

Шаапуни Анаит Робертовна

Клинико-лабораторная характеристика инфекционного
мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн-Барр и
цитомегаловирусом

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.00.03 – внутренние болезни

Научный руководитель - к.м.н., доцент А.Л.Мхитарян

Ереван – 2016

Содержание:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3 стр.
ВВЕДЕНИЕ	4 стр.
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	8 стр.
1.1 Этиология и эпидемиология инфекционного мононуклеоза.	
1.2 Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза.	
1.3 Клиника, течение, осложнения, атипичные формы инфекционного мононуклеоза, особенности проявлений в зависимости от возраста больного и этиологии.	
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	35стр.
Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.	43 стр.
3.1. Клиническая характеристика больных	
3.2. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза с выраженной и невыраженной лимфаденопатией и их особенности в зависимости от возраста детей и у взрослых.	
3.3. Гепато-лиенальный синдром при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с выраженной и невыраженной лимфаденопатией.	
3.4. Лабораторные показатели общего анализа периферической крови при инфекционном мононуклеозе в зависимости от характера лимфаденопатии (выраженная или невыраженная), а также возраста пациентов.	
3.5 Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, ЦМВ и сочетанной инфекцией.	
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	78стр.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88 стр.
ВЫВОДЫ	92 стр.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	94 стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.	95 стр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭБ – вирус Эпштейн-Барр

ИМ – инфекционный мононуклеоз

МКБ – международная классификация болезней

ГВИ - герпесвирусные инфекции

ГВ - герпес-вирусы

ВГЧ - вирус герпеса человека

ЦМВ - цитомегаловирус

ИФА - иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АлАТ – аланин аминотрансфераза

АсАТ - аспартат аминотрансфераза

АМ - атипичные мононуклеары

ЩФ – щелочная фосфатаза

ГГТП – гамма глютамил транс пептидаза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ГНМ – гипертрофия небных миндалин

ЛУ – лимфатический узел

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По мнению ВОЗ, в настоящее время имеет место пандемия герпесвирусных инфекций в мире. До 90% взрослого и детского населения планеты инфицировано ГВ, причем, как считают Тюняева Н.О., Сафронова Л.В. у 50% из них отмечают манифестное, рецидивирующее течение вызываемых ими заболеваний [127]. Между тем, имеются малочисленные и противоречивые сведения в работах Черноусова А.Д. [146], Харламовой Ф. С. [144], Климова Р.Р. и соавторов [65], Триско А.А. и соавторов [126], Lui W.Y., Cheng W.K. [204], Pannuti C.S. [212], Yuge A. и соавторов [238] о различных вариантах течения в зависимости от природы возбудителя. Нередко, как считают Э. Н. Симованьян и соавторы [118], Kragstbjerg P. [201], Stephen R. И. и соавторы [218], при ИМ встречаются атипичные стертые формы заболевания, при которых имеется неполный синдромокомплекс болезни. Кроме того, в работах Постовита В.А. и соавторов, [102], Малашенкова И.К. и соавторов [83], Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. [203], показано, что ИМ имеет разные клинические особенности у больных разных возрастных групп. По данным Несвит Е.Ю. [89], Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. [203], параллелизма между выраженностью воспаления миндалин и поражением шейных или подчелюстных лимфатических узлов нет. Лимфаденопатия характерна для всех больных типичной формой ИМ, однако ряд авторов, как например Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. [203], Balfour Н Н.[160], считают, что клинически манифестными формами первичной ВЭБ инфекции является чаще не верифицированное острое респираторное заболевание без заметного увеличения лимфатических узлов (более 40% случаев) и сравнительно реже инфекционный мононуклеоз с явным их увеличением (около 18% всех заболеваний). Эти данные указывают на трудности диагностики атипичных стертых форм ИМ без выраженной лимфаденопатии. Важно для практики выяснить, как выражены остальные синдромы: температурная реакция, течение (острое или постепенное), гепатоспленомегалия, повышение АлАТ или АсАТ у больных ИМ с невыраженной лимфаденопатией. Все это обуславливает актуальность исследований, направленных на совершенствование клиничко-лабораторной диагностики ИМ у пациентов с атипичными стертыми проявлениями заболевания, вызванного моно или смешанной инфекцией, относящихся к

разным возрастным группам.

Цель и задачи исследования

Цель – клинико-лабораторная характеристика ИМ в зависимости от наличия у больных клинически выраженной или невыраженной лимфаденопатии, а также особенности течения болезни в разных возрастных группах, вызванной вирусами ВЭБ, ЦМВ и их сочетанием.

