

© Ю. Б. Белан¹, Т. А. Михайлова²

¹ Кафедра детских инфекционных
болезней, Омская государственная
медицинская академия

² Кафедра детских болезней № 1, Омская
государственная медицинская академия

Резюме. Под наблюдением находилось 184 ребенка с симптомами инфекционного мононуклеоза. На основании комплексного вирусологического и серологического обследования установлена полиэтиологичность инфекционного мононуклеоза. Показаны клинико-лабораторные особенности течения вариантов инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии у детей. Наиболее выраженные лабораторные изменения зарегистрированы при ИМ, обусловленном сочетанной герпесвирусной инфекцией 4-го и 6-го типов.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз; дети; герпесвирусы.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Среди многочисленных факторов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, особого внимания заслуживают представители семейства *Herpesviridae*. Герпесассоциированные заболевания как причина смерти от вирусных инфекций занимают второе место, уступая только ОРВИ. Вызываемые вирусами герпеса человека 1, 2, 4, 5, 6 и 8 типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6 и ВГЧ-8) заболевания включены в расширенное определение случаев, подлежащих эпидемиологическому надзору по поводу СПИДа и онкопатологии [10].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) 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 иммунодефицитного состояния. По последним данным, исходом ИМ только в 21 % случаев служит выздоровление, в 48 % — хронизация, еще в 31 % установлены факторы прогноза рецидивов. Медико-социальная значимость этой патологии подтверждается введением с 1990 г. обязательного статистического учета заболеваемости ИМ в России. Заболеваемость ИМ в мире составляет 40–50 случаев на 100 000 населения, в России она возросла — с 2,6 в 1991 г. до 32 на 100 000 населения в 2006 г. [6, 11, 13].

В настоящее время известно, что с синдромом ИМ может протекать не только инфекция, вызванная ВГЧ-4, но и другими типами герпесвирусов: ВГЧ-1, вирусом ветряной оспы, ВГЧ-5, ВГЧ-6, а также вирусами кори, краснухи, гепатита В, ВИЧ, аденовирусом и др. Таким образом, на современном этапе ИМ можно рассматривать как полиэтиологическое заболевание, что отражено в Международной классификации болезней 10 пересмотра, где выделяют ИМ, обусловленный вирусами ВГЧ-4, ВГЧ-5, другой и неуточненной этиологии [4, 10, 13–17].

Этиологическая структура ИМ у детей, по данным ряда авторов, может быть представлена в следующем виде: ВГЧ-4-ИМ составляет от 3,7 до 50,33 %, ВГЧ-5-ИМ — от 1,9 до 33,0 %, ВГЧ-6-ИМ — 3,0–7,0 % и ВГЧ-1-ИМ — 7,4–8,0 %. Вероятность микстинфекции при ИМ также высока: сочетание ВГЧ-4+ВГЧ-5 встречается в 3,7–31,0 % случаев, ВГЧ-4+ВГЧ-6 — в 3,0–5,5 %. До 27,8 % приходится на ВГЧ-1+ВГЧ-4-ИМ, при этом ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6-микстинфекция возможна в 2,5 % случаев. В некоторых наблюдениях этиология ИМ не расшифровывается [4, 5, 10, 12, 13].

В настоящее время имеются единичные сведения о клинических различиях ИМ в зависимости от таких этиологических агентов, как ВГЧ-1, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6. Ряд авторов отмечает, что наиболее постоянными симптомами ИМ любой этиологии являются лихорадка, лимфаденопатия, тонзиллит, гепато- и спленомегалия. До последнего времени лабораторная диагностика ИМ базировалась на выявлении атипичных мононуклеаров (АМ) в периферической крови. В то же время, АМ могут сохраняться в течение нескольких лет после перенесенного ИМ и появляться при последующих заболеваниях, вызванных другими возбудителями. Обнаружение АМ при ОРВИ, краснухе и других инфекционных болезнях может быть объяснено реактивацией

УДК: 616.9-053.2

ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6. Так, в 2/3 случаев при ОРВИ в сочетании с микстинфекцией герпесвирусами обнаруживаются АМ в количестве 6–36% и при моноинфекции ВГЧ-6 — в 8–22% [1, 2, 10, 12, 13].

