

УДК 576.858:616.988:578.825.12]-053.2

О.Б. Надрага, Х.П. Клименко

Епштейн—Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):7-11; doi 10.15574/SP.2017.87.7

Мета: дослідити клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ), спричиненого вірусною інфекцією Епштейн—Барр та мікст-інфекцією — вірусом Епштейн—Барр (ЕБВ) і цитомегаловірусом (ЦМВ), у дітей.

Пацієнти і методи. Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих 53 дітей віком перших 5-ти років життя з діагнозом ІМ. У вибірку увійшли пацієнти, у яких діагноз був підтверджений результатами серологічних досліджень.

Результати. Важчий перебіг захворювання спостерігався у дітей з ІМ, спричиненим коінфекцією вірусів — ЕБВ і ЦМВ. У хворих з коінфекцією спостерігалися вищі рівні віроцитів у крові, більш виразні зміни біохімічних показників крові. Інфікуванню ЕБВ передувало зараження ЦМВ, який спричинив безсимптомний перебіг цитомегаловірусної інфекції, однак ця інфекція повторно активувалася на тлі імунопатологічних змін у макроорганізмі у відповідь на контакт з ЕБВ.

Висновки. Реактивація ЦМВ при гострій ЕБВ-інфекції модифікувала перебіг ІМ у дітей — зросла частота важкого перебігу захворювання, однак це не вплинуло на тривалість хвороби і її наслідки.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейн—Барр, цитомегаловірус.

Epstein-Barr and cytomegalovirus infection in children

O.B. Nadraga, Kh. P. Klymenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Objective. To study the clinical particularities of infectious mononucleosis (IM) in the children caused by Epstein-Barr virus and coinfection of Epstein—Barr virus and cytomegalovirus.

Material and methods. The medical records of 53 inpatient children up to 5 years of age, who were treated with a diagnosis IM were analyzed. The sample included patients whose diagnosis was confirmed by serological tests.

Research results. More severe course of disease was observed in children with IM caused by coinfection of viruses. Patients with coinfection of viruses had higher levels of virocytes in blood and more expressed changes of some biochemical blood parameters. The CMV infection preceded EBV infecting that caused asymptomatic course of CMV infection, however this infection reactivated on a background of the immunopathological changes of macroorganism in reply to EBV infection.

Conclusions. Reactivation of CMV infection on the background of an acute EBV infection modified the course of IM in children and caused increased incidence of severe disease, however it did not affect the duration of disease and its consequences.

Key words: children, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus.

Эпштейн—Барр и цитомегаловирусная инфекция у детей

О.Б. Надрага, Х.П. Клименко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Цель: исследовать клинические особенности инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного вирусной инфекцией Эпштейн—Барр и микст-инфекцией — вирусом Эпштейн—Барр (ЭБВ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), у детей.

Пациенты и методы. Проанализированы 53 медицинские карты стационарного больного детей первых 5-ти лет жизни с диагнозом ИМ. Диагноз подтвержден результатами серологических исследований.

Результаты. Более тяжелое течение заболевания наблюдалось у детей с ИМ, вызванным коинфекцией вирусов ЭБВ и ЦМВ. У больных с коинфекцией наблюдались повышенные уровни вироцитов в крови, более выраженные изменения биохимических показателей крови. Инфицированию ЭБВ предшествовало заражение ЦМВ, которое повлекло за собой бессимптомное течение цитомегаловирусной инфекции, однако эта инфекция реактивировалась на фоне иммунопатологических изменений в макроорганизме в ответ на контакт с ЭБВ.

Выводы. Реактивация ЦМВ при острой ЭБВ-инфекции модифицировала клинику ИМ у детей — увеличилась частота тяжелого течения заболевания, однако это не повлияло на длительность болезни и ее последствия.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейн—Барр, цитомегаловирус.

Вступ

Інфекційний мононуклеоз (ІМ), спричинений вірусом Епштейн—Барр (ЕБВ), є надзвичайно важливою проблемою педіатрії сьогодення, оскільки захворюваність на ІМ серед дітей за останні п'ять років в Україні зросла у шість разів. Полісимптомність цієї нозології, складність диференційної діагностики, багатогранність клінічної картини, різні терміни і різна послідовність появи основних симптомів, а також різні ступені їх виразності у динаміці хвороби часто спричиняють труднощі у діагностиці ІМ і виборі оптимальної тактики лікування [2,6].