Для осуществления поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинические проявления ИМ у пациентов с невыраженной лимфаденопатией.
2. Провести сравнительное исследование характера клинических проявлений и особенностей течения ИМ в зависимости от возраста больных.
3. Изучить особенности гепатолиенального синдрома при ИМ в зависимости от возраста больных и наличия клинически выраженной или невыраженной лимфаденопатии.
4. Сравнить гематологические показатели периферической крови при ИМ в зависимости от проявлений лимфаденопатии в разных возрастных группах.
5. Получить сравнительную характеристику клинико-лабораторных проявлений ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ и микст инфекцией.

Научная новизна.

Впервые представлена клинико-лабораторная характеристика стертой формы ИМ с невыраженной клинически лимфаденопатией у детей и взрослых (особенности температурной реакции, воспалительных поражений носоглотки и ротоглотки, гепатолиенального синдрома, изменений периферической крови, включая появление АМ).

Получена сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений и особенностей течения ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ и микст инфекцией (ВЭБ + ЦМВ).

Практическая ценность. Знание особенностей клинико-лабораторных проявлений ИМ разной этиологии, в разных возрастных группах, в том числе у пациентов с невыраженной лимфаденопатией, поможет врачам первичного звена здравоохранения; участковым терапевтам, семейным врачам, а также ЛОР-специалистам, гастроэнтерологам,

своевременно заподозрить заболевание ИМ и направить больного в инфекционное отделение или организовать консультации инфекциониста для окончательной диагностики заболевания.

Основные положения выносимые на защиту.

1. Для ИМ с невыраженной лимфаденопатией характерны постепенное начало болезни, менее выраженная (субфебрильная и даже нормальная), но более продолжительная температурная реакция с легкими проявлениями общей интоксикации, а также относительно редкая выявляемость АМ в периферической крови.
2. При ИМ с невыраженной лимфаденопатией шейных лимфатических узлов симптом затрудненного дыхания из-за заложенности в носоглотке встречался реже, чем у больных с выраженной лимфаденопатией. По частоте повышения активности АлАТ в крови группа больных с выраженной лимфаденопатией не отличалась от группы больных с типичной выраженной лимфаденопатией. В то же время, у больных с выраженной лимфаденопатией частота гепатоспленомегалии была выше, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией.
3. При ЦМВ инфекции постепенное начало болезни, легкие формы ИМ, с невыраженной лимфаденопатией и редким выявлением АМ встречаются чаще, а повышением активности аминотрансфераз, сопровождающееся гепатоспленомегалией и выявлением АМ в количестве более 10% в периферической крови наблюдается реже, чем при микст и при ВЭБ-моноинфекции. При микст инфекции формы с тяжелым течением и гнойные наложения на миндалинах встречаются чаще, чем при моно инфекции ВЭБ или ЦМВ.

Внедрение в практику. В инфекционной больнице «Норк» г.Еревана внедрен в практику метод молекулярно-генетического исследования – полимеразная цепная реакция - ПЦР, как основной метод для верификации этиологии ИМ, включая случаи с невыраженной лимфаденопатией, сомнительными результатами ИФА и с отсутствием в крови АМ. Описания характера клинико-лабораторных проявлений стертого варианта ИМ с невыраженной лимфаденопатией, данные об их возрастных особенностях и связи с

этиологией (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекция) внесены в лекционный материал для студентов и клинических ординаторов лечебного факультета ЕрГМУ им. М.Гераци.

Апробация работы. Проведена на совместном заседании кафедры и врачей отделений инфекционной больницы 09/09 (2014 г), на заседании проблемной экспертной комиссии по внутренним болезням -дата (2016г), на заседании Научно-Координационного Совета ЕрГМУ (дата 2016 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 5 статьи и 4 тезиса.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, пяти глав собственных результатов, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 238 источников, из них 85 англоязычных. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 22 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и эпидемиология инфекционного мононуклеоза.