Принято считать гематологическим признаком заболевания увеличение числа АМ в лейкограмме свыше 10%. Однако современной особенностью ВГЧ-4-ИМ у детей дошкольного возраста является умеренная выраженность общей мононуклеарной реакции по анализам периферической крови ($65,0 \pm 4,1\%$), при этом количество АМ в среднем составляет $10,0 \pm 1,0\%$ при среднетяжелом и $15,4 \pm 0,6\%$ при тяжелом течении. Появление в крови АМ отмечается у 76,0–95,0% детей, больных ВГЧ-4-ИМ, у 45,0–56,0% с ВГЧ-5-ИМ и у 52,0% детей с ВГЧ-6-ИМ. При ИМ, вызванном ассоциациями ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6 атипичные клетки регистрируются в 65,0–83,0% случаях и у 55,0% пациентов с ВГЧ-1-ИМ и ИМ неуточненной этиологии. Количество АМ в зависимости от тяжести и этиологии ИМ может колебаться в большом диапазоне — от 1 до 53%. Выявление АМ в периферической крови, как правило, свидетельствует о наличии герпесвирусной инфекции, при этом их количество может быть минимальным и/или отставать от клинических проявлений ИМ [6, 10, 12, 13].

В настоящее время метод полимеразной цепной реакции (**ПЦР**) используют для детекции восьми типов герпесвирусов, патогенных для человека. Наиболее значимой диагностической ценностью обладает выявление генома герпесвирусов в крови, в то время как выделение антигена вирусов в слюне и моче регистрируется и у здоровых людей. Метод иммуноферментного анализа (**ИФА**) позволяет установить стадию ВГЧ-4-инфекции, что необходимо для назначения адекватной терапии. Недостатком ИФА является то, что в условиях угнетения иммунного ответа антителогенез может быть нарушен. Так, чем меньше возраст ребенка, тем ниже титры антител по данным ИФА и чаще выявляется только один маркер ранней фазы ВГЧ-4-инфекции. Более качественным, высокоспецифичным методом диагностики, основанным на определении IgM и IgG к отдельным маркерным белкам ВГЧ-4 (p — протеины), считается иммуноблотинг [3, 6, 7, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование ранней дифференциальной диагностики вариантов ИМ герпесвирусной этиологии у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 184 ребенка с клиническим диагнозом ИМ в отделении воздушно-

капельных инфекций и приемно-диагностическом отделении инфекционного стационара МУЗ ГДКБ №3 г. Омска в период с 2004 по 2008 гг. Мальчиков было 114 (62,0%), девочек — 70 (38,0%). Дети до 1 года составили 8,7% (16 человек), дети в возрасте 1–3 лет — 41,3% (76 детей), 3–7 лет — 33,7% (62 ребенка), старше 7 лет — 16,3% (30 человек). Разделение по полу детей было следующим: 114 мальчиков (62,0%) и 70 девочек (38,0%). У 130 детей (70,7%) течение заболевания было среднетяжелым, у 54 (29,3%) — тяжелым.

Критерии включения больных в исследование: среднетяжелые и тяжелые формы заболевания; возраст от 6 мес. до 14 лет включительно; I и II группы здоровья; обращение за медицинской помощью и поступление в стационар до 8-го дня от начала заболевания; отсутствие маркеров вирусных гепатитов А, В и С; исключение применения до поступления в стационар противовирусных, иммуномодулирующих и глюкокортикостероидных препаратов.

Методом ПЦР исследовали кровь на наличие ДНК герпесвирусов 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6). Определение вирусов осуществлялось тест-системами «Герпол 1+2» (ВГЧ-1, ВГЧ-2), «Эбарпол» (ВГЧ-4), «Цитопол» (ВГЧ-5), «Герпол 6» (ВГЧ-6) НПФ «Литех» (г. Москва). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови определяли специфические антитела к ВГЧ-4: IgM к капсидному антигену (VCA-IgM), «ранние» белки (EA-IgG) и «поздние» белки (EBNA-IgG), а также к ВГЧ-5 (IgM, IgG с индексом авидности) с помощью соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для более детальной оценки антителообразования к ВГЧ-4 выполнено исследование методом иммуноблотинга с определением IgM и IgG к VCA (p22, p33, p40, p41, p42, p65, p125), антител к протеинам EA-Rp93, EA-Dp45, EA-Rp43 («ранние» белки). Также регистрировали IgM к EBNA-1 (p27) как маркер первичной инфекции и антитела к EBNA (p79), который относится к «поздним» белкам, с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Euroimmun» (Германия).

