**Инфекционный мононуклеоз у детей**

Ирина БАБАЧЕНКО

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) - заболевание с преимущественно капельным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, генерализованным лимфопролиферативным синдромом, проявляющимся тонзиллитом, аденоидитом, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, а также наличием в крови лимфомоноцитоза и атипичных мононуклеаров.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Актуальность проблемы ИМ обусловлена высокой распространенностью герпесвирусных инфекций. По мнению ВОЗ, в настоящее время речь идет о пандемии герпесвирусных инфекций: до 90% взрослого и детского населения планеты инфицировано герпес-вирусами (ГВ), причем у 50% из них отмечают манифестное, рецидивирующее течение вызываемых ими заболеваний. В России и странах СНГ более 22 млн человек страдают от ГВ-инфекций. Частота инфицирования и заболеваемость ГВ-инфекциями уступают только гриппу и другим острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Инфекционный мононуклеоз является наиболее характерным типичным клиническим проявлением ГВ-инфекций. В мире ИМ ежегодно заболевают от 16 до 800 лиц на 100 тыс. населения. В России ежегодно регистрируют 40-80 случаев ИМ на 100 тыс. населения. По данным отдела эпиднадзора Управления Роспотребнадзора по С.-Петербургу, в последнее десятилетие отмечается рост показателей заболеваемости ИМ от 19, 33 на 100 тыс. населения в 1997 г. до 43, 51 в 2007 г., причем у детей в возрасте до 14 лет соответствующие показатели увеличились в 3 раза (с 71, 39 до 239, 4 на 100 тыс. населения). Это обусловлено как распространением ГВ-инфекций, так и расширением спектра обследования пациентов на наличие герпес-вирусов.

ИМ преимущественно болеют дети: их доля в суммарной заболеваемости достигает 65-80%. Исключение составляют дети первых 6-7 месяцев жизни, защищенные материнскими антителами. К концу первого года жизни антитела находят у 17% детей. Максимальная заболеваемость ИМ приходится на 4-8-летний возраст. У лиц старше 30-40 лет заболевание встречается не более чем в 1% случаев, при этом уровень специфических антител к вирусу Эпстайна - Барр (ВЭБ) выявляется на определенном постоянном уровне благодаря персистенции вируса в организме. К возрастным особенностям течения ИМ следует отнести закономерную динамику соотношения клинически манифестных и латентных форм. У детей первых двух лет жизни доля латентных форм достигает 90%, у детей в возрасте 3-10 лет она снижается до 30-50%.

Известно, что у 50% детей и 80-100% взрослых выявляют антитела к ВЭБ - основному этиологическому фактору ИМ. В 6080% случаев, особенно у детей раннего возраста, первичная ВЭБ-инфекция характеризуется бессимптомной сероконверсией или атипичными формами, не диагностируемыми клиницистами. У остальных 20-40% инфицированных развивается клинически манифестный острый мононуклеоз. У 15-25% реконвалесцентов ИМ в дальнейшем отмечается рецидивирующее или хроническое течение инфекции.

Распространенность цитомегаловируса (ЦМВ), другого часто выявляемого этиологического фактора ИМ, также чрезвычайно широка. В разных странах в зависимости от условий жизни населения уровень серопозитивных лиц к ЦМВ колеблется в пределах 25-95%.

Источники заражения при ИМ - больные манифестными и бессимптомными формами ГВ-инфекций. Важное значение в качестве основных источников инфекции, определяющих поддержание высокого эпидемиологического потенциала, имеют не столько острые, сколько хронические формы ИМ.

Основными механизмами передачи ГВ являются капельный и контактный. Пути передачи - воздушно-капельный, контактно-бытовой («болезнь поцелуев»), половой, вертикальный, парентеральный.