Впервые предположение о вирусной природе ИМ высказал Wising (1939 г). Вирус назван в честь канадских ученых Мишеля Эпштейна и Эвелины Барр, которые выделили в 1964 г. вирус у больных с лимфомой Беркитта из Уганды. В честь открывших его ученых, как указывают Филатов Н. Ф. [138] и Cohen J. I. [168], для обозначения вируса принята аббревиатура ВЭБ. В настоящее время известно, что ИМ инфекционное заболевание, вызываемое чаще всего герпетическими вирусами 4, 5, 6-го типов, характеризующееся лихорадочным состоянием, ангиной, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки. Это, в частности, показано Бисяриной В.П. и соавторами [7], Симованьяном Э. Н. и соавторами [118,] и Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. [203]. Согласно МКБ - 10 выделяют: ИМ, вызванный гамма-герпетическим вирусом 4 типа (ВЭБ) - B27.01; вирусом 5 типа (ЦМВ) - B27.1; другой ИМ (B27.8); ИМ неуточненный (B27.9). При этом, как считает Боковой А.Г. [11], Викулов Г.Х. [16], ИМ характеризуется полиэтиологичностью и вызывается различными видами герпесвирусных инфекции (ГВИ) и их сочетанием. По мнению Боковой А. Г. [9] и Anagnostopoulos I., Hummel M., Kreschel C [156], классический ИМ обусловлен ВЭБ инфекцией. Однако Бабаченко И.В. и соавторы [4], Иванова В.В. и соавторы [55], указывают на то, что с клинико-гематологическим синдромом ИМ может протекать не только инфекция, вызванная вирусом герпеса человека ВГЧ 4-го типа, но и герпетическими вирусами 1-го, 5-го и 6-го типов, а также вирусами гриппа, кори, аденовирусом; этот синдром может встречаться при некоторых заболеваниях, вызванных бактериями и простейшими (*Toxoplasma gondii*). Боковой А. Г., и соавторы(9) считают, что диагноз между «мононуклеозом» - заболеванием и мононуклеозоподобным синдромом труден, но при сопоставлении комплекса клинических, гематологических, серологических данных осуществим. По мнению Триско А.А. и соавторов[126] и Черноусова А.Д. и соавторов [146], ИМ заслуживает особого внимания среди всех ГВИ, учитывая широкое распространение этой инфекции в детском возрасте и возможность длительной персистенции вируса после клинического выздоровления, что может

приводить, как считает ряд авторов: Андреева А.А. [2]; Fujeida M и соавторы [178]; Gibbons D. L., Rowe M., Core A. P. [182], к формированию иммуно-дефицитного состояния. Медико-социальная значимость этой патологии подтверждается введением обязательного статистического учета заболеваемости с 1990 г в Российской Федерации, а с 2002 г. в Республике Армения. В последние годы отмечается рост заболеваемости ИМ, что обусловлено не только истинным увеличением количества случаев заболевания, но и внедрением современных методов диагностики ГВИ. Как указывают Тюняева Н.О., Сафронова Л.В., до 90% взрослого и детского населения планеты инфицировано герпес-вирусами (ГВ), причем у 50% из них отмечают манифестное, рецидивирующее течение вызываемых ими заболеваний [127]. По мнению тех же авторов, частота инфицирования и заболеваемость ГВИ уступают только гриппу и другим острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Они же указывает, что в России и странах СНГ более 22 млн. человек страдают от ГВИ. ИМ является наиболее характерным типичным клиническим проявлением ГВИ. В мире, по расчетам ВОЗ, ежегодно заболевают ИМ от 16 до 800 лиц на 100 тыс. населения [127].

Считается, что в развивающихся странах и в семьях с низким и средним социально-экономическим уровнем инфицирование вирусом у более, чем 50% детей, происходит в первые 3 года жизни. В развитых странах и в материально обеспеченных семьях, как считают Поляков В.Е. и соавторы [98], а также Уразова О.Н. и Новицкий В.В. [131], первая встреча с вирусом может произойти в подростковом возрасте. Однако в такой экономически развитой стране, как Япония, сероконверсия к ВЭБ происходит, по данным Н. Kanegane, С. Kanegane, А. Yachie, у 70% детей уже к 3 годам жизни [193]. Поэтому однозначно утверждать, что срок инфицирования зависит от уровня жизни, по-видимому, нельзя.

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. По мнению Уразовой О. И. и соавторов [133], а также Учайкина В.Ф. [135], Nadar Т. и соавторов [185], максимальная заболеваемость ИМ приходится на 4-8-летний возраст. Согласно данным Безродновой С.М. и соавторов [5], а также Мордовца В.И., Дроздова

