### Инфекционный мононуклеоз

**Инфекционный мононуклеоз** (синонимы: болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфейфера и др.; infectious mononucleosis - англ.; infectiose Mononukleos - нем.) - болезнь, обусловленная вирусом Эпстайна-Барра, характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы, в ряде случаев может принимать хроническое течение.

**Возбудитель** - вирус Эпстайна-Барра - представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к группе вирусов герпеса (семейство - Gerpesviridae, подсемейство Gammaherpesvirinae). Это вирус герпеса человека типа 4. В эту группу, кроме того, входят 2 типа вируса простого герпеса, вирус ветряной оспы - зостер и цитомегаловирус. Вирус содержит ДНК; вирион состоит из капсида диаметром 120-150 нм, окруженного оболочкой, содержащей липиды. Вирус Эпстайна-Барра обладает тропизмом к В-лимфоцитам, которые обладают поверхностными рецепторами для этого вируса. Помимо инфекционного мононуклеоза, этот вирус играет этиологическую роль в лимфоме Беркита, при назофарингеальной карциноме и при некоторых лимфомах у лиц с ослабленным иммунитетом. Вирус может длительное время персистировать в клетках хозяина в виде латентной инфекции. Он имеет антигенные компоненты, общие с другими вирусами группы герпеса. Между штаммами вируса, выделенными от больных различными клиническими формами мононуклеоза, нет существенных различий.

**Источник инфекции** - больной человек, в том числе и больные стертыми формами болезни. Заболевание малоконтагиозно. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной (например, при поцелуях), возможна передача инфекции при переливаниях крови. Вирус выделяется во внешнюю среду в течение 18 мес после первичной инфекции, что доказано исследованиями материала, взятого из ротоглотки. Если взять смывы из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц, то у 15-25% также обнаруживается вирус. При отсутствии клинических проявлений вирусы выделяются во внешнюю среду периодически. При заражении добровольцев смывами из зева больных инфекционным мононуклеозом у них возникали отчетливые лабораторные изменения, характерные для мононуклеоза (умеренный лейкоцитоз, увеличение числа одноядерных лейкоцитов, повышение активности аминотрансфераз, гетерогемагглютинация), однако развернутой клинической картины мононуклеоза не было ни в одном случае. Малая контагиозность связана с высоким процентом иммунных лиц (свыше 50%), наличием стертых и атипичных форм мононуклеоза, которые обычно не выявляются. Около 50% взрослого населения переносят инфекцию в подростковом возрасте. Максимальная частота инфекционного мононуклеоза у девочек отмечается в возрасте 14-16 лет, у мальчиков - в 16-18 лет. Очень редко болеют лица старше 40 лет. Однако у ВИЧ-инфицированных реактивация вируса Эпстайна-Барра может наступать в любом возрасте.

**Патогенез.** При попадании вируса Эпстайна-Барра со слюной воротами инфекции и местом его репликации служит ротоглотка. Продуктивную инфекцию поддерживают В-лимфоциты, которые являются единственными клетками, имеющими поверхностные рецепторы для вируса. Во время острой фазы болезни специфические вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов. После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки. Часть пораженных клеток погибает, высвобождающийся вирус инфицирует новые клетки. Нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Это может способствовать суперинфекции и наслоению вторичной инфекции. Вирус Эпстайна-Барра обладает способностью избирательно поражать лимфоидную и ретикулярную ткань, что выражается в генерализованной лимфоаденопатии, увеличении печени и селезенки. Усиление митотической активности лимфоидной и ретикулярной ткани приводит к появлению в периферической крови атипичных мононуклеаров. Инфильтрация одноядерными элементами может наблюдаться в печени, селезенке и других органах. С гиперплазией ретикулярной ткани связаны гипергаммаглобулинемия, а также повышение титра гетерофильных антител, которые синтезируются атипичными мононуклеарами. Иммунитет при инфекционном мононуклеозе стойкий, реинфекция приводит лишь к повышению титра антител. Клинически выраженных случаев повторных заболеваний не наблюдается. Невосприимчивость связана с антителами к вирусу Эпстайна-Барра. Инфекция имеет широкое распространение в виде бессимптомных и стертых форм, так как антитела к вирусу обнаруживаются у 50-80% взрослого населения. Длительное персистирование вируса в организме обусловливает возможность формирования хронического мононуклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета. В патогенезе инфекционного мононуклеоза играет роль наслоение вторичной инфекции (стафилококк, стрептококк), особенно у больных с некротическими изменениями в зеве.

