

УДК 616.98:578.825]-092-097-53.2

ЛЕЖЕНКО Г.О., УСАЧОВА О.В., СІЛІНА Є.А., ПАХОЛЬЧУК Т.М.

Запорізький державний медичний університет, кафедра госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб

## ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

**Резюме.** У статті висвітлено клініко-імунологічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей (на основі аналізу даних дітей різного віку, пролікованих у Запорізькій обласній інфекційній лікарні з приводу інфекційного мононуклеозу у 2008–2012 рр.). Наведено аналіз результатів імунологічних і мікробіологічних обстежень відповідних пацієнтів.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, діти, клініка, діагностика, імунологічні дослідження, мікробіоценоз ротової порожнини.

Інфекційний мононуклеоз як захворювання відомий ще з 1885 року, коли його як «ідіопатичне запалення шийних залоз» описав М.Ф. Філатов. Полісимптомність цієї нозології та труднощі диференціальної діагностики яскраво ілюструє наявність великої кількості назв (більше ніж 60), які в різні роки було дано цьому захворюванню. У даний час загальноприйнятою є назва «інфекційний мононуклеоз». При цьому збудником захворювання є вірус Епштейна — Барр (ВЕБ) із родини герпесвірусів [1, 2].

Вірусна інфекція Епштейна — Барр досить поширена серед дорослих та дітей. За даними ВООЗ, щороку вірусом Епштейна — Барр інфікується від 16 до 800 чоловік на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя і 80–90 % дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування [3, 4]. Рівень інфікованості дорослого населення України — майже 100 %, а дитячого — більше ніж 50 % [5].

ВЕБ виділяється з організму хворого або вірусоносія з орофарингеальним секретом, що є основним джерелом інфікування. Передача інфекції відбувається повітряно-краплинним шляхом через інфіковану слину, часто під час поцілунку матір'ю своєї дитини, тому інколи ІМ називають хворобою поцілунків. Діти нерідко заражаються ВЕБ через іграшки, забруднені слиною хворої дитини або вірусоносія. Можливі також гемотрансфузійний та статевий шляхи передачі інфекції. Описані випадки вертикальної трансмісії ВЕБ від матері до плода дозволяють припустити, що цей вірус може бути причиною внутрішньоутробних аномалій.

ВЕБ має специфічні антигени: капсидний (VCA), ядерний (NA), ранній (EA), мембранний (MA). Час появи та біологічна значущість цих антигенів різняться. Знання терміну появи різних антигенів та виявлення антитіл до них дають можливість діагностувати з достатньою вірогідністю фази хвороби: гостру, латентну та хронічну активну ВЕБ-інфекцію. Після первинного інфікування спочатку з'являються антитіла до ранніх

антигенів (EA, VCA), потім — до ядерного (NA). Уже в гостру фазу хвороби в пацієнтів реєструються IgM до раннього та капсидного антигена. Саме ці антитіла є маркерами гострої форми інфекційного мононуклеозу. На другому-третьому тижні хвороби з'являються IgG до EA та VCA. При цьому антитіла класу G до VCA зберігаються протягом усього життя, а до EA — протягом 6 місяців поступово зникають із крові. Слід зазначити, що першими руйнуються IgM, але в деяких пацієнтів вони можуть персистувати до 3 і більше місяців. Крім того, реактивація ВЕБ-інфекції може супроводжуватися повторною появою IgM до VCA. Антитіла до ядерного антигена з'являються пізніше за інших — через 3–6 місяців після інфікування. Таким чином:

— наявність лише IgM до EA та VCA свідчить про гостру форму первинного інфікування ВЕБ — інфекційний мононуклеоз;

— наявність лише IgG до VCA та NA — про перенесений інфекційний мононуклеоз;

— виявлення і IgG до NA, і IgM до VCA — про реактивацію хронічної ВЕБ-інфекції.

