

© <sup>1</sup>Савчук А.И., <sup>1</sup>Гайдей В.Р., <sup>1</sup>Мовлянова Н.В., <sup>1,2</sup>Федюк Ю.В., <sup>1,2</sup>Слободниченко Л.Н.

УДК 616.523:616.98-092:575-036.22-07-08:615.37

<sup>1</sup>Савчук А.И., <sup>1</sup>Гайдей В.Р., <sup>1</sup>Мовлянова Н.В., <sup>1,2</sup>Федюк Ю.В., <sup>1,2</sup>Слободниченко Л.Н.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса)

<sup>2</sup>Одесская городская клиническая инфекционная больница (г. Одесса)

savchuk.antonina.1966@gmail.com

Данная работа является фрагментом НИР «Выявления особенностей клинического течения та обґрунтування сучасних методів діагностики, лікування та реабілітації асоційованих герпесвірусних інфекцій у дітей», № гос. регистрации 0114U007018.

**Вступление.** По данным многочисленных исследований, герпесвирусами инфицирована почти вся человеческая популяция, причем в большинстве случаев инфицирование происходит в раннем детстве. Возможность герпесвирусов пожизненно персистировать в клетках слюнных желез, нервной ткани, а также в клетках крови (лимфоцитах) приводит к латентному течению инфекции с возможностью последующей реактивации.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) характеризуется триадой клинических симптомов (лихорадка, тонзиллит с частым поражением носоглоточной миндалины и затрудненным носовым дыханием, лимфаденопатия). В большинстве случаев этиологической причиной ИМ является вирус Эпштейна-Барр (вирус герпеса IV типа). Мононуклеозоподобный синдром (ВЭБ-негативный ИМ) может быть вызван вирусами герпеса V, VI, VII типов, вирусом иммунодефицита человека, токсоплазмой, вирусом гепатита В, а также неинфекционными факторами: лекарственными препаратами, системными коллагенозами, заболеваниями крови [1, 3, 9].

ИМ имеет широкое распространение в детском возрасте. На протяжении полугода и более после перенесенной инфекции, могут наблюдаться длительный субфебрилитет, повышенная утомляемость, рецидивы фарингита, гепатита, увеличенные лимфоузлы, депрессии. Глубокие иммунные нарушения, возникающие после перенесенного ИМ, способствуют в последующем частым эпизодам ОРВИ, стрептококковой инфекции [2, 5, 8].

**Целью** настоящей работы явилось изучение этиологической структуры и клинических особенностей ИМ на основе современной диагностики с использованием ПЦР и ИФА, а также усовершенствование терапии ИМ.

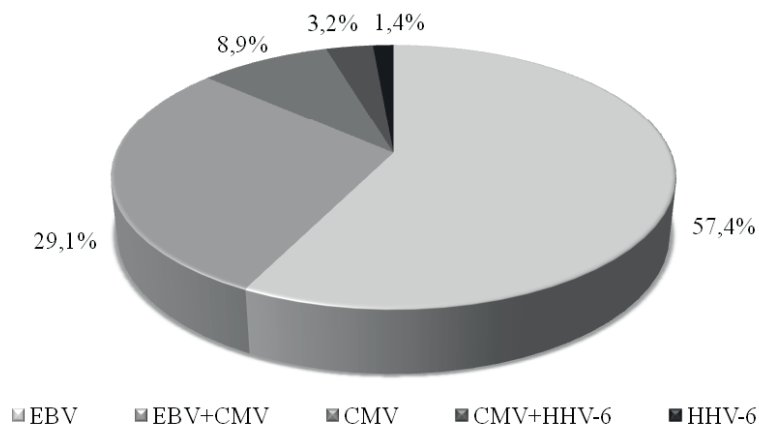
**Объект и методы исследования.** Под наблюдением находилось 213 детей в возрасте от 10 мес до 13 лет, которые находились на лечении в Одесской городской клинической