Основным фактором передачи при ИМ является контаминированная слюна, реже - кровь, сперма, секрет цервикального канала, грудное молоко, донорские органы и ткани. Известно, что у 70-90% реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза ГВ персистируют в ротоглотке и выделяются в течение последующих 1-18 месяцев. У 10-20% клинически здоровых людей вирусы также можно выделить из смывов с ротоглотки. ГВ неустойчивы в окружающей среде. В настоящее время отсутствуют документы, регламентирующие необходимость проведение изоляционных мероприятий по отношению к больным ИМ.

Летальность. Течение ИМ, как правило, доброкачественное, приводящее к купированию основных симптомов заболевания даже при отсутствии противовирусной терапии. Однако тяжелая форма ИМ характеризуются риском развития угрожающих жизни состояний.

ЭТИОЛОГИЯ

ИМ характеризуется полиэтиологичностью и вызывается различными видами ГВ и их сочетанием. В настоящее время описано более 200 представителей семейства Herpesviridae, ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные болезни не только у человека и других млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий, рыб. Международным комитетом по таксономии (1995) ГВ человека разделены на 8 групп, которые с учетом биологических свойств включены в 3 подсемейства Herpesviridae - а, р и у (альфа-, бета-, гамма-вирусы).

Все ГВ сходны по размерам и морфологии, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток, способности индуцировать не только острую и хроническую, но и латентную форму инфекции у человека. Вирионы семейства вирусов герпеса имеют сферическую форму диаметром от 120 до 300 нм. В центре вириона расположено ядро, содержащее линейную двухцепочечную молекулу ДНК и окруженное икосаэдрическим капсидом. Отличительным признаком вирусов этого семейства является их способность находиться в инфицированных клетках латентно, персистируя бесконечно длительное время без клинических проявлений. Вирусы семейства Herpesviridae имеют общие биологические свойства, в том числе эффективные механизмы иммуносупрессии, позволяющие им пожизненно сохраняться в организме инфицированного человека.

Большинство клиницистов связывают ИМ с ВЭБ (у-герпесвирус 4-го типа). Однако в настоящее время доказана роль р-ГВ - цитомегаловируса (5-й тип) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), а также а-ГВ - вирусов простого герпеса (ВПГ )1-го, 2-го типов в этиологии ИМ. Частота выявления моногерпесвирусного ИМ колеблется от 27, 5 до 39, 5%, в остальных случаях выявляют ассоциации ГВ (от 2 до 5 вирусов).

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ИМ обусловлен лимфотропными свойствами ГВ, которые внедряются в клетки различных органов и тканей, в том числе иммунокомпетентных, что способствует формированию вторичного иммунодефицитного состояния. Это проявляется недостаточностью различных звеньев иммунной системы и обусловливает ее неспособность элиминировать вирусы из организма. Специфические антитела, сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в высоких титрах, сдерживают прогрессирование инфекции, но не предупреждают возникновения рецидивов ИМ.

Наиболее часто регистрируют ИМ, вызванный ВЭБ-инфекцией. Своеобразие патологического процесса при ВЭБ-мононуклеозе определяется трансформацией и неконтролируемой пролиферацией инфицированных В-лимфоцитов за счет нарушения их апоптоза. В условиях угнетения Т-клеточного звена иммунитета это обеспечивает пожизненную персистенцию вируса в организме человека, развитие злокачественных опухолей лимфоидных органов, аутоиммунных реакций, индукцию вторичного иммунодефицитного состояния.

Через входные ворота (слизистую оболочку верхних дыхательных путей) с помощью рецептора CD21 ВЭБ адсорбируется на клетках назофарингеального эпителия, инфицирует В-лимфоциты, что приводит к их поликлональной активации, пролиферации и размножению возбудителя в инфицированных клетках. Наряду с В-лимфоцитами и эпителиоцитами назофарингеальной области и слюнных желез ВЭБ инфицирует Т-лимфоциты, натуральные киллеры (NK), макрофаги, нейтрофилы, эндотелиоциты. В остром периоде заболевания в периферической крови резко возрастает количество ОD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), в анализе крови часто определяемых как «атипичные мононуклеары», и Цитотоксические клетки лизируют ВЭБ-инфицированные В-лимфоциты, что приводит к выделению большого количества антигенов вируса и освобождению липопротеидов, цитокинов, вызывающих лихорадочную реакцию и, возможно, поражение печени.