Первинна інфекція частіше виникає в дитячому віці та перебігає або у формі мононуклеозу, або малата безсимптомно. Вірус Епштейна — Барр уражає епітеліальні клітини слизових оболонок дихальних шляхів і слинних залоз, тимуса та В-лімфоцити. Через специфічні рецептори CD21 вірус здатен інфікувати інші клітини — Т-лімфоцити, натуральні кілери, макрофаги, нейтрофіли [2, 5]. Тривала персистенція вірусу в організмі людини та ураження клітин імунної системи спричиняє розвиток дисбалансу її функціонування, стає чинником імуноопосередкованих хвороб і онкогематологічних захворювань [6, 7]. Можливість розвитку

© Леженко Г.О., Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М., 2013

© «Актуальна інфектологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

загрозливих ускладнень (міокардит, полінейропатія, тромбозитопатія) та генералізації процесу в імуноскомпрометованих дітей, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань (лімфоми, лейкоплакія, лімфогранулематоз) та аутоімунних станів (системного червоного вовчаку, ревматоїдного артрити) [8–10] спонукають учених до вивчення цієї інфекційної хвороби.

**Метою** нашого дослідження стало проведення аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей — мешканців Запорізької області.

## Матеріали і методи дослідження

Було проаналізовано статистичні дані щодо захворюваності на інфекційний мононуклеоз дітей, які мешкають у Запорізькій області, та клінічний перебіг захворювання в пацієнтів віком до 18 років, які були госпіталізовані в обласний інфекційний стаціонар. Глибина такого клініко-статистичного дослідження становила 5 років (2008–2012 рр.). Також було проаналізовано клінічний перебіг захворювання у 114 госпіталізованих із приводу інфекційного мононуклеозу дітей, із яких було 60 хлопчаків, 54 дівчинки. До комплексу обстеження дітей було включено клінічні (огляд, пальпація, перкусія та аускультация) і лабораторні (загальний аналіз крові з визначенням кількості атипичних мононуклеарів, печінкові проби, рівень протромбінового індексу) методи обстеження.

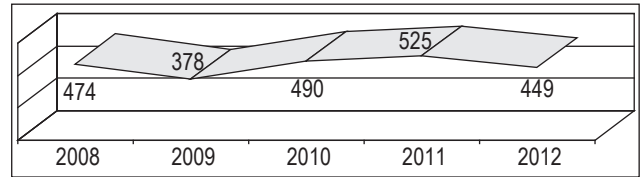
Діагностику інфекційного мононуклеозу було проведено на підставі наявності в пацієнтів типових для захворювання клініко-гематологічних змін. Крім того, для індикації наявності в крові специфічних для вірусу Епштейна — Барр антитіл було використано імуноферментний аналіз, для визначення ДНК-последовностей самого збудника в біоматеріалах хворих (кров, букальний зскрібок) — полімеразну ланцюгову реакцію.

З метою визначення особливостей стану імунної системи хворих на інфекційний мононуклеоз було проведено імунологічне дослідження в 92 пацієнтів віком до 18 років. До спектра таких досліджень були включені: визначення відсоткового показника та абсолютної кількості CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ лімфоцитів; загального рівня імуноглобулінів G, M, A (IgG, M, A); фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу. Також було проаналізовано мікробний пейзаж слизової оболонки ротоглотки 92 дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проведена загальноприйнятими в медицині методами варіаційної статистики.

## Результати та їх обговорення

Аналіз статистичних даних інфекційної захворюваності дитячого населення Запорізької області впродовж 2008–2012 років показав, що інфекційний мононуклеоз стабільно займає п'яте місце в її структурі після гострих респіраторних захворювань, гострих кишкових інфекцій, вітряної віспи та скарлатини, а



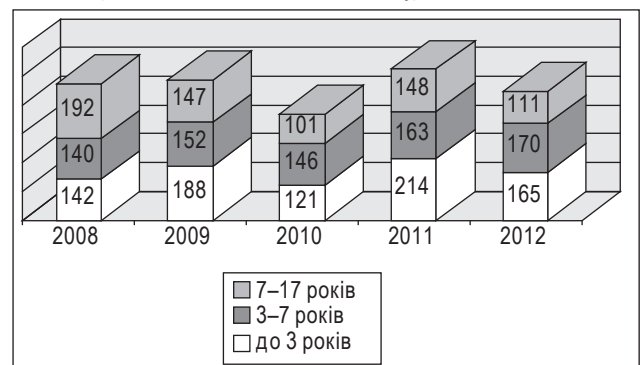
**Рисунок 1.** Кількість пролікованих в ОІКЛ Запорізької області дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз (2008–2012 рр.)