инфекционной больнице в 2013-2014 гг. Для уточнения этиологии ИМ, у всех больных в сыворотке крови определялись отдельно специфические антитела классов Ig M и Ig G к капсидному (VCA) и раннему (EA) антигену, Ig G к позднему антигену EBNA EBV, а также Ig M и Ig G CMV. Методом ПЦР определялись ДНК EBV, цитомегаловирусу (CMV) и вируса герпеса 6 типа (HHV-6) в сыворотке крови, слюне и моче. Кроме того, оценивались клинические анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, по показаниям – УЗИ брюшной полости. Все больные были тестированы на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов и антител к ВИЧ.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

Согласно данным клинико-лабораторных исследований, у 122 (57,4 %) больных был диагностирован EBV-мононуклеоз, у 19 (8,9 %) – CMV-мононуклеоз, у 3 (1,4 %) – мононуклеоз, вызванный HHV-6. Мононуклеоз, вызванный сочетанием вирусов EBV+CMV или CMV+HHV-6 – отмечался в 62 (29,1 %) и 7 (3,2 %) случаев соответственно (рис.).

Почти половина больных (46,0 %) поступали в стационар с диагнозом «лакунарная ангина», что указывало на доминирование в клинике лихорадки и симптомов тонзиллита. Несколько чаще выставлялся диагноз «инфекционный мононуклеоз» – 49,3 %, в основном при выраженном лимфопролиферативном синдроме, в сочетании с отеком верхней половины лица и затрудненным носовым дыханием. Эти симптомы некоторые авторы считают типичными при инфекционном мононуклеозе [6]. В остальных случаях



**Рис. Этиология инфекционного мононуклеоза.**

(4,7 %) при поступлении больным выставлялся диагноз «ОРВИ» или «ОРВИ, аллергический дерматит». Длительная лихорадка и лимфаденопатия позволили заподозрить герпесвирусную природу заболевания.

Нами отмечены клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии заболевания.

Клинические проявления EBV-мононуклеоза (n=122) характеризовались лихорадкой (100 %), достигавшей фебрильных цифр (60,7 %), увеличением передне-, заднешейных и подчелюстных лимфоузлов (100 %), а также явлениями тонзиллита. В половине случаев увеличение лимфоузлов было умеренным (до 2 см в диаметре). У остальных больных (44,3 %), преимущественно у детей до 3 лет, переднешейные и подчелюстные лимфоузлы были значительно увеличены и спаяны в «пакеты», легко различимые при визуальном осмотре. «Пакеты» лимфоузлов сопровождалось «храпящим» дыханием открытым ртом, отеком век и одутловатостью лица вследствие поражения носоглоточной миндалины, и сопровождалось скудным серозным отделяемым из носовых ходов.

Наложения на миндалины имели место у 89,2 % больных обычно по типу лакунарной ангины. Налеты легко снимались шпателем и полностью растирались между предметными стеклами. Увеличение печени отмечалось у 75,1 % больных в большинстве случаев незначительно – на 2-3 см ниже края реберной дуги. При пальпации отмечалась мягкоэластическая консистенция и умеренная болезненность. У 40,2 % из них отмечалось повышение активности трансаминаз обычно в 2-3 раза выше нормы и повышением тимоловой пробы (48,2 %), что не сопровождалось увеличением уровня билирубина. Изменения гемограммы характеризовались лейкоцитозом с повышением содержания лимфоцитов (95,9 %) и появлением атипичных мононуклеаров (91,8 %).

Появление пятнисто-папулезной кореподобной сыпи наблюдалось у 14,8% больных обычно на 5-7 день болезни при назначении на догоспитальном этапе аугментина по поводу тонзиллита.

В клинической картине CMV мононуклеоза (n=19) доминировали субфебрильная лихорадка (100 %), в сочетании с явлениями фарингита (63,1 %) или тонзиллита (36,9 %). Частой клинической находкой были лимфаденопатия (94,7 %), с умеренным увеличением шейных лимфоузлов (до 1,0-1,5 см в диаметре), у трети пациентов отмечалось увеличение печени в сочетании с повышением активности трансаминаз. При анализе гемограммы у всех больных имел место лимфоцитоз, атипичные мононуклеары обнаруживались в 36,8 % случаев.

