

# Катамнестичне спростереження за реконвалесцентами після інфекційного мононуклеозу Епштейна – Барр вірусної етіології

О.В. Виговська, д.мед.н., професор,

Н.С. Кириця, аспірант,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ



О.В. Виговська,  
д.мед.н., професор

**З**ахворюваність на інфекційний мононуклеоз (ІМ) у різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. населення [1, 2].

До недавнього часу ІМ, викликаний Епштейна – Барр вірусом (ЕБВ), вважався абсолютно доброякісним захворюванням, оскільки основними клініко-патогенетичними проявами цієї інфекції є доброякісний лімфопроліферативний процес [3, 4]. Однак на сучасному етапі вчені накопичили знання, що висвітлюють питання імунопатології та імунорегуляції при ЕБВ-інфекції, які змусили переглянути ставлення до цього захворювання як до абсолютно доброякісного і довести можливість його затяжного, персистуючого і хронічного перебігу [5, 6]. За даними дослідників, близько 2/3 хворих на момент виписки зі стаціонару мають залишкові прояви захворювання, які стосуються найчастіше змін з боку лімфатичної системи й печінки [7, 8]. За даними деяких авторів, практично у всіх реконвалесцентів після ІМ відзначається помірне збільшення шийних лімфатичних вузлів, близько 20% хворих мають об'єктивні ознаки збільшення печінки, не пов'язаного з якоюсь іншою патологією [6, 8].

Встановлено, що при ЕБВ-інфекції формуються імунні порушення, які стосуються як факторів вродженого й адаптивного імунітету, так і системи цитокінів й апоптозу. Це призводить до обтяження захворювання, збільшення частоти ускладнень, зумовлює можливість затяжного перебігу, рецидивів, формування персистуючих форм інфекції і відображає суть ІМ як захворювання імунної системи [9, 10].

Наслідками гострого інфекційного процесу при ІМ ЕБВ-етіології є [1, 6, 8]:

- видужання;
- латентна ЕБВ-інфекція;

- персистуюча форма;
- онкологічний лімфопроліферативний процес;
- аутоімунні захворювання;
- синдром хронічної втоми;
- розрив селезінки та ін.

Більшість публікацій присвячена гострому періоду ІМ ЕБВ-етіології, водночас період реконвалесценції ІМ практично не вивчений, наявна інформація є розрізною, подекуди суперечливою і не систематизованою [3, 5, 7].

**Мета дослідження:** дослідити клініко-параклінічні особливості інфекційного мононуклеозу Епштейна – Барр вірусної етіології у дітей в періоді реконвалесценції.

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилися в клініці кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (головний лікар – к.мед.н. Т.М. Камінська), де впродовж 2009-2014 років перебувало 292 хворих із гострою формою ЕБВ-інфекції у вигляді інфекційного мононуклеозу. Вік дітей становив від 1 до 18 років. Епштейна – Барр вірусну етіологію інфекційного мононуклеозу верифікували за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА), визначаючи антитіла класу IgM та IgG до капсидного антигена (анти-VCA ЕБВ IgM, анти-VCA ЕБВ IgG), антитіла класу IgG до раннього антигена (анти-ЕА ЕБВ IgG) і до ядерного антигена (анти-ЕБНА ЕБВ IgG) на імуноферментному аналізаторі «Фотометр імуноферментний PR2100» (Франція) з використанням діагностичних наборів NovaTec Immunodiagnostica GmbH, Німеччина. Дослідження з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)

виконували на ампліфікаторі «PCR-System 2400» фірми «Perkin Elmer» (США) і лабораторному PCR-комплексі фірми «Біоком» (Росія) із застосуванням набору реагентів для виявлення ДНК ЕБВ у крові, слині та, за необхідності, в інших біологічних середовищах (фірма «Амплі Сенс –100R», ЦНДІ епідеміології, Москва, Росія). Серед хворих було 57,2% хлопчиків, 42,8% дівчаток. Середній вік хлопчиків становив  $7,22 \pm 0,40$  років, дівчаток –  $7,60 \pm 0,42$  роки. У дітей переважали захворювання середньої тяжкості (у 95,2% випадків). Тяжким перебіг захворювання був лише у 4,8% обстежених. Пацієнти перебували під спостереженням упродовж 1 року після перенесеного гострого процесу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