в структурі пролікованих в обласному інфекційному стаціонарі (Обласна інфекційна клінічна лікарня — ОІКЛ) — третє. Динаміка чисельності дітей Запорізької області, які захворіли на інфекційний мононуклеоз і були проліковані в ОІКЛ у відповідний період часу, наведена на рис. 1.

Загалом за 5 років у Запорізькій ОІКЛ із гострою ВЕБ-інфекцією лікування отримали 2316 дітей. Отже, інфекційний мононуклеоз не лише зумовлює значну частку інфекційних захворювань серед дітей, але і є однією з головних причин госпіталізації з приводу гострого інфекційного захворювання. Аналіз вікової структури пацієнтів перших 18 років життя, які отримали лікування в ОІКЛ із приводу інфекційного мононуклеозу (рис. 2), показав, що такого лікування практично з однаковою частотою потребували хворі раннього (до 3 років), молодшого (3–7 років) та шкільного (7–17 років) віку.

Проведений аналіз клініко-лабораторних даних 114 дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз (табл. 1), показав, що у всіх пацієнтів групи спостереження на висоті захворювання підвищувалася температура тіла. У більшості температура сягала 38 °С і вище, у половини фебрильна лихоманка зберігалася понад 7 діб. Більшість дітей мали прояви гострого тонзиліту у вигляді лакунарної або некротичної ангіни, у майже половини (42,1 %) хворих відмічалися типові ознаки захворювання — утруднення носового дихання за рахунок заднього риніту, збільшення розмірів печінки та селезінки, полілімфаденопатія.

Збільшення лімфовузлів у 3 та більше групах було відмічено у кожного другого пацієнта, припухлість шийних лімфатичних вузлів спостерігалася у 92,5 % випадків. Серед інших симптомів, які зустрічалися нечасто, слід відмітити екзантему, що з'являлася на



**Рисунок 2.** Вікова структура пролікованих в ОІКЛ пацієнтів віком до 18 років, хворих на інфекційний мононуклеоз

**Таблиця 1. Клінічні прояви інфекційного мононуклеозу в дітей групи спостереження (n = 114)**

Клінічний симптом		n	%
Підвищення температури тіла	37–38 °С	9	7,9
	38 °С та вище	42	36,8
Гострий тонзиліт		45	39,4
Утруднення носового дихання		48	42,1
Гепатомегалія		45	39,4
Спленомегалія		42	36,8
Збільшення лімфатичних вузлів	У 2 групах	21	18,4
	У 3 групах	15	13,1
	У 4 групах	12	10,5
Висипка		4	3,5

3–7-й день захворювання на фоні проведення антибактеріальної терапії та мала місце лише у 4 (3,5 %) пацієнтів.

Дані лабораторного дослідження крові хворих дітей (табл. 2) свідчать про те, що майже в половини пацієнтів відмічався лейкоцитоз та помірний цитолітичний синдром із боку печінки. У більшості дітей у крові були наявними специфічні для інфекційного мононуклеозу клітини — атипіві мононуклеари. При цьому, у 41,1 % хворих кількість цих клітин крові не перевищувала 10 %, а у 17,8 % їх взагалі не було знайдено.

Динамічне спостереження за хворими (табл. 3, рис. 3) показало, що діти в стаціонарі переважно перебували тривало — понад 10 діб (середня тривалість —  $11,05 \pm 4,60$  доби). Лише 22 дитини (19,1 %) були виписані з повним одужанням, а решта мали залишкові симптоми хвороби, що потребувало продовження терапії в амбулаторних умовах. Незважаючи на покращення загального стану, нормалізацію температури тіла і самопочуття, майже у половини хворих не було позитивної динаміки стосовно розмірів печінки; у 18

дітей відмічалася підвищена активність АлАТ, а в 10 зберігався цитолітичний синдром. Майже в половини залишалися збільшеними лімфатичні вузли (переважно підщелепні та передньошийні).

Оцінка стану лімфоцитарної ланки імунної системи, проведена в перші 3–5 діб захворювання (табл. 4), показала, що перебіг інфекційного мононуклеозу в дітей характеризується неоднозначними змінами. Так, у більшості пацієнтів відмічено зниження як відсоткового показника, так і загальної кількості CD3+ клітин (91 та 47 % відповідно). При цьому суттєвих змін субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4+ та CD8+) зареєстровано не було. У 34 % випадків звертало на себе увагу зниження імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+).

Майже в третини дітей із гострою формою ВЕБ-інфекції було виявлено підвищення відсотка В-лімфоцитів крові (у 29 %) з активацією продукції імуноглобулінів первинної ланки захисту — IgM і IgA. У той же час у половини хворих (у 51 %) рівні загальних IgG були нижчими за референтні значення, що

**Таблиця 2. Результати лабораторного дослідження крові дітей груп спостереження (n = 114)**

Показник	n	%
Кількість лейкоцитів ( $\times 10^9$ /мл):	— > 9	64,7
	— 9–11	23,4
	— < 11	11,7
Атипіві мононуклеари (%):	— > 10	41,1
	— < 10	41,1
	— відсутність	17,8
Підвищення активності АлАТ	47	41,1
Підвищення тимолової проби	54	47,0

**Таблиця 3. Зміни клінічних показників дітей групи спостереження на 12-ту добу спостереження (n = 114)**

Показник	n	%
Нормалізація температури тіла	114	100
Зникнення проявів ангіни	103	90,4
Зменшення розмірів лімфовузлів	54	47,6
Зменшення розмірів селезінки	43	38,1

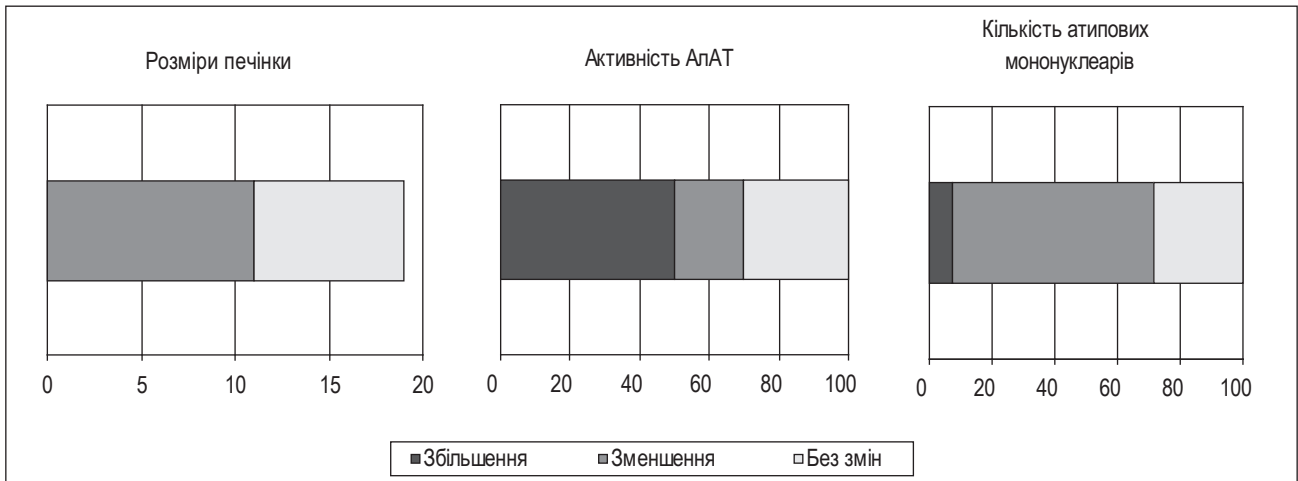


Рисунок 3. Зміни деяких клініко-лабораторних показників дітей групи спостереження, які відмічені на 12-ту добу спостереження (n = 114)

Таблиця 4. Деякі показники, що характеризують стан імунної системи в дітей, які перебували під спостереженням

Показник, одиниці виміру	Перевищення референтного значення		Нижче за референтне значення	
	n	%	n	%
CD3+, %	0	0	84	91
CD3+, n	6	7	43	47
CD4+, %	13	14	17	18
CD4+, n	4	4	6	7
CD8+, %	7	10	7	10
CD8+, n	3	4	5	7
CD4+/CD8+	20	22	31	34
CD22+, %	21	29	1	1
CD22+, n	8	11	5	7
Фагоцитарне число	0	0	32	35
Фагоцитарний індекс	0	0	16	17
Імуноглобулін G, г/л	0	0	47	51
Імуноглобулін A, г/л	25	27	4	4
Імуноглобулін M, г/л	12	13	2	2

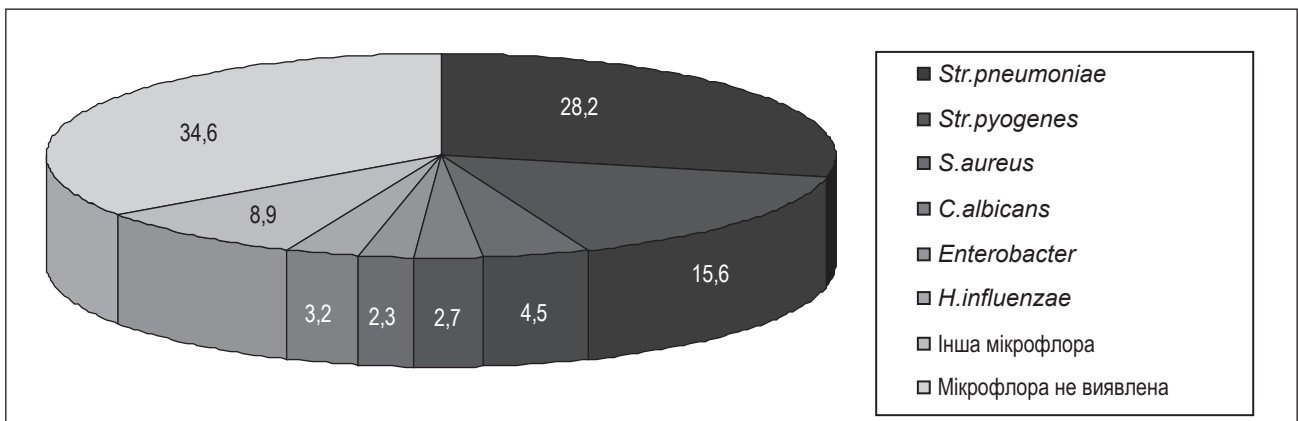


Рисунок 4. Структура виявлених мікроорганізмів слизової оболонки ротоглотки дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз (n = 92), %

вказувало на переключення синтезу антитіл на гостро-фазові.

При проведенні оцінки стану фагоцитарної системи дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, ми з'ясували, що майже у третини на тлі розгортання активного вірусного процесу відмічається зниження основних її показників. Так, у 35 % мало місце зниження фагоцитарного числа, а у 17 % — фагоцитарного індексу, що може стати чинником приєднання вторинної бактеріальної інфекції.

Аналіз мікробного пейзажу слизової оболонки ротоглотки хворих (рис. 4) показав, що в обстежених дітей мікрофлорою, що превалує, є грампозитивна — стрептококи та стафілококи (*Str.pneumoniae* — у 28,2 %, *Str.pyogenes* — у 15,6 %, *S.aureus* — у 4,5 %). Ці умовно-патогенні для слизових оболонок ротової порожнини збудники на тлі відміченого в обстежених дітей зниження фагоцитарної активності нейтрофілів стають чинниками бактеріального ураження мигдаликів, обтяжуючи перебіг основного захворювання.

Таким чином, проведений аналіз сучасних епідеміологічних показників і клініко-лабораторних особливостей перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей дозволив зробити такі висновки:

1. У сучасних умовах інфекційний мононуклеоз відіграє значну роль у загальній інфекційній захворюваності дитячого населення і є однією з провідних причин госпіталізації дітей.