Описаны два типа развития ВЭБ-инфекции - продуктивный репликативный (лити-ческий) и непродуктивный. При продуктивном репликативном варианте, характерном для острого ИМ, происходит репликация вирусной ДНК, причем частицы вируса созревают, высвобождаются из клетки, приводя к ее гибели. Клинически это проявляется рецидивом ИМ. При непродуктивной инфекции внедрение вируса в геном хозяина делает его недосягаемым для иммунного контроля и является одним из основных механизмов персистенциии ВЭБ и хронизации ИМ. Факторы, способствующие угнетению Т-клеточного иммунитета, позволяют вирусам вновь вступать в литический цикл, приводя к рецидиву.

Механизмы ВЭБ-индуцированной иммуносупрессии обусловлены цитокинами, ингибирующими выработку у-интерферона (у-ИФН), уменьшающими концентрацию колониестимулирующего фактора и угнетающими мобилизацию из депо стволовых клеток. Важную роль в подавлении клеточного иммунитета играют иммуносупрессорные белки ВЭБ, в том числе белок, имеющий 70% гомологии с противовоспалительным интерлейкином-10 (ИЛ-10), а также белок, по строению и функциям близкий рецепторному антагонисту ИЛ-1, и белок (BI3), подавляющий продукцию ИЛ-12. Интенсивная выработка провоспалительных цитокинов в остром периоде болезни приводит к реализации клеточного иммунного ответа и циклическому течению ИМ с выздоровлением. Нарушение цитокиновой регуляции лежит в основе механизмов иммуносупрессии, обеспечивающих вирусу возможность «ускользания от иммунитета».

Эффективный иммунный ответ на внедрение ВЭБ включает в себя как гуморальные, так и клеточные механизмы. При первичной инфекции формируются нейтрализующие антитела класса IgM к VCA, позднее - IgG к ранним антигенам (EA). Антитела класса IgG к нуклеарным антигенам (EBNA) сохраняются пожизненно, не обладают вируснейтрализующим действием, а являются серологическими маркерами латентной ВЭБ-инфекции. Основной эффекторной клеткой в противовирусной защите являются специфические Т-киллеры или CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты. Сдерживают репликацию и распространение ВЭБ и CD4+ Т-хелперы путем активации апоптоза зараженных В-лимфоцитов через рецептор CD95. Однако после контакта с зараженными В-лимфоцитами до 80% CD4+ и СD8+ Т-клеток памяти (фенотипа CD45RO+) также подвергаются апоптозу, погибая через 48-72 часа культивирования.

У инфицированных ВЭБ пациентов отмечают переключение синтеза антител с класса IgM на IgA, IgG или IgE, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний или атопии. Существенно, что ВЭБ способен нарушать механизм переключения синтеза антител, даже находясь в латентном состоянии, так как его латентный мембранный белок (LMP1) индуцирует независимую от Т-лимфоцитов ДНКазу (CSR). При манифестной форме ВЭБ-инфекции повышается также уровень циклических иммунных комплексов (ЦИК) и снижается фагоцитарная активность лейкоцитов. Циркулирующие в крови иммунные комплексы могут вызывать неблагоприятные иммунопатологические реакции. Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой инфекцией, вызванной ВЭБ, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции. Многие исследователи связывают процесс хронизациии инфекции и развитие рецидивов с нарушением баланса между популяциями клонов СD4+ Т-лимфоцитов-хелперов 1 (Th1) и 2 (Th2) типов на фоне дисбаланса цитокинов. Работами сотрудников НИИ детских инфекций ФМБА России доказано, что определение уровня сывороточных цитокинов (у-ИФН, ИЛ-4, а-ФНО) у больных острым ИМ позволяет прогнозировать развитие рецидивов заболевания и корригировать этиопатогенетическую терапию.