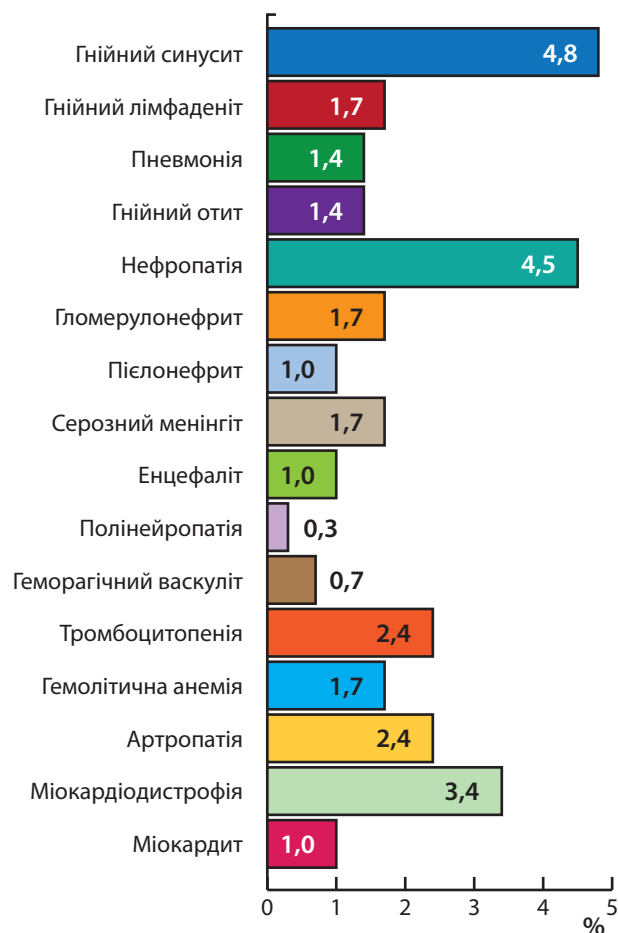
При проведенні катамнестичного спостереження впродовж 1 року було встановлено, що повне *вицупання* в ході гострого періоду ІМ відбулося лише у кожної другої дитини (55,5% дітей). У решти дітей після перенесеного ІМ тривалий проміжок часу зберігалися лімфопроліферативний, астеновегетативний синдроми та інші неспецифічні ознаки, притаманні ІМ.

Серед них у 27,4% випадків (80 досліджуваних) сформувалася *затяжна форма ІМ*, яка супроводжувалася збереженням основних клінічних симптомів захворювання упродовж 3-6 місяців. У 10,3% випадків (30 хворих) розвинувся *хронічний інфекційний мононуклеоз*, який характеризувався збереженням клінічних ознак у дітей після перенесеного гострого ІМ упродовж 6-12 місяців і наявністю маркерів вірусної активності впродовж цього періоду. У 6,8% обстежених (20 хворих) відзначалося повернення симптомів ІМ упродовж перших 6-12 місяців спостереження, тобто відзначався *рецидивуючий перебіг ІМ*.

У періоді *ранньої реконвалесценції*, через 1 місяць від першого обстеження, у більшості дітей ще зберігалися практично всі клінічні прояви хвороби – субфебрилітет (у 44,5%), інтоксикаційний синдром (у 30,8%), лімфаденопатія (у 58,2%), гепатомегалія (у 68,5%), спленомегалія (у 45,2%), тонзиліт (у 52,7%), аденоїдит (у 47,6%).

Визначення параклінічних показників у динаміці показало, що на 7-й день від початку лікування у 8,1% обстежуваних із нормальним показником *аланінамінотрансферази* (АлАт) при першому обстеженні було виявлено його підвищення, у 26,1% він продовжував підвищуватися в порівнянні з початковим значенням, у 2,5% – залишався на рівні першого значення, у 29,1% – знижувався та лише у 34,2% досягнув референтного значення. На 14-й день від початку лікування показник АлАт досягнув референтного значення у 58,8% пацієнтів, у 35,3% – зменшився, у 5,9% – залишався високим.

На 7-й день від початку лікування показник *аспартатамінотрансферази* (АсАТ) у 7,0% пацієнтів із початково нормальним показником при



**Рисунк.** Характер і частота ускладнень при інфекційному мононуклеозі ЕБВ етіології у дітей

першому обстеженні підвищився, у 4,8% дітей – збільшився у порівнянні з рівнем при госпіталізації, у 35,0% – зменшився та у 52,9% досягнув референтного значення. На 14-й день від початку терапії показник АсАТ досягнув референтного значення у 66,7% пацієнтів, а у 33,3% – зменшився.

Через 1 місяць від першого обстеження *синдром цитолізу* зберігався у 20,5%, *холестатичний синдром* – у 46,2% реконвалесцентів після ІМ. У гемограмі у 65,1% утримувався *лімфоцитоз*, у 20,9% – *моноцитоз*, у 49,3% – були наявні атипівні мононуклеари.

За результатами *імуноферментного аналізу*, через 1 місяць анти-VCA ЕБВ IgM продовжували визначатися у 80%, анти-EA ЕБВ IgG – у 20,5%, ДНК ЕБВ у крові – у 40%, ДНК ЕБВ у слині – у 88,2% пацієнтів. Анти-VCA ЕБВ IgG реєструвалися у 67,7%, а анти-EBNA ЕБВ IgG – у 4,5% дітей.

У 69,2% дітей відзначався неускладнений перебіг захворювання. У 30,8% випадків розвинулися *ускладнення* – гнійний синусит (у 4,8%), гнійний лімфаденіт (у 1,7%), пневмонія (у 1,4%), гнійний отит (у 1,4%), нефропатія (у 4,5%), гломерулонефрит (у 1,7%), пієлонефрит (у 1,0%), серозний менінгіт (у 1,7%), енцефаліт (у 1,0%), полінейропатія (у 0,3%), геморагічний васкуліт (у 0,7%), тромбоцитопенія (у 2,4%), анемія (у 1,7%), артропатія (у 2,4%), міокардіодистрофія (3,1%), міокардит (1,0%) (**рисунк**).

Аналізуючи динаміку *через 3 місяці* від початку захворювання, відзначали збереження таких проявів ІМ:

- субфебрилітету – у 30,8% досліджених;
- інтоксикаційного синдрому – у 41,4%;
- лімфаденопатії – у 47,9%;
- тонзиліту – у 41,8%;
- аденоїдиту – у 35,9%;
- гепатомегалії – у 46,2%;
- спленомегалії – у 24,6%;
- синдрому цитолізу – у 13,0%;
- синдрому холестазу – у 35,3%;
- лімфоцитозу – у 42,8%;
- моноцитозу – у 13,7%;
- наявності атипівних моноклеарів – у 20,5%.

Через 3 місяці зберігалися *маркери реплікативної активності* у вигляді: виявлення анти-VCA ЕБВ IgM – у 40,0%, анти-ЕА ЕБВ IgG – у 11,5%, ДНК ЕБВ у крові – у 25,0%, ДНК ЕБВ в слині – у 76,4% обстежених. У цей термін анти-VCA ЕБВ IgG визначалися у всіх досліджуваних, а анти-ЕВНА ЕБВ IgG – у 43,4% дітей.

При обстеженні реконвалесцентів *через 6 місяців* від початку хвороби зареєстровано збереження таких клінічних симптомів:

- субфебрилітету – у 19,5%;
- інтоксикаційного синдрому – у 30,8%;
- аденоїдиту – у 26,7%;
- тонзиліту – у 33,6%;
- лімфаденопатії – у 30,1%;
- гепатомегалії – у 35,3%;
- спленомегалії – у 18,8%;
- цитолітичного синдрому – у 6,5%;
- холестатичного синдрому – у 26,7%;
- лімфоцитозу – у 26,4%;
- моноцитозу – у 7,5%;
- наявності атипівних моноклеарів – у 10,3%.

Через 6 місяців у частини дітей відзначалася активність процесу. У них зберігалися: анти-VCA ЕБВ IgM – у 26,7%, анти-ЕА ЕБВ IgG – у 4,5%, ДНК ЕБВ у крові – у 8,5%, ДНК ЕБВ в слині – у 53,2% дітей. Анти-ЕВНА ЕБВ IgG утворилися у 83,5%, титри анти-VCA ЕБВ IgG росли у всіх реконвалесцентів після ІМ.

У періоді пізньої реконвалесценції, *через 12 місяців* після перенесеного ІМ, у частини дітей спостерігали:

- лімфаденопатію – у 20,2% випадків;
- гепатомегалію – у 25,7%;
- спленомегалію – у 11,6%;
- субфебрилітет – у 11,3%;
- астеновегетативні порушення – у 25,7% дітей;
- хронічний аденоїдит – у 16,1%;
- хронічний тонзиліт – у 22,3%;
- гепатит – у 0,3%;
- холестатичний синдром – у 12,7%;
- лімфоцитоз – у 21,2%;
- моноцитоз – у 1,7%;
- наявність атипівних моноклеарів – у 4,4%.