Все дети с ИМ в остром периоде заболевания получали препарат рекомбинантного α -2b-интерферона — виферон в возрастной дозе 10 дней. Дети с тяжелым и/или волнообразным течением заболевания в возрасте старше 2 лет дополнительно получали препарат индуктора интерферона — циклоферон в дозе 6–10 мг/кг/сут в/м по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием коммерческих прикладных программ Statistica 6,0 фирмы StatSoft и MIX v. 1,7

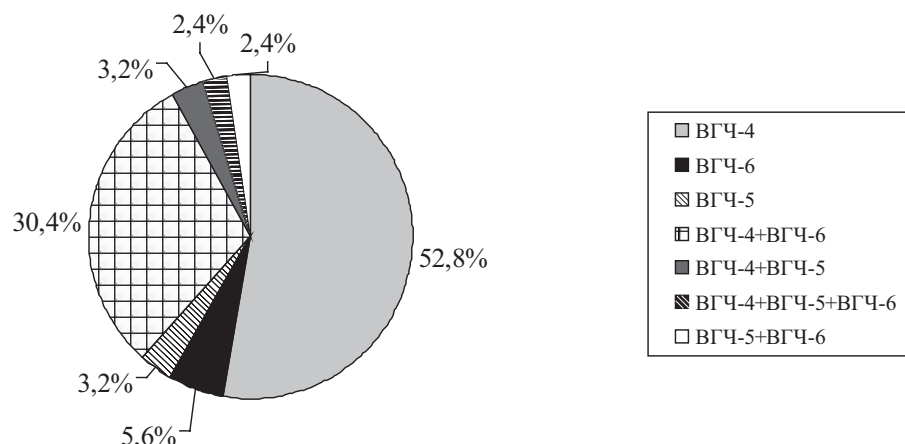


Рис. 1. Частота обнаружения герпесвирусов и их ассоциаций при инфекционном мононуклеозе у детей (%)

for Windows BCL Medical Research Methodology (2008).

Результаты исследования и их обсуждение. Острое начало заболевания с повышением температуры до высоких цифр регистрировалось у 115 детей (62,5%), постепенное с продромальным периодом в течение 2–7 дней и более — у 69 (37,5%). Только в 68 случаях (37,0%) дети направлялись в стационар с диагнозом ИМ или подозрением на наличие данной патологии, в 116 (63,0%) — выставлялся ошибочный диагноз: лакунарная и фолликулярная ангина (27,2%), ОРВИ (11,4%), подчелюстной и шейный лимфаденит (8,2%), аденоидит (6,0%), аллергический дерматит (3,8%), а также дифтерия, скарлатина, краснуха, эпидемический паротит, нефрит и аппендицит.

Частота обнаружения герпесвирусов и их ассоциаций у детей с ИМ представлена на рис. 1.

По этиологическому фактору все дети были разделены на 4 группы:

- I. 66 детей с ВГЧ-4-ИМ;
- II. 45 детей с ВГЧ-6-инфекцией (7 детей с ВГЧ-6-ИМ, 38 человек с ВГЧ-4+ВГЧ-6-ИМ);
- III. 14 человек с ВГЧ-5-инфекцией (по 3 ребенка с ВГЧ-5+ВГЧ-6-ИМ, ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6-ИМ; по 4 ребенка с ВГЧ-5-ИМ, ВГЧ-4+ВГЧ-5-ИМ).
- IV. 59 детей с ИМ неуточненной этиологии.

В ходе проведенного исследования установлено, что этиологическим фактором ИМ при лабораторном подтверждении в половине случаев (52,8%) выступал ВГЧ-4, а в 30,4% — его сочетание с ВГЧ-6. Моноинфекция ВГЧ-5 и ВГЧ-6 регистрировалась в 3,2% и 5,6% случаев, 8,0% приходилось на микстинфекцию ВГЧ-4+ВГЧ-5, ВГЧ-5+ВГЧ-6 и ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6. Такая этиологическая структура ИМ имела ряд региональных особенностей: так ВГЧ-1-ассоциированного ИМ не было зарегистрировано ни в одном случае, кроме того установлена

меньшая значимость ВГЧ-5 в качестве этиологического агента по сравнению с данными других регионов России. В 32,1% случаев этиологию ИМ с помощью используемых диагностических методов выяснить не удалось.