Возрастные особенности иммунологической реактивности обусловливают неполноценность защиты от ВЭБ-инфекции у детей первых лет жизни из-за незрелости механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, а также подростков из-за влияния гормональных сдвигов на иммунную систему. Это способствует более частому развитию у них хронических форм ИМ.

Проводимые в последнее десятилетие исследования иммунопатогенеза ИМ герпесвирусной этиологии (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го и 2-го типов, ВГЧ 6-го типа) изменили устоявшееся мнение о том, что инфекционный мононуклеоз - доброкачественное, самокупирующееся заболевание с благоприятным прогнозом, обосновав высокую частоту его хронизации и возможность неблагоприятных исходов.

Основными патогенетическими различиями острой и хронической формы ИМ вне зависимости от этиологии являются изменения характера и силы клеточного иммунного ответа. Острый ИМ характеризуется напряженным иммунным ответом, нарастающим с тяжестью заболевания, о чем свидетельствует усиление лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза, увеличение числа лимфоцитов всех субпопуляций, в том числе с маркерами активации CD25 и CD95, повышение сывороточных концентраций IgM, и IgE, ЦИК, содержания ИЛ-8, ИФН-у и рецепторного антагониста ИЛ-1, рост соотношения ИФН-у/ИЛ-4. Условием формирования рецидивирующего течения ВЭБ-инфекции является неадекватный цитокиновый ответ в острую фазу ИМ, характеризующийся слабой активацией синтеза провоспалительных цитокинов ФНО-а, ИЛ-8 и цитокина Th1 типа ИФН-у, при усиленной секреции противовоспалительного цитокина Th2 типа ИЛ-4. При хроническом ИМ выявлено снижение абсолютного количества субпопуляций ОD3+Т-лимфоцитов, ОD8+Т-лимфоцитов, СD4+Т-лимфоцитов и СD20+В-лимфоцитов по сравнению с возрастной нормой. В отличие от острого ИМ при хронической форме заболевания и его рецидивах не только регистрировали существенное уменьшение численности основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, но и не наблюдали повышенного количества клеток с маркерами активации CD25 и CD95. Проведенные нами иммунологические исследования позволили обосновать необходимость включения в схемы терапии хронической формы ИМ иммунокорригирующих препаратов наряду с противовирусными.

Таким образом, ИМ относится к болезням иммунной системы, так как под действием ГВ запускается каскад последовательных иммунопатологических реакций. Даже в случаях латентного течения инфекционного процесса при персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ГВ, особенно ВЭБ, могут реализовывать механизмы иммуносупрессии, аутосенсибилизации и атопии. Апоптоз инфицированных Т-лимфоцитов создает предпосылки для длительной персистенции ВЭБ в В-клетках, хронизации ИМ, лимфопролиферации, а в ряде случаев - малигнизации лимфоидной ткани из-за нарушения механизмов Т-клеточного иммунологического контроля. Течение и исход ИМ зависят от многих факторов: генетического типа иммунного реагирования, наличия сопутствующих инфекционных и соматических заболеваний, возраста, уровня нагрузок, характера питания и других, влияющих на состояние и адаптационные возможности иммунной системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Международная статистическая классификация болезней X пересмотра (МКБ X)

В 27 - инфекционный мононуклеоз;

В 27.0 - мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом;

В 27.1 - цитомегаловирусный мононуклеоз;

В 27.8 - другой инфекционный мононуклеоз;

В 27.9 - инфекционный мононуклеоз неуточненный.

II. Клиническая классификация ИМ По типу:

1. Типичный.

2. Атипичный (бессимптомный, стертый, висцеральный).

По тяжести:

1. Легкая.

2. Среднетяжелая.