В.Н. [86], у детей дошкольного возраста ИМ протекает с выраженным лимфопролиферативным синдромом, в школьном возрасте с более тяжелым и длительным поражением ротоглотки. Как указывает Булдык Е.А., Дмитраченко Т.И. [14], Несвит Е.Ю. [89], особенностью клинической картины инфекционного мононуклеоза у детей 3-7 лет является большая частота встречаемости гепато-лиенального синдрома, у детей 7-14 лет чаще наблюдаются экзантема и повышение активности печеночных трансаминаз. У детей до 3 лет (первых двух лет жизни), согласно данным Carbonero С., Torronteras S.R., Cintado B.C. [165], доля латентных форм ИМ достигает 90% и первичная ВЭБ-инфекция характеризуется чаще бессимптомной сероконверсией. У людей старше 30 лет, по мнению Краснова В.В. [70], ИМ встречается не более чем в 1% случаев, при этом уровень специфических антител к ВЭБ выявляется на определенном постоянном уровне благодаря персистенции вируса в организме. Из работ Галактоновой и соавторов [22], Уразовой О.И. и соавторов [134], а также Carbonero С., Torronteras S.R., Cintado B.C [169], известно, что у 50% детей и 80-100% взрослых выявляют антитела к ВЭБ - основному этиологическому фактору ИМ. Однако, по мнению других авторов: Учайкина В.Ф [135], Kanegane Н. [193], половина популяции инфицируется до 5-летнего возраста, вторая волна приходится на второе десятилетие жизни. В большинстве случаев первичная инфекция характеризуется асимптомной сероконверсией или проявляется легкими катаральными симптомами. По мнению многих авторов: Лебедев и соавторы [76]; Симованьян и соавторы [117, 118]; Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G [170]; Kragstbjerg P. [201]; Okano M., Gross G. [210], у 10-20% первичная инфекция протекает в виде клинически манифестного инфекционного мононуклеоза, после которого в дальнейшем в 15-25% случаев отмечается хроническое или рецидивирующее течение инфекции.

Распространенность ЦМВ, другого часто выявляемого этиологического фактора ИМ, по мнению Гусева Л.Н. и соавторов [38], Jordan M. С. И соавторов [192], также чрезвычайно широка. По данным Яцыка Г.В. и соавторов [153], Cheng J, и соавторов [166], а также Taylor GH. [224] в разных странах, в зависимости от условий жизни населения, уровень серопозитивных лиц к ЦМВ колеблется в пределах 75-95%. Среди больных ИМ ЦМВ мононуклеоз в качестве моноинфекции по данным Савиной О.Г.

выявляется в 18,5% случаев [113]. По данным Егоровой Н.И. и соавторов [45] ЦМВ выявляется в 27,5% случаев ИМ, причем с такой же частотой (27,5%), в материале тех же авторов, обнаруживался ИМ, ассоциированный с ВЭБ и по 22,5% случаев обнаруживались вирус герпеса человека 6 типа и микст инфекция. По данным Роговой Л.А. и соавторов [105], по совокупности клинико-лабораторных показателей, у 52,9% детей с ИМ был диагностирован смешанный герпесвирусный мононуклеоз, а у 47,1% пациентов ИМ протекал как моноинфекция. При этом, ВЭБ-ИМ диагностирован у 35,7% больных, HHV-6 - ИМ – у 8,6%, ЦМВ-ИМ – у 2,8% [105]. На частое обнаружение микст инфекции (38%) указывается в работах Белана Ю.Б., Михайлова Т.А. [6]. С учетом данного факта при постановке диагноза ИМ, по мнению Роговой Л.А. и соавторов [105], необходимо провести лабораторные исследования с определением специфических маркеров ЭБВ, ЦМВ и желательного других герпетических вирусов, в частности ВГЧ-6. Вместе с тем, по данным других авторов смешанная инфекция встречается также редко, как ЦМВ-ИМ. Так, например Михайлова Т.А. [84], обнаружила среди 118 больных с ИМ ВЭБ инфекцию у 104 (88,1%), ЦМВ - у 7 (5,9%), смешанную инфекцию - у 7(5,9%) пациентов.

Таким образом, несмотря на однозначное признание превалирования в удельном весе этиологии ИМ ВЭБ, среди медиков нет окончательного мнения в отношении конкретной доли участия ЦМВ моно и смешанной инфекций в развитии заболевания.