В I группе было характерно преобладание детей в возрасте старше четырех лет. Средний возраст составил М; 95% ДИ (58,9; 13–144 мес.) и он превышал таковой среди детей других групп (II — 44; 13–96 мес., III — 35,5; 5–108 мес. и IV — 45,2; 9–156 мес.; $p_{I-II}=0,176$; $p_{I-III}=0,061$, $p_{I-IV}=0,009$). У 10,6% детей в анамнезе регистрировался шейный лимфаденит, в других группах этот признак встречался реже. ВГЧ-4-ИМ характеризовался в 45,5% случаев постепенным началом заболевания с отсутствием характерных клинических симптомов в этом периоде. Кроме того, у 18,2% детей I группы в течение первой недели заболевания отсутствовала температурная реакция, в других группах отсутствие лихорадки отмечено не чаще, чем в 10,0% случаев ($p_{I-II}=0,028$, $p_{I-IV}=0,008$). Эти особенности привели к тому, что в 71,2% ($p_{I-IV}=0,036$) случаев ИМ не был заподозрен и при направлении в стационар был выставлен ошибочный диагноз.

Гипертрофия небных миндалин в этой группе достигала III степени у 31,8% детей, тогда как при ВГЧ-5-ассоциированном ИМ ее выраженность не превышала II степени, а во II и IV группах данный симптом регистрировался в 15,6% и 15,2% ($p_{I-II}=0,041$, $p_{I-III}=0,009$, $p_{I-IV}=0,024$). Поражение носоглотки встречалось у 92,4% детей, при этом «храпящее» дыхание являлось более частым симптомом, чем у лиц с ИМ другой этиологии, и отмечалось в 3/4 случаев.

В первую неделю заболевания у детей II группы наиболее часто развивалась гепатомегалия (84,4%) и спленомегалия (68,9%, $p_{II-IV}=0,006$). Вовлечение в процесс надключичных лимфатических узлов

встречалось в данной группы чаще (33,3%), чем при ВГЧ-4-ИМ, ВГЧ-5-ассоциированном ИМ и ИМ неуточненной этиологии ($p_{I-II}=0,036$, $p_{II-III}=0,009$, $p_{II-IV}=0,002$). Каких-либо различий по частоте встречаемости экзантемы во II группе по сравнению с I группой получено не было, что не согласуется со сведениями, согласно которым ВГЧ-6-ИМ протекает с экзантемой в 3 раза чаще, чем ВГЧ-4-ИМ [13]. Формирование пятнисто-папулезной сыпи отмечалось во всех случаях использования аминопенициллинов, при этом у 4 детей отмечалась выраженная экзантема по типу генерализованной пятнисто-папулезной сыпи с ее геморрагическим пропитыванием. Пастозность лица встречалась у половины детей I и II группы, у 28,6% — в группе с ВГЧ-5-ассоциированном ИМ, и достоверно реже — у лиц с ИМ неуточненной этиологии (20,3%, $p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,001$). Прямая корреляция между формированием «пакетов» шейных лимфатических узлов и пастозностью лица установлена только при ВГЧ-4+ВГЧ-6-ИМ ($r=0,423$, $p<0,05$).

В III группе детей отмечен минимальный возраст заболевших (85,7% составили дети до трех лет) и наиболее часто регистрировались неблагоприятные анамнестические факторы: у половины матерей — угроза прерывания беременности ($p_{III-IV}=0,042$), у 28,6% детей — цитомегаловирусная внутриутробная инфекция ($p_{I-IV}=0,004$, $p_{II-IV}=0,000$, $p_{III-IV}=0,004$), у 14,3% — гидроцефальный синдром. Особенностью ВГЧ-5-ассоциированного ИМ было постепенное начало заболевания в большинстве случаев (64,3%), достоверные отличия этого признака зарегистрированы с ИМ неуточненной этиологии, где начало болезни у 74,6% детей было острым ($p_{III-IV}=0,008$). В III группе детей диагноз ИМ при направлении в стационар был выставлен только в 14,3% случаев ($p_{II-III}=0,039$, $p_{III-IV}=0,028$). Характерным для ВГЧ-5-ассоциированного ИМ была наибольшая частота встречаемости высокой (39,0°C и выше) лихорадки в 42,8% случаев, которая отмечалась в 2 раза реже в I и II группах и только у 6,8% детей IV группы ($p_{III-IV}=0,002$). «Пакеты» шейных лимфатических узлов при ВГЧ-5-ассоциированном ИМ встречались достоверно реже, чем при ИМ другой этиологии (14,3% против 57,5%, 48,9%, 42,4%; $p_{I-III}=0,003$, $p_{II-III}=0,02$, $p_{III-IV}=0,045$). Формирование гнойной ангины при ИМ, ассоциированном с ВГЧ-5, встречалось реже, чем в других группах (71,4% против 87,9% в I, 82,2% во II и 98,3% в IV; $p_{II-IV}=0,005$, $p_{III-IV}=0,041$). Частота поражения носоглотки не отличалась от других групп, однако «храпящее» дыхание было наименее характерным для ВГЧ-5-ассоциированного ИМ и регистрировалось у 57,1% детей. У лиц с ВГЧ-5-ассоциированным ИМ регистрировалась самая низ-