3. Тяжелая.

По характеру течения:

1. Гладкое.

2. Негладкое: с осложнениями, с наслоением вторичной инфекции, с обострением хронических заболеваний, с рецидивами.

По длительности течения:

1. Острое (до 3 месяцев).

2. Затяжное (3-6 месяцев).

3. Хроническое (более 6 месяцев).

Клиника типичного ИМ

В типичном случае ИМ характеризуется доброкачественным течением и наличием полного симптомокомплекса, характерного для этого заболевания: выраженного интоксикационного синдрома, лихорадки, лимфопролиферативного синдрома, проявляющегося тонзиллитом, аденоидитом, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, возможно, экзантемы, а также наличием в крови лимфомоноцитоза и атипичных мононуклеаров в количестве 10% и более.

Инкубационный период составляет от 4 до 7 недель, причем выявить точные сроки инфицирования в большинстве случаев не представляется возможным из-за высокой распространенности ГВ и возможности заражения не только от больных типичными манифестными, но также латентными и атипичными формами болезни.

Заболевание, как правило, начинается остро с появления симптомов интоксикации и подъема температуры тела до высоких цифр. Однако, несмотря на острое начало, весь клинический симптомокомплекс формируется в течение 5-7 дней.

Одним из ранних проявлений лимфопролиферативного синдрома является гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки, которая проявляется затруднением носового дыхания, аденоидитом, храпом во сне. Поражение ротоглотки в виде острого тонзиллита является постоянным симптомом ИМ и отражает проявление лимфопролиферативного синдрома. Характерны яркая гиперемия слизистой мягкого нёба, гиперплазия фолликулов задней стенки глотки. Тонзиллит может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим, характеризуется длительным (до 7-14 дней) сохранением налетов, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Наличие гнойных, фибринозных, язвенно-некротических наложений на миндалинах, как правило, обусловлено вирусно-бактериальной микст-инфекцией. Гиперплазия миндалин достигает II-III степени у всех больных ИМ, при этом обструкция верхних дыхательных путей наблюдается редко и только при тяжелых формах заболевания. У 2/3 обследованных детей наряду с высевом того или иного микроба отмечают нарастание к ним титров антител, что свидетельствует о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологии острого тонзиллита при ИМ. Изменения в ротоглотке происходят на фоне снижения местной иммунологической реактивности миндалин, что наряду со способностью ВЭБ блокировать иммуноглобулины с бактериями на поверхности миндалин приводит к последующей множественной адсорбции патогенных микроорганизмов на эпителиальных клетках и массивной бактериальной колонизации нёбных миндалин.

Лимфаденопатия, характерная для всех больных типичной формой ИМ, проявляется преимущественным увеличением передне-и заднешейных лимфоузлов. Часто регистрируют генерализованную лимфаденопатию с вовлечением в патологический процесс 5-6 групп лимфатических узлов. При тяжелой форме ИМ отмечают увеличение бронхиальных и мезентериальных лимфоузлов. Узлы множественные, подвижные, кожные покровы над ними не изменены, при пальпации плотные, часто в виде «пакетов», безболезненные или умеренно болезненные. Отека подкожной клетчатки вокруг лимфоузлов не наблюдается, но у 25% детей определяется пастозность. Выраженная шейная лимфаденопатия может сопровождаться лимфостазом, что проявляется одутловатостью лица, пастозностью век.

Спленомегалия у больных острым ИМ развивается в половине случаев со второй недели заболевания, сохраняется длительно.

Гепатомегалия встречается у большинства больных. Поражение печени может сопровождаться цитолитическим синдромом с развитием гиперферментемии, однако уровень ее редко превышает норму более чем в 10 раз. Нарушение билирубинового обмена, клинически проявляющееся желтухой, встречается крайне редко и характеризуется кратковременностью. Клинические и биохимические маркеры холестаза (увеличение билирубина за счет прямой фракции, увеличение щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, уровня холестерина, р-липопротеидов, желчных кислот в периферической крови) выражены незначительно. Их чаще регистрируют у детей старшего возраста с предшествующим поражением желчевыводящих путей паразитарной (лямблиоз кишечника) или инфекционной (вирусные гепатиты) патологией.

