования, касающиеся особенностей персистирующей ЭБВ-инфекции, в отечественной педиатрической практике единичны [10, 12, 13].

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным комплексное изучение эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей различных вариантов течения одной из наиболее распространенных форм ЭБВ-инфекции у детей – мононуклеоза.

Цель исследования – выявить основные закономерности эпидемиологического процесса при инфекционном мононуклеозе и изучить клинические особенности первичной ЭБВ-инфекции и ее реактивации.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе муниципального медицинского учреждения «5-я Детская инфекционная больница» г. Саратова (главный врач – канд. мед. наук В.Ф. Харитонов). С 2001 по 2009 год обследовано 1456 больных в возрасте от года до 18 лет, поступивших в стационар с клиникой инфекционного мононуклеоза. Наряду с этим проведен анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом детского населения г. Саратова с 1996 по 2009 год.

Для верификации диагноза применялись клинические, серологические и молекулярные методы диагностики, для этиологической диагностики заболевания – метод иммуноферментного анализа (ИФА). На анализаторе Stat Fax проводилось определение специфических антител класса М и/или G к раннему (ЕА), капсидному (VCA) и ядерному (EBNA-1) антигенам вируса Эпштейна-Барр; IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ1-2 (набо-

рами реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) и ООО «НПО «Диагностические системы» (Н. Новгород)). Интерпретация серологических данных проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Оценка клинических особенностей первичной ЭБВ-инфекции и ее реактивации, протекающих в форме мононуклеоза, проведена у 439 больных с моноинфекцией, обусловленной данным вирусом. На основании профиля антител к антигенам ЭБВ пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 211 детей, у которых на момент поступления в стационар обнаруживались маркеры первичной ЭБВ-инфекции (первичная инфекция – ПИ) – IgM к вирусному капсидному антигену (VCA) и/или IgG к раннему антигену при отсутствии IgG к ядерному антигену (EBNA) вируса Эпштейна-Барр. Во вторую группу вошли 228 детей, имевшие помимо IgM к VCA также диагностические титры IgG к EBNA (оптическая плотность – более 0,5) наряду с положительными результатами ПЦР крови/слюны на ДНК-ЭБВ, что свидетельствовало о реактивации инфекции (РИ) [3, 7].

Наблюдение осуществлялось в период нахождения больных в стационаре. Были также изучены данные историй развития ребенка и проанализирована информация, предоставленная законными представителями пациентов.

Обработка полученных результатов выполнялась на компьютерах серии Pentium с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel for Windows 4.0. Для описательной статистики использовали параметрические и непараметрические методы с указанием средних величин и среднеквадратичного отклонения (формат $M \pm \sigma$). Оценка различий между средними при соблюдении соответствующих условий проводилась

с помощью t-критерия (для зависимых и независимых выборок). В случае сравнения средних в более чем двух группах применялся метод дисперсионного анализа ANOVA и апостериорного сравнения средних с оценкой критерия наименьшей значимости (LSD test of planned comparison). При несоблюдении условий применения параметрических методов анализа использовались непараметрические критерии: для двух независимых выборок – тест Манна-Уитни (или Колмогорова-Смирнова), для зависимых – Вилкоксона. При сравнении более чем двух групп применялись непараметрический дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и медианный тест с последующим попарным сравнением и использованием вышеназванных непараметрических критериев, для оценки различий категориальных данных – точный критерий Фишера (двусторонний тест).

Результаты и обсуждение

Изучение данных, охватывающих четырнадцатилетний период (с 1996 по 2009 г.), показало, что заболеваемость инфекционным мононуклеозом детского населения Саратова выше средних показателей по Российской Федерации и колеблется в пределах от 44,8 до 106,7 на 100 тыс. детского населения. В анализируемый период наблюдения отмечалось два пика заболеваемости с предшествующим закономерным повышением и дальнейшим снижением показателя (рис. 1).

Использование для верификации диагноза клинических, серологических и молекулярных методов диагностики показало, что более чем у половины детей (62% – 905 человек) имеет место инфекция, обусловленная герпес-вирусами, при этом достаточно часто – в виде микст-инфекции (24% – 217 человек) (рис. 2).

