

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Проф. Л. А. ХОДАК, О. А. РЖЕВСКАЯ

MODERN PECULIARITIES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

L. A. KHODAK, O. A. RZHEVSKAYA

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены данные об инфекционном мононуклеозе как о полиэтиологическом заболевании, описаны его этиологические факторы. Подчеркнуто, что диагноз может быть установлен только на основании комплексной оценки специфических методов лабораторной диагностики.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, ВЭБ-инфекция, герпесвирусы.

The data about infectious mononucleosis as a polyetiological disease are presented, its etiological factors are presented. Its etiological factors are described. It is emphasized that the diagnosis can be made only based on complex assessment of specific methods of laboratory diagnosis.

Key words: infectious mononucleosis, EBV infection, herpesvirus.

Актуальность проблемы изучения инфекционного мононуклеоза (ИМ) обусловлена широкой циркуляцией возбудителя среди населения, специфической тропностью вируса к иммунокомпетентным клеткам, часто латентным течением и пожизненной персистенцией. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса [1–3].

Заболеемость инфекционным мононуклеозом в последнее десятилетие возросла в 5 раз, в том числе и у детей грудного возраста. Это обусловлено как истинным увеличением заболеваемости вследствие различных экзогенных и эндогенных факторов, так и улучшением качества лабораторной диагностики этой инфекции [2, 4].

Возбудителем инфекционного мононуклеоза прежде всего считают вирус Эпштейна–Барр, антитела к нему выявляют у 15% детей до 1 года жизни и у 90% взрослых [5].

С 1990 года как в России, так и в Украине введен обязательный статистический учет заболеваемости ИМ. Заболеваемость ИМ высокая, чаще диагностируется у детей до 5 лет с повторным увеличением частоты регистрации в возрасте 11–14 лет. В США при использовании специфических высокочувствительных, лабораторных методов диагностики показатель заболеваемости ИМ достигает 45,2 на 100 тыс. населения [2, 5]. В России показатель заболеваемости составляет 6,03–8 на 100 тыс. населения [1, 4].

Известно, что в развитых странах с высоким экономическим уровнем жизни ИМ — болезнь подростков и молодых взрослых, а в развива-

ющихся странах 25% населения имеют антитела к вирусу Эпштейна–Барр уже к 5-летнему возрасту [5–7].

Впервые эту болезнь описал известный русский педиатр Н. Ф. Филатов (1984 г.) под названием «идиопатическое воспаление шейных желез» [8].

В 1889 г. Sprunt и Evans описали заболевание с гематологическими изменениями и дали ему название ИМ. Впервые гипотезу о вирусе — возбудителе ИМ выдвинул в 1939 году Р. Wising. В 1961 г. на Международном съезде инфекционистов было окончательно утверждено название ИМ. Вирус назван в честь канадских ученых Мишеля Эпштейна и Эвелины Барр, которые выделили в 1964 г. вирус у больных с лимфомой Беркитта из Уганды. В честь открывших его ученых для обозначения вируса принята аббревиатура ВЭБ [7, 8].

ВЭБ относится к ДНК-содержащим вирусам, к семейству герпесвирусов, к группе гамма-герпесвирусов (ГГЧ-4). Широкий тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека являются уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов [1, 3].

Важной особенностью вируса является избирательное инфицирование В-лимфоцитов через специфический рецептор CD-21, встраивание ДНК вируса в геном лимфоцитов и трансформация клеток в атипичные мононуклеары [3, 9–11].

Во время первичной инфекции поражается около 20% циркулирующих В-лимфоцитов. Этот процесс называется бессмертием или иммортализацией В-лимфоцитов. Долгое время В-лимфоциты считались единственной мишенью ВЭБ в организме больного [11].

В настоящее время показано, что инфицируются также клетки эпителия носоглотки и желудочно-кишечного тракта, эпителиоциты сосудов, Т-лимфоциты, нейтрофилы, дендритные клетки, которые имеют на своей поверхности рецептор CD-21 [10].

ВЭБ оказывает двойное действие на программированную гибель клеток (апоптоз): повышая выживаемость В-лимфоцитов, он одновременно вызывает гибель Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, что лежит в основе иммуносупрессии при этой инфекции. ВЭБ обладает большим набором генов, дающих ему возможность избежать иммунного контроля организма. Вирус вырабатывает белки — аналоги человеческих интерлейкинов, которые изменяют иммунный ответ [3, 10].