Экзантему при ИМ регистрируют у 10-18% больных. Сыпь преимущественно пятнисто-папулезная, реже геморрагическая с локализацией на лице, туловище, конечностях, чаще проксимальных отделов. Возможен кожный зуд. В 42-80% случаев развитие экзантемы связывают с предшествующим применением ампициллина или амоксициллина. У детей старшего возраста иногда описывают артралгии коленных суставов. В большинстве случаев все симптомы исчезают или подвергаются значительному обратному развитию к 3-4-й неделе болезни.

При оценке критериев тяжести учитывают выраженность и длительность общей интоксикации, степень увеличения лимфоузлов, степень поражения рото- и носоглотки, степень увеличения печени и селезенки, количество типичных и атипичных мононуклеаров в периферической крови.

Тяжелая форма ИМ характеризуется риском развития угрожающих жизни состояний, обусловленных гемофагоцитарным синдромом, лимфогрануломатозом, неходжкинскими лимфомами, вплоть до летального исхода при синдроме Дункана и других злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. Наиболее часто развивающимся неотложным состоянием при тяжелой форме ИМ является резко выраженный отек лимфоидной ткани кольца Вальдейера, который приводит к обструкции верхних дыхательных путей преимущественно за счет выраженного тонзиллофарингеального воспаления и требует своевременного назначения глюкокортикоидов. У четверти пациентов, больных тяжелой формой ИМ, регистрируют распространенные налеты, выходящие за пределы миндалин, что затрудняет проведение клинической дифференциальной диагностики с токсической дифтерией ротоглотки.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Среди специфических осложнений ИМ выделяют

1) ранние, к которым относят разрыв селезенки, асфиксию (вследствие фаринготонзиллярного отека), миокардит, менингоэнцефалит, полирадикулоневрит, синдром «Алиса в стране чудес», психоз и др.;

2) поздние: гемолитическая или апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит; синдром мальабсорбции; дерматит; орхит; паротит, панкреатит и др.

Особенности ИМ в зависимости от этиологии и возраста ребенка

При анализе клинических особенностей ИМ, этиологически связанного с ЦМВ и ВГЧ-6, было показано, что у пациентов в 3 раза чаще отмечаются высыпания аллергического характера и явления тромбоваскулита; в 2 раза реже - проявления тонзиллита. У них реже выявляют увеличение лимфатических узлов и атипичные мононуклеары в периферической крови; не отмечают храпа и гнусавости голоса. Спленомегалия выражена в меньшей степени; реже регистрируют повышение АЛТ. С ВГЧ-6 связывают развитие тромбоцитопенической пурпуры, гемофагоцитарного синдрома, длительного увеличения лимфоузлов, внезапной экзантемы. В то же время у некоторых больных цитомегаловирусным мононуклеозом отмечают нетипичные симптомы: миалгию, обструктивный бронхит, панкреатит, болезненность и припухлость околоушных слюнных желез. При цитомегаловирусном мононуклеозе лихорадка может нарастать постепенно, первичным проявлением заболевания может быть одностороннее или двустороннее увеличение лимфатических узлов шейной группы.

У детей раннего возраста клиническая картина ИМ характеризуется рядом особенностей. У них чаще регистрируют кратковременную и умеренно выраженную (до 380С) лихорадку, раннее появление катарального тонзиллита или ангины, частое поражение носоглоточной миндалины (аденоидит), что приводит к нарушению носового дыхания, храпу во сне и отеку миндалин с явлениями фарингеального стеноза с обструкцией верхних дыхательных путей. Характерен длительный респираторный синдром, проявляющийся насморком и кашлем, что редко отмечается у детей старшего возраста. Высыпания на коже встречаются чаще. У половины детей экзантема связана с приемом антибиотиков. Увеличение периферических лимфатических узлов в виде «пакетов» встречается редко. Обратное развитие симптомов происходит быстрее, чем у детей старшего возраста. Особенностью течения ИМ у детей раннего возраста является отсутствие тяжелых форм. Таким образом, у детей раннего возраста вследствие особенностей клинической картины ИМ наиболее часто встречаются диагностические ошибки, что требует своевременной этиологической расшифровки диагноза для коррекции терапии.

АТИПИЧНАЯ ФОРМА

Атипичная форма ИМ характеризуются неполным синдромокомплексом и/или поражением нетипичных для ИМ органов, а также отсутствием атипичных мононуклеаров или незначительным их количеством (до 5%) при наличии лабораторных маркеров ИМ.

По нашим наблюдениям, атипичная форма ИМ чаще встречается у мальчиков младшего возраста (до 7 лет). Острые и рецидивирующие формы атипичного ИМ преимущественно характеризуются повышением температуры тела до фебрильных или субфебрильных цифр, полилимфаденопатией, признаками поражения верхних дыхательных путей (аденоидитом, реже - тонзиллитом); хронические - полилимфаденопатией и гепатоспленомегалией на фоне нормальной или субфебрильной температуры. При остром или рецидивирующем атипичном ИМ лейкоцитоз выявляется реже, чем при типичных формах, а хронические формы чаще протекают на фоне нормоцитоза или лейкопении. Лимфоцитоз характерен для всех форм ИМ, моноцитоз чаще встречается при рецидивирующих и хронических формах. Атипичные мононуклеары в диагностическом количестве при атипичных формах ИМ выявляются более чем в 2 раза реже, чем при типичных. При атипичных формах ИМ IgM к ВЭБ регистрируют только у 1/3 обследованных детей, в 60-80% случаев выявляют спектр антител класса IgG. Хронические и рецидивирующие формы ИМ преимущественно являются микст-инфекцией - ВЭБ + ЦМВ.

ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА

При выявлении у детей длительно сохраняющихся (более 6 месяцев) интоксикационного (утомляемость, недомогание, сонливость, боли в мышцах, суставах), лимфопролиферативного (гипертрофия миндалин, аденоидов, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), инфекционного (повторные ринофарингиты, тонзиллиты, аденоидиты, синуиты, ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии) синдромов, гематологических изменений (лимфоцитоз, моноцитоз, лейкопения) на фоне периодического или постоянного повышения температуры тела, а также при возможном поражении различных органов (печени, почек, сердечно-сосудистой системы и т.д.) проводится комплексное клинико-эпидемиологическое и лабораторное обследование пациентов для установления диагноза хронической формы ИМ. Диагноз хронического ИМ можно считать установленным у ребенка с длительно сохраняющимся полным или неполным синдромокомплексом ИМ при выявлении серологических, а также прямых маркеров ГВ (ДНК или антигены ГВ) в различных биологических средах.

Типичная форма хронического ИМ характеризуется рецидивами, по клиническим и лабораторным признакам не отличимым от острого ИМ. Атипичные формы преимущественно протекают под маской частых респираторных заболеваний, субфебрилитета неясной этиологии и других заболеваний с поражением нетипичных для ИМ органов. Клинические наблюдения позволили нам выделить несколько вариантов течения или «масок» хронического ИМ:

1. Рецидивирующее течение респираторного заболевания с преобладанием клиники хронического аденоидита с обструкцией носового дыхания.

2. Рецидивирующее течение респираторного заболевания без обструкции носового дыхания.

3. Длительный субфебрилитет или периодический фебрилитет, сопровождающийся астеническим синдромом /»синдромом хронической усталости».