Рисунок 1.
Заболеваемость инфекционным мононуклеозом детского населения г. Саратова (на 100 тыс. населения)

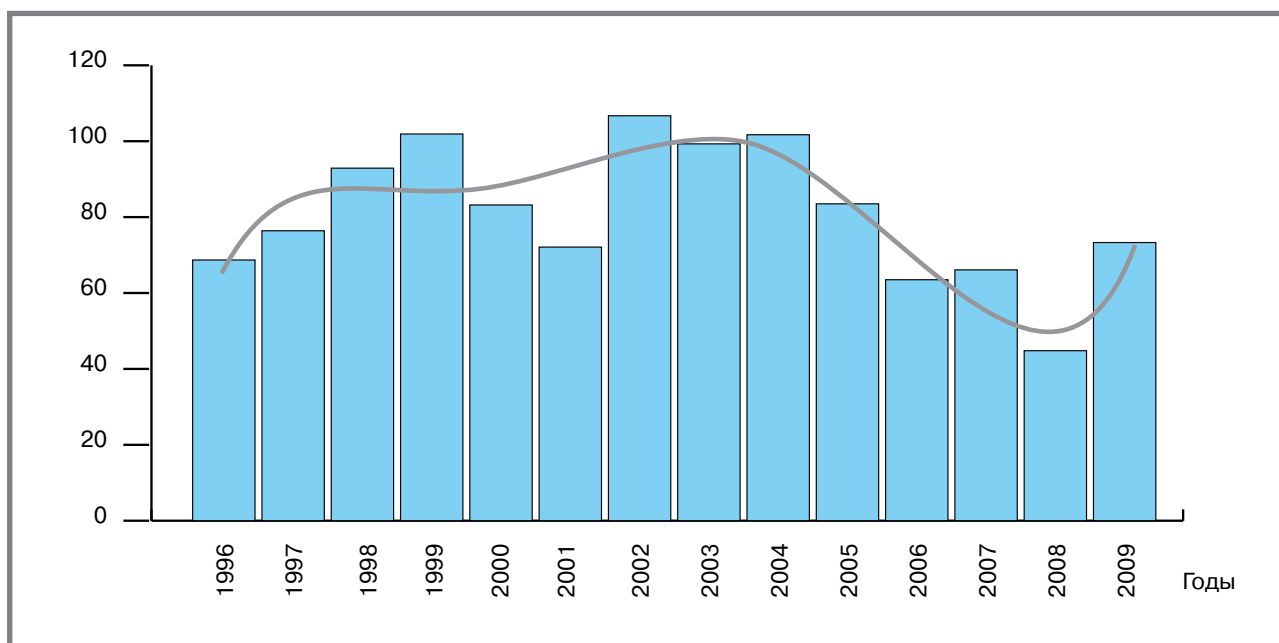
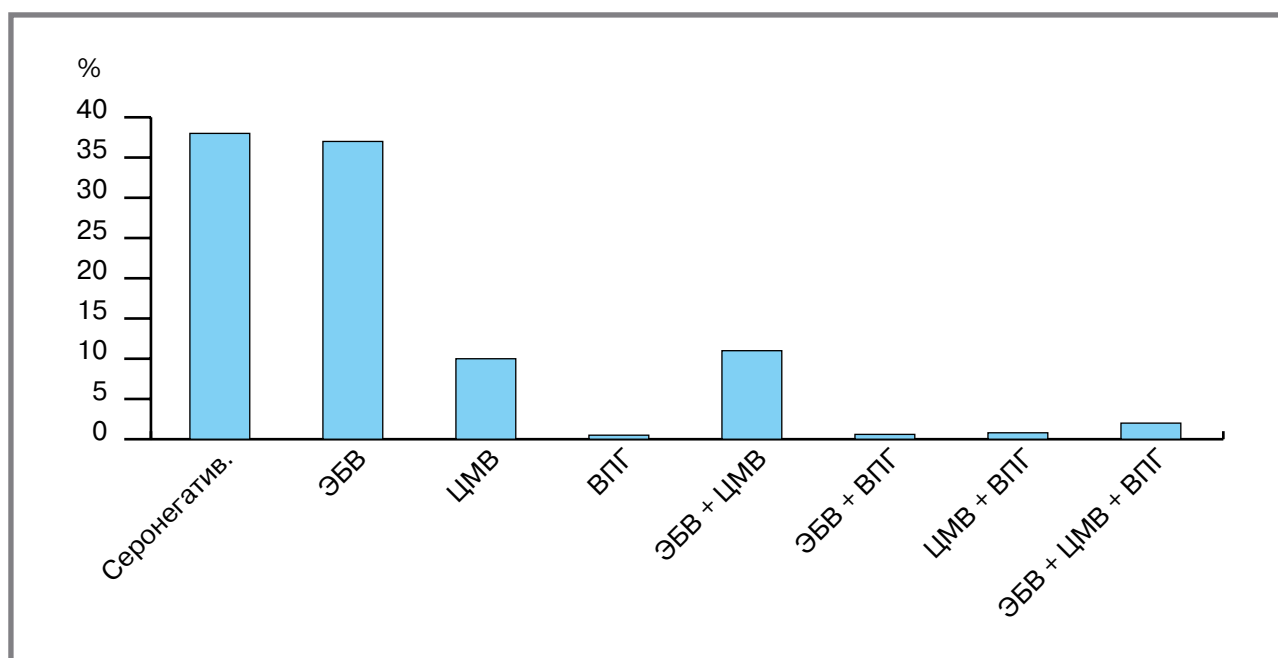


