

# Варианты течения Эпштейн—Барр вирусной инфекции у детей в очагах инфекционного мононуклеоза

*Помогаева А.П., Галактионова О.И.*

## Variants of Epstein—Barr viral infection course in infectious mononucleosis nidus for the children

*Pomogaeva A.P., Galaktionova O.I.*

*Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск*

© Помогаева А.П., Галактионова О.И.

Цель исследования — оценить варианты течения Эпштейн—Барр вирусной инфекции в очагах инфекционного мононуклеоза. Обследовано 5 групп детских дошкольных учреждений, в каждой из которых выявлялся 1 случай типичного инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна—Барра. Всего под наблюдением находилось 67 детей: 5 детей с типичной (манифестной) формой инфекционного мононуклеоза, 62 ребенка — контактные по данному заболеванию. В ходе работы проведен анализ анамнеза жизни, клинического осмотра, исследования периферической крови, спектра серологических маркеров ЭБВ-инфекции и ВИЧ-инфекции, показателей клеточного звена иммунитета. Установлено, что среди контактных 1 ребенок был абсолютно здоров, 53 являлись вирусоносителями, 8 имели атипичные формы инфекционного мононуклеоза. По результатам исследования доказано образование очагов инфекционного мононуклеоза, выявлены их особенности.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, Эпштейн—Барр вирусная инфекция, эпидемиология.

The aim of this investigation is to assess variants of Epstein—Barr viral infection course in infectious mononucleosis nidus. There have been examined 5 groups of preschool institutions, in each there was found 1 case of typical infectious mononucleosis caused by Epstein—Barr virus. Total number of children under observation was 67: 5 children with typical (clinical) infectious mononucleosis and 62 children being in contact under the disease. Analyses of life history, clinical examination, peripheral blood examination, serologic marker spectrum of EBV- and HIV-infections and factors of immune system cellular component have been made during investigation. It was found that 1 child in a contact group was absolutely healthy, 53 children were virus carriers and 8 children had atypical infectious mononucleosis. Upon the investigation results the formation of infectious mononucleosis nidus has been proved and their peculiarities have been found.

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein—Barr viral infection, epidemiology.

УДК 616.9-053.2

### Введение

Вирус Эпштейна—Барра (ЭБВ) широко распространен. Маркеры этого агента (ДНК вируса и/или антитела к нему) выявлены у части населения всех стран, где такие исследования проводились [4]. Отношение к ЭБВ неоднозначно. С одной стороны, практически все взрослое население инфицировано, с другой — доказана этиологическая связь вируса с лимфомой Беркитта, назофарингеальной карциномой [3]. ЭБВ выступает в качестве кофактора прогрессирования ВИЧ-инфекции [1], вызывает развитие инфекционного мононуклеоза [2, 3, 4], не

мононуклеоза [2, 3, 4], не исключено его участие в этиологии болезни Кавасаки, синдрома хронической усталости [2, 3]. Разнообразие форм взаимодействия макроорганизма и ЭБВ привлекает внимание ученых всего мира.

В России как проявление ЭБВ-инфекции наиболее часто встречается инфекционный мононуклеоз. Заболевание может протекать типично (манифестно) и атипично. Манифестные формы болезни характеризуются синдромом интоксикации, ангиной, лимфаденопатией (преимущественно за счет шейной группы лимфоузлов), гепатосплено-

мегалией. В периферической крови отмечается лейкоцитоз, увеличение количества одноядерных элементов с появлением так называемых атипичных мононуклеаров. Атипично заболевание протекает как стертая, бессимптомная и висцеральная формы.

Возможен и вариант вирусоносительства. В литературе в основном описана клиника атипичных форм болезни, практически нет данных об особенностях течения Эпштейн—Барр вирусной инфекции в очагах. В связи с этим целью нашего исследования являлась оценка вариантов течения Эпштейн—Барр вирусной инфекции в очагах инфекционного мононуклеоза. По данным Томского городского центра санэпиднадзора, инфекционный мононуклеоз в 68% случаев регистрировался у детей до 7-летнего возраста, при этом более 70% из них посещали детские дошкольные учреждения. Эти особенности повлияли на выбор исследуемой группы.