Основными путями передачи ГВ, по мнению Данилюка Н.К. [39], Малашенковой и соавторов [81], являются воздушно-капельный, контактно-бытовой («болезнь поцелуев»), половой, вертикальный, парентеральный, предполагается также трансмиссивный путь передачи через москитов рода *Anopheles* и *Monsohia* Основным фактором передачи при ИМ является контаминированная слюна, реже кровь, сперма, секрет цервикального канала, грудное молоко, донорские органы и ткани. Известно из работ Постовита и соавторов [102], а также Cohen J. I. [168], что у 70-90% реконвалесцентов ИМ герпес вирусы персистируют в ротоглотке и выделяются в течение последующих 1-18 месяцев. По данным тех же авторов, у 10-20% клинически здоровых людей вирусы также можно выделить из смывов с ротоглотки. Герпес вирусы неустойчивы в окружающей среде. Заразительность ИМ невелика и заболевания обычно регистрируется как спорадические случаи, эпидемические же вспышки являются редкостью. В настоящее время отсутствуют

документы, регламентирующие необходимость проведение изоляционных мероприятий по отношению к больным ИМ, что обусловлено решающей ролью состояния иммунной системы макроорганизма в предупреждении или же клинической манифестации инфекционного процесса при данном заболевании.

1.3 Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза.

Главным лабораторным проявлением ИМ являются изменения со стороны периферической крови, характеризующиеся, по мнению Гаспарян М.О. и Шиленковой [24], обычно умеренным лейкоцитозом, значительным мононуклеозом, появлением АМ, обычно на фоне интактности тромбоцитов и эритроцитов. Тромбоцитопения и анемия по данным В.И. Бондаренко А.Л. и соавторов [12], могут наблюдаться при тяжелом и затяжном течении болезни. Однако, в ряде случаев, согласно данным Нисевича Н.И. [90], заболевание может протекать и с нормальным и даже пониженным количеством лейкоцитов. При этом, иногда в начале болезни отмечается небольшой сдвиг формулы крови влево, главным образом за счет появления юных форм и увеличения количества палочкоядерных клеток. Увеличение одноядерных элементов крови тот же автор отмечал только в 56% случаев [90]. Наиболее известный диагностический признак ИМ — атипичные мононуклеары (АМ) При микроскопии они выглядят как лимфоциты с широкой базофильной цитоплазмой. В работах Уразовой и соавторов [131-134], Wakiguchi Н. [234] показано, что популяция АМ имеет неоднородную лимфо- и моноцитарную природу, хотя по мнению Браунвальда Е. и соавторов [13], а также Крамаря Л.В. и соавторов [69], АМ представляют собой видоизмененные Т-лимфоциты. Уразова О.И. и соавторы [130-132] считают, что существуют, по крайней мере, два типа АМ: моноцитоподобные и лимфоцитоподобные. Диагностическим критерием ИМ принято считать содержание АМ на уровне 10% и более, на это, в частности указывают в своих работах Крамарь Л.В. и соавторы [67], Постовит В.А. и соавторы [102], Decker L.L., Klamap L.D., Thorley-Lawson D.A [173]. В.А.Смирнова находила АМ у 86,3% больных, а их количество в лейкоцитарной формуле составляло 30,4% [123]. Л.Н.Гусева обнаружила атипичные мононуклеары у 86,5% больных [37], Г.М.Иванова – у 90% [55]. Вместе с тем,

АМ в небольшом количестве могут встречаться в крови больных с различными инфекциями: при гепатите, кори, краснухе, паротитной инфекции, токсоплазмозе, ветряной оспе, ОРВИ. Так например, исследования А.Б.Боковой с соавт. [9] показали, что АМ могут обнаруживаться, хотя и значительно реже (14% случаев против 71% при ИМ), у больных с ОРЗ с моноклеозоподобным синдромом. С другой стороны, АМ часто появляются в крови не с первого дня болезни, а на 3—7-й день. Отсутствие АМ, по мнению Рослого И.М. и Абрамова С.В. [109], при характерных клинических проявлениях заболевания, не противоречит предполагаемому диагнозу, поскольку их появление в периферической крови может задерживаться до конца 2-3-й недели болезни. Некоторые авторы, как например Нисевич Н.И. [90], Wakiguchi Н. [234], считают, что ИМ может протекать иногда и с нормальной гемограммой.

В связи с вышесказанным, для установления окончательного диагноза ИМ необходимым условием следует считать определение маркеров герпес вирусов человека. Одним из таких маркеров, по мнению Белана Ю.Б. и Михайловой Т.А. [6], Кудина А.П. [72], Малашенковой и соавторов [83], являются антитела класса IgM к антигенам ВЭБ и/или ЦМВ. Для улучшения качества серологической диагностики ИМ Белан Ю.Б., Михайлова Т.А. [6], Bell А.Т., Fortune В. [163] предлагают определение IgM к VCA (viral capsid antigen — вирусному капсидному антигену) и IgG к EBЕА (Epstein—Barr early antigen — раннему антигену) с помощью ИФА. О перенесенной инфекции говорит обнаружение иммуноглобулинов G к ядерному антигену (IgG к EVNA — virus nuclear antigen), которые появляются через 3—6 нед. от начала заболевания. Антитела IgG сохраняются пожизненно и являются серологическими маркерами перенесенной инфекции или вирусоносительства. Антитела класса IgM появляются одновременно с клиникой острой ВЭБ инфекции, сохраняются в течение 2—3 месяцев, повторно синтезируются при реактивации ВЭБ вместе с IgG к EBЕА. Длительная персистенция высоких титров IgG к EBЕА по данным Боковой А.Г. и соавторов [9], Гульмана Л.А. и соавторов [36], Кудина А.П. [72], Симованьяна и соавторов [118] характерна для хронического ИМ.