Сегодня ИМ определяют как самоограничивающееся иммунное нарушение с преимущественными бессимптомными проявлениями при первичном заражении ВЭБ. Вирус сохраняется в организме после латентного или манифестного ИМ пожизненно. В связи с этим в ряде случаев ИМ может принимать хроническое рецидивирующее течение, а также трансформироваться в иммунодефицитное состояние [9, 12].

Совокупность тонзиллита, лимфаденопатии, увеличение печени, селезенки и изменения белой крови в виде лимфоцитоза и атипичных мононуклеаров на фоне лихорадки представляет собой классический мононуклеозный комплекс и характерен для ИМ. Неполный симптомокомплекс называется мононуклеозоподобным синдромом и встречается при аденовирусной инфекции, ангине, псевдотуберкулезе, хламидиозе, ВИЧ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваниях [13–15].

ИМ способен принимать образ острого лейкоза [13–15].

Наиболее важным дифференциально-диагностическим критерием ИМ служит выявление шести основных клинических симптомов [13]:

- 1) Лихорадка и общая интоксикация.
- 2) Полиаденит с преимущественным увеличением шейных лимфоузлов.
- 3) Ангина.
- 4) Увеличение печени.
- 5) Увеличение селезенки.
- 6) Заложенность носа и гнусавость голоса.

Лимфаденопатия — это не только основной характерный синдром при ИМ, но и наиболее длительно сохраняющийся, средняя продолжительность которого составляет 20 дней. Дети жалуются чаще на боли в шее, чем в горле, что, по-видимому, связано с острым увеличением лимфатических узлов шеи. Шейный лимфаденит чаще отмечается по всей длине шеи — от подчелюстных до нижнешейных лимфоузлов. Лимфатические узлы остальных групп (подключичные, подмышечные, паховые) увеличиваются менее значительно [4, 6, 15].

Заложенность носа, гнусавость голоса, как правило, не сопровождаются катаральными яв-

лениями. Тонзиллит бывает разной степени выраженности, от катарального до значительного увеличения миндалин с наличием рыхлых желтовато-серых наложений в лакунах. Если диагностируется тонзиллит, а лимфоузлы при этом не увеличены — это не ИМ.

Увеличение печени носит постепенный характер, характерен незначительный цитолиз. У 5–7% больных выявляется желтуха. Гепатолиенальный синдром наиболее выражен к десятому дню от начала заболевания. Поражение печени отмечается как при ИМ, так может встречаться изолированная форма ВЭБ-гепатита с синдромом холестаза [7].

Селезенка увеличивается часто (у 50% больных), но пропальпировать ее удается не всегда. Селезенка плотная, эластичная, безболезненная. При значительном ее увеличении возникает ощущение тяжести в левом подреберье. Грубая пальпация может привести к ее разрыву. Разрыв селезенки — одно из самых тяжелых осложнений при ИМ [12, 16, 17].

Клинические проявления ИМ имеют некоторые особенности в зависимости от возраста больных. Для детей до 3 лет заболевание протекает под диагнозом ОРИ, без ангины, явления ринита не выражены, «пакеты» лимфатических узлов до 1,5 лет не встречаются, длительность гепатолиенального синдрома не превышает недели [4]. Диагноз ставится на основании характерных изменений в крови (лимфоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров) [4].

Пятнисто-папулезная сыпь проявляется у 3–5% больных с ИМ. Экзантема чаще всего обусловлена приемом ампициллина или его аналогов еще на догоспитальном этапе [11, 12].

Со стороны крови самым характерным признаком ИМ является наличие атипичных мононуклеаров (АМ). В большинстве случаев они обнаруживаются в первые дни болезни, особенно в разгар ее. В 40% АМ сохраняются в крови до одного месяца и больше. Ранние АМ — это В-лимфоциты, импортированные вирусом. В последующие стадии клинических проявлений — это Т-клетки. Они ответственны за лизис инфицированных В-лимфоцитов [18]. Количество АМ в крови больных колеблется в широких пределах от 5–10 до 50% и выше [13].