Клиника HHV-6 мононуклеоза (n=3) характеризовалась длительной субфебрильной лихорадкой, умеренным увеличением лимфоузлов и появлением аллергической сыпи. В гемограмме регистрировался лимфоцитоз, атипичные мононуклеары отсутствовали. Диагноз был подтвержден выявлением ДНК HHV-6 в крови и слюне пациентов.

Диагноз ИМ смешанной этиологии выставлялся при наличии маркеров нескольких герпетических вирусов у каждого больного. Клинические симптомы заболевания при сочетании EBV+CMV (n=62)

характеризовались длительной лихорадкой, иногда до 3-4 нед (100 %), лимфаденопатией (100 %), затруднением носового дыхания и отеком верхней половины лица (56,5 %), тонзиллитом (88,7 %) увеличением печени (77,4 %) и селезенки (29,0 %) в сочетании с повышением активности трансаминаз (43,5 %).

При ассоциации CMV+HHV-6 (n=7) лимфопролиферативный синдром был менее выражен. В клинической картине заболевания доминировали длительная субфебрильная лихорадка (100 %), незначительное или умеренное увеличение шейных, затылочных, подчелюстных лимфоузлов (100 %), явления фарингита (100 %), увеличение печени (42,8 %), селезенки (28,5 %), аллергические высыпания (42,8 %). В гемограмме присутствовал лимфоцитоз. Атипичные мононуклеары регистрировались в единичных случаях. То есть, различия в клинике ИМ заключаются в частоте встречаемости клинических симптомов и их выраженности, что, вероятно связано с особенностями патогенеза герпесвирусной инфекции различной этиологии, а также тропизмом вирусов к лимфоидной ткани иммунной системе.

В современных условиях в терапии ИМ стали активно использоваться рекомбинантные интерфероны и индукторы эндогенного интерферона, действие которых направлено на сохранение клеточного гомеостаза [4, 7, 10]. В комплексной терапии EBV-мононуклеоза нами использовался отечественный препарат «Витаферон», представляющий собой рекомбинантный альфа-интерферон-2b в комбинации с аскорбиновой кислотой. Механизм противовирусного действия данного препарата основан на выраженном противовирусном, антимикробном и иммуномодулирующем действии, который базируется, как на непосредственном ингибировании репликации и транскрипции вирусов, так и на активации Т-лимфоцитов и интенсивности дифференцировки В-лимфоцитов. Комбинация рекомбинантного альфа-интерферона-2b с аскорбиновой кислотой способствует увеличению его противовирусной активности и усилению его иммуномодулирующего действия. Преимуществом данного препарата является возможность использования его у детей первого года жизни и у новорожденных, а также нетравматический путь введения, что особенно важно в педиатрической практике.

Лечение «Витафероном» получали 35 детей от 1 года до 5 лет. У 31 больного был диагностирован EBV-мононуклеоз, у 4 – мононуклеоз смешанной этиологии (EBV+CMV). Использовался «Витаферон-1» в виде свечей, содержащий в 1 дозе 250 тыс МЕ рекомбинантного интерферона. Дети получали препарат дважды в сутки с интервалом 12 часов на протяжении 10 дней. Наряду с приемом «Витаферона» дети получали базисную терапию согласно Протоколу диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей (Приказ МОЗ Украины № 354 от 09.07.2004), включавшую применение макролидных антибиотиков при наличии ангины, десенсебилизирующие препараты, дезинтоксикационную терапию. Группа сравнения (n=30) получала только базисную терапию. В обеих группах заболевание имело среднетяжелое течение. Критерием клинической эффективности терапии являлась продолжительность основных симптомов

заболевания. Результаты клинического наблюдения представлены в **таблице**.

**Таблица**

### Динамика основных клинических симптомов инфекционного мононуклеоза у детей, получавших «Витаферон», (M±m)

Симптомы	Продолжительность, в днях	
	основная группа, n=35	группа сравнения, n=30
Лихорадка	4,2±1,4	11,3±2,6*
Симптомы интоксикации	6,8±2,1	14,9±2,9*
Увеличение лимфоузлов	10,6±2,0	19,9±3,1*
Налеты на миндалинах	6,0±1,6	11,7±2,0*
Увеличение печени	10,1±3,6	19,1±4,4
Увеличение селезенки	9,6±4,0	16,9±5,2
Нормализация биохимических показателей крови	8,9±2,6	17,6±3,2*
Нормализация показателей гемограммы	14,1±3,8	21,8±3,3

**Примечание:** \* – разница показателей достоверна (P<0,05 и меньше).

На фоне лечения «Витаферон» у всех больных нормализовалась температура тела, значительно уменьшались в размерах лимфоузлы, исчезали симптомы интоксикации и наложения на миндалины. У всех больных к моменту выписки из стационара нормализовалась формула крови и активность трансаминаз, а сроки лечения сокращались на 6,1±1,3 дня.

#### **Выводы.**

Инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием и может вызываться вирусами герпеса IV, V, VI типов.

Лихорадка, тонзиллит и выраженный лимфопролиферативный синдром наиболее выражены при мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна-Барр у детей младше 3 лет. При мононуклеозе другой этиологии (CMV, HHV-6) типичный симптомокомплекс зачастую отсутствует и диагностировать заболевание помогают наличие специфических маркеров инфекции.

Включение в терапию препарата «Витаферон» способствует быстрой нормализации температуры тела, обратной динамике клинических симптомов заболевания и биохимических показателей крови.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем планируется изучение особенностей эпидемического процесса заболеваний, вызванных вирусами герпеса IV, V, VI типов.

## Литература

1. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / М. Ю. Калугина [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – № 1. – С. 60-64.
2. Боярчук О. Р. Вплив вірусів родини Herpesviridae на імунологічні показники у дітей з гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця / О. Р. Боярчук // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 3. – С. 48-53.
3. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В. В. Ивановой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 832 с.
4. Крамарев С. А. Хроническая Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата «Липоферон» / С. А. Крамарев С. А., О. В. Выговская // Кліні. Імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 9-10. – С. 26-32.
5. Матейко Г. Б. Ефективність імунопрофілактики гострих респіраторних захворювань у часто хворіючі дітей / Г. Б. Матейко, І. І. Пиллюк // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 3. – С. 43-47.
6. Нисевич Н. И. Инфекционный мононуклеоз / Н. И. Нисевич. – М.: Медицина, 1975. – 200 с.
7. Особливості диференційної діагностики інфекційного мононуклеозу та оптимізація терапії / А. І. Бобровицька, І. В. Яценко, Н. В. Швецова, В. В. Орленко // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 1. – С. 20-24.
8. Покровська Т.В. Кардіальні ускладнення у хворих на Епштейн-Барр вірусну інфекцію / Т. В. Покровська // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3. – С. 47-50.
9. Терещенко С. Ю. Шейная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики / С. Ю. Терещенко // Детские инфекции. – 2013. – № 1. – С. 36-42.
10. Чуйкова К. И. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей / К. И. Чуйкова, О. А. Попова // Детские инфекции. – 2012. – № 4. – С. 48-51.

**УДК** 616.523:616.98-092:575-036.22-07-08:615.37

### **ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЙОГО ТЕРАПІЇ**

**Савчук А.І., Гайдей В.Р., Мовлянова Н.В., Федюк Ю.В., Слободніченко Л.Н.**

**Резюме.** На підставі сучасних методів діагностики з використанням ІФА та ПЛР при обстеженні 213 дітей у віці від 10 міс до 13 років встановлено, що інфекційний мононуклеоз є поліетіологічним захворюванням і його збудниками можуть бути віруси герпесу IV, V і VI типів. Клініко-лабораторні особливості захворювання залежали від типу збудника. Дана оцінка ефективності комплексної терапії інфекційного мононуклеозу з використанням вітчизняного препарату «Вітаферон» у 35 дітей. Лікування «Вітаферон» сприяло скороченню строків лікування на 6,1±1,3 доби.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, віруси герпесу IV, V і VI типів, «Вітаферон».