Последние годы благодаря развитию молекулярной генетики в клинику внедрены методы непосредственного определения ДНК вирусов в биологических жидкостях с

помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Разработанный в 1983 году сотрудником фирмы «Cetus», США, Кэри Мюллисом, метод, по мнению многих ученых, в частности Дубинина И.Г. [43], Львова Н.Д. [77], Bell A.T., Fortune B. [163], является одним из крупнейших открытий в современной молекулярной биологии. ПЦР представляет собой метод значительного увеличения малых количеств определённых участков нуклеиновой кислоты (ДНК) с помощью специального фермента - ДНК-полимеразы. В основе реакции лежит естественный механизм, который происходит в природе при внутриклеточном удвоении (репликации) молекул ДНК. В результате за несколько часов из одного фрагмента молекулы ДНК получается несколько миллионов его копий (амплификация), что позволяет провести его идентификацию. Этот метод получил широкое практическое применение в современной медицине. Благодаря данному методу Львову Н.Д. и соавторам [77] и Kraghsbjerg P. и соавторам [201] удалось установить вирусологию, а также наличие ВЭБ в слюне и других биологических жидкостях больных ИМ. С учетом возможности существования латентной инфекции или вирусоносительства у многих врачей возникает закономерный вопрос: как относиться к обнаружению вирусной ДНК в ПЦР? Не является ли положительный результат этого теста отражением присутствия именно неактивной латентной вирусной инфекции? Благодаря работам Бабаченко И.А. [4], Кудина А.П. [72], Куртасовой Л.М. [73], Львова Н.Д. и соавторов [77], Behrman R. E. и соавторов [162], Decker L.L. и соавторов [173], Grotto I. и соавторов [180], было доказано, что свободная ДНК ВЭБ в периферической крови определяется только при продуктивной инфекции и не определяется у здоровых, в том числе серопозитивных, людей, в то же время, как показали работы Белана Ю.Б. [6], Харламовой Ф.С. [140], Kimura H. [199], выделение антигена вируса в слюне и в моче регистрируется и у здоровых людей.

1.2. Клиника, течение, осложнения, атипичные формы инфекционного мононуклеоза, особенности проявлений в зависимости от возраста больного и этиологии.

Типичная форма ИМ.

По мнению Крамаря Л.В. и соавторов [69], Несвита Е.Ю. [89], Нисевича Н.И. [90],

[91], Behrman R. E и соавторов [162], Cruchley A. T и соавторов [170], Kanegane H. и соавторов [193], клиническая картина ИМ в типичном случае 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 лимфоцитоза и атипичных мононуклеаров в количестве 10% и более.

Инкубационный период составляет от 4 до 7 недель, причем выявить точные сроки инфицирования в большинстве случаев, как считают Кудин А.П. [72], Behrman R. E и соавторы [162], Kanegane H. и соавторы [193], не представляется возможным из-за высокой распространенности ГВИ и возможности заражения не только от больных типичными манифестными, но также латентными и атипичными формами болезни.