кая частота гепатомегалии по сравнению с I, II и IV группами (78,6% против 97,0%, 97,8% и 94,9%; $p_{I-III}=0,035$, $p_{II-III}=0,038$). Экзантема отмечалась в 1,2 раза чаще, чем при ВГЧ-4-ИМ, ВГЧ-6-ИМ и ИМ неуточненной этиологии, однако достоверных различий по частоте данного признака в зависимости от этиологического фактора не получено. В то же время, достоверные корреляции между отягощенным аллергологическим анамнезом и формированием экзантемы установлены только в I и IV группах детей ($r=0,348$ и $r=0,402$, $p<0,05$) и не выявлены среди лиц с ИМ, ассоциированным с ВГЧ-5 и ВГЧ-6, что может свидетельствовать о самостоятельном влиянии именно этих типов герпесвирусов на возникновение данного симптома.

Для ИМ неуточненной этиологии было характерно острое начало заболевания, наиболее частое развитие в первую неделю болезни лихорадки, ангины, лимфаденопатии при редком формировании спленомегалии (42,4%, $p_{II-IV}=0,006$). В IV группе встречались единичные случаи волнообразного течения заболевания (5,1%), в то время как при ИМ герпесвирусной этиологии такой характер течения отмечен в 37,9%, 37,3% и 42,9% ($p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,000$ и $p_{III-IV}=0,001$). Частота аденоидита и тонзиллита в IV группе не отличались от ИМ герпесвирусной этиологии, но отмечена наименьшая частота формирования генерализованной лимфаденопатии (72,9% против 95,5%, 91,1%, 92,9%; $p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,006$). Реже отмечалось вовлечение подмышечных (72,9%, $p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,006$) и паховых (74,6%, $p_{I-IV}=0,001$, $p_{II-IV}=0,026$) лимфатических узлов. Периоральный цианоз зарегистрирован в 5,1% случаев, что было достоверно реже по сравнению с I, II и III группами детей (28,8%, 40,0% и 64,3%; $p_{I-III}=0,015$, $p_{I-IV}=0,003$, $p_{II-IV}=0,000$, $p_{III-IV}=0,000$).

Картина периферической крови у детей с ИМ при первичном обследовании характеризовалась воспалительной реакцией, проявляющейся лейкоцитозом у 79,3% детей. Наиболее часто отмечался умеренный лейкоцитоз $10,0-20,0 \times 10^9/\text{л}$ (59,8%), реже — высокий $>20,0 \times 10^9/\text{л}$ (19,5%). Лейкоцитарная формула оценивалась отдельно у детей в возрасте до 5 лет и старше 5 лет. У детей до 5 лет считался патологическим лимфоцитоз $>60\%$, старше 5 лет — $>45\%$, регистрировались отклонения при показателях сегментоядерных лейкоцитов $>50\%$ и $>65\%$ соответственно. Нейтрофилез наблюдался в 34,8% случаев, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных клеток ($>5\%$) — в 21,7%. Лимфоцитоз имели только 15,2% детей, моноцитоз $>10\%$ — 19,0%. Увеличение СОЭ более 15 мм/ч отмечено у 60,9% детей. При исследовании периферической крови в динамике через 5-8 дней лейкоцитоз сохранялся у 39,7%



Рис. 2. Частота обнаружения атипичных мононуклеаров в различных числовых интервалах в периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом при первичном обследовании и в динамике через 5–8 дней (%)

обследуемых. Нейтрофильный характер крови преобладал у 22,3 % детей, лимфоцитарный — у 43,5 %. Моноцитоз в динамике снижался и был обнаружен лишь у 9,8 % детей. Показатель СОЭ сохранялся повышенным у 64,7 % человек.