У них зберігалися на високому рівні анти-VCA ЕБВ IgM – у 11,5% досліджуваних, у 6,3% виявля-

лася ДНК вірусу в крові; анти-ЕА ЕБВ IgG також зберігалися у 1,3% обстежених. Вірус у слині виявлявся у 31,4% реконвалесцентів після ІМ. У всіх дітей продовжували утримуватися на високому рівні титри анти-VCA ЕБВ IgG, у 89,7% наростали титри анти-ЕВНА ЕБВ IgG.

Проведене катamnестичне спостереження впродовж 1 року після перенесеного гострого ІМ виявило, що у 34,9% дітей через 3 місяці, у 56,5% – через 6 місяців та у 61,1% через 12 місяців після перенесеного ІМ реєструвалася *висока інфекційна захворюваність*. У структурі інфекційних захворювань превалювали ГРВІ та захворювання, викликані бактеріальною флорою:

- при огляді дітей через 3 місяці було встановлено, що на ГРВІ вони хворіли у 43,1% випадків, на бактеріальні інфекції (синусити, отити, фурункульоз, стафіло-, стрептодермії, бронхіт, пневмонія) – у 39,2%, на інші герпесвірусні інфекції – у 17,7% випадків;
- через 6 місяців частка ГРВІ становила 40,6%, бактеріальна патологія – 34,6%, герпесвірусні інфекції (рецидивуючий простий герпес, цитомегаловірусна інфекція, інфекція вірусом герпесу 6 типу) – 15,1%, патологію, викликану грибами (грибковий стоматит) – 9,7%;
- через 12 місяців спостереження відзначалася схильність до повторних ГРВІ у 37,5% дітей, до рецидивуючої бактеріальної патології ЛОР-органів (синуситів) – також у 37,5%, до повторних герпесвірусних інфекцій – у 25,0% обстежених.

*Алергічні захворювання* реєструвалися після перенесеного ІМ у 13,7% дітей.

*Патологія нирок* (нефропатія, гломерулонефрит, пієлонефрит) відзначалася у 7,2% випадків.

При характеристиці *вікових особливостей* у динаміці спостереження було виявлено деякі відмінності в перебігу ІМ. Затяжна форма ІМ частіше формувалася у дітей 7-12 (39,0%) та 4-6 (35,4%) років, рецидивуюча форма – у підлітків (15,4%), хронічний ІМ – у підлітків (20,0%) та дітей 7-12 років (13,0%). Діти молодшого віку частіше повністю видужували після перенесеного захворювання (93,0%).

**Таким чином, упродовж року спостереження у частини дітей, що переохворіли на ІМ, зберігалися симптоми гострого періоду, але ступінь їх проявів був меншим; діти часто хворіли на ГРВІ та бактеріальні інфекції, особливо через 6 та 12 місяців; лише половина дітей клінічно одужала, а у кожній другій дитині утримувалася клініко-лабораторно підтверджена персистенція збудника.**



У 67 дітей віком 4-15 років – реконвалесцентів після інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології проводилося дослідження стану вегетативного гомеостазу, психологічне тестування, оцінювання функціональних резервів. Діти обстежувалися через 1 місяць після першого огляду.

За результатами опитування дітей та батьків у більшості дітей (77%) було діагностовано *астенічний синдром*, який проявлявся помірно вираженими емоційно-лабільними розладами у вигляді швидкої втомлюваності у 86,6% (58 дітей), нестійкості емоційного фону у 67,2% (45 дітей), підвищеної тривожності у 64,2% (43 дітей), нестійкості уваги у 77,6% (52 дітей), відволікуваності у 52,2% (35 дітей), порушень сну у 29,9% (20 дітей). *Когнітивні розлади* проявлялися зниженням пам'яті у 44,8% (30 дітей), *соматичні розлади* характеризувалися загальною слабкістю у 80,6% (54 дітей), головним болем у 35,3% (24 дітей), зниженням апетиту у 92,5% (62 дітей), розладами випорожнень у 23,9% (16 дітей). Індекс Кердо, таблиця А.М. Вейна і співавторів та коефіцієнт Хільдебрандта дали змогу визначити наявність внутрішньосистемної дистонії. У більшості досліджених – у 62,7% (42 дитини) переважали симпатичні впливи, парасимпатичні – у 34,3% (23 дітей), ейтонія – у 3,0% (2 дітей). *Вегетативна реактивність* визначалася за допомогою око-серцевого рефлексу (Дан'їні – Ашнера); у більшості пацієнтів – 43 дітей (64,2%) вона була знижена; в 11 дітей (16,4%) – нормальна, у 13 дітей (19,4%) – підвищена. Клінортостатична проба показала гіперсимпатикотонічний тип вегетативної забезпеченості у 42 дітей (62,7%), в 11 дітей (16,4%) був асимпатикотонічний тип вегетативної забезпеченості, 14 дітей (20,9%) мали нормальну вегетативну забезпеченість.

