

ГЕРПЕС–ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

Herpesvirus infection and infectious mononucleosis

E.V. Sharipova, I.V. Babachenko

Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В приведённом обзоре представлены современные сведения о различных аспектах инфекционного мононуклеоза у детей. На основании анализа научной литературы выделены основные этиологические факторы, приводящие к развитию данного заболевания. В статье отражены клинические и лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека VI типа. Приведены литературные данные о влиянии герпетической инфекции на развитие мононуклеоза. Показаны современные аспекты комплексной диагностики герпес-вирусных инфекций при инфекционном мононуклеозе в детском возрасте.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, герпес-вирусные инфекции, дети.

Abstract. In this review we present current information on various aspects of infectious mononucleosis in children. Based on the analysis of scientific literature highlights the major etiological factors that lead to the development of this disease. The paper describes the clinical and laboratory features of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus type VI. Presents literature data on the impact of herpes infection on the development of mononucleosis. Showing modern aspects of an integrated diagnosis of herpesvirus infection in infectious mononucleosis in children.

Key words: infectious mononucleosis, herpes virus infection, children.

Актуальность проблемы обусловлена высокой инфицированностью взрослого и детского населения планеты герпес-вирусами (ГВ) [8, 43]. Первичное инфицирование вирусами семейства *Herpesviridae* в 60 – 90% случаев происходит в раннем детском возрасте, часто не сопровождаясь типичными клиническими проявлениями, к которым относится инфекционный мононуклеоз (ИМ) [10, 13, 43]. Герпес-вирусы пожизненно персистируют в иммунокомпетентных клетках крови и тканях паренхиматозных и лимфоидных органов, при этом манифестная форма заболевания может проявиться в любом возрасте, клинически наиболее часто как инфекционный мононуклеоз.

Актуальность проблемы и необходимость своевременной диагностики инфекционного мононуклеоза также связаны с частым формированием вторичного иммунодефицитного состояния у детей, инфицированных герпес-вирусами [2, 3].

В большинстве случаев этиологию ИМ связывают с вирусом герпеса IV типа – вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), однако его могут вызывать другие вирусы семейства *Herpesviridae* (ЦМВ, ВГЧ-6) [10, 11, 12, 27, 60]. Этиологическая роль ВПГ 1, 2 типа, несмотря на установленный синергизм ВПГ

1 и 2 типов по отношению к другим вирусам, остаётся мало изученной [58, 64].

Важной проблемой практического здравоохранения является недостаточная эффективность общепринятых лабораторных методов этиологической диагностики, неоднозначность трактовки полученных результатов, что не всегда позволяет поставить диагноз ИМ. К ошибкам диагностики и неадекватной терапии приводит представление многих клиницистов об инфекционном мононуклеозе как о заболевании, вызванном только вирусом герпеса IV типа (ВЭБ), что требует подробного освещения научных исследований, посвященных особенностям выявления герпетической инфекции у больных инфекционным мононуклеозом.

Герпес-вирусные инфекции (ГВИ) относятся к оппортунистическим инфекциям, манифестация клинических проявлений которых и характер течения часто обусловлены развитием иммуносупрессии у инфицированных людей. Герпес-вирусы способны поражать практически все органы и системы человека с развитием острой, хронической и латентной (инаппарантной) формы инфекции. За последние 10 – 15 лет возросло число пациентов с рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями, в том числе после перенесённого острого инфекци-

онного мононуклеоза [2, 3, 15]. Антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70–100% населения земного шара, к вирусу Эпштейна – Барр – у 85–95%, к цитомегаловирусу – у 60–85% [23, 26, 36]. Дети из семей с низким социально-экономическим уровнем, как правило, заражаются вирусами несколько раньше, чем дети из обеспеченных семей. В развитых странах первичное инфицирование ГВ может происходить лишь в подростковом возрасте, в то время как в развивающихся странах 80% детей в возрасте до пяти лет переносят бессимптомную инфекцию. Уникальными биологическими свойствами всех ГВ человека являются тканевая тропизм, способность к персистенции и латентности в организме инфицированного человека. Активация латентного генома связана с возобновлением полного цикла репликации вируса и может заканчиваться развитием продуктивной инфекции, а в определённых случаях – приводить к генерализации инфекционного процесса.

Среди ГВИ активно изучаются ГВ человека I, II, IV, V и VI типов в связи с их онкогенным потенциалом, развитием лимфопролиферативных заболеваний и ассоциаций с ВИЧ-инфекцией [14, 43]. ГВ лидируют среди этиологических факторов лимфаденопатий [9, 16]. В отличие от взрослых, у детей в подавляющем большинстве случаев лимфаденопатии имеют доброкачественный характер. Только у 1,5% детей и подростков, обследованных по поводу лимфаденопатии, диагностируют злокачественное заболевание (лимфолейкоз, злокачественная анемия, метастазирование опухолей и др.) [6]. Причиной генерализованной лимфаденопатии могут быть Эпштейна – Барр вирусная, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции [9, 43]. Это согласуется с тропностью возбудителей данных инфекций к лимфоидной ткани. При ВЭБ-инфекции в большей степени и чаще выражена гипертрофия лимфоидных органов, при герпетической и цитомегаловирусной – лимфопролиферативная реакция менее выражена [8, 48].