При первичном обследовании АМ в периферической крови были обнаружены у 87,5 % детей, однако в 43,5 % случаев их количество не превышало 10 %. При повторном исследовании крови в динамике на 5–8 день АМ зарегистрированы в 79,9 % случаев, в интервале 1–10 % — у 59,3 % детей (рис. 2).

В динамике отмечалось нарастание количества детей с содержанием АМ в интервалах 1–5 % и 6–10 %, снижение частоты определения АМ в интервале от 10 до 30 % и отсутствие увеличения атипичных клеток > 30 %.

Таким образом, в разгаре заболевания АМ отсутствовали у 10–20 % детей, а в половине случаев их количество не превышало 10 %. Согласно принятой ранее точке зрения о необходимом количестве АМ для постановки диагноза ИМ не менее 10 %, диагностировать заболевание можно лишь у 35–40 % детей. С помощью мета-анализа были получены данные, которые свидетельствовали о достоверно меньшей атипичной реакции крови при ВГЧ-4-ИМ в Западно-Сибирском регионе в сравнении с городами Европейской части России и Восточной Сибири.

Лейкоцитоз при первом исследовании крови был наиболее выражен во II группе детей М; 95 % ДИ (18,1; 7,2–30,2) ($p_{I-II}=0,001$, $p_{II-IV}=0,033$). Максимальные лабораторные изменения при микстинфекции ВГЧ-4 и ВГЧ-6 в сравнении с ВГЧ-4-ИМ доказаны и по данным мета-анализа. Количество палочкоядерных клеток было также достоверно выше во II группе детей М; 95 % ДИ (3,7; 0–8) ($p_{I-II}=0,002$, $p_{II-IV}=0,002$). Уровень лимфоцитоза у данного контингента, наоборот,

был ниже М; 95 % ДИ (38,4; 17–63) ($p_{II-IV}=0,037$). Это, вероятно, обусловлено активным бактериальным компонентом на фоне микстинфекции ВГЧ-4+ВГЧ-6. Это же подтверждает более частый высеv *Staphylococcus aureus* из ротоглотки во II группе детей (46,7 % по сравнению с I, III и IV (33,3 %, 7,1 % и 39,0 %; $p_{II-III}=0,006$, $p_{I-III}=0,042$, $p_{III-IV}=0,019$). Только у детей II группы обнаружена корреляционная зависимость между наличием гнойных налетов и *Staphylococcus aureus* в зеве ($r=0,435$; $p<0,05$). Количество моноцитов было выше в I группе М; 95 % ДИ (7,5; 2–16) ($p_{I-II}=0,03$). Процент АМ в динамике через 5–8 дней сохранялся наиболее высоким во II группе М; 95 % ДИ (10,4; 0–27) в сравнении I (5,2; 0–15), III (2,6; 0–9) и IV (5,6; 0–20) группами ($p_{I-II}=0,03$, $p_{II-III}=0,024$ и $p_{II-IV}=0,011$).

Повышение тимоловой пробы чаще отмечалось во II группе (77,8 %), чем в I (51,5 %), III (42,9 %) и IV (50,8 %) группах ($p_{I-II}=0,019$, $p_{II-III}=0,050$ и $p_{II-IV}=0,019$). Максимальное повышение показателей тимоловой пробы отмечалось в I и II группах детей: М; 95 % ДИ (7,0; 1,2–19,3 ед. и 9,9; 2,4–20,6 ед.) по сравнению с III и IV (4,1; 0,9–13,3 ед. и 5,8; 1,2–16,3 ед.) группами ($p_{I-IV}=0,006$, $p_{I-III}=0,022$, $p_{II-III}=0,000$ и $p_{II-IV}=0,000$). Увеличение АсАТ отмечалось реже среди детей III группы (14,3 % против 51,5 %, 57,8 %, 49,2 %; $p_{I-III}=0,029$, $p_{II-III}=0,014$ и $p_{III-IV}=0,043$).