За допомогою тестів на виявлення розладів короткочасної і довготривалої пам'яті було визначено, що рівень *короткочасної пам'яті* у більшості пацієнтів – у 34 дітей (50,7%) середній, у 7 дітей (10,5%) – високий, у 26 дітей (38,8%) – низький. Рівень довготривалої пам'яті був високий у 28 дітей (41,8%), середній у 31 дітей (46,3%) і низький у 8 дітей (11,9%). Для оцінки *емоційних розладів* використовувався адаптований варіант кольорового тесту Люшера. При проведенні тестування враховували такі показники: перший та останній кольори в кольоровому ряду, коефіцієнт сумарного відхилення від аутогенної норми, показник вегетативного коефіцієнта, коефіцієнт тривожності та напруження. Було виявлено статистично значуще відхилення від аутогенної норми переважно обраної кольорової гами у 52 дітей (77,6%). У більшості (28 дітей, 41,8%) тест показав наявність стресу, у 10 дітей (14,9%) – депресії, у 29 дітей (43,3%) – тривожності. Оцінюючи *функціональний резерв* за величиною адаптаційного потенціалу, у 35 дітей (52,2%) виявили напруження механізмів адаптації, у 15 дітей (22,4%) – незадовільну адаптацію, у 17 дітей (25,4%) – задовільну адаптацію.

**Таким чином, у більшості (77%) дітей – реконвалесцентів після інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології було виявлено клініко-лабораторні ознаки астенічного синдрому, який проявлявся когнітивними порушеннями (у 51%), емоційно-лабільними розладами (у 77%), вегетативними змінами (у 63%) та соматичними розладами (у 23%). У більшості обстежених дітей (52,2%) відзначалося напруження механізмів адаптації.**

## Висновки

1. Половина дітей після перенесеного інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології клінічно одужали, а у кожної другої дитини зберігалася клініко-лабораторно підтверджена персистенція збудника.
2. У частини дітей, що переохворіли на інфекційний мононуклеоз, зберігалися симптоми гострого періоду, але ступінь їхніх проявів був меншим; обстеження через 6 та 12 місяців показало, що діти часто хворіли на ГРВІ та бактеріальні інфекції.
3. У більшості (77%) дітей – реконвалесцентів після інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології було виявлено клініко-лабораторні ознаки астенічного синдрому, який проявлявся когнітивними порушеннями (у 51%), емоційно-лабільними розладами (у 77%), вегетативними змінами (у 63%) та соматичними розладами (у 23%).
4. У більшості обстежених дітей (52,2%) відзначалося напруження механізмів адаптації.

## Список літератури

1. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп.; под ред. В. А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.: ил.
2. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания: информационное письмо для педиатров / В.В. Иванова, Э.Г. Камальдинова, А.С. Левина. – СПб.: ООО «Загородный 30», 2004. – 24 с.
3. Боковой А.Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А.Г. Боковой // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С. 3-7.
4. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодуляторной терапии: дис.... д-ра. мед. наук / В.В. Длин. – М., 1993. – 542 с.
5. Корнеева С.А. Инфекционный мононуклеоз у детей и прогноз последствий после перенесенного заболевания: автореф. дис.... канд. мед. наук.: 14.00.10 / С.А. Корнеева; Рос. мед. акад. последипл. образования. – Тверь, 2001. – 19 с.
6. Мирошникова М.И. Выявление осложнений Эпштейна – Барр вирусной инфекции / М.И. Мирошникова, В.Е. Казмирчук // Перинаталогия та педіатрія. – 2002. – № 4. – С. 51-58.
7. Amon W. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency / W. Amon, P. J. Farrell // Rev. Med. Virol. – 2005. – № 15. – P. 149-156.
8. Balfour H.N. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis / H.N. Balfour // J. Infect. Dis. – № 192. – P. 1505-1512.
9. Bennett N.J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection / N.J. Bennett. – 2012. – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. – 08.05.2013.
10. Jenson H.B. Epstein-Barr virus / H.B. Jenson // Pediatr Rev. – 2011. – № 32. – P. 375-384.