Необхідність своєчасної діагностики ІМ та коректного лікування обумовлена як ризиком

виникнення загрозливих ускладнень (полінейропатія, тромбоцитопатія, міокардит, генералізація процесу), так і формуванням лімфопроліферативних захворювань (лімфоми, лейкоплакії, лімфогранулематозу), аутоімунних захворювань (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит).

Мета роботи: дослідити клінічні особливості перебігу ІМ у дітей, спричиненого вірусною інфекцією Епштейн—Барр та мікст-інфекцією — ЕБВ і цитомегаловірусом (ЦМВ).

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що лікувалися у Львівській обласній

інфекційній клінічній лікарні у період з 2012 р. по 2015 р. з приводу ІМ. У вибірку увійшли 53 дитини віком перших 5-ти років життя з діагнозом «Інфекційний мононуклеоз», який був підтверджений результатами серологічних досліджень — визначенням імуноглобулінів (IgM, IgG) до капсидного антигена ЕБВ і до ЦМВ.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення дослідження було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Пацієнтів було розподілено на дві групи: до групи 1 увійшли 23 дитини, у яких при серологічному дослідженні було виявлено IgM до ЕБВ, до групи 2 — 28 дітей з коінфекцією ЕБВ і ЦМВ, у яких виявлено підвищені титри анти-тіл відразу до двох вірусів, однак до вибірки не було включено пацієнтів із підтвердженими випадками природженої ЦМВ-інфекції.

Результати дослідження

Середній вік дітей групи 1 становив $40,15 \pm 4,18$ міс., групи 2 — $48,84 \pm 4,40$ міс. Діти були госпіталізовані з 3-го по 17-й день від початку захворювання; пацієнти групи 1 у середньому на $5,1 \pm 0,3$ дня, а діти групи 2 — на $4,2 \pm 0,5$ дня. На час госпіталізації у стаціонар стан хворих як важкий було розцінено у 60,9% пацієнтів групи 1 та у 82,1% групи 2.

У більшості дітей захворювання розпочиналося гостро (у 67,1% дітей групи 1 та у 85,2% групи 2) і характеризувалося гіпертермічним синдромом, інтоксикацією, тонзилітом, лімфаденопатією, гепатомегалією, спленомегалією, у 45,3% хворих виявлено одночасне збільшення печінки та селезінки (табл.1). Відносно рідше у дітей обох груп спостерігалися затруднене дихання носом, хрипіння уві сні, висипання на шкірі, пастозність обличчя, кашель, біль

Таблиця 1

Клінічні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей

Показник	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Важкий стан при госпіталізації	14	60,87	23	82,14
Гіпертермія ($t > 38,5^\circ\text{C}$)	17	73,9	19	67,8
Утруднене носове дихання	20	86,96	26	92,86
Гіперемія мигдаликів	20	86,96	28	100
Гіпертрофія мигдаликів	20	86,96	28	100
Висипання на шкірі	7	30,43	4	14,29
Виразний наліт на язичку	21	91,30	24	85,71
Наліт на мигдаликах	20	86,96	27	96,43

у животі, жовтяниця. Ці симптоми і синдроми виявлялись приблизно з однаковою частотою у дітей обох груп, окрім екзантеми та гіпертермічного синдрому, які частіше спостерігалися у дітей групи 1 (екзантема — 30,4% і 14,29%, гіпертермія — 73,9% і 67,8% відповідно), однак встановлені відмінності не є статистично достовірними.

Гіпертермічний синдром з температурою тіла понад $38,5^\circ\text{C}$ відмічено у 73,9% дітей групи 1 та 64,8% пацієнтів групи 2. У дітей групи 1 гарячка тривала коротше, у середньому $4,6 \pm 0,6$ дня, а середня температура тіла становила $38,7 \pm 4,5^\circ\text{C}$, порівняно з пацієнтами групи 2 ($6,2 \pm 0,7$ дня та $39,1 \pm 2,1^\circ\text{C}$ відповідно).

Синдром гострого тонзиліту виявлений у 86,9% дітей групи 1 та у 100% дітей групи 2. Ураження піднебінних мигдаликів характеризувалося гіпертрофією мигдаликів I–II ступеня. У дітей групи 1 достовірно частіше відмічали лакунарний тонзиліт (65,4%), порівняно з пацієнтами групи 2 (42,1%). Тривалість тонзиліту також залежала від етіології ІМ. Так, у хворих на ІМ, спричинений коінфекцією вірусів, нашарування на мигдаликах утримувалися $4,1 \pm 0,3$ дня, а у хворих з моноінфекцією ЕБВ (група 2) — $5,6 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$).

Одним із класичних проявів ІМ є збільшення селезінки та печінки. У гострому періоді ІМ збільшення печінки за даними УЗД виявлено у 72,1% хворих (табл. 2). За даними ехографії було встановлено і зміни структури паренхіми печінки (неоднорідність структури, поодинокі невеликого розміру гіпер- та гіпоехогенні включення) а також гіперплазію лімфатичних вузлів у воротах печінки (у 27,3% дітей групи 1

Таблиця 2

Результати ультразвукового обстеження лімфатичних вузлів, печінки та селезінки у хворих на інфекційний мононуклеоз

Розмір органу	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Лімфатичні вузли				
<1 см	3	12,50	3	10,34
1–2 см	13	56,52	20	71,43
>3 см	4	17,39	2	7,14
Печінка				
<1 см	8	34,78	2	7,14
1–2,5 см	13	56,52	27	96,43
>3 см	2	8,70	1	3,57
Селезінка				
<1 см	8	34,78	4	14,29
1–2,5 см	10	43,48	13	46,43
>3 см	5	21,74	12	42,86

та 36,2% групи 2). Помірна гепатомегалія (зі збільшенням розміру печінки до 1 см) та виразна гепатомегалія (печінка збільшена >3 см) були більш притаманними дітям з ізольованою ЕБВ-інфекцією (34,78% і 8,7% відповідно у хворих групи 1), у той час як у 96,4% хворих групи 2 виявлено збільшення печінки в межах 1–2,5 сантиметрів. Помірна спленомегалія здебільшого спостерігалася у пацієнтів групи 1 (34,7%), а виразна (>3 см) – у хворих групи 2 (у 42,9%).

Частота виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів у дітей групи 1 та групи 2 була приблизно однаковою – 32–35%. При пальпації в усіх пацієнтів лімфатичні вузли були помірно болючими, еластичними, рухливими, не спаяними. За результатами проведеного УЗД виявлено гіперплазію підщелепових, передньо- та задньошийних, привушних лімфатичних вузлів, розмір яких здебільшого становив 1–2 см (56,5% хворих групи 1 та 71,4% групи 2).

У гемограмі хворих з ІМ, спричиненим ЕБВ (група 1), у гострий період захворювання визначалися лейкоцитоз (69,9%), лімфоцитоз (65,0%), моноцитоз (21,7%), поява атипівних мононуклеарів (65,3%), анемія (8,7%), прискорена ШОЕ (69,5%) (табл. 3). Кількість віроцитів коливалася в межах від 5% до 32%, достовірно більшу ($p=0,04$) кількість атипівних мононуклеарів виявлено у хворих групи 2 порівняно з групою 1 ($Me=5,0\%$ (0–11%) та $Me=2,5\%$ (0–14%) відповідно). У дітей групи 2 частіше виявляли лейкоцитоз (85,7%), у них була

Таблиця 3

Гематологічні зміни у дітей з інфекційним мононуклеозом

Показник	Група 1				Група 2			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	13,34	13,15	9,30	15,90	14,54	13,61	10,90	17,80
Еозинофіли (%)	6,68	0,0	0,0	1,0	0,62	0,0	0,0	1,0
Паличко-ядерні (%)	13,14	12,50	8,50	17,00	12,40	14,00	7,00	16,00
Сегментоядерні (%)	29,21	25,00	19,50	39,50	26,85	23,00	20,00	32,00
Лімфоцити (%)	41,48	40,00	33,00	51,50	46,32	48,00	41,00	53,00
Моноцити (%)	7,53	7,50	4,50	9,00	7,03	6,00	4,50	10,50
Атипівні мононуклеари (%)	11,85	2,55	0,0	14,50	15,82	5,00	0,0	11,00
ШОЕ (мм/год)	24,62	24,00	15,00	33,50	15,91	12,00	9,00	20,00

Примітки: М – середня величина, Me – медіана, Q1–Q3 – нижній і верхній квантилі.

Таблиця 4

Дані біохімічного аналізу крові у дітей з інфекційним мононуклеозом

Показник	Група 1				Група 2			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
С-реактивний протеїн (г/л)	17,81	9,00	0	24,00	11,29	9,00	0	12,00
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,13	0,10	0,10	0,14	0,21	0,14	0,13	0,18
Антистрептолізин О (МО/мл)	135,67	125,0	63,0	125,0	160,83	125,0	65,0	135,0
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,44	13,00	11,8	16,60	15,91	14,20	12,20	16,60
Аланін-амінотрансфераза (мкмоль/л)	3,98	0,36	0,33	1,50	5,39	0,44	0,34	1,40

Примітки: М – середня величина, Me – медіана, Q1–Q3 – нижній і верхній квантилі.

вищою кількістю лімфоцитів у периферичній крові. Підвищення ШОЕ достовірно частіше ($p=0,01$) спостерігалася у хворих групи 1, у них також вищою була медіана ШОЕ: $Me=24,0$ мм/год (15–33 мм/год).

Середні рівні та медіана рівнів С-реактивного протеїну були достовірно вищими у дітей групи 1. Водночас у сироватці крові дітей групи 2 встановлено вищі рівні антистрептолізину О, загального білірубину, АЛТ та достовірно вищі рівні сіалових кислот (табл. 4).

У хворих на ІМ, спричинений коінфекцією вірусів, рівень антитіл IgM до капсидного антигена ЕБВ у середньому становив $10,91 \pm 2,08$ од. і був статистично достовірно вищим, ніж аналогічний показник у дітей з ЕБВ ІМ ($6,67 \pm 0,83$ од., $p < 0,05$).

При бактеріологічному обстеженні слизу із зівя в гострому періоді ІМ виділено патогенну та умовно-патогенну мікрофлору (у 43,8% хворих групи 1 та 51,7% дітей групи 2), яка була представлена *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибами роду *Candida* (табл. 5). Приблизно з однаковою частотою було виділено *Streptococcus viridans*, який хоча і відносять до нормальної мікрофлори дихальних шляхів, однак його наявність у пацієнтів з гострим ІМ може бути чинником ризику бактерійних ускладнень на тлі змін клітинної ланки імунітету.

Обговорення

При виявленні у хворого з ІМ високих титрів антитіл одночасно до двох вірусів – ЕБВ і ЦМВ – виникає запитання про час інфі-

Таблиця 5

Результати бактеріологічного обстеження слизу із носоглотки у дітей з інфекційним мононуклеозом

Збудник	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus pneumonia</i>	5	21,74	5	17,86
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,35	0	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	8,70	9	32,14
<i>Streptococcus viridans</i>	10	43,48	12	42,86
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	4,35	0	—
<i>Candida albicans</i>	2	8,70	1	3,57

кування цими патогенами: одночасно або у якій послідовності. Слід враховувати, що ЕБВ і ЦМВ є найбільш поширеними вірусами родини герпесвірусів; ними заражено принаймні 90% населення земної кулі. Після первинного інфікування збудники тривало, як правило довічно, персистують в організмі та здатні до реактивації, особливо в умовах імуносупресії [3]. Первинна інфекція ЕБВ може виникати у дитячому віці незабаром після зникнення материнських антитіл [6].

За даними численних дослідників, в імунокомпетентних осіб інфікування ЦМВ, як правило, призводить до малосимптомного чи безсимптомного перебігу цитомегаловірусної інфекції. Цитомегаловірус спричиняє симптоми гострого мононуклеозу значно рідше, не більш ніж у 7% інфікованих цим вірусом [1], а інфікування ЕБВ у більшості випадків реалізується у симптоматичний перебіг ІМ.

Незважаючи на схожість цих вірусів, патологічний процес в організмі дитини при інфікуванні ними докорінно відрізняється. Хоча дія ЕБВ передусім реалізується через низку імунопатогенетичних механізмів, а ЦМВ притаманний здебільшого безпосередній цитолітичний вплив, симптоми ІМ, спричиненого ЦМВ, мало відрізняються від ЕБВ-індукованого мононуклеозу [5]. Деякі дослідження показали, що ЕБВ/ЦМВ може інфікувати імунокомпетентних пацієнтів одночасно з іншими агентами, у тому числі й респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), хламідіями, вірусом герпесу 6 типу, вірусом кору тощо [7].