2. У сучасних умовах перебіг інфекційного мононуклеозу в дітей зберігає типові клінічні ознаки, проте більше ніж у третини пацієнтів в крові відсутні атипичні мононуклеари.

3. На тлі гострої ВЕБ-інфекції в дітей відмічається зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів без порушення співвідношення їх субпопуляцій, зменшення відсотка В-лімфоцитів, зниження показників фагоцитарної активності нейтрофілів та активація синтезу IgM і IgA на тлі недостатнього синтезу IgG.

## Список літератури

1. Возіанова Ж.І., Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна — Барр // *Мистецтво лікування*. — 2005. — № 5(21). — С. 35-42.
2. Wang et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / Xia Wang, Kun Yang, Cong Wei, Yuan Huang, Dongchi Zhao // *Virology Journal*. — 2010. — № 7. — P. 247.
3. Никольский И.С. Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна — Барр: иммунопатогенез, клиника и лечение // *Мистецтво лікування*. — 2006. — № 3(29). — С. 23-28.
4. Chan C.W. Epstein — Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / Chan C.W., Chiang A.K., Chan R.H., Lau A.S. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — № 22. — P. 974-978.
5. Виговська О.В., Крамарев С.О., Тарадій Н.М. Аспекти патогенезу хронічної форми Епштейна — Барр вірусної інфекції у дітей // *VII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (11–13.10.2011, м. Київ)*. — К., 2011. — С. 213-218.
6. Бачинська І.Ю., Канюк Л.Б., Парасюк Я.В., Штабурга Г.П., Депутат Г.М., Блонар Г.П. Інфекційний мононуклеоз: клінічні варіанти, особливості лабораторної діагностики // *Медицина транспорту України*. — 2012. — № 1. — С. 100-103.
7. Scherrenburg J. Detailed analysis of Epstein-Barr virus-specific CD4+ and CD8+ T cell responses during infectious mononucleosis / Scherrenburg J., Piriou E.R., Nanlohy N.M., van Baarle D. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2008. — № 153. — P. 231-239.
8. Ito Y. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses / Ito Y., Shibata-Watanabe Y., Kawada J., Maruyama K., Yagasaki H., Kojima S., Kimura H. // *J. Med. Virol.* — 2009. — № 81. — P. 1399-1402.
9. Scherrenburg J. Detailed analysis of Epstein-Barr virus-specific CD4+ and CD8+ T cell responses during infectious mononucleosis / Scherrenburg J., Piriou E.R., Nanlohy N.M., van Baarle D. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2008. — № 153. — P. 231-239.
10. Gärtner B., Preiksaitis J.K. EBV viral load detection in clinical virology // *J. Clin. Virol.* — 2010. — V. 48. — P. 82-90.

Отримано 04.09.13 □

Леженко Г.О., Усачева Е.В., Силина Е.А., Пахольчук Т.Н.  
Запорожский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии и детских инфекционных заболеваний

Lezhenko G.O., Usachova O.V., Silina Ye.A., Pakholchuk T.M.  
Zaporizhya State Medical University, Department of Hospital Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhya, Ukraine

## ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

**Резюме.** В статье освещены клинико-иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей (на основании анализа данных детей разного возраста, пролеченных в Запорожской областной инфекционной больнице в связи с инфекционным мононуклеозом в 2007–2012 гг.). Приведен анализ результатов иммунологических и микробиологических обследований соответствующих больных.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, дети, клиника, диагностика, иммунологические исследования, микробиоценоз ротовой полости.

## INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS

**Summary.** The article highlights the clinical and immunological features of infectious mononucleosis in children (based on the analysis of the data for children of different ages treated in Zaporizhya regional hospital of infectious diseases in connection with infectious mononucleosis in 2007–2012). The analysis of the results of the immunological and microbiological examination of relevant patients is given.

**Key words:** infectious mononucleosis, children, clinical data, diagnostic, immunological tests, microbiocenosis of oral cavity.