**Симптомы и течение.** Инкубационный период от 4 до 15 дней (чаще около недели). Заболевание, как правило, начинается остро. Ко 2-4-му дню болезни лихорадка и симптомы общей интоксикации достигают наивысшей выраженности. С первых дней появляются слабость, головная боль, миалгия и артралгия, несколько позже - боли в горле при глотании. Температура тела 38-40°С. Температурная кривая неправильного типа, иногда с тенденцией к волнообразности, длительность лихорадки 1-3 нед, реже дольше.

Тонзиллит появляется с первых дней болезни или появляется позднее на фоне лихорадки и других признаков болезни (с 5-7-го дня). Он может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим с образованием фибринозных пленок (напоминающих иногда дифтерийные). Некротические изменения в зеве выражены особенно сильно у больных со значительным агранулоцитозом.

Лимфаденопатия наблюдается почти у всех больных. Чаще поражаются углочелюстные и заднешейные лимфатические узлы, реже - подмышечные, паховые, кубитальные. Поражаются не только периферические лимфатические узлы. У некоторых больных может наблюдаться довольно выраженная картина острого мезаденита. У 25% больных отмечается экзантема. Сроки появления и характер сыпи изменяются в широких пределах. Чаще она появляется на 3-5-й день болезни, может иметь макулопапулезный (кореподобный) характер, мелкопятнистый, розеолезный, папулезный, петехиальный. Элементы сыпи держатся 1-3 дня и бесследно исчезают. Новых высыпаний обычно не бывает. Печень и селезенка увеличены у большинства больных. Гепатоспленомегалия появляется с 3-5-го дня болезни и держится до 3-4 нед и более. Особенно выражены изменения печени при желтушных формах инфекционного мононуклеоза. В этих случаях увеличивается содержание сывороточного билирубина и повышается активность аминотрансфераз, особенно АсАТ. Очень часто даже при нормальном содержании билирубина повышается активность щелочной фосфатазы.

В периферической крови отмечается лейкоцитоз (9-10o109/л, иногда больше). Число одноядерных элементов (лимфоциты, моноциты, атипичные мононуклеары) к концу 1-й недели достигает 80-90%. В первые дни болезни может наблюдаться нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. Мононуклеарная реакция (в основном за счет лимфоцитов) может сохраняться 3-6 мес и даже несколько лет. У реконвалесцентов после инфекционного мононуклеоза другое заболевание, например, острая дизентерия, грипп и др., может сопровождаться значительным увеличением числа одноядерных элементов.

Единой классификации клинических форм инфекционного мононуклеоза нет. Некоторые авторы выделяли до 20 различных форм и более. Существование многих из этих форм вызывает сомнение. Следует учитывать, что могут быть не только типичные, но и атипичные формы заболевания. Последние характеризуются или отсутствием какого-либо основного симптома болезни (тонзиллита, лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки), или преобладанием и необычной выраженностью одного из проявлений ее (экзантема, некротический тонзиллит), или возникновением необычных симптомов (например, желтухи при желтушной форме мононуклеоза), или других проявлений, которые в настоящее время относят к осложнениям.

Хронический мононуклеоз (хроническая болезнь, обусловленная вирусом Эпстайна-Барра). Длительное персистирование возбудителя инфекционного мононуклеоза в организме не всегда проходит бессимптомно, у некоторых больных появляются клинические проявления. Учитывая, что на фоне персистирующей (латентной) вирусной инфекции могут развиваться самые различные болезни, необходимо четко определить критерии, позволяющие относить проявления болезни к хроническому мононуклеозу. К таким критериям можно отнести по данным S.Е.Straus (1988) следующие:

I. Перенесенное не более чем за 6 мес тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание инфекционным мононуклеозом или ассоциированное с необычно высокими титрами антител к вирусу Эпстайна-Барра (антитела класса IgM) к капсидному антигену вируса в титре 1:5120 и выше или к раннему вирусному антигену в титре 1:650 и выше.

II. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов:

1) интерстициальная пневмония;

2) гипоплазия элементов костного мозга;

3) увеит;

4) лимфаденопатия;

5) персистирующий гепатит;

6) спленомегалия.

III. Нарастание количества вируса Эпстайна-Барра в пораженных тканях (доказанное методом антикомплементарной иммунофлуоресценции с ядерным антигеном вируса Эпстайна-Барра).

Клинические проявления болезни у пациентов, отобранных по этим критериям, довольно разнообразны. Почти во всех случаях общая слабость, быстрая утомляемость, плохой сон, головная боль, боли в мышцах, у некоторых умеренное повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, пневмония, увеиты, фарингиты, тошнота, боли в животе, диарея, иногда рвота. Далеко не у всех больных было увеличение печени и селезенки. Иногда появлялась экзантема, несколько чаще наблюдалась герпетическая сыпь как в виде орального (26%), так и генитального (38%) герпеса. При исследовании крови отмечалась лейкопения, тромбоцитопения. Эти проявления сходны с проявлениями многих хронических инфекционных болезней, от которых подчас трудно дифференцировать хронический мононуклеоз, кроме того, могут быть и сочетанные заболевания.

На фоне латентной инфекции вирусом Эпстайна-Барра может произойти ВИЧ-инфицирование, что встречается довольно часто. ВИЧ-инфицирование приводит к активизации мононуклеозной инфекции. При этом чаще начинает выявляться вирус Эпстайна-Барра в материале, взятом из носоглотки, изменяются титры антител к различным компонентам вируса. Допускается возможность возникновения лимфом у ВИЧ-инфицированных, обусловленных вирусом Эпстайна-Барра. Однако генерализации инфекции с тяжелым поражением ЦНС и внутренних органов в отличие от других инфекций, обусловленных вирусами группы герпеса, при мононуклеозе обычно не наблюдается.

Злокачественные новообразования, связанные с вирусом Эпстайна-Барра, нельзя относить к вариантам течения мононуклеоза. Это самостоятельные нозологические формы, хотя и обусловлены тем же возбудителем, что и инфекционный мононуклеоз. К таким болезням относится лимфома Беркита. Заболевают преимущественно дети старшего возраста, болезнь характеризуется появлением внутрибрюшинных опухолей. В Китае распространена апластическая карцинома носоглотки. Установлена связь этой болезни с инфекцией вирусом Эпстайна-Барра. С этим вирусом связывают и возникновение лимфатических лимфом у лиц с ослабленным иммунитетом.

Осложнения. При инфекционном мононуклеозе осложнения возникают не очень часто, но могут быть очень тяжелыми. К гематологическим осложнениям относится аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения. Одной из частых причин смерти больных мононуклеозом является разрыв селезенки. Многообразны неврологические осложнения: энцефалит, параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла или прозопоплегия (паралич мимической мускулатуры, обусловленный поражением лицевого нерва), менингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре, полиневрит, поперечный миелит, психоз. Может развиться гепатит, а также кардиологические осложнения (перикардит, миокардит). Со стороны органов дыхания иногда наблюдается интерстициальная пневмония и обструкция дыхательных путей.