ИМ преимущественно болеют дети, их доля в структуре заболеваемости достигает 70–80% [5, 22, 65]. Некоторые авторы отмечают, что материнские антитела, которые в большинстве случаев исчезают в возрасте четырёх месяцев, могут предотвращать развитие ИМ в раннем возрасте. Первичное инфицирование может произойти в 2–3 месяца с развитием синдрома комплекса ИМ у детей в возрасте 6 месяцев [43, 54]. При этом антитела класса IgG не исключают возможности заражения новорождённых с развитием ВЭБ-инфекции, протекающего в инapparантной или субклинической форме [23, 24]. Максимальная заболеваемость приходится на возраст от 4 до 8 лет. К концу первого года жизни антитела находят лишь у 17% детей. Со второго года жизни процент позитивных по ВЭБ

постепенно, а после 3 лет резко возрастает. У лиц старше 30–40 лет заболевание встречается не более чем в 1% случаев. При этом уровень специфических антител к ВЭБ выявляется на определённом постоянном уровне благодаря персистенции вируса в организме [5].

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X) инфекционный мононуклеоз (В 27) рассматриваются как:

1. Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом (В 27.0);
2. Цитомегаловирусный мононуклеоз (В 27.1);
3. Другой инфекционный мононуклеоз (В 27.8);
4. Инфекционный мононуклеоз неуточнённый (В 27.9).

Чаще развитие ИМ связывают с вирусом Эпштейна – Барр (подсемейство γ -герпес-вирусов) [15, 31, 46, 47, 49]. У детей ВЭБ является наиболее распространённым этиологическим фактором ИМ. К 6-летнему возрасту 38% детей переносят первичную манифестную или бессимптомную ВЭБ-инфекцию [5, 32]. Особенностью ВЭБ является инфицирование В-лимфоцитов, после внедрения в геном которых вирус приобретает способность длительно персистировать в организме. Различают первичную инфекцию и реактивацию ВЭБ инфекции. К первичной инфекции относят субклиническую ВЭБ-инфекцию с сероконверсией, инфекционный мононуклеоз, первичную атипичную ВЭБ-инфекцию, X-связанный лимфопролиферативный синдром, гемофагоцитарный синдром [37, 49, 51]. Во вторую группу входят лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, возвратный паротит, хроническая активная ВЭБ-инфекция, лимфопролиферативные заболевания, интерстициальная пневмония, увеит, волосатая лейкоплакия [29, 43].

В 60–80% случаев первичная ВЭБ-инфекция характеризуется асимптомной сероконверсией. У остальных 20–30% инфицированных может развиться клинически манифестный острый мононуклеоз. К возрастным особенностям течения ВЭБ-инфекции следует отнести закономерную динамику соотношения клинически манифестных и субклинических форм. У детей первых двух лет жизни доля инapparантного течения ВЭБ-инфекции достигает 90%, у детей с 2 до 10 лет она снижается до 30–50% [46]. ИМ развивается как при первичном инфицировании, так и при реактивации ВЭБ. У детей раннего возраста первичное инфицирование чаще характеризуется бессимптомным течением, чем развитием типичной картины ИМ [52]. Течение и исходы заболевания в подавляющем большинстве случаев благоприятные. Однако описаны случаи тяжёлых форм ИМ с летальным исходом [18, 57]. После первичного инфицирования ВЭБ, протекавшего в форме ИМ, в 15–25% случаев в дальнейшем отмечается хроническое или рецидивирующее те-

чение инфекции, развитие синдрома хронической усталости [3, 15, 59].

В последние годы благодаря внедрению современных методов этиологической диагностики расширились представления об этиологии ИМ: подтверждено наличие у больных цитомегаловируса, вирусов простого герпеса I, II типов, вируса герпеса человека VI типа или их сочетаний при отсутствии маркёров вируса Эпштейна – Барр [4, 31, 39, 45, 55]. Несмотря на это, у 32% больных установить этиологию инфекционного мононуклеоза не удаётся [17]. Синдромокомплекс, соответствующий картине острого ИМ, может развиваться как неспецифическая клинически манифестная реакция ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, этиологически обусловленный различными вирусами семейства *Herpesviridae*, а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), аденовирусами, реже – бактериальными инфекциями (иерсиниозы) и паразитарными инвазиями (токсоплазмоз) [13, 60].

Цитомегаловирус занимает второе место по частоте в этиологической структуре ИМ. Первичная ЦМВ-инфекция в 7–24% случаев проявляется синдромокомплексом мононуклеоза [26, 31, 34]. Изучение распространённости ЦМВ на основании серологических тестов показало присутствие специфических антител у 40–50% населения развитых и 60–100% населения развивающихся стран [26, 36]. Наибольший уровень инфицированности детей выявлен в первые 5 лет жизни – серологические маркёры цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), перенесённой как внутриутробно, так и постнатально, выявляются у 40–60% детей [36]. Показано, что у организованных детей частота обнаружения вируса достоверно выше, чем у детей, не посещающих детские коллективы [26].