Температурная кривая. Заболевание, как правило, начинается остро с появления симптомов интоксикации и подъема температуры тела до высоких цифр. Лишь у 8,8% больных, как показали Кучеренко Н.П. и соавторы, начало болезни бывает постепенным, [75]. Однако, несмотря на острое начало, весь клинический симптомокомплекс, по данным многих авторов, в частности Малашенковой И.К [81], Behrman R. E. и соавторов [162], формируется в течение 5-7 дней. У большинства больных (83,97%) повышение температуры является первым симптомом болезни. На это указывается в работах того же Behrman R. E. [162], а также Несвита Е.Ю. [89], Feigin R.D., Cherry J.D. [177] и Grotto I. и соавторов [180]. В большинстве случаев температура повышается до 38-40°C. Лихорадка, как видно из работ Нисевича Н.И. и соавторов [90, 92], Behrman R. E. и соавторов [162], обычно сохраняется от 5 до 14 дней. Некоторые авторы, как например Кудин А.П. [72], указывают на более широкий диапазон сроков лихорадки: от 1-2 дней до 2-3 недель (как правило, в этом случае имеет место субфебрилитет). По данным Кучеренко Н.П. и соавторов [75] повышение температуры тела до 37,5–38°C отмечается у 35,3 % больных ИМ детей, 38,1–39°C — у 41,2 %, 39–40°C — у 17,7 %, нормальная температура тела наблюдается у 5,9 % детей. На возможное отсутствие температурной реакции указывают и другие авторы, в частности Кудин А.П. [72], Несвит Е.Ю. [89]. Причем, отсутствие

температурной реакции некоторые исследователи, как например Михайлова Т.А., наблюдали значительно чаще, а именно у 18,2% больных [84].

Какой-либо типичной температурной кривой для ИМ не существует. Иногда температура снижается критически, но чаще наблюдается ее литическое снижение. Снижение температуры обычно совпадает с улучшением общего состояния и исчезновением других симптомов болезни. Иногда у пациентов наблюдается и двухволновой тип температурной кривой, отмечается также и трехволновой характер температурной кривой, когда через 3-5-7 дней, после падения температуры до субфебрильных значений, вновь отмечается ее подъем. На волнообразный характер температурной кривой при ИМ указано в работах Несвита Е.Ю. [89], Симованьян Э.Н. [118], Behrman R. E [162], Kanegane H [193].

Инттоксикационный синдром. Из проявлений интоксикационного синдрома отмечаются недомогание, слабость, вплоть до адинамии, головная боль, снижение аппетита. Больные, по мнению Нисевича Н.И. и соавторов [90,92], Симованьяна Э.Н. и соавторов [117], Behrman R. E. [162], Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G. [170]. часто отмечают нарушение сна, сверхчувствительность к колебаниям погоды, повышенную утомляемость

Поражение носоглотки. Одним из ранних проявлений лимфопролиферативного синдрома является гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки, которая проявляется с первых дней болезни затруднением носового дыхания, аденоидитом, храпом во сне. По мнению одних авторов: Михайловой А.Т. [84], Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G. [170], в большинстве случаев заложенность носа бывает незначительной и наблюдается редко, несмотря на частое и выраженное храпящее дыхание, По мнению других авторов, как например Кучеренко Н.П., Медведевой В.В., Тычинской Т.Л. [75] катаральные явления, в виде заложенности носа и затрудненного носового дыхания, у детей наблюдаются у подавляющего большинства больных: у 88,2% и 73,5% соответственно, в то время как аденоидит и «храпящее» дыхание открытым ртом наблюдается у 47,1% больных. При этом, выделения из носа наблюдаются у 52,9% больных [75].

Поражение ротоглотки в виде острого тонзиллита является постоянным симптомом ИМ и является частным проявлением лимфопролиферативного синдрома. У большинства

пациентов отмечаются кашель и боли в горле при глотании. При объективном обследовании выявляются катаральные изменения слизистой ротоглотки с синдромом тонзилита. Нисевич Н.И. и соавторы [90], Behrman R. E и соавторы [162], Feigin R.D., Cherry J.D. [177], Kanegane H. и соавторы [193] считают, что увеличение миндалин и гиперемия слизистых, дужек, мягкого неба отмечается в 100% случаев. При этом характерны яркая гиперемия слизистой мягкого неба у 81,25%, гиперплазия фолликулов задней стенки глотки – у 16,4% больных. Боли в горле, усиливающиеся при глотании, как отмечает Несвит Е.Ю., наблюдаются у 32,42% больных [89]. Поражение небных миндалин проявляется с первых дней болезни или спустя 3—5 дней. В работах Кудина А.П. [72], Нисевича Н.А. и соавторов [90, 92] показано, что тонзиллит может быть катаральным, лакунарным, реже фолликулярным и очень редко язвенно-некротическим. При этом, как отмечают Нисевича Н.А. и соавторы [90, 92], Симованьян Э.Н и соавторы [118], а также Kanegane H. и соавторы [193], он характеризуется длительным (до 7-14 дней) сохранением налетов, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, по сравнению с банальной ангиной. Симованьян Э. Н. и соавторы указывают, что у 93% больных налеты располагаются в пределах миндалин, а у 7% детей распространяются на заднюю стенку глотки [118].