## Материал и методы

В исследование включено 67 детей в возрасте 2—5 лет: 35 девочек (52,2%) и 32 мальчика (47,8%). У 5 детей в условиях стационара установлен диагноз типичного инфекционного мононуклеоза (ИМ) средней степени тяжести. Диагноз ИМ не вызывал сомнений уже при поступлении, так как заболевание характеризовалось развернутой клинической картиной. При первом осмотре у всех больных было выявлено сочетание синдрома интоксикации, ангины, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. Диагноз верифицирован на основании наличия умеренного лейкоцитоза (от  $10,4$  до  $20,7 \cdot 10^9$ ), атипичных мононуклеаров (от 6 до 31%) и маркеров острой фазы заболевания — IgM, IgG в титре 1:320 и более (антитела к вирусному капсидному антигену ЭБВ) у всех больных. У 4 детей зарегистрирован лимфоцитоз (от 70 до 91%).

Больные манифестной формой ИМ дети посещали детские дошкольные учреждения. С ними имели тесный длительный контакт 62 ребенка. Наблюдение за этими детьми проводилось в сроки, укладывающиеся в инкубационный период заболевания. Всего было обследовано 5 групп

детских дошкольных учреждений. В каждой группе был зарегистрирован только один больной типичной формой инфекционного мононуклеоза. Оценивались данные анамнеза жизни, клинического осмотра, результаты исследования периферической крови, спектра серологических маркеров ЭБВ-инфекции и ВИЧ-инфекции. С помощью моноклональных антител исследовались показатели клеточного иммунитета: общее количество Т-лимфоцитов (CD3), некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4, CD8, CD16), общее количество В-лимфоцитов (CD72).

Для верификации формы инфекционного процесса ЭБВ-инфекции применяли непрямой иммунофлюоресцентный и иммуноферментный методы, ПЦР. Наличие IgM, IgG в титре 1:320 и выше к вирусному капсидному антигену (VCA), ДНК вируса в сыворотке крови являлись показателями острого процесса. Вирусоносители характеризовались отсутствием ДНК ЭБВ, IgM, низким содержанием IgG к VCA, регистрацией IgG к раннему (EA) и ядерному (EBNA) антигенам. Мазки крови готовили методом лейкоконцентрации. Это позволило выявить даже единичные атипичные мононуклеары. Субпопуляции лимфоцитов исследовали с помощью моноклональных антител.

Статистический анализ проведен при помощи пакета программ Statistica 5.0. Для сравнения средних значений показателей использовали критерий Стьюдента ( $t$ ) с последующей оценкой степени вероятности различий ( $P$ ), частот признаков — критерий  $\chi^2$ .

## Результаты

Анализ данных анамнеза, клиники, результатов параклинических исследований позволил характеризовать каждую из 5 исследованных групп детских дошкольных учреждений как очаг инфекционного мононуклеоза. В каждой группе был зарегистрирован случай типичного инфекционного мононуклеоза, а у 61 ребенка (98,39%) из 62 контактных обнаружены маркеры ЭБВ-инфекции. Среди контактных детей типичной формы заболевания не регистрировалось. У 8 детей (13,11%) с учетом маркерного спектра установлен атипичный инфекционный мононуклеоз. Остальные дети оказались вирусоносителями (85,48%). Ати-

пичные формы инфекционного мононуклеоза регистрировались только в 2 очагах из 5. При сравнении данных эпидемиологического анамнеза детей из разных очагов особенностей установить не удалось. По данным анамнеза жизни в очагах, где выявлялись больные атипичной формой ИМ, дети достоверно чаще рождались от матерей с патологией беременности ( $P < 0,05$ ), в том числе с хронической внутриутробной гипоксией ( $P < 0,001$ ), токсикозами ( $P < 0,05$ ), изменениями плаценты ( $P < 0,05$ ) и пуповины ( $P < 0,05$ ). У всех обследованных детей отмечалось перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС). Однако у детей из этой группы чаще регистрировалось ППЦНС с синдромом пирамидной недостаточности ( $P < 0,01$ ) и с нейрогенной кривошеей ( $P < 0,05$ ), а также значительно чаще выявлялось сочетание пирамидной недостаточности, мышечной и нейрогенной кривошеи, гипертензионного и гидроцефального синдромов, миотонического синдрома ( $P < 0,01$ ). В возрасте до 1 года эти дети больше болели ( $P < 0,05$ ). Интересен и тот факт, что страдающие атопическим дерматитом, перенесшие ветряную оспу чаще имели атипичные формы ИМ ( $P < 0,05$ ), чем здоровые дети.