Сочетанную ВЭБ + ЦМВ инфекцию у детей регистрируют в 23–63% случаев [27, 31, 32, 48, 55].

Вирус герпеса человека VI типа (ВГЧ-6) среди взрослого населения встречается с частотой от 20% до 100% в развивающихся странах. В индустриально развитых странах частота носительства антител к ВГЧ-6 достигает 72–95%, детекция ДНК вируса в слюне – 90% [19, 33]. Частота врождённой инфекции, вызванной ВГЧ-6, составляет около 1% в структуре TORCH-инфекций, и обычно она протекает бессимптомно [33]. Первичная ВГЧ-6-инфекция встречается у детей первых 3 лет жизни. Более 90% случаев приходится на возраст до 2 лет, максимальную частоту клинической манифестации инфекции регистрируют у детей в возрасте от 7 до 13 месяцев. Клинические проявления ВГЧ-6-инфекции разнообразны. Среди детей раннего возраста превалирует внезапная экзантема («шестая болезнь», V08.2 по МКБ X). ВГЧ-6-инфекцию в этиологической структуре ИМ диагностируют в 6–14,5% случаев [19, 40].

Частота выявления моногерпес-вирусного ИМ, по данным разных авторов, колеблется от 27,5% до 39,5% [1, 5, 66]. В настоящее время, по мнению ряда исследователей, инфекционный мононуклеоз следует рассматривать как полиэтиологическое герпес-вирусное заболевание [4, 10, 13, 27, 55, 64].

Многочисленными исследованиями показано, что вирусами простого герпеса инфицировано 65–90% взрослого и детского населения планеты [14, 64]. Первичное инфицирование ВПГ-1 выявляют у 50% популяции к 6–7-летнему возрасту, некоторые авторы указывают на более раннее инфицирование – к трём годам жизни [7, 22, 36].

Первостепенное значение в качестве основных источников инфекции, определяющих поддержание высокого эпидемического показателя заболеваемости, имеют не столько острые, сколько хронические формы ГВИ. Только у 6% заболевших детей выявляют контакт с больными ИМ. Основным фактором передачи при ИМ является контаминированная слюна. Вирус Эпштейна – Барр может персистировать в ротоглотке пациентов ИМ до 18 месяцев после клинического выздоровления. У 10–20% клинически здоровых людей вирус выделяют из смывов с ротоглотки [43]. Герпес-вирусы могут быть обнаружены в различных биологических жидкостях, но в низких концентрациях. Факторами передачи могут стать кровь, сперма, секрет цервикального канала, грудное молоко. К источникам заражения относятся доноры органов и тканей.

Вирусы семейства *Herpesviridae* имеют общие биологические свойства, в том числе эффективные механизмы взаимодействия с иммунной системой хозяина, позволяющие им достичь максимального распространения и сохраняться в организме в течение всей жизни. ВПГ и ЦМВ являются цитолитическими вирусами, отличающимися циклом репликации. ВЭБ не вызывает цитолиз, а способствует размножению поражённых клеток – В-лимфоцитов. ВГЧ VI типа инфицирует преимущественно CD4 + Т-лимфоциты и угнетает их функцию, а также другие Т-лимфоциты, моноцитарно-макрофагальные и мегакариоцитарные клетки [12, 43].

ГВ поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги с развитием грубых повреждений хромосом и большим скоплением антигена в лимфоцитах [20]. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновение рецидивов [13, 14, 43].

ВПГ характеризуются коротким циклом репродукции в клеточных культурах с выраженным цитопатическим действием. ВПГ способны репродуцироваться в различных типах клеток человеческого организма, персистируют они чаще в ганглиях центральной нервной системы. Синтез структурных

и неструктурных вирусных белков ВПГ происходит в цитоплазме поражённой клетки в строго определённой последовательности: ранние полипептиды (а), полипептиды второго класса (р) и поздние (у). В составе вириона описано 30 полипептидов. У ВПГ 1 и 2 типов общими антигенами являются гликопротеины gB и gC, а типоспецифическими — gC и gD. Интеграция в генетический аппарат клетки хозяина может вызвать злокачественную трансформацию клеток, например, ВПГ-2 ассоциирован с раком шейки матки. Геном ВПГ, с одной стороны, может интегрироваться с генами других вирусов (включая ВИЧ), вызывая их активацию, с другой стороны, на фоне развития ряда вирусных и бактериальных инфекций происходит активация латентного герпеса. Наиболее часто инфицирование происходит в первые три года жизни. Резкое увеличение частоты инфицирования и заболеваний, вызванных ВПГ, отмечается также в периоды половой и социальной активности. Поражение иммунокомпетентных клеток приводит к развитию вторичного иммунодефицита и создаёт условия для рецидивирования герпетической инфекции. ВПГ характеризуются тропностью к эпителиальным и нервным клеткам. Они обнаруживаются в эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах, изменяют хромосомный аппарат и функциональную активность последних. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса наблюдается чаще. Иммунная система при ВПГ-инфекции реагирует только на свободные вирусные частицы или антигены. При внутриклеточном расположении вирусов и их антигенов реакции иммунной системы не отмечают, что затрудняет её выявление стандартными методами (ИФА, ПЦР) [9, 21, 22, 27, 43].