Еще совсем недавно принято было считать, что ИМ вызывается исключительно вирусом Эпштейна—Барр. Сегодня появилось много данных, позволяющих относить это заболевание к полиэтиологическому [15, 19]. Полиэтиологичность заболевания следует объяснять тем, что симптоматика ИМ представляет неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающуюся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами. Это нашло отражение в Международной классификации болезней (МКБ-10) [19]. Согласно этой классификации предлагается различать:

В.27.0 Мононуклеоз, вызванный γ -герпетическими вирусами Мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

В.27.1. Цитомегаловирусный мононуклеоз (ЦМВ – ВГЧ-5).

В.27.8. Инфекционный мононуклеоз другой этиологии.

В.27.9. Инфекционный мононуклеоз неуточненный.

На основании предложенной классификации установлено, что ИМ могут вызывать и другие герпесвирусы: IV, V, VI типы, т. е. ВЭБ, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6).

ВГЧ-6 относится, так же как и ВЭБ, к группе γ -герпесвирусов, изучен сравнительно недавно (1986 г.). Этот вирус был выделен у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. С ним связывают внезапную экзантему у детей раннего возраста, синдром хронической усталости, поражение нервной системы (полинейропатии, энцефалит) [1, 21].

С клинической точки зрения однотипные симптомы: лихорадка, лимфаденопатия, появление сыпи — делают похожим это заболевание на ИМ. Наши наблюдения показывают, что детей от 1 до 3 лет с клиникой ИМ и экзантемой без указания в анамнезе на прием ампициллина необходимо обследовать на маркеры к ВГЧ-6. По данным Ф. С. Харламовой и др. (2006 г.), этиологическим фактором ИМ в 44% случаев выступает ВГЧ-6 в виде моноинфекции, а в 56% встречается в сочетании с ВЭБ, при этом преобладают симптомы ВЭБ-мононуклеоза. Есть данные, что ВЭБ-мононуклеоз как моноинфекция отмечается только в 27–30% случаев, чаще имеет место клиника ИМ, обусловленная ассоциацией герпесвирусов и других оппортунистических микроорганизмов [19, 21]. Клиника заболевания может развиваться как при первичном инфицировании, так и в результате реактивации инфекции [21]. Согласно представленной классификации ИМ, обусловленный ВГЧ-6, должен рассматриваться в рубрике В.27.8.

Выделяют ЦМВ-мононуклеоз [20, 21]. Само название свидетельствует о сходстве этих двух болезней, возбудители которых принадлежат к одному семейству герпесвирусов. В отличие от ВЭБ-мононуклеоза, при ЦМВ-мононуклеозе не бывает фарингита и генерализованной лимфаденопатии, не столь ярки тонзиллит, меньше количество атипичных мононуклеаров [21, 22].

ЦМВ-мононуклеоз может протекать и как моноинфекция, и возникать на фоне обострения ВЭБ-инфекции и/или инфекции, вызванной ВГЧ-6.

АМ с высоким постоянством регистрируется при ВЭБ-мононуклеозе и при смешанном, реже при ЦМВ-мононуклеозе [13, 18, 22]. Основным дифференциально-диагностическим признаком отличия ЦМВ-мононуклеоза от ВЭБ-мононуклеоза является наличие гетерофильных антител при

ВЭБ-мононуклеозе [6]. При ЦМВ-мононуклеозе тест на гетерофильные антитела всегда обязателен. Это принципиальное различие объясняется тем, что при ВЭБ-мононуклеозе вирус поражает исключительно Т-лимфоциты, снижается содержание CD8 — Т-лимфоцитов, что объясняет невысокую частоту атипичной трансформации лимфоцитов [4, 5, 18].

Проведенные на нашей кафедре исследования позволили установить, что у детей с ЦМВ-мононуклеозом в анамнезе отмечались частые ОРВИ, пневмония, поражение ЦНС, чего не наблюдалось при ВЭБ-мононуклеозе. Дифференциальная диагностика этих близких, но разных по этиологии заболеваний только по одним клиническим симптомам сложна, но возможна благодаря специфическим методам лабораторной диагностики. При ЦМВ-мононуклеозе тонзиллит и лимфаденопатия выражены незначительно, в показателях гемограммы отсутствовал моноцитоз. С помощью цитоскопического метода исследования, иммуноферментного анализа (ИФА), ДНК-гибридизации было установлено, что ЦМВ-мононуклеоз может рассматриваться не только как приобретенная форма заболевания с острым течением (согласно предлагаемым классификациям), но и как следствие хронического процесса или латентной инфекции с последующей реактивацией ЦМВ [22].