4. Синдром Маршалла (PFAPA - periodic fever, aphthous stomatitis, pharingitis and cervical adenitis) - периодическая лихорадка (1 раз в 1-1, 5 месяца), сопровождающаяся афтозным стоматитом, фарингитом (тонзиллитом) и шейным лимфаденитом.

5. Прочие редкие формы: преимущественно с гематологическими проявлениями - нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией; с поражением ЖКТ - хроническим гастродуоденитом, гепатитом.

Частые заболевания дыхательных путей мы наблюдали у 79% детей, больных хроническим ИМ. У детей дошкольного возраста чаще регистрировали рецидивирующие отиты, стенозирующие ларинготрахеиты, что связано с анатомо-физиологическими возрастными особенностями дыхательной системы. В этой возрастной группе также в 3 раза чаще отмечали поражение нижних дыхательных путей - бронхиты и пневмонии. Рецидивирующие ангины у младших детей встречались в 2 раза чаще, чем у школьников, у которых поражение миндалин чаще проявлялось клиникой хронического тонзиллита.

У больных хроническим ИМ, как правило, отсутствует лейкоцитоз, причем у пятой части детей регистрируют лейкопению (число лейкоцитов менее 5-109/л). В большинстве случае (у 74% больных) сохраняется относительный лимфоцитоз, моноцитоз (более 10%). Только у четверти детей с хроническим ИМ непостоянно регистрируют атипичные мононуклеары, причем в достоверно меньшем, чем при остром, количестве (2, 3±0, 4% против 14, 2±2%, p<0, 001).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдромокомплекс, соответствующий картине острого ИМ, может развиваться как неспецифическая клинически манифестная реакция ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс (мононуклеозоподобный синдром), этиологически обусловленный вирусом иммунодефицита человека, аденовирусами, а также бактериальными (иерсиниозы) и паразитарными (токсоплазмоз) агентами.

Дифференциальную диагностику хронической формы ИМ проводят с заболеваниями, имеющими сходные с ИМ клиническими синдромами: хронический тонзиллит, ВИЧ-инфекция, токсоплазмоз, псевдотуберкулез, вирусные гепатиты, лимфогранулематоз, Т- и В-клеточные лимфомы, лейкоз. В связи с многообразием клинических проявлений, вовлечением в процесс различных органов, в том числе нетипичных, процент диагностических ошибок в целом составляет около 70%. Наши наблюдения показали, что наиболее часто диагнозами направления становятся «ОРВИ, в том числе с аллергической или геморрагической сыпью» (45, 1%), «Дифтерия ротоглотки» (12, 7%), «лакунарная ангина» (5, 6%). С диагнозом «инфекционный мононуклеоз» госпитализировали лишь 31% больных.

Для оптимизации ранней диагностики и уменьшения количества диагностических ошибок, приводящих к позднему назначению этиопатогенетической терапии, необходимо своевременное лабораторное обследование пациента, включающее не только методы этиологической диагностики, но и клинико-биохимические показатели, позволяющие выявить характер и степень поражения внутренних органов, развитие специфических осложнений.

Целесообразно проводить следующие исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (АлТ, АсТ, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, протеинограмма), посев из зева/носа на бактериальную флору с определением чувствительности к антибиотикам, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, кровь на форму 50.

При наличии показаний может возникнуть необходимость в проведении дополнительных исследований: посев мочи, посев кала на УПФ, посев кала на дизентерийную группу, ИФА крови с антигенами возбудителей псевдотуберкулеза и иерсинеозов, ПЦР кала на ДНК иерсиний, ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Больные также могут нуждаться в дополнительных консультациях специалистов, в особенности при подозрении на хроническую форму ИМ: гематолога, фтизиатра, аллерголога, ревматолога, пульмонолога, невролога.

Ирина БАБАЧЕНКО, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций, ведущий научный сотрудник, руководитель Центра герпесвирусных инфекций при НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор медицинских наук.

С.-Петербург.

**Список литературы**

Медицинская газета № 72 (7002) 22 сентября 2010