Клинические проявления ИМ чрезвычайно разнообразны, зависят от возраста пациентов и этиологического фактора, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Начало заболевания может быть острым (60–70%) или постепенным. Манифестные формы болезни проявляются лихорадкой, лимфаденопатией, тонзиллитом, аденоидитом, гепатоспленомегалией и характерными гематологическими изменениями (лимфоцитозом, наличием атипичных мононуклеаров). Несмотря на острое начало болезни, весь клинический симптомокомплекс, свойственный ИМ, обычно развивается не сразу [10, 49]. У половины больных, помимо лихорадки, ранним клиническим проявлением заболевания является острый тонзиллит. В таких случаях первичным диагнозом бывает ангина [17, 43, 56]. Часто в первые дни болезни появляется затруднение носового дыхания и увеличение шейных лимфатических узлов (ЛУ) [15, 16, 56].

Постепенное начало болезни встречается значительно реже [1, 13]. При этом в течение нескольких дней (2–5 дней) дети жалуются на общее не-

домогание с последующим повышением температуры и появлением тех или иных характерных для инфекционного мононуклеоза симптомов.

Наиболее часто типичные формы инфекционного мононуклеоза с характерным симптомокомплексом развиваются при ВЭБ-индуцированном заболевании. Тонзиллит может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим с образованием фибриновых плёнок, что требует проведения дифференциальной диагностики с дифтерией ротоглотки. На фоне умеренной гиперемии глотки отмечается увеличение миндалин за счёт их пастозности, отёка и инфильтрации с наличием белых, бело-жёлтых или сероватых налётов, преимущественно исходящих из лакун [46, 47]. Налёты на миндалинах сохраняются значительно дольше, чем при бактериальной ангине. Размеры ЛУ более 2 см выявляют у половины больных: чётко контурируемые, эластичные, безболезненные или малобезболезненные, подвижные, множественные, иногда в виде «пакетов», «цепочек». В основном увеличиваются шейные ЛУ. Кожный покров над ними не изменён. Отёка подкожной клетчатки вокруг них нет, но у 23% детей определяется пастозность. В результате шейной лимфаденопатии может наблюдаться лимфостаз, что приводит к одутловатости лица, пастозности век [52]. У 2/3 детей, наряду с высевом того или иного микроорганизма, отмечается и нарастание к нему титров антител, что, бесспорно, свидетельствует об этиологической роли выделенных микробов [61]. Частое возникновение острого тонзиллита при ИМ можно объяснить тропизмом ВЭБ к лимфоидной ткани, снижением местной иммунологической реактивности миндалин, участвующих в выработке антител [68]. Также существуют данные о способности ВЭБ блокировать на поверхности миндалин специфические иммуноглобулины, что приводит к множественной адсорбции микроорганизмов на эпителиальных клетках и массивной бактериальной колонизации нёбных миндалин [61].

При ИМ возможны высыпания на коже. Частота регистрации экзантемы у детей составляет 13–15%. Появление сыпи у больных ИМ чаще наблюдают при использовании антибактериальной терапии (ампициллином [30], пенициллином, азитромицином [35]), что связано с избыточным синтезом антител гетерогенной специфичности, в основном, класса IgM. Причиной образования сыпи является адсорбция образующихся циклических иммунных комплексов (ЦИК) на стенках малых артериол [44]. В настоящее время имеются работы, в которых показано отсутствие связи между приёмом антибиотиков и развитием сыпи у больных ИМ [17]. Чаще всего сыпь бывает экссудативного характера, реже — геморрагического, с локализацией на лице, теле, конечностях, вклю-

чая ладони и подошвы. Сыпь не имеет какой-либо излюбленной локализации. Появляется экзантема на 5–10-й день заболевания, иногда в более ранние сроки – на 1–2-й день. Продолжительность высыпания обычно составляет около недели, иногда более короткие сроки. Обратное развитие происходит постепенно, возможно шелушение. У некоторых больных наблюдают повторные высыпания, которые сопровождаются эозинофилией и другими гематологическими изменениями, не связанными с основным заболеванием [17, 44].

Важным признаком ИМ является генерализованная лимфаденопатия, особенно в сочетании с поражением миндалин, развитием гепатита [28]. Возможно развитие полирадикулоневрита и гломерулонефрита [29]. Решающее значение в подтверждении диагноза в таких случаях отводится лабораторной диагностике.