Гемолитическая анемия продолжается 1-2 мес. Небольшая тромбоцитопения встречается при мононуклеозе довольно часто и не является осложнением, к последнему следует относить лишь резко выраженную тромбоцитопению, так же как гранулоцитопения является обычным проявлением болезни, а осложнением можно считать лишь тяжелую гранулоцитопению, которая может привести больного к гибели. Из неврологических осложнений чаще наблюдается энцефалит и паралич черепных нервов. Обычно эти осложнения проходят самопроизвольно. Поражение печени является обязательным компонентом клинической картины инфекционного мононуклеоза (увеличение печени, повышение активности сывороточных ферментов и др.). Осложнением можно считать гепатит, протекающий с выраженной желтухой (желтушные формы мононуклеоза). Увеличение лимфатических узлов, расположенных в области глотки или около трахейных лимфатических узлов, может вызвать обструкцию дыхательных путей, требующих иногда хирургического вмешательства. Мононуклеозные вирусные пневмонии наблюдаются очень редко (у детей). Причинами смерти при мононуклеозе могут быть энцефалиты, обструкция дыхательных путей и разрыв селезенки.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Распознавание основывается на ведущих клинических симптомах (лихорадка, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, изменения периферической крови). Большое значение имеет гематологическое исследование. Характерны увеличение числа лимфоцитов (свыше 15% по сравнению с возрастной нормой) и появление атипичных мононуклеаров (свыше 10% всех лейкоцитов). Однако не следует переоценивать диагностическое значение лейкоцитарной формулы. Увеличение числа одноядерных элементов и появление атипичных одноядерных лейкоцитов могут наблюдаться при ряде вирусных болезней (цитомегаловирусная инфекция, корь, краснуха, острые респираторные заболевания и др.).

Из лабораторных методов используют ряд серологических реакций, представляющих собой модификации реакции гетерогемагглютинации. Наиболее распространенными являются:

- реакция Пауля-Буннеля (реакция агглютинации бараньих эритроцитов), диагностический титр 1:32 и выше (часто дает неспецифические результаты);

- реакция ХД/ПБД (реакция Хэнгэнуциу-Дейхера-Пауля-Буннеля-Давидсона) считается положительной, когда в сыворотке крови больного имеются антитела, агглютинирующие бараньи эритроциты, причем эти антитела адсорбируются (истощаются) при обработке сыворотки экстрактом из эритроцитов быка и не адсорбируются при обработке сыворотки экстрактом почки морской свинки;

- реакция Ловрика; на стекло наносят 2 капли сыворотки больного; к одной капле добавляют нативные эритроциты барана, к другой - эритроциты барана, обработанные папаином; если сыворотка больного агглютинирует нативные и не агглютинирует обработанные папаином эритроциты, или агглютинирует их значительно хуже, то реакция считается положительной;

- реакция Гоффа и Бауера - агглютинация сывороткой крови больного формалинизированных лошадиных эритроцитов (4% взвесь), реакция проводится на стекле, результаты учитывают через 2 мин;

- реакция Ли-Давидсона - агглютинация формалинизированных эритроцитов барана в капиллярах; был предложен ряд других модификаций, но они не нашли широкого применения.

Специфические методы позволяют лабораторно подтвердить первичную инфекцию. Для этой цели наиболее информативным является определение антител к вирусному капсиду, связанных с иммуноглобулинами класса IgM, которые появляются одновременно с клиническими симптомами и сохраняются в течение 1-2 мес. Однако технически их выявить довольно сложно. Реакция эта положительна у 100% больных. Антитела к ядерным антигенам вируса Эпстайна-Барра появляются лишь через 3-6 нед от начала заболевания (у 100% больных) и сохраняются в течение всей жизни. Они позволяют выявить сероконверсию при первичной инфекции. Определение антител, относящихся к иммуноглобулинам класса IgG, в основном используется для эпидемиологических исследований (они появляются у всех, перенесших инфекцию вирусом Эпстайна-Барра и сохраняются в течение всей жизни). Выделение вируса довольно сложно, трудоемко и в диагностической практике обычно не используется.

Инфекционный мононуклеоз необходимо дифференцировать от ангины, локализованной формы дифтерии зева, цитомегаловирусной инфекции, от начальных проявлений ВИЧ-инфекции, от ангинозных форм листериоза, вирусного гепатита (желтушные формы), от кори (при наличии обильной макуло-папулезной сыпи), а также от заболеваний крови, сопровождающихся генерализованной лимфаденопатией.