Полиэтиологичность ИМ, участие в патологическом процессе иммунной системы требует использования высокочувствительных методов лабораторной диагностики для установления диагноза.

Традиционно диагностика ИМ основывается на клинико-гематологических изменениях. Придается значение наличию атипичных мононуклеаров и обнаружению гетерофильных антител [6]. Показано, что 12–30% случаев ИМ негативны по гетерофильным антителам, этиологически связаны с ЦМВ и ВГЧ-6 [4, 6].

В настоящее время этиологическая диагностика ИМ основана на определении антигенов возбудителя методом ПЦР и различных классов специфических антител посредством иммуноферментного анализа (ИФА).

ВЭБ имеет специфические антигены: капсидный антиген (VCA), ядерный антиген (EBNA), ранние антигены (диффузные EAD и локализованные EAR), мембранный антиген (MA). Время появления и биологическая значимость этих антигенов неодинаковы. Знание сроков появления различных антигенов и выявление антител к ним дают возможность с достаточной достоверностью диагностировать острую, латентную и хроническую ВЭБ-инфекцию [11, 23].

При попадании вируса в организм сначала вырабатываются IgM- и IgG-антитела против VCA. IgM — транзиторные, а IgG-антитела сохраняются на протяжении всей жизни. В случае острого ИМ появляются антитела против EA-комплекса (EAD, EAR): EAD-антитела исчезают через 6 мес, а EAR могут сохраняться несколько лет после

перенесенного ИМ. Антитела EBNA (ядерные) выявляются через 1–6 мес от начала ИМ, их титр повышается во время выздоровления. Если выявляют антитела VCA или EA в присутствии антител EBNA, то это свидетельствует о реактивации этой инфекции [7].

При ЦМВ-мононуклеозе, в основе которого развивается поражение Т-лимфоцитов, недостаточным является определение только специфических антител, а необходимо обнаружение антигенов активной репликации вируса в биологическом материале (слюна, моча, кровь).

Таким образом, диагностика ИМ должна основываться на выявлении не менее двух положительных маркеров предполагаемых возбудителей ИМ: специфических антител, нарастание их титра в динамике, обнаружение ДНК-вируса методом ПЦР.

Лечение ИМ, независимо от этиологии, включает следующее: необходимость соблюдать в остром периоде постельный режим и ограничить физическую нагрузку до 2–3 нед и более, в зависимости от тяжести состояния и выраженности спленомегалии. Любая абдоминальная травма, даже пальпация живота, может привести к разрыву селезенки [16, 17]. Показанием к назначению антибиотиков является вирусно-бактериальная ассоциация, наличие гнойного тонзиллита. От ампициллина следует воздержаться из-за возможности аллергических реакций.

Лечение ИМ, особенно тяжелых форм с затяжным течением, при наличии гепатита требует

назначения противовирусной терапии с использованием ацикловира или его аналогов [11, 23].

Отечественные авторы широко рекомендуют назначение интерферонов и их индукторов [10, 24]. Однако в схеме лечения персистирующих инфекций, рекомендуемой западными авторами, интерфероны отсутствуют [23]. Назначение иммуностимуляторов при ВЭБ-инфекции, в патогенезе которой наблюдается угрожающая пролиферация В-лимфоцитов, может вызывать безудержное размножение В-лимфоцитов и возникновение В-клеточной лимфомы [23].

К назначению стероидных гормонов нужно относиться с большой осторожностью. Они показаны при осложненных формах ИМ, тромбоскулярном синдроме, у пациентов с респираторной обструкцией [11, 23].

Использование специфического внутримышечного иммуноглобулина с повышенным титром антител против ВЭБ и ЦМВ остается дискуссионным [23]. Эффективность введения антител больным с персистирующими инфекциями, где ведущим механизмом является клеточное звено иммунитета, очень сомнительна.

Таким образом, представления об ИМ постоянно расширяются. ИМ является самостоятельным заболеванием, обусловленным герпесвирусами или их ассоциацией. Необходимо помнить о мононуклеозоподобном синдроме, который может отмечаться при токсоплазмозе, лимфопролиферативных заболеваниях и ВИЧ-инфекции.

Литература

1. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция.— Н. Новгород, 2001.— 26 с.
2. Epidemiological analysis of Epstein-Barr virus infection / Y. Nakamura, Y. Takai, S. Shimada et al. // *Rinsho Byori*.— 1998; 44: 7: 659–664.
3. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis / D. L. Sitki-Green, R. H. Edwards, M. M. Covington // *J. infectious diseases*.— 2004, Feb. 1.— 189.— P. 483–492.
4. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению / В. В. Иванова, О. В. Родионова, А. А. Букина и др. // *Росс. вестн. перинатологии и педиатрии*.— 2001.— № 1.— С. 43–48.
5. Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral Load / B. Cameron et al. // *J. of infectious diseases*.— 2006.— № 1.— P. 664–671.
6. M. Papesch. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // *Clin. Otolaryngol*.— 2001, Feb.— 26 (1).— P. 3–8.
7. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infectious. // *N. Engl. J. med*.— 2000.— Vol. 343, № 7.— P. 481–492.
8. Филатов Н. Ф. Лекции об острых инфекционных болезнях у детей.— М., 1991.— 160 с.
9. Пролонгированная иммуносупрессия и возможная хронизация инфекции у детей с инфекционным мононуклеозом / В. В. Иванова и др. // *Росс. вестн. перинатологии и педиатрии*.— 2003.— № 4.— С. 50–59.
10. Боковой А. Г., Домрачева М. Е. Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей // *Детск. инфекции*.— 2006.— № 3.— С. 18–23.
11. Волоха А. П., Чернишова Л. И. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей // *Сучасні інфекції*.— 2003.— № 4.— С. 79–92.
12. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные заболевания.— К.: Здоровье, 2001.— Т. 1.— С. 171–188.
13. Инфекционный мононуклеоз — болезнь или синдром? / А. Г. Боковой, М. О. Гаспарян, Н. Б. Танина и др. // *Детск. инфекции*.— 2003.— № 1.— С. 66–68.
14. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, у 46-летнего мужчины / Г. В. Дзяк, Л. Р. Шостакович-Корецкая, В. В. Маврутенков и др. // *Сучасні інфекції*.— 2002.— № 3.— С. 116–119.
15. Возианова Ж. И., Глей А. И. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання // *Сучасні інфекції*.— 2004.— № 2.— С. 37–41.
16. Редкий случай осложненного течения инфекционного мононуклеоза / Л. В. Титова, О. В. Самодова, В. Н. Ширяева и др. // *Современные научные*

- и практические проблемы инфекционной патологии у детей: Материалы науч.-практ. конф.— СПб., 2003.— С. 108–109.
17. *Jenson H. B.* Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2000.— Vol. 12.— P. 263–268.
 18. *Уразова О. И., Литвинова Л. С.* Цитогенетические нарушения в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе. // *Бюлл. эксперимент. биологии и медицины.*— 2001.— Т. 131, № 4.— С. 464–465.
 19. *Маврутенков В. В.* Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза // *Сучасні інфекції.*— 2002.— № 1.— С. 33–37.
 20. Міжнародна статистична класифікація хвороб: Короткий адаптований варіант, заснований на міжнародній статистичній класифікації хвороб і проблем, пов'язаних із здоров'ям, 10-го перегляду, прийнятий 43-ю Всесвітньою Асамблеєю Охорони здоров'я.— К.: 1998.— 308 с.
 21. *Егорова Н. Ю., Гусева Л. Н., Черноусов А. Д.* Цитомегаловирусный инфекционный мононуклеоз // *Детск. инфекции.*— 2003.— № 4.— С.24–26.
 22. *Ходак Л. А.* Цитомегаловирусная инфекция у детей: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 140113.— К., 1999.— 35 с.
 23. *Чернышова Л. А.* Подходы к лечению персистирующих инфекций у детей // *Новости мед. и фармацевц.*— 2005.— 316 (176).— С. 18.
 24. *Фомин В. В., Удилова Е. Е., Бейкин Я. Б.* Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей // *Детск. инфекции.*— 2006.— № 3.— С. 23–26.

Поступила 07.12.2007