Общепризнано, что для больных ИМ в разгар болезни характерны гематологические изменения в виде умеренного или выраженного лейкоцитоза (до $15–30 \times 10^9/\text{л}$), либо лейкопении, а также увеличения количества мононуклеаров и умеренного повышения СОЭ (до 20–30 мм/ч). В начале болезни у большинства больных отмечают значительное снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов при увеличении количества палочкоядерных. Типичными гематологическими изменениями, важными для диагностики ИМ, являются повышение мононуклеарных клеток (абсолютного и относительного числа лимфоцитов и моноцитов), появление атипичных мононуклеаров (АМ) [10, 20]. Иммунологические исследования свидетельствуют, что ранние АМ – это В-лимфоциты, иммортализованные ВЭБ. Морфологически В-клетки напоминают плазматические и содержат специфические иммуноглобулины в цитоплазме. Большую часть АМ в поздние сроки клинических проявлений относят к Т-лимфоцитам. 25% от общего числа Т-лимфоцитов составляют CD8+ лимфоциты, 7% – CD4+ лимфоциты и 4% CD16+ лимфоциты (NK-клетки). Они ответственны за лизис инфицированных В-лимфоцитов и регулируют поликлональную секрецию иммуноглобулинов инфицированными клетками. АМ появляются на 2-й неделе заболевания, сохраняются в течение 1–2 недель, иногда до 4–12 недель [13]. АМ выявляются в крови детей с ИМ различной этиологии [11, 43, 45, 60]. В большинстве случаев ИМ протекает гладко, все характерные симптомы исчезают или подвергаются значительному обратному развитию через 3–4 недели болезни, реже – на 2-й неделе заболевания [1, 10, 43].

Цитомегаловирусный мононуклеоз проявляется тем же симптомокомплексом, что и ИМ, вызываемый ВЭБ. Частота регистрации ЦМВ-мононуклеоза составляет 10–33% от всех случаев инфекционного мононуклеоза [26]. Для ЦМВ

мононуклеоза характерна высокая лихорадка до $39–40^\circ\text{C}$ продолжительностью больше 2 недель, признаки общей интоксикации, миалгия [27]. Тонзиллит характеризуется отсутствием налётов, лимфаденопатия реже носит генерализованный характер, увеличение печени сопровождается небольшим повышением активности трансаминаз, лимфоцитоз с АМ при ЦМВИ менее выражены [13, 24, 26, 60]. Цитомегаловирусный мононуклеоз обычно начинается более неожиданно, чем мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр, а разрешается медленнее. Доказано, что до 30% гепатитов неясной этиологии обусловлены поражением печени ГВ, преимущественно цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса. ЦМВ-гепатиты протекают тяжело с высокой активностью и явлениями холестаза [24, 48]. Осложнения цитомегаловирусного мононуклеоза встречаются относительно редко и могут проявляться в виде интерстициальной или сегментарной пневмонии, плеврита, миокардита, артрита, энцефалита, синдрома Гийена – Барре, которые сопровождаются гепатоспленомегалией и панцитопенией. Реактивация ЦМВИ приводит к развитию сиалоаденита, гепатита с холестатическим компонентом, интерстициальной пневмонии, эзофагита, энтероколита, в том числе язвенно-некротического [25].

Сравнительно недавно активное внимание стало уделяться изучению клинических особенностей ВГЧ-6-инфекции, которая у детей может проявляться внезапной экзантемой, отитом, диареей, энцефалитом, гепатитом, синдромом хронической усталости, инфекционным мононуклеозом [11, 33, 40, 43]. Инфекционный мононуклеоз, вызванный ВГЧ VI типа, имеет сходную клиническую картину с ВЭБ- и ЦМВ-индуцированным мононуклеозом. Однако лихорадка носит кратковременный характер, с умеренно выраженным интоксикационным синдромом. Тонзиллит выявляют у всех больных, при этом лишь в 50% случаев с наложениями. Лимфаденопатия в виде множественных мелких ЛУ всех групп определяется практически во всех случаях. У половины детей имеется увеличение печени и селезёнки, в каждом третьем случае выявляют экзантему [12, 40].

Инфекция, обусловленная ВПГ-1 и ВПГ-2, отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Вирусы поражают центральную и периферическую нервную систему, кожные и слизистые покровы, глаза, органы мочеполовой системы. При генерализации процесса возникают нарушения функции печени, почек, может проявляться канцерогенное действие (рак шейки матки). Чаще всего герпетическое поражение слизистой оболочки рта у детей развивается при первичном инфицировании и протекает в виде стоматита. В отдельных случаях встречается самостоятельное или сочетанное со стоматитом

герпетическое поражение слизистой оболочки ротоглотки – герпетический фарингит, проявляющийся повышением температуры, интоксикацией, болями в горле, увеличением верхних переднешейных ЛУ. Проявлениями герпетической инфекции являются лимфаденопатия, интоксикационный синдром, желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, гепатит, менингоэнцефалит, экзантема (в 35%) [8, 14, 45]. Несмотря на общие клинические проявления с ВЭБ- и ЦМВ-инфекциями, в структуре этиологических факторов инфекционного мононуклеоза ВПГ I, II типов рассматриваются крайне редко.