УДК 616.523:616.98-092:575-036.22-07-08:615.37

### ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ТЕРАПИИ

**Савчук А.И., Гайдей В.Р., Мовлянова Н.В., Федюк Ю.В., Слободниченко Л.Н.**

**Резюме.** На основании современных методов диагностики с использованием ИФА и ПЦР при обследовании 213 детей в возрасте от 10 мес до 13 лет установлено, что инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием и может вызываться вирусами герпеса IV, V и VI типов. Клинико-лабораторные особенности заболевания зависят от типа вируса. Оценена эффективность комплексной терапии заболевания с использованием препарата «Витаферон» у 35 детей. Лечение «Витафероном» способствует сокращению сроков лечения на  $6,1 \pm 1,3$  дня.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вирусы герпеса IV, V и VI типов, «Витаферон».

UDC 616.523:616.98-092:575-036.22-07-08:615.37

### **Etiological Structure of Infectious Mononucleosis in Children and its Therapy Optimization**

**Savchuk A.I., Haydey V.R., Movlyanova N.V., Fedyuk Yu.V., Slobodnichenko L.N.**

**Abstract.** The aim of this paper is to study the etiological structure and clinical properties of infectious mononucleosis using PCR and IFA as well as improvement of therapy in this disease.

**Materials and Methods.** There were 213 children patients from 10 months to 13 years of age. All these patients have been tested for IgM and IgG as to the VCA and EA antigens EBV, IgG to EBNA EBV as well as IgM and IgG CMV.

The DNA of EBV, CMV and HHV-6 have been determined by the PCR method in blood serum and in saliva. All the patients have also been tested for the presence of viral hepatitis markers and HIV antibodies.

**Results and Discussion.** Among the patients 122 (57.4 %) EBV-monomucleosis has been detected. In 19 (3.9 %) the CMV-monomucleosis has been found, and in 3 cases (1.4 %) had HHV-6- mononucleosis. In some cases we have observed a combined virus infection brought about by EBN+CMV and CMV+HHV-6 which amounted to 62 cases (29.1%) and 7 cases (3.2%) respectively.

In cases with EBV-monomucleosis in the clinical symptoms we have observed febrile fever, difficult nasal breath, edematous face, enlarged anterior and posterior cervical and submaxillar lymphatic nodes up to 2-4 cm in diameter, tonsillitis with film covering tonsils. Hemogram had changes characteristic for leukocytosis, high level of lymphomonocytes, presence of atypical mononuclear cells, liver and spleen enlargement and high transaminase activity.

In CMV-monomucleosis there was subfebrile fever, pharyngitis symptoms, average enlargement of cervical lymphatic nodes (up to 1-1.5 cm in diameter). On third of the patients had enlarged liver with a mildly higher transaminase content and atypical mononuclear cell in the blood count.

In HHV-6 mononucleosis a long subfebrile fever has been observed, insignificant enlargement of lymphatic nodes and appearance of allergic rash. There were no typical mononuclear cells in blood.

In the therapy of EBV-monomucleosis *Vitaferon*® preparation has been used as it includes recombinant  $\alpha$ -interferon-2b in combination with ascorbic acid. *Vitaferon*® has been prescribed to 35 patients from 1 to 5 yrs with the dosage of 250 000 IU twice daily with time interval of 12 hrs during 10 days. Alongside with *Vitaferon*® these children were taking basic therapy using macrolid antibiotics, desensibilizing and detoxication therapy.

The control group receiving only basic therapy.

The group receiving *Vitaferon*® has a better control of temperature and the main symptoms have vanished quicker and recovery time has been observed  $6.1 \pm 1.3$  days earlier than the control group.

**Results.** Infectious mononucleosis is a polyetiological disease and can be evoked by herpes virus IV, V, VI.

Fever, tonsillitis and prominent lymphoproliferative syndrome are most obvious in mononucleosis with EBV in children younger than 3 yrs of age. In mononucleosis of other etiology (CMV, HHV-6) the typical symptoms are usually absent and the diagnosis leans upon the presence of specific markers of the infection.

The use *Vitaferon*® in the therapy leads to earlier normalization of body temperature, reverse dynamics of disease clinical symptoms and of the blood biochemical data.

**Key words:** infectious mononucleosis, herpes virus IV, V, VI, *Vitaferon*®.

*Рецензент – проф. Дубинська Г.М.*

*Стаття надійшла 08.06.2015 р.*