Цитомегаловірусна інфекція у людини характеризується складним балансом між вірусом і господарем, результатом якого є клінічно безсимптомна, латентна, персистуюча інфек-

ція. Цитомегаловірус проникають у клітину, в ядрі відбувається реплікація ДНК та синтез вірусних протеїнів. Цикл реплікації триває у середньому 4–5 діб, з клітин виділяються дочірні форми вірусу, обумовлюючи віремію, через 7–40 діб виникає цитопатичний ефект ЦМВ. У лейкоцитах крові (моноцитах, лімфоцитах), мононуклеарних макрофагах, у лімфоїдних органах ЦМВ можуть персистувати довічно. Найбільш дієвим захистом від цієї інфекції є синтез специфічних анти-ЦМВ-антитіл та продукція специфічних анти-ЦМВ Т-лімфоцитів. При первинному контакті з ЦМВ імунітет формується протягом 14–28 днів, при повторному зараженні антитіла синтезуються через 7–14 днів, однак під дією факторів імунного захисту вірус «ховається» у клітинах, уповільнюється чи зовсім зупиняється його реплікація.

Під час первинного інфікування ВЕБ у процес залучається приблизно 20% циркулюючих у крові В-лімфоцитів. Інфіковані В-лімфоцити через зміни клітинного циклу можуть безперервно розмножуватися (що підтверджено дослідженнями *in vitro* на культурах тканин) — т.з. іморталізація лімфоцитів. У відповідь на інфікування В-лімфоцитів відбувається активація CD8⁺, CD16⁺ Т-лімфоцитів і антитілзалежний клітинний цитоліз. Ці механізми, з одного боку, гальмують проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів, з іншого — викликають лізис інфікованих В-лімфоцитів, чим сприяють виходу вірусу у вільну циркуляцію з подальшою його елімінацією гуморальними специфічними антитілами. Після первинної інфекції ВЕБ у незначній кількості зберігається в організмі хазяїна протягом усього життя. Цитотоксичні Т-лімфоцити та НК-клітини обмежують первинну інфекцію і тримають пул «безсмертних» ВЕБ-інфікованих В-лімфоцитів під контролем. Проте якщо будь-який елемент імунної відповіді порушений, пул ВЕБ-інфікованих клітин може розширюватися.

Висновки

Встановлено, що важчий перебіг захворювання спостерігався у дітей з ІМ, викликаним мікст-інфекцією — ЕБВ і ЦМВ. Вочевидь у більшості пацієнтів, які перебували під спостереженням, інфікуванню ЕБВ передувало зараження ЦМВ, яке мало безсимптомний перебіг, однак ця інфекція повторно активувалася на тлі імунопатологічних змін в макроорганізмі у відповідь на контакт з ЕБВ. Реактивація ЦМВ при

гострій ЕБВ-інфекції дещо змінила перебіг ІМ у дітей, передусім зросла частота важкого перебігу захворювання, у цих дітей спостерігалися вищі рівні віроцитів у крові, більш виразні зміни біо-

хімічних показників крові, однак це не вплинуло на тривалість і наслідки ІМ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виговська О.В. Аспекти патогенезу хронічної форми Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей / О.В. Виговська, С.О. Крамарев, Н.М. Тарадій // Актуальні проблеми педіатрії: Матеріали VII конгресу педіатрів України, 11—13 жовтня 2011 р., м. Київ. — Київ, 2011. — С. 213—218.
2. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика / Леженко Г.О., Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М. // Актуальна інфектологія. — 2013. — №1. — С. 56—60.
3. Крамарев С.О. Інфекція, спричинена вірусом Епштейна—Барр: клінічні варіанти, діагностика, принципи терапії / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Мистецтво лікування. — 2005. — №10(26).
4. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / Wang X., Yang K., Wei C. [et al.] // Virol J. — 2010. — Vol.7. — P.247—255.
5. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis / Odame J., Robinson J., Khodai-Booran N. [et al.] // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. — 2014. — Vol.25(5). — P.277—280.
6. Cytomegalovirus and Epstein—Barr Virus Infections / Pinninti S., Hough-Telford C., Pati S., Voppana S. // Pediatrics in Review. — 2016. — Vol.37, №6. — P.223—230.
7. Tselis A. Epstein—Barr Virus and Cytomegalovirus Infections / A. Tselis // Viral Infections of the Human Nervous System / A.C. Jackson (ed.). — Basel, Springer, 2013. — P.23—46.

Сведения об авторах:

Надрага Александр Богданович — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.
Клименко Кристина Петровна — аспирант каф. детских инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 13.05.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua**/ или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.

Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**