В литературе представлены единичные описания клинических случаев инфекционного мононуклеоза у молодых девушек-подростков 18 лет с предшествующим сексуальным опытом и без него, у которых за 7–10 дней до клинической манифестации заболевания ИМ появлялись болезненные, в ряде случаев кровоточащие язвы на гениталиях [53]. У одной из женщин на 3-е сутки от появления язвы отмечали субфебрилитет, минимальные проявления тонзиллита и лимфаденопатии. При этом в гемограмме регистрировали тенденцию к лейкопении ($5 \times 10^9/\text{л}$) и 24% атипичных мононуклеара. Обследование пациенток на вирусные и бактериальные патогены (в том числе ВЭБ и ВПГ I, II типа) серологическим (ИФА) и иммунофлюоресцентным методами не дали положительных результатов. На 8-е сутки у пациентки развилась типичная клиника инфекционного мононуклеоза и стали выявляться антитела класса M и G (IgM и IgG) к ВЭБ, при этом маркеров ВПГ I, II типов обнаружено не было [53]. В литературе также имеются описания подобных клинических случаев [38, 42, 50, 67, 69], которые были расценены как генитальные проявления ВЭБ-инфекции, тем более что в работе J. Portnoy (1984) описано выявление ВЭБ на поверхности генитальных язв у женщин, не имевших сексуальных контактов [63]. Однако гематологические изменения (отсутствие лейкоцитоза при высоком уровне атипичных мононуклеаров) и серологический спектр антител (IgM и IgG) [53] свидетельствуют в пользу реактивации ВЭБ, возможно, на фоне предшествующей вирусной инфекции, а отсутствие серологических маркеров ВПГ не исключает герпетической инфекции. Данные литературы также свидетельствуют о том, что герпетическая инфекция может протекать с органными поражениями без признаков кожно-слизистых высыпаний. В работе В. Kaufman описаны и обобщены случаи летальных исходов от герпетического гепатита [41]. Диагноз во всех случаях (51 случай) был установлен посмертно. Выявлены и описаны общие закономерности: наличие лихорадки, отсутствие герпетических высыпаний на коже и слизистых, лейкопения менее чем в поло-

вине случаев, повышение аминотрансфераз (АлТ и АсТ), совпадение посмертных вирусологических и гистологических результатов выявления ВПГ 1, 2 [41]. Анализ литературных данных показал, что единичные публикации содержат описания случаев инфекционного мононуклеоза, вызванных вирусом простого герпеса, у иммунокомпетентных пациентов [45, 53, 58].

Таким образом, анализ литературных данных, представленных в отечественных и иностранных источниках, показывает, что этиологическими факторами инфекционного мононуклеоза могут быть любые вирусы из семейства *Herpesviridae* и их сочетания. Однако с учётом существующих представлений об инфекционном мононуклеозе как о заболевании, вызываемом вирусом Эпштейна – Барр, количество исследований, посвящённых изучению роли герпетической инфекции I, II и даже VI типов, существенно уступает числу работ по Эпштейна – Барр вирусной инфекции. Отсутствуют работы по изучению возможной роли герпетических вирусов III, VII и VIII типов в формировании синдрома инфекционного мононуклеоза. Важность этиологической верификации герпес-вирусов у больных инфекционным мононуклеозом определяется полиморфизмом клинической картины герпес-вирусных инфекций, полиорганностью поражений, возможностью латентной персистенции вирусов, а также клинических проявлений, свойственных вирусам различных типов и не входящих в синдромокомплекс инфекционного мононуклеоза. Современные возможности этиологической диагностики, доступные клиницистам, при расширенном спектре поиска герпес-вирусов обеспечивают рациональный подход к выбору этиотропной терапии с включением противогерпетических препаратов больным ИМ, особенно в случаях ВГЧ-6, ВПГ-1,2 и смешанной герпес-вирусной инфекции. Рациональный выбор методов этиологической диагностики и верификация ГВ у больных ИМ позволяют оценить природу симптомов поражения других органов, не входящих в синдромокомплекс инфекционного мононуклеоза, для коррекции терапии и прогнозирования течения периода реконвалесценции, а также риска формирования хронического рецидивирующего течения заболевания.

Литература

1. Баннова, С.Л. Возрастные клинико-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии на современном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Л. Баннова. – СПб., 2010. – 21 с.
2. Баранова, И.П. Роль инфекционного мононуклеоза в формировании частых заболеваний у детей / И.П. Баранова, О.Н. Лесина, Д.Ю. Курмаева // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – Приложение № 1. – С. 36.