Рисунок 2.
Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза у детей



Подобные наблюдения в целом согласуются с данными других авторов и характеризуют мононуклеоз как полиэтиологическое заболевание, что диктует необходимость обследования подобных больных на маркеры нескольких герпес-вирусов. В остальных 38% (551) случаев верификация диагноза доступными для широкого использования методами была затруднена.

На основании профиля антител к антигенам данного возбудителя было установлено, что в половине процентов верифицированных случаев (52%) имела место реактивация инфекции, что позволило сделать вывод о возможности манифестации инфекционного процесса с формированием данного симптомокомплекса не только при первичной ЭБВ-инфекции, но и при ее реактивации. Распределение больных в зависимости от возраста и варианта инфекции отражено в таблице 1.

Как видно из представленных данных, при первичном мононуклеозе преобладающим контингентом были дети дошкольного возраста (от 3-х до 7 лет – 28% (60 человек)), с относительно равномерным

распределением в группах от года до 13 лет. Случаи реактивации инфекции были более характерны для больных первых 3-х лет жизни (36% – 81 человек), с явным превалированием в целом по группе пациентов до 7 лет (68% – 153 человека при РИ, 48% – 102 человека при ПИ; $P < 0,001$). Средний возраст в группе с первичным мононуклеозом составил $8,14 \pm 5,41$ года (0,37), а при реактивации – $6,24 \pm 5,23$ года (0,34) ($P < 0,001$).

Гендерные отличия, неоднократно упоминаемые в литературе (Катягина М.Г., 1999; Учайкин Б.Ф., 2004), были характерны для первичного мононуклеоза (71% больных мужского пола и 29% – женского, $P < 0,001$) и не наблюдались при его реактивации (53 и 47% соответственно, $P > 0,05$) (табл. 2).

При анализе данных анамнеза отмечено, что среди детей с РИ около половины (48% – 109) относились к категории часто болеющих (ЧБД) (в соответствии с критериями, предложенными В.Ю. Альбицким и соавт. [1]). Из них дети до 7 лет составляли 74%

Таблица 1.
Распределение больных в зависимости от возраста и варианта инфекции

Возраст	ПИ, % (абс.)	РИ, % (абс.)	P*
1 – 3 года	20% (42)	36% (81)	0,0003
3 – 7 лет	28% (60)	32% (72)	0,53
7 – 13 лет	25% (53)	15% (35)	0,012
13 – 16 лет	14% (29)	6% (15)	0,016
16 – 18 лет	13% (27)	11% (25)	0,55
Всего	100% (211)	100% (228)	

* P – уровень значимости точного критерия Фишера.

Таблица 2.

Распределение больных ЭБВ-моноклеозом в зависимости от пола, возраста и варианта инфекции, % (абс.)

Возраст	Первичный моноклеоз			Реактивация инфекции			Всего		
	м	ж	всего	м	ж	всего	м	ж	всего
1 – 3 года	76% (32)	24% (10)*	100% (42)	49% (40)	51% (41)	100% (81)	59% (72)	41% (51)*	100% (123)
3 – 7 лет	73% (44)	27% (16)*	100% (60)	54% (39)	46% (33)	100% (72)	63% (83)	37% (49)*	100% (132)
7 – 13 лет	64% (34)	36% (19)*	100% (53)	54% (19)	46% (16)	100% (35)	60% (53)	40% (35)*	100% (88)
13 – 16 лет	69% (20)	31% (9)*	100% (29)	60% (9)	40% (6)	100% (15)	66% (29)	34% (15)*	100% (44)
16 – 18 лет	74% (20)	26% (7)*	100% (27)	56% (14)	44% (11)	100% (25)	65% (34)	35% (18)*	100% (52)
Всего	71% (150)	29% (61)*	100% (211)	53% (121)	47% (107)	100% (228)	62% (271)	38% (168)*	100% (439)

* Значимость точного критерия Фишера $P < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем для мужского пола.

(81 человек, по своей возрастной группе – 53%), старше 7 лет – 26% (28 человек, по своей возрастной группе – 37%); в то время как при первичном моноклеозе удельный вес ЧБД составил 20% (43 человека), из них 67% (29 человек) – дети до 7 лет (28% по своей возрастной группе) и 33% (14 человек) – старше 7 лет (13% по своей возрастной группе) (значимость критерия Фишера при попарном сравнении показателей детей с ПИ и РИ во всех возрастных группах – меньше 0,01).

В 78% случаев (342 человека) определенного эпидемиологического фактора выявить не удалось. У 14% (62) детей имелись указания на контакт с больными ОРВИ и ангиной, у 6% (26) – родители связывали заболевание с фактом переохлаждения. Только у 2% (8) пациентов имелось четкое указание на контакт с больным инфекционным моноклеозом, а у одного ребенка отец страдал хронической формой ЭБВ-инфекции. Отсутствие у большинства пациентов с первичным моноклеозом в анамнезе факта контакта с больными согласуется с данными литературы о широком распространении субклинических и инapparантных форм ЭБВ-инфекции [6, 13, 14].

При реактивации инфекции указания на перенесенное ранее заболевание, которое с определенной долей уверенности могло быть расценено как первичный моноклеоз, регистрировались относительно редко (22% – 50 человек), что говорит о факте реализации первичной инфекции у данных детей преимущественно

в виде атипичных и субклинических форм, а возможно, и вследствие перинатального контакта, в пользу чего свидетельствуют исследования ряда авторов [4, 5, 9].

Среди диагнозов, с которыми дети поступали в стационар, преобладали «инфекционный моноклеоз» – 63% (277 человек), в 24% случаев (105 человек) – «лакунарная ангина», в 3% (13) указывались одновременно оба диагноза. В остальных случаях в направлении на госпитализацию значились «ОРВИ» (8,6% – 38 человек), «дифтерия» (0,5% – 2 человека), «вирусный гепатит» (0,5% – 2 человека), «обострение хронического тонзиллита» (0,5% – 2 человека). Отмечалась статистически значимая связь между вариантом инфекции и диагнозом в направлении: ОРВИ чаще устанавливалась детям с реактивацией (12% – 27 человек – при РИ и 5,2% – 11 человек – при ПИ, $P < 0,05$; лакунарная ангина – пациентам с ПИ – 29% – 61 человек и 19% – 44 человека – при РИ, $P < 0,05$).

У основной массы детей (70% – 307 человек) отмечалось острое начало заболевания. В зависимости от формы тяжести больные распределились следующим образом: 7% (31 человек) – с легкой формой, 88% (386 человек) – со среднетяжелой, 5% (22 человека) – с тяжелой формой. Средний возраст детей с тяжелой формой заболевания был значимо выше, чем в других группах, а госпитализация их в стационар происходила в более поздние сроки (табл. 3).

Таблица 3.

Сроки заболевания и возраст на момент госпитализации у больных ЭБВ-моноклеозом в зависимости от степени тяжести заболевания (M ± σ)

Показатель	Легкая форма (n = 31)	Среднетяжелая (n = 386)	Тяжелая (n = 22)	Всего (n = 439)
Возраст, лет	6,47 ± 6,09	6,96 ± 5,26	9,98 ± 6,20*, **	7,10 ± 5,40
День заболевания	5,43 ± 3,26	6,69 ± 9,42	7,21 ± 3,06*	6,68 ± 8,09

* Значимость критерия Манна-Уитни $P < 0,05$ при сравнении с показателями группы с легкой формой заболевания.

** Значимость критерия Манна-Уитни $P < 0,05$ при сравнении с показателями группы со среднетяжелой формой заболевания.

Среди детей с легкой формой заболевания у 23-х была диагностирована реактивация инфекции, у 8 – первичный мононуклеоз ($P < 0,001$). Таким образом, удельный вес легких форм при ПИ составил 3,8%, а при РИ – 10% (значимость критерия Фишера (двусторонний тест) $P < 0,05$). Тяжелая форма встречалась одинаково часто при различных вариантах инфекции (5,7% (12) при ПИ и 4,4% (10) – при РИ, $P > 0,05$).

Среди пациентов с легкой формой дети до 7 лет составили 84% (26 человек), от 7 до 12 лет – 16% (5 человек); с тяжелой формой число детей до 7 лет и старше 7 лет было аналогичным, однако отмечалось преобладание двух возрастных категорий – от 3-х до 7 лет (8 человек) и от 13 до 18 лет (9 человек).

Выборочное исследование показало, что ЭБВ-мононуклеоз сохраняет свои характерные клинические признаки, включающие лимфаденопатию, лихорадку, тонзиллит, гепатоспленомегалию. Несмотря на сходство клинической симптоматики данных вариантов инфекции, дальнейший анализ выявил целый ряд патогенетически обусловленных особенностей клинико-лабораторных характеристик заболевания. На основании полученных данных были определены две возрастные группы, при сравнении которых регистрировались максимально выраженные различия, касающиеся клинико-лабораторных особенностей эпизодов первичной инфекции и ее реактивации. Первую из них составили дети до 7-летнего возраста, вторую – старше 7 лет.

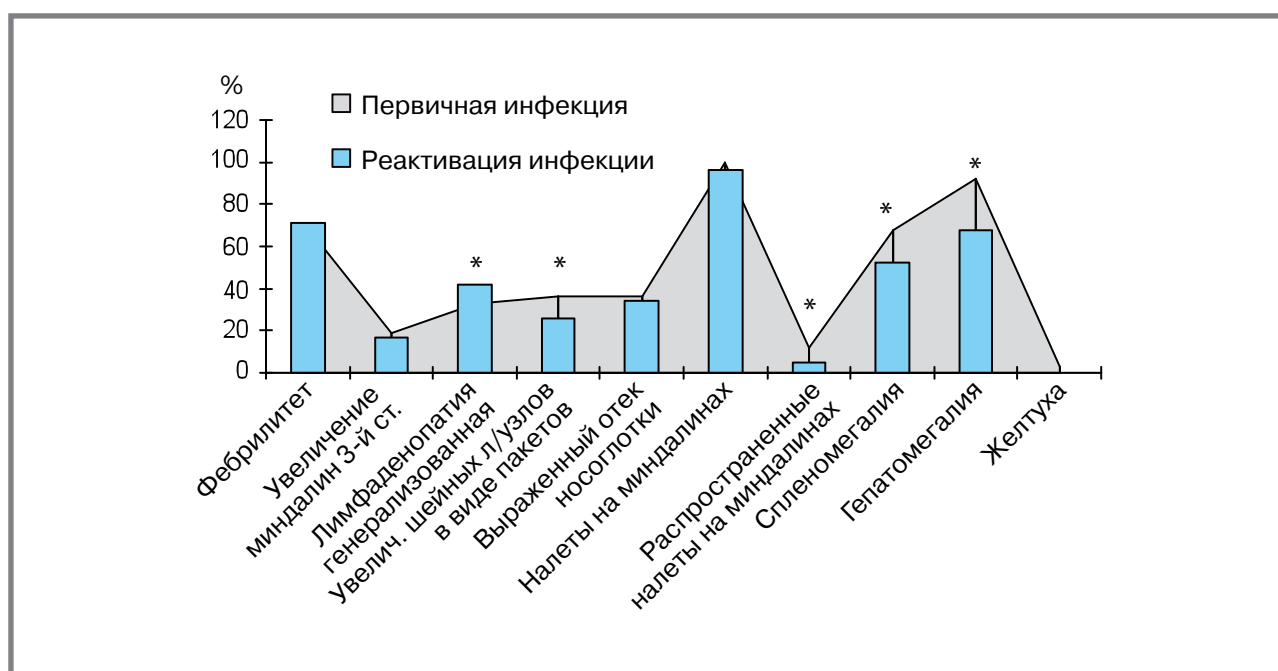
У детей младшей возрастной группы манифестация эпизода реактивации инфекции сопровождалась меньшей частотой и выраженностью основных симптомов заболевания по сравнению с первичной инфекцией.

Исключение составляла более частая регистрация лимфаденопатии генерализованного характера, несмотря на меньшую степень увеличения лимфоузлов. Подобные тенденции прослеживались и в старшей возрастной группе, с той разницей, что явления гепато- и спленомегалии при РИ встречались значимо чаще, чем при первичном процессе. Несмотря на вышесказанное, при реактивации инфекции длительность субфебрилитета и частота остаточных явлений на момент выписки из стационара были больше. У пациентов старшей возрастной группы подобная динамика прослеживалась более четко (рис. 3, 4).

Среди гематологических особенностей РИ стоит отметить меньшую частоту и степень выраженности лейкоцитоза и лимфоцитоза, особенно при сравнении с младшей возрастной группой. Заслуживает внимания факт более частого выявления атипичных мононуклеаров и сдвига лейкоцитарной формулы влево на фоне более высоких значений СОЭ при РИ у детей старше 7 лет. К периоду ранней реконвалесценции при ПИ в обеих возрастных группах имела четкая положительная динамика относительно частоты и выраженности основной массы измененных в остром периоде гематологических показателей (лейкоцитоз, лимфоцитоз, абсолютное содержание моноцитов, СОЭ), в то время как при реактивации инфекции наблюдалась лишь тенденция к снижению абсолютного количества лимфоцитов в обеих возрастных группах, а у детей старше 7 лет – и абсолютного содержания моноцитов и СОЭ. Вследствие этого на момент выписки из стационара у детей с реактивацией инфекции были значимо выше относительный моноцитоз и уровень СОЭ.

Рисунок 3.

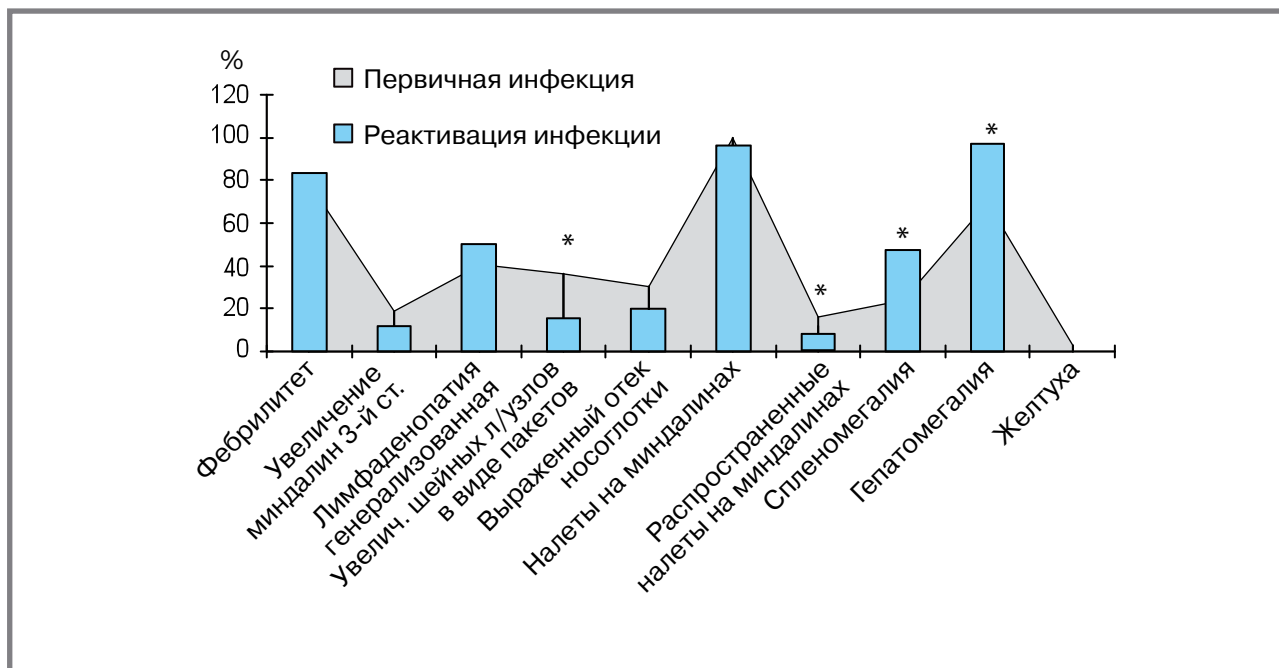
Частота основных симптомов заболевания у детей до 7 лет в зависимости от варианта ЭБВ-инфекции при поступлении в стационар



* Достоверное отличие показателей при $P < 0,05$.

Рисунок 4.

Частота основных симптомов заболевания у детей старше 7 лет в зависимости от варианта ЭБВ-инфекции при поступлении в стационар



* Достоверное отличие показателей при $P < 0,05$.

Выводы

1. Проведенное исследование позволяет заключить, что заболеваемость инфекционным мононуклеозом детей г. Саратова остается на высоком уровне.
2. Наиболее частым этиологическим агентом мононуклеоза является вирус Эпштейна-Барр (зачастую с другими герпес-вирусами).
3. ЭБВ-мононуклеоз может быть не только первичной инфекцией, но и ее реактивацией, о чем свидетельствуют спектр серологических маркеров к данному вирусу у обследованных детей, а также

положительные результаты ПЦР. Случаи реактивации инфекции чаще регистрируются среди больных первых 3-х лет жизни, что объясняется рядом онтогенетических особенностей, присущих данному возрасту. Клинические проявления первичного мононуклеоза и реактивации инфекции, протекающей в форме мононуклеоза, непосредственно связаны с возрастным аспектом. Из общих тенденций в целом следует выделить большую выраженность основных проявлений заболевания у детей с первичным мононуклеозом.

Литература

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев А.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 180 с.
2. Белозеров Е.С. Болезни герпес-вирусной группы: Учебное пособие. – Элиста: Джангар, 2005. – 64 с.
3. Данилюк Н.К. и др. Иммуноферментные тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» для диагностики инфекций, обусловленных вирусом Эпштейна-Барр // Консилиум. 2001. № 1. С. 73.
4. Закина А.А. Патогенетические аспекты перинатальной герпес-вирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 24 с.
5. Заплатников А.Л., Корнеева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробными инфекциями // Рус. мед. журн. 2005. № 13 (1). С. 45 – 47.
6. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии // Инфекционные болезни. 2004. № 2 (4). С. 5 – 12.
7. Инфекционные болезни у детей / Пер. с англ., под ред. Д. Мари. – М.: Практика, 2006. – 928 с.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпес-вирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб., 2006. – 302 с.
9. Корнеева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2005. № 2. С. 48 – 52.
10. Левина А.С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 171 с.
11. Романцов М.Г. Современные медицинские технологии в лечении хронических вирусных гепатитов / Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.В. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. – СПб., 2008. С. 100 – 112.
12. Санталова Г.В. Клинико-патогенетические механизмы формирования соматической патологии у детей с персистирующими инфекциями (гомотоксикологический подход): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Оренбург, 2005. – 40 с.
13. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 36 – 39.
14. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: Гэотар-Медицина, 2004. – 824 с.
15. Ohga S., Nomura A., Takada H. et al. Immunological of Epstein-Barr virus infection // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2002; № 44 (3). P. 203 – 215.