Объективно у некоторых контактных детей выявлялся субфебрилитет, затруднение носового дыхания, изменения со стороны ротоглотки, лимфаденопатия, гепатомегалия. Однако совокупности клинических признаков, характерной для типичной формы инфекционного мононуклеоза, выявлено не было. Оценка клинко-параклинических данных всех обследованных в очагах детей позволила выделить 2 группы. В первую группу вошли 8 детей с серологическими признаками активности ЭБВ-инфекции (IgM, IgG в титре 1:320 и выше к VCA, ДНК вируса в сыворотке крови). Во вторую — 53 ребенка-вирусоносителя (группа характеризовалась отсутствием ДНК ЭБВ и IgM к VCA, низким содержанием IgG к VCA, регистрацией IgG к EA и EBNA). Группы отличались по возрасту. Представители первой группы были старше, чем представители второй группы (соответственно  $4,9 \pm 0,4$  и  $4,0 \pm 0,9$  г. ( $P < 0,05$ )). Подробное сравнение данных осмотра детей также позволило вы-

явить некоторые различия. Так, у детей с активной ЭБВ-инфекцией чаще, чем у вирусоносителей, регистрировалась температурная реакция ( $P < 0,001$ ), общая бледность ( $P < 0,05$ ), одутловатость лица ( $P < 0,001$ ), большие размеры заднешейных лимфоузлов ( $P < 0,01$ ). Достоверных различий показателей общего анализа крови не отмечалось. Выявленные особенности клеточного иммунитета представлены в таблице.

Показатели клеточного иммунитета

Показатели клеточного иммунитета	Больные типичной формой инфекционного мононуклеоза	Больные атипичной формой инфекционного мононуклеоза	Вирусоносители
CD3, %	$14,8 \pm 4,5$	$43,8 \pm 16,5$	$55,0 \pm 16,5$
CD3	$1,4 \pm 0,4$	$1,6 \pm 1,1$	$2,1 \pm 1,0$
CD4, %	$6,8 \pm 3,4$	$29,2 \pm 13,8$	$34,2 \pm 13,3$
CD4	$0,7 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,9$	$1,3 \pm 0,6$
CD8, %	$11,8 \pm 7,6$	$14,6 \pm 5,2$	$22,3 \pm 6,9$
CD8	$1,1 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4$
CD16, %	$22,2 \pm 10,7$	$21,7 \pm 7,3$	$15,1 \pm 10,1$
CD16	$2,2 \pm 1,8$	$0,7 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,5$
CD72, %	$31,6 \pm 22,8$	$16,2 \pm 4,9$	$16,7 \pm 13,2$
CD72	$2,8 \pm 1,0$	$0,5 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,4$

Дети с атипичным мононуклеозом и ЭБВ-носители не отличались по показателям общего содержания Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD72), при сравнении субпопуляций Т-лимфоцитов выявлялось достоверное снижение CD8 у детей с атипичным мононуклеозом.

## Обсуждение

По результатам исследования сформулировано несколько положений:

1. В очагах инфекционного мононуклеоза регистрируются различные формы ЭБВ-инфекции. Преобладает вирусоносительство.

2. Вариант атипичной формы зависит от возраста детей: чем старше ребенок, тем более выражены проявления заболевания.

3. Преобладание вирусоносительства у детей младшего и дошкольного возраста формирует латентные очаги данного заболевания, выявление которых становится возможным только при появлении манифестных форм инфекционного мононуклеоза. Это нередко случается в поздние сроки с момента образования очага.

4. У больных атипичными (стертой и субклинической) формами инфекционного мононуклеоза по сравнению с вирусоносителями выявляется снижение содержания CD8 лимфоцитов. У данной категории больных целесообразно дальнейшее изучение состояния клеточного иммунитета.

### **Заключение**

По результатам проведенного исследования даны характеристики различным вариантам Эп-

штейн—Барр вирусной инфекции у детей и очагам инфекционного мононуклеоза.

### **Литература**

1. *Исаков В.А., Борисов В.В., Исаков Д.В.* Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика. СПб.: Лань, 1999. 190 с.
2. *Соколова Е.И.* Руководство по клинической иммунологии. М.: Медицина, 1998. 272 с.
3. *Учайкин В.Ф.* Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 809 с.
4. *Schlossberg D.* Infectious mononucleosis. New-York: Springer-Verlag, 1989. 203 p.

Поступила в редакцию 09.04.2003 г.