При ВГЧ-4-моноинфекции по сравнению с микстинфекцией ВГЧ-4 с ВГЧ-5 и/или ВГЧ-6 достоверно чаще обнаруживались VCA-IgM ($p=0,000$) и EA-IgG ($p=0,012$). «Поздние» белки обнаруживались в большинстве случаев при ВГЧ-4-ИМ (71,2 %) и микстинфекции ВГЧ-4 с ВГЧ-5 и/или ВГЧ-6 (75,6 %) без достоверных различий (рис. 3). При ИМ неуточненной этиологии в 67,8 % случаев регистрировались «поздние» белки, однако маркеров активной ВГЧ-4-, ВГЧ-5- и ВГЧ-6-инфекции обнаружено не было.

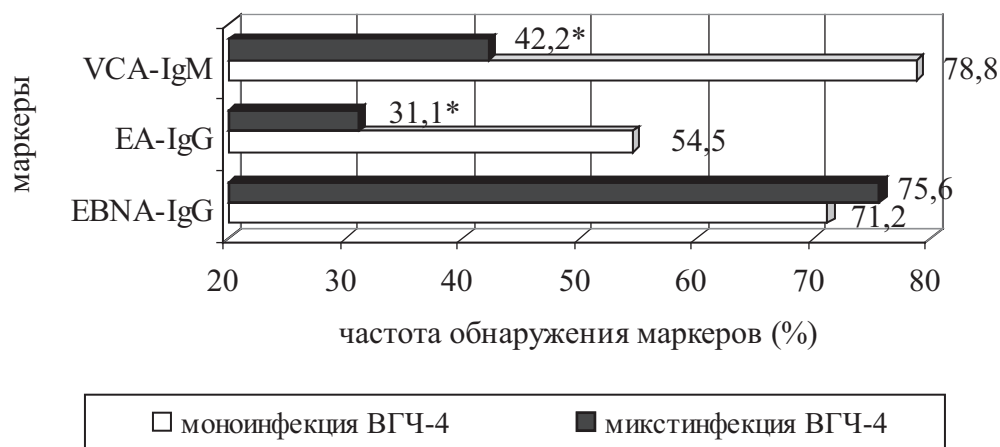


Рис. 3. Частота обнаружения маркеров ВГЧ-4 при моноинфекции (ВГЧ-4-ИМ) и микстинфекции (ВГЧ-4+ВГЧ-6, ВГЧ-4+ВГЧ-5 и ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6)

* – различия между моно- и микстинфекцией ($p < 0,05$)

У 29 человек из I группы выполнено исследование иммуноблотинга. В 14 случаях выявлены EA-Rp93 и EA-Dp43 при отсутствии «ранних» белков в ИФА у 5 человек. IgM к VCA (p40, p41, p42, p125 и p65 в различных сочетаниях) обнаружены у 15 человек, у трети из них VCA-IgM методом ИФА не найдены. У 6 детей при отсутствии «поздних» белков в ИФА методом иммуноблотинга выявлены IgG к VCA p22 и EBNA (p79). Еще у одного ребенка 9 мес. с ВГЧ-4+ВГЧ-5-ИМ при исследовании на маркеры ВГЧ-4-инфекции методом ИФА обнаружены только VCA-IgM, что говорило об остром течении ВГЧ-4-инфекции. При этом методом иммуноблотинга выявлены как IgM к VCA (p22, p33, p125), так и IgM и IgG к EA-Rp93, EA-Dp45, EBNA (p79), а также IgG к VCA (p40, p41, p33, p125, p65), что свидетельствовало о реактивации инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с ИМ в современных условиях характерно сохранение основного клинического симптомокомплекса при слабой выраженности гематологических отклонений. ВГЧ-4 выступает этиологическим фактором ИМ только в половине случаев, еще в трети — в ассоциации с ВГЧ-6. Значимых клинических различий между вариантами ИМ, обусловленного ВГЧ-4 и его сочетанием с ВГЧ-6, не выявлено.
2. Для ИМ, ассоциированного с ВГЧ-5, характерно поражение детей до трех лет, редкое формирование «пакетов» лимфатических узлов и гепатомегалии. В периферической крови отмечается умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера при среднем содержании АМ 5%, что ниже диагностического уровня в 10%.

3. Микстинфекция ВГЧ-4+ВГЧ-6 при ИМ обуславливает максимальные лабораторные изменения: лейкоцитоз $18,0 \times 10^9/\text{л}$, сохранение в течение двух недель АМ в количестве 10% и повышение тимоловой пробы в 77,8% случаев. При микстинфекции герпесвирусов происходит снижение выработки антител к ВГЧ-4, что ведет к уменьшению информативности метода ИФА при его изолированном использовании.
4. Для уточнения этиологического фактора ИМ необходимо одномоментное тестирование на комплекс герпесвирусных инфекций (ВГЧ-1, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6) как методом ПЦР, так и с оценкой уровня антител методом ИФА и/или иммуноблотинга для установления стадии инфекционного процесса. При этом только иммуноблотинг позволяет достоверно дифференцировать типы иммунного ответа при ВГЧ-4-инфекции, от которого будет зависеть дальнейшая лечебная тактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2007. — №3. — С.3–7.
2. Боковой А. Г. и др. Определение атипичных мононуклеаров в крови как диагностический тест на герпесвирусные инфекции у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 2. — С.70–72.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 302 с.
4. Комелева Е. В., Иванова В. В., Насыров Р. А. Исследовании экспрессии антигенов вируса Эпштейна-Барр, простого герпеса и цитомегаловируса при инфекционном мононуклеозе у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики

- у детей: материалы третьего российского конгресса детских инфекционистов. — М., 2004. — С. 67.
5. Краснов В. В. и др. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 36–38.
 6. Краснова Е. И., Васюнин А. В. Инфекционный мононуклеоз у детей : руководство. — Новосибирск : Изд-во «Сибмедииздат» НГМУ, 2007. — 96 с.
 7. Львов Н. Д. и др. Лабораторная диагностика герпес-вирусной инфекции человека // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 4. — С. 7–13.
 8. Новосад Е. В. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа // Детские инфекции. — 2008. — № 1. — С. 36–38.
 9. Поляков В. Е. и др. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 6. — С. 50–54.
 10. Уразова О. И., Новицкий В. В., Помогаева А. П. Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей: Научное издание. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 2003. — 166 с.
 11. Учайкин В. Ф., Харламова Ф. С. VIII Конгресс детских инфекционистов России — пути совершенствования инфекционной службы // Детские инфекции. — 2010. — № 1. — С. 4–7.
 12. Харламова Ф. С. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 3–10.
 13. Черноусов А. Д. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V, VI типов // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 7–11.
 14. Derkey C. S., Bramhall T. C. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. — 1995. — Vol. 113, № 3. — P. 334–337.
 15. Haukenes G. et al. Viral antibodies in infectious mononucleosis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1994. — Vol. 8, № 3. — P. 219–224.
 16. Lewin N. et al. Epstein-Barr virus-carrying B cells in the blood during acute infectious mononucleosis give rise to lymphoblastoid lines *in vitro* by release of transforming virus and by proliferation // Immunol. Lett. — 1990. — Vol. 26, № 1. — P. 59–65.
 17. de Ory F., Echevarria J. M. Evolution of serological criteria for the diagnosis of infectious mononucleosis // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 1989. — Vol. 7, № 9. — P. 485–488.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC INFECTIOUS MONONUCLEOSIS FOR CHILDREN

Yu. B. Belan, T. A. Mikhajlova

◆ **Resume:** T184 children in age of from 6 months to 14 years with the diagnosis of infectious mononucleosis were examined. In most cases the mixed infection caused by various herpetic viruses was seen. Clinical and laboratory peculiarities of herpes viral choice infectious mononucleosis in infants are presented in the article. The most expressed laboratory changes are registered at a combined infection contamination conditioned by viruses of herpes 4 and 6 types.

◆ **Key words:** infants; infectious mononucleosis; *Herpesviridae*.

◆ Информация об авторах

Белан Юрий Борисович — д. м. н., профессор, заведующий. Кафедра детских инфекционных болезней. Омская государственная медицинская академия. 644043, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: byb0407@mail.ru

Михайлова Татьяна Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 1. Омская государственная медицинская академия. 644043, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: byb0407@mail.ru

Belan Yuriy Borisovich — MD, PhD, professor, Head of the department. Department of children's infectious diseases. Omsk State Pediatric Medical Academy. Lenina street, 12, Omsk, 644043. E-mail: byb0407@mail.ru.

Mikhajlova Tatyana Anatolevna — MD, PhD, assistant. Department of children's diseases #1. Omsk State Pediatric Medical Academy. Lenina street, 12, Omsk, 644043. E-mail: byb0407@mail.ru.