#### Вирусные диареи (diarrhea virale)

**Вирусные диареи** - острые заболевания, обусловленные группой различных вирусов, характеризующиеся умеренно выраженной интоксикацией и преимущественным поражением органов пищеварения.

Диареи и гастроэнтериты могут быть обусловлены различными вирусами. Эта группа так называемых мелких круглых вирусов (smol roundviruses), в которую входят вирусы:

1. Норфолк (Norwalk) и родственные ему вирусы (Hawaii, Snow Mountain, Taunton).
2. Кальцивирусы (Calciviruses).
3. Астровирусы (Astroviruses).
4. Прочие мелкие круглые вирусы (Wollan, Ditchling, Cockle).

Они отличаются округлой формой, небольшими размерами (20-35 нм), имеют общие свойства, культивирование этих вирусов пока не разработано. Кроме того, диареи могут быть обусловлены аденовирусами (типы 40 и 41), коронавирусами, энтеровирусами. Этиология этих болезней чаще всего остается нерасшифрованной, так как заболевания отличаются кратковременностью и доброкачественностью течения. Об этой группе заболеваний можно думать, если исключена бактериальная (шигеллез, эшерихиоз, сальмонеллез, кампилобактериоз), ротавирусная и паразитарная (лямблиоз) природа возбудителей, особенно если речь идет о групповых заболеваниях в детских коллективах.

Эпидемиология. Заболевания этой группы широко распространены во всех странах мира. Например, у 58-70% взрослых людей, проживающих как в развивающихся, так и в развитых странах, имеются в сыворотке крови антитела к вирусу Норфолк. В развитых странах с этим вирусом связано около 30% всех эпидемий небактериальных гастроэнтеритов. Распространение сходных с ним вирусов (гавайский вирус, вирус Снежных гор и др.) изучено недостаточно.

Заболевания, обусловленные кальцивирусами, чаще выявлялись в Великобритании и в Японии. Они были причиной поносов у детей в 0,2-6,6% случаев. Помимо клинически выраженных форм отмечалось более широкое распространение бессимптомного течения инфекции кальцивирусами. Так, в Хаустоне антитела к кальцивирусам обнаружены у 25% детей в возрасте 4-11 мес и у 100% детей в возрасте 4 лет. С астровирусами связано около 8% гастроэнтеритов у детей и около 2% диарейных заболеваний без признаков гастроэнтерита. Антитела к этим вирусам обнаружены у 64% детей в возрасте до 4 лет и у 87% - в возрасте до 10 лет. Кишечные аденовирусы (типы 40 и 41) относительно редко вызывают гастроэнтериты (2,6%). Распространение прочих мелких вирусов и коронавирусов изучено недостаточно. Заражение происходит алиментарным путем (загрязненные продукты, не подвергающиеся термической обработке - салат, мороженое и т. п.).

Патогенез. Отсутствие выраженных проявлений общей интоксикации и признаков генерализации инфекции свидетельствует, что основные изменения происходят в области ворот инфекции. Вирусы нарушают структуру тонкого кишечника, при этом укорачиваются ворсинки клеток, происходит гиперплазия крипт. В желудке и толстом кишечнике морфологических изменений не возникает. Отмечается умеренная стеаторея, нарушение всасывания углеводов, снижение активности некоторых ферментов. Изменений аденилатциклазной активности не выявлялось. Перенесенная в детстве инфекция (клинически выраженная или инаппарантная) приводит к развитию стойкого иммунитета.

Симптомы и течение. Инкубационный период в большинстве случаев длится от 18 до 72 ч. Заболевание может протекать в виде гастроэнтерита и энтерита. Заболевание начинается остро с появления болей в животе, тошноты, затем появляется рвота и понос или только диарея без признаков поражения желудка. Температура тела повышается примерно у 50% больных, инфицированных вирусом Норфолк, и у 80% при инфекции астровирусами, температура обычно субфебрильная и наблюдается в течение 1-2 дней. Стул жидкий, водянистый, при астровирусной инфекции в испражнениях может быть примесь слизи (у 55%) и даже крови (у 7%); дегидратация свыше 5% массы тела наблюдается редко (у 5% больных).