3. Боковой, А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А.Г. Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 6. — С. 34–38.
4. Васюнин, А.В. Обнаружение антител к различным герпес-вирусам у детей, больных инфекционным мононуклеозом / А.В. Васюнин, Е.И. Краснова, А.С. Поздняков // Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». — М., 2006. — С. 43–44.
5. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): учебное пособие / Д.М.Собчак [и др.]. — Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2010. — 72 с.
6. Вуд, М.Э. Секреты гематологии и онкологии / М.Э. Вуд, П.А. Банн. — 2-е изд., испр. — М.: Бино; СПб.: Невский диалект, 2001. — 560 с.: ил.
7. Выявление маркеров инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, у новорождённых и детей раннего возраста / М.Г. Меджидова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. — 2005. — № 5. — С. 74–80.
8. Герпес-вирусная инфекция / А.К.Получки [и др.]; под ред. В.П. Малого. — М.: Эксмо, 2009. — 304 с.; ил.
9. Долгих, Т.И. Этиологическая структура и клинико-иммунологическая характеристика лимфаденопатий инфекционного генеза в Омской области / Т.И. Долгих, Э.Ф. Зайкова, Ф.В. Носкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 1. — С. 18–22.
10. Иванова, В.В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, А.С. Левина // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. — СПб., 2011. — С. 39-47.
11. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V, VI типов / А.Д. Черноусов [и др.] // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 7–11.
12. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е.В. Новосад [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 36–38.
13. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катмнезе / Н.Ю. Егорова [и др.] // Педиатрия. — 2010. — № 4. — Приложение *Consillium medicum*. — С. 73–79.
14. Исаков, В.А. Герпес-вирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 303 с.
15. Левина, А.С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С.Левина. — СПб., 2006. — 22 с.
16. Лимфаденопатия и лимфаденит у детей: диагностика и лечение / М.С. Савенкова [и др.] // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, № 12. — С. 5–9.
17. Михайлова, Т.А. Совершенствование дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза герпес-вирусной этиологии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Михайлова. — Тюмень, 2008. — 23 с.
18. Насыров, Р.А. Генерализованная Эпштейна — Барр вирусная инфекция у ребёнка с менингококковой инфекцией / Р.А. Насыров // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 75–77.
19. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста / М.А. Никольский // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 52–55.
20. Помогаева, А.П. Цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом разной этиологии / А.П. Помогаева, Н.Р. Слепичева, О.И. Уразова // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. — СПб., 2011. — С. 229-231.
21. Прохорова, Н.А. Диагностические возможности ПЦР в верификации диагноза инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — барр : дис. ... канд. мед. наук / Н.А.Прохорова. — М., 2008. — 99 с.
22. Руководство по инфекционным болезням : в 2 кн. — Кн. 2 / под ред. акад. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина, проф. К.В. Жданова. — 4-е изд., доп. и перераб. — СПб.: Фолиант, 2011. — 744 с.
23. Хмилевская, С.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей / С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — Т. 54, № 5. — С. 45–50.
24. Цитомегаловирусный гепатит у детей первого года жизни / И.В.Щепина [и др.] // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — Приложение № 1. — С. 416.
25. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) : руководство для врачей / Н.А. Коровина [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медпрактика, 2001. — 64 с.
26. Цитомегаловирусный мононуклеоз у ребёнка / Г.И. Кожевина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 100–101.
27. Шарипова Е.В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Шарипова. — СПб., 2012. — 26 с.
28. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection / M. Ulug [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. — 2010. — V. 28, № 4 (10). — P. 668–673.
29. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein-Barr virus primary infection in a 12-year-old girl / P. Meyer [et al.] // Arch Pediatr. — 2010. — V. 17, № 11. — P. 1535–1539.
30. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity / C.N. Renn [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2002. — V. 147, № 6. — P. 1166–1170.
31. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // Adolesc. Med. State Art Rev. — 2010. — V. 21, № 2. — P. 251–264.
32. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / Xia Wang [et al.] // Virol. J. — 2010. — V. 7. — P. 247.
33. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C.B.Hall [et al.] // J. Pediatr. — 2004. — V. 145. — P. 472–477.
34. Cytomegalovirus-induced infectious mononucleosis-like syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate and infliximab / Y. Shimojima [et al.] // Intern Med. — 2010. — V. 49, № 10. — P. 937–940.
35. Dakdouki, G.K. Azythromycin-induced rash in infectious mononucleosis / G.K. Dakdouki, K.H. Obeid, S.S. Kanj // Scand. J. Infect. Dis. — 2002. — V. 34, № 12. — P. 939–941.
36. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study / J. Aarnisalo [et al.] // Scand J Infect Dis. — 2003. — V. 35, № 10. — P. 750–753.
37. Genetic and proteinic analysis of a Chinese boy with X-linked lymphoproliferative disease and his maternal relatives / X. Yang [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2011. — V. 49, № 6. — P. 416–420.

38. Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection / S. Taylor [et al.] // *Sex Transm Infect.* — 1998. — V. 74. — P. 296 — 297.
39. Han, X.Y. Postsplenectomy cytomegalovirus mononucleosis is a distinct clinicopathologic syndrome / X.Y. Han, B.A. Hellerstedt, C.A. Koller // *Am. J. Med. Sci.* — 2010. — V. 339, № 4. — P. 395—399.
40. Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthem subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection / H. Hashimoto [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2002. — V. 24. — P. 211—214.
41. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review / B. Kaufman [et al.] // *J. Clin. Infect. Dis.* — 1997. — V. 24. — P. 334—338.
42. Hudson, L.B. Necrotizing genital ulcerations in a premenarcheal female with mononucleosis / L.B. Hudson, S.E. Perlman // *Obstet Gynecol* 1998. — V. 92. — P. 642—644.
43. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin [et al.] // Cambridge University Press, 2007. — 1408 p.
44. Ikediobi, N.I. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection / N.I. Ikediobi, S.K. Tying // *Dermatol Clin.* — 2002. — V. 20, № 2. — P. 283—289.
45. Infectious mononucleosis due to herpes simplex virus type 1 in a child / I. Gadea [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1994. — V. 13, № 6. — P. 520—521.
46. Infectious mononucleosis / H. Wakiguchi [et al.] // *Nippon Rinsho: Japan. J. Clin. Med.* — 2006. — V. 64, № 3. — P. 625—629.
47. Infectious mononucleosis in Turkish children / A.B. Cengiz [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* — 2010. — V. 52, № 3. — P. 245—254.
48. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus / J. Nishikawa [et al.] // *J Infect Chemother.* — 2011. — V. 17, № 5. — P. 686—688.
49. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics / E. Bottieau [et al.] // *J. Travel. Med.* — 2006. — V. 13, № 4. — P. 191—197.
50. Lampert, A. Lipschutz's genital ulceration: a manifestation of Epstein-Barr virus primary infection / A. Lampert // *Br. J. Dermatol.* — 1996. — V. 135. — P. 663—665.
51. Liapis, K. EBV-associated hemophagocytic syndrome / K. Liapis, J. Apostolidis, S. Delimpasis // *Am. J. Hematol.* — 2011. — V. 86, № 5. — P. 422.
52. Li, Z.Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z.Y. Li, J.G. Lou, J. Chen // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2004. — V. 42, № 1. — P. 20—22.
53. Lorenzo, C.V. Genital Ulcerations As Presenting Symptom of Infectious Mononucleosis / C.V. Lorenzo, W.S. Robertson // *JABFP.* — 2005. — V. 18, № 1. — P. 67—68.
54. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study / Imran Mahmud [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2011. — V. 11. — P. 51.
55. Olson, D. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature / D. Olson, M.K. Huntington // *S D Med.* — 2009. — V. 62, № 9. — P. 351—353.
56. Pharyngitis of infectious mononucleosis: computed tomography findings / N. Kutuya [et al.] // *Radiat Med.* — 2008. — V. 26, № 4. — P. 248—251.
57. Piessens, P. Alice in Wonderland syndrome and upper airway obstruction in infectious mononucleosis / P. Piessens, F. Indesteege, P. Lemkens // *B-ENT.* — 2011. — V. 7, № 1. — P. 51—54.
58. Plastiras, S. Acute lymphocytic crisis following herpes simplex type 1 virus hepatitis in a nonimmunocompromised man: a case report / S. Plastiras, O. Kampessi // *J. Medical Case Reports.* — 2009. — V. 3. — P. 7492.
59. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity / Y. Huang [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 2010. — V. 164, № 9. — P. 803—809.
60. Postsplenectomy Cytomegaloviral Mononucleosis / Y. Han Xiang [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2005. — V. 123. — P. 612—617
61. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis / H. Fota-Markowska [et al.] // *Wiad Lek.* — 2002. — V. 55, № 3—4. — P. 150—157.
62. Rapid detection of IgM and IgG antibodies to herpesviridae virus / I. Galadari [et al.] // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — V. 38, № 6. — P. 198—202.
63. Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers / J. Portnoy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — V. 11 — P. 966—968.
64. Replicative multivirus infection with cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and parvovirus B19, and latent Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of a psoriatic arthritis patient / Y. Mehraein [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2004. — V. 31, № 1. — P. 25—31.
65. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978-2009 / H. Levine [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2011. — Aug 3. — P. 274—278.
66. Siennicka J. Laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infection / J. Siennicka, A. Trzcinska // *Med. Dosw. Mikrobiol.* — 2007. — V. 59, № 3. — P. 259—266.
67. Sisson, B.A. Genital ulceration as a presenting manifestation of infectious mononucleosis / B.A. Sisson, L. Glick // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 1998. — V. 11. — P. 185—187.
68. Stenfors, L.E. Noticeable differences in bacterial defence on tonsillar surfaces between bacteria-induced and virus-induced acute tonsillitis / L.E. Stenfors, H.M. Bye, S. Raisanen // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2003. — V. 67, № 10. — P. 1075—1082
69. Wilson, R.W. Genital ulcers and mononucleosis / R.W. Wilson // *Pediatr Infect Dis J.* — 1993. — V. 12. — P. 418.

Авторский коллектив:

Шарипова Елена Витальевна — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел. 8(812)234-29-87, e-mail: doctor2000@mail333.com;

Бабаченко Ирина Владимировна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел. 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru