

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Раиса Алексеевна Гилёва¹, Зинаида Александровна Хохлова^{1*}, Юлия Станиславовна Четет²,
Алексей Станиславович Арсененко², Людмила Михайловна Поволоцкая²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,

²Городская клиническая инфекционная больница №8, г. Новокузнецк

Реферат

Цель. Изучить особенности клинико-лабораторных показателей у больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр.

Методы. В условиях инфекционного стационара под наблюдением находились 108 больных в возрасте от 11 мес до 31 года с лабораторно подтверждённым диагнозом «инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр». Проводили стандартное лабораторное исследование, в сыворотке крови определяли иммуноглобулины класса М к капсидному белку вируса Эпштейна-Барр, иммуноглобулины класса G к ранним белкам вируса Эпштейна-Барр и индекс их avidности с помощью иммуноферментного анализа. По показаниям проводили обследование на другие инфекции.

Результаты. Преобладали дети в возрасте 1–7 лет — 73,1% случаев. Взрослые пациенты составили 1,8% (2 больных). Лишь 4,6% пациентов были направлены в стационар с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» либо подозрением на это заболевание. Типичная клиническая картина инфекционного мононуклеоза наблюдалась в 75% случаев, атипичная — в 25%. Мононуклеары в периферической крови обнаружены менее чем у половины пациентов (44,4%); в 53,1% случаев при типичной и в 18,5% случаев при атипичной клинике. У остальных больных диагноз инфекционного мононуклеоза верифицирован с помощью иммуноферментного анализа. В 90,4% случаев заболевание протекало в среднетяжёлой форме, в 9,6% — в тяжёлой.

Вывод. Высокая частота атипичного течения инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, обосновывает необходимость в неясных случаях инфекционных заболеваний включать его в круг дифференциальной диагностики, определять антитела к белкам вируса Эпштейна-Барр (иммуноглобулины классов М и G) и индекс avidности антител (иммуноглобулинов класса G).

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY THE EPSTEIN-BARR VIRUS

R.A. Gileva¹, Z.A. Hohlova¹, Yu.S. Chechet², A.S. Arsenenko², L.M. Povolotskaya²

¹Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Physicians, Russia,

²City Clinical Infectious Diseases Hospital №8, Novokuznetsk, Russia

Aim. To study the clinical and laboratory characteristics of patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.

Methods. In infectious hospital under observation there were 108 patients aged from 11 months to 31 years with a laboratory confirmed diagnosis of «infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus». Standard laboratory tests for blood serum immunoglobulin M to the capsid protein of Epstein-Barr virus, immunoglobulin class G proteins to early Epstein-Barr virus and the index of their avidity by ELISA were carried out. Tests for other infections were conducted if it is required.

Results. Patients dominated by children aged 1–7 years — 73.1%. Adult patients was 1.8% (2 patients). Only 4.6% of the patients were sent to the hospital with a diagnosis of «infectious mononucleosis» or suspected of having the disease. The typical clinical picture of infectious mononucleosis was observed in 75% of cases, atypical — in 25%. Mononuclear cells in peripheral blood were found in less than half of the patients (44.4%), in 53.1% of cases with typical and in 18.5% of cases with atypical clinic. In the remaining patients, the diagnosis of infectious mononucleosis was verified by ELISA. In 90.4% of the cases the disease was in the moderate, and in 9.6% — in the severe form.

Conclusion. The high frequency of atypical course of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus justifies the need to include it into differential diagnosis process in case of unclear infectious disease, to identify the antibodies to the Epstein-Barr virus proteins, (immunoglobulin M and G) and the index of avidity antibodies (immunoglobulin G).

Keywords: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis.

Инфекционный мононуклеоз — широко распространённое инфекционное заболевание, вызываемое наиболее часто γ-герпетическим вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), которым инфицированы 80–90% населения [2–5]. В настоящее время отмечено повсеместное увеличение заболеваемости инфекционным мононуклеозом среди детей [1], что обусловлено в определённой степени совершенствованием диагностики [2]. Проведённый нами анализ данных официальной статистики по заболеваемости ВЭБ-инфекцией в

г. Новокузнецке за 1992–2013 гг. установил рост показателя в 27 раз: с 0,9 на 100 тыс. населения в 1993 г. до 24,7 на 100 тыс. населения в 2008 г. Показатель сохраняется в пределах этих цифр до настоящего времени.

Полиморфизм клинических проявлений болезни нередко приводит к диагностическим ошибкам [3]. Заболевание может протекать как манифестно, с типичной клинической картиной, при которой затруднения в диагностике практически отсутствуют, так и атипично или бессимптомно [1, 3, 5]. Исходом ВЭБ-инфекции может быть выздоровление, бессимптомное но-

сительство, хроническая рецидивирующая инфекция, развитие онкологического, а также аутоиммунного заболевания, синдрома хронической усталости [4]. В связи с этим имеют большое значение распознавание и своевременное лечение атипично протекающих форм.

Цель настоящей работы — изучить особенности клинико-лабораторных показателей у больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ.

Клинические проявления заболевания изучены у 108 больных в возрасте от 11 мес до 31 года, пролеченных в городской клинической инфекционной больнице №8 г. Новокузнецка с лабораторно подтвержденным диагнозом ВЭБ-инфекции. Проводили стандартное лабораторное исследование, а также иммуноферментный анализ сыворотки крови с целью определения иммуноглобулинов класса М (IgM) к капсидному белку ВЭБ, IgG к ранним белкам ВЭБ, индекса avidности IgG к капсидному антигену белка ВЭБ. Применяли наборы реагентов ЗАО «Вектор БЕСТ». По показаниям дополнительно проводили исследования кала на кишечную группу, носоглоточной слизи на аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа методом иммунофлюоресценции, на энтеровирусы методом полимеразной цепной реакции, исследование ликвора на возбудители бактериальных менингитов, лихорадку Западного Нила, энтеровирусы; рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, назначали консультации хирурга, физиотерапевта, гематолога.

Установлено, что преобладающее большинство пациентов были в возрасте от 1 года до 7 лет — 73,1% (79 больных); 21,3% (23 человека) больных составила возрастная группа от 7 до 18 лет, 3,7% (4 человека) — дети в возрасте до 1 года, 1,8% (2 больных) — взрослые. Ранее поступили в стационар, в первые 3 дня болезни, было зафиксировано в 44,4%, от 4-го до 7-го дня — в 41%, от 8-го до 24-го дня — в 13,9% случаев.

В анамнезе заболевания во всех случаях, кроме одного, отмечалось повышение температуры тела от субфебрильной до 40 °С. Больные предъявляли жалобы на заложенность носа, насморк, кашель, боли в горле, головную боль, увеличение шейных лимфатических узлов в разных сочетаниях. У 12 больных на догоспитальном этапе была сыпь, у 9 больных — жидкий стул, у 8 — рвота, у 3 — боли в животе, у 2 пациентов — менингеальный синдром. Лишь 5 (4,6%) пациентов были направлены в стационар с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» либо подозрением на это заболевание. Остальные чаще всего были направлены с диагнозами «острая респираторная вирусная инфекция», «ангина», а также «кишечная инфекция неустановленной этиологии» и «менингит?».

Степень повышения температуры тела и продолжительность лихорадочного периода существенно варьировали. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев (88%) регистрировали

значительное повышение температуры тела. Высокая лихорадка (39–41 °С) наблюдалась в 61,1% случаев (66 пациентов), умеренная фебрильная (38–39 °С) — в 26,9% (29 пациентов), субфебрильная — в 11,1% (12 пациентов), у 1 пациента (0,9%) повышения температуры тела зарегистрировано не было. Длительность лихорадки составляла от 1 до 19 дней: до 5 дней — в 42% случаев (45 больных), 5–10 дней — в 46,8% (50 больных), более 10 дней — 11,1% (12 больных).

Ангина была выявлена в 75% случаев (81 больной), увеличение шейных лимфатических узлов определялось в 83,3% (90 больных), затрудненное носовое дыхание — в 38,9% (42 больных). Гепатомегалия установлена в 60,2% случаев (65 больных); печень выступала из-под края реберной дуги до 4–6 см у 8 (12,3%) пациентов, до 3 см — у 8 (12,3%) больных, на 1–2 см — у 49 (75,3%) больных. Спленомегалия определялась в 21,3% случаев (23 больных), в том числе у 2 больных селезенка выступала из-под края реберной дуги до 6 см.

Сыпь наблюдалась у 17 (15,7%) больных, 9 (8,3%) из них поступили в стационар с синдромом экзантемы. С 1-го дня болезни сыпь появилась у 3 пациентов, на 2-й, 3-й, 4-й и 6-й дни — по 1 случаю, на 7-й день — у 2 больных, на 13-й день — у 1 больного. У 6 пациентов кожные высыпания появились на фоне приема антибактериальных препаратов (амоксциллин). Экзантема имела разнообразный характер: пятнистая, пятнисто-папулезная, папулезная, мелкоочечная с геморрагическим компонентом, петехиальная, причём без определённой локализации, на неизменённом фоне.

В единичных случаях (у 7 пациентов, 6,5%) наблюдалась одутловатость лица. Явления менингизма отмечены у 2 (1,8%) пациентов, рвота 1–2 раза — у 12 (11,1%) больных, жидкий стул без патологических примесей — у 9 (8,3%), болевой абдоминальный синдром — у 4 (3,7%) больных.

В анализах периферической крови характерные для инфекционного мононуклеоза атипичные моноциты выявлены лишь у 48 (44,4%) пациентов, лейкоцитоз — у 59 (54,6%), в том числе гиперлейкоцитоз — у 21 (35,6%) случаев; у 9 (8,3%) — лейкопения, у 40 (37,1%) — нормоцитоз. Увеличение скорости оседания эритроцитов зарегистрировано у 56 (51,9%) пациентов.

Практически у каждого второго выявлены изменения биохимических показателей крови, свидетельствующие о нарушении функций печени (у 52 больных, 48,1%). Повышение уровня билирубина от 2 до 4,5 норм регистрировалось у 7 (6,5%) пациентов. Увеличение активности ферментов в 1,5–10 раз установлено у 33 (30,5%) больных, изменение тимоловой пробы (от незначительно повышенной до увеличенной в 10 раз) — у 36 (33,3%). Признаки холестаза выявлены у 1 (0,9%) больного.

При бактериологическом исследовании мазков с миндалин из 87 больных у 32 (36,9%) получен рост патогенной флоры. В 30 случаях выявляли золотистый, гемолитический, эпидермальный стафилококки, в 2 случаях — пио-

генный стрептококк. Наличие воспалительных изменений миндалин с высевом патогенных возбудителей у этих 32 больных свидетельствовало в пользу вирусно-бактериальной этиологии тонзиллита.

В 90,4% случаев заболевание протекало в средне-тяжёлой форме, в 9,6% — в тяжёлой. Тяжесть была обусловлена синдромом интоксикации и резко выраженным лимфопролиферативно-паренхиматозным синдромом (определялось значительное увеличение шейной группы лимфатических узлов, селезёнка выступала из-под края рёберной дуги на 6 см, печень — на 3 см). Течение болезни во всех случаях было гладким, без осложнений. К моменту выписки (койко-день от 7-го до 23-го) было достигнуто полное купирование тонзиллита, но сохранялись остаточные явления в виде лимфаденопатии.

Анализируя клиническую картину заболевания, мы выделили две группы больных. В первой группе (81 пациент, 75%) клинические признаки соответствовали типичной картине инфекционного мононуклеоза. Наблюдались лихорадка, ангина, развёрнутый лимфопролиферативный синдром — увеличение шейных лимфатических узлов (100%), гепатомегалия у 56 (51,8%) и спленомегалия у 23 (21,3%) больных. Атипичные моноциты были обнаружены только в 43 случаях (53,1% больных этой группы).

Вторая группа — 27 (25%) пациентов — характеризовалась отсутствием одного из типичных симптомов — ангины. В то же время у больных отмечались в различных сочетаниях лихорадка, лимфаденопатия, гепатомегалия. У 3 пациентов отсутствовал внешне выраженный лимфопролиферативный синдром, в то же время выявлено увеличение бронхиальных лимфатических узлов, лимфатических узлов средостения или брюшной полости. Были также пациенты, у которых в клинической картине присутствовали лишь лихорадка и синдром экзантемы (3 больных). У единичных больных основными клиническими проявлениями заболевания были диарейный синдром и длительная лихорадка, в связи с которой и проводили обследование на ВЭБ-инфекцию. Патогенная флора, условно-патогенная флора, а также ротавирус из кала при этом не были выделены.

У 2 детей (в возрасте 7 мес и 3 года) при госпитализации на первое место выступал менингеальный синдром (ригидность затылочных мышц на 1–2 см, симптом Кернига и верхний симптом Брудзинского). Определялись также гиперемия и отёчность миндалин при отсутствии налётов на них, лихорадка до 39 °С. Ликвор, полученный при лумбальной пункции, вытекал под повышенным давлением, был прозрачный, бесцветный, цитограмма и биохимические показатели в пределах нормы, результаты бактериологических и иммунологических исследований отрицательные, что позволяло исключить менингит. Эти дети находились под наблюдением у невролога по поводу гипертензионного синдро-

ма, обусловленного перинатальной патологией. Атипичные моноциты в гемограмме больных второй группы обнаруживались ещё реже — лишь в 5 (18,5%) случаях.

В качестве примера атипичного течения ВЭБ-инфекции приводим собственное наблюдение. Больная Р. 15 лет поступила в стационар 20.12.2013. При поступлении были жалобы на кашель, субфебрильную температуру тела, боли в горле. Из анамнеза известно, что больна в течение 10 дней, лечилась амбулаторно по поводу респираторной инфекции симптоматическими средствами.

В связи с отсутствием улучшения 19.12.2013 была сделана рентгенография грудной клетки. Выявлены признаки бронхита. При биохимическом исследовании крови определялись признаки, указывающие на поражение печени: билирубин 53 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 358 ед./л, аспартатаминотрансфераза 482 ед./л. Для уточнения диагноза и лечения была направлена на стационарное лечение с диагнозом «гепатит неясного генеза».

При поступлении общее состояние средней тяжести. Самочувствие не страдает. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Миндалины умеренно увеличены, без налётов. Передние шейные лимфатические узлы размером 0,5×0,7 см. Тоны сердца ясные, ритмичные. В лёгких непостоянные сухие и проводные хрипы. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края рёберной дуги. Селезёнка пальпации не поддается.

При исследовании периферической крови: лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 45%, лимфоциты 46%, моноциты 4%, скорость оседания эритроцитов 62 мм/ч, гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,32 \times 10^{12}$ /л.

При биохимическом исследовании крови: билирубин 55,5 мкмоль/л, (прямой 33,4 мкмоль/л, непрямой 22,1 мкмоль/л), аспартатаминотрансфераза 320 ед./л, аланинаминотрансфераза 250 ед./л, тимоловая проба 42 ед., щелочная фосфатаза 408 ед./л, холестерин 3,8 ммоль/л.

При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки: в лёгких без инфильтративных изменений, корни не изменены. В средостении выявляются множественные лимфатические узлы парааортальной группы размерами до 17×12×9 мм, немногочисленные раздельные паратрахеальные лимфатические узлы до 10×6 мм. Слева единичные надключичные лимфатические узлы до 14×12 мм. Заключение: лимфаденопатия средостения и левой надключичной области.

В круг заболеваний для дифференциальной диагностики были включены вирусные гепатиты, поражение печени при псевдотуберкулёзе, ВЭБ-инфекция, туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, онкологическая патология. Маркёры вирусных гепатитов, псевдотуберкулёза не выявлены. Проведены консультации в динамике заболевания с фтизиатрами, онкологами,

в результате чего была отвергнута вышеперечисленная патология. В то же время в анализе крови от 24.12.2013 обнаружен IgM к капсидному белку ВЭБ и IgG к ранним белкам ВЭБ, что позволило верифицировать диагноз ВЭБ-инфекции.

В данном случае ВЭБ-инфекция протекала на фоне кратковременной субфебрильной температуры тела, отсутствовал характерный симптом ВЭБ-инфекции — ангина, имелись признаки гепатита, отмечалась лимфаденопатия, главным образом средостения и надключичной области, что требовало дифференциальной диагностики с туберкулёзной инфекцией и онкологической патологией. Отсутствовали также характерные для ВЭБ-инфекции изменения периферической крови, анализ которой проводили в течение наблюдения за пациенткой неоднократно.

Таким образом, ВЭБ-инфекция в преобладающем большинстве случаев (73,1%) наблюдалась у детей в возрасте от 1 до 7 лет. Дети первого года жизни и взрослые составили 5,5%. Сохраняются трудности клинической диагностики заболевания на догоспитальном этапе. Лишь 4,6% пациентов были направлены в стационар с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» либо подозрением на это заболевание — явное свидетельство того, что участковые врачи, а также врачи скорой медицинской помощи мало знакомы с клинической картиной данного заболевания. В основном (75% случаев) наблюдалась классическая картина ВЭБ-инфекции. В 25% случаев присутствовали атипичные клинические проявления заболевания, что затрудняло клиническую диагностику ВЭБ-инфекции. Основным параклиническим методом диагностики — обнаружение в периферической крови мононуклеаров, позволяющий диагностировать при наличии характерной клинической картины или заподозрить ВЭБ-инфекцию, — имел положительный результат менее чем у половины пациентов (44,4%). При типичной клинической картине он был зарегистрирован в 53,1% случаев. У остальных больных атипичные моноциты обнаруживали лишь в 18,5% случаев.

ВЫВОД

Полученные результаты обосновывают необходимость в неясных для диагностики случаях инфекционных заболеваний применять иммунологические методы диагностики — определение в сыворотке крови иммуноглобулинов класса М к капсидному белку вируса Эпштейна-Барр, иммуноглобулинов класса G к ранним белкам вируса Эпштейна-Барр и индекса avidности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева М.Г., Намитокоев Х.А., Полянский А.В., Триско А.А. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых // *Инфекц. болезни*. — 2009. — Т. 7, №2. — С. 22–25. [Avdeeva M.G., Namitokov H.A., Polaynski A.V., Trisko A.A. Features of the course of infectious mononucleosis in adults at present. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 7 (2): 22–25. (In Russ.)].
2. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю., Лесина О.Н. Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза // *Детск. инфекц.* — 2013. — №3. — С. 52–55. [Baranova I.P., Kurmaeva D.Y., Lesina O.N. Diagnostic value of clinical and laboratory signs of infectious mononucleosis. *Detskie infektsii*. 2013; 3: 52–55. (In Russ.)].
3. Боковой А.Г., Гаспарян М.О., Танина Н.Б. и др. Инфекционный мононуклеоз — болезнь или синдром? // *Детск. инфекц.* — 2003. — №1. — С. 66–68. [Bokovoi A.G., Gasparyan M.O., Tanina N.B. et al. Infectious mononucleosis — disease or syndrome? *Detskie infektsii*. 2003; 1: 66–68. (In Russ.)].
4. Малашикова И.К., Дядковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Леч. врач.* — 2003. — №9. — С. 32–38. [Malashnikova I.K., Dyadkovsky N.A., Sarsaniya Zh.Sh. et al. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: problems in the diagnosis and treatment. *Lechaschii doctor*. 2003; 9: 32–38. (In Russ.)].
5. Чернова Т.М., Баннова С.Л., Рябова А.Н. и др. Эффективность гипертонической морской воды в терапии инфекционного мононуклеоза у детей // *Детск. инфекц.* — 2013. — №4. — С. 46–50. [Chernova T.M., Bannova S.L., Ryabova A.N. et al. Efficacy of hypertonic seawater in therapy of infectious mononucleosis in children. *Detskie infektsii*. 2013; 4: 46–50. (In Russ.)].