При появлении наложений обычно отмечается более высокая температура, ухудшается общее состояние, возникают боли в горле. Наложения на миндалинах встречаются более, чем у половины детей, бывают необильные, по типу лакунарной ангины или ложно-пленчатые серого, серо-белого или беловато-желтого цвета, легко снимаются, полностью растираются между предметными стеклами. После снятия наложений ткань миндалин не кровоточит. Кучеренко Н.П. и соавторы [75], Endo L.H. [176] отмечают, что примерно у 20% больных тонзиллит бывает катаральный.

Наличие гнойных, фибринозных, язвенно-некротических наложений на миндалинах, по мнению Симованьян и соавторов [118], Fota-Markowska H. [179], обусловлено вирусно-бактериальной микст-инфекцией. Гиперплазия миндалин достигает II-III степени у всех больных ИМ, ассоциированном с ВЭБ. При этом, как считают Кучеренко Н.П. и соавторы [75], Нисевич и соавторы [92], а также Симованьян и соавторы [117], Feigin R.D., Cherry J.D. [177], обструкция верхних дыхательных путей наблюдается

редко и только при тяжелых формах заболевания. Указанные авторы [75, 92, 117, 177] отмечают также, что у 2/3 обследованных детей наряду с высевом того или иного микроба наблюдается нарастание к ним титров антител, что свидетельствует о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологии острого тонзиллита при ИМ. По мнению тех же авторов, изменения в ротоглотке происходят на фоне снижения местной иммунологической реактивности, 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 небных миндалин [75, 92, 117, 177]. В то же время, некоторые исследователи, например Крамарь и соавторы, считают, что выраженные гнойно-воспалительные изменения в ротоглотке, свойственные для ИМ, носят асептический характер и не требуют назначения антибактериальной терапии [68, 69].

У больных с ангиной при проведении бактериологического исследования мазков из зева, как показали работы Симованьян и соавторов [118], выделяются *S. Viridans* (30%), *Candida albicans* (28,3%), *Staph. Epidermidis* (25%), *S. Pyogenes* (20%), *Kl. Pneumoniae* (8,4%), ассоциация бактерий (41,7%). По данным других авторов, в частности Кучеренко Н.П., Медведевой В.В., Тычинской Т.Л., из патогенной флоры выделяется чаще золотистый стафилококк - у 47,1%, грибы рода *Candida* — у 2,9%, у остальных больных результаты были отрицательными [75]. Согласно данным Казакова и соавторов [59, 60], состояние микробиоценоза ротоглотки у больных ИМ ВЭБ в сравнении с ангиной характеризовалось большей частотой обнаружения *S. aureus* (36,2% против 15,5%, $p < 0,05$), грамотрицательных энтеробактерий (42,5% и 25,9%, $p < 0,05$) и грибов рода *Candida* (29,8% и 17,2%). Те же авторы показали, что у больных ангиной, по сравнению с больными ИМ, достоверно чаще обнаруживались монокультуры микробов (22,4% против 8,4%, $p < 0,05$) и β -гемолитический стрептококк (10,4% против 4,8%) [60].

Лимфаденопатия. Лимфаденопатия при ИМ проявляется преимущественным увеличением подчелюстных, передних и задних шейных лимфоузлов. Указанные лимфоузлы, располагаются как бы цепочкой сзади m. sternocleidomastoideus. Согласно наблюдениям Михайловой Т.А. [84], Несвита Е.Ю. [89], Behrman R. E. и соавторов [162], а

также Kanegane Н. и соавторов [193], лимфатические узлы становятся видными на глаз, располагаются в виде «цепочки», «пакета», видны при повороте головы и придают шее «фестончатые» очертания. При ощупывании, как указывают те же авторы, они, обычно, сочные, плотноватые, эластичные, не спаяны между собой и окружающей клетчаткой, кожа над ними не изменена [84, 89, 162, 193]. Иногда (у 25% больных), как отмечают Li Z.Y., Lou J.G., Chen J., наблюдается пастозность мягких тканей над увеличенными ЛУ [203].

Нередко увеличение лимфатических узлов бывает первым симптомом болезни. Размер лимфатических узлов, варьирует от мелкой горошины до грецкого ореха или куриного яйца. Максимального размера лимфатические узлы обычно достигают к концу первой недели, после чего они остаются увеличенными в течение нескольких дней и затем начинают постепенно уменьшаться. Согласно наблюдениям Несвита Е.Ю. [89], Нисевича Н.И. [90], а также Li Z.Y., Lou J.G., Chen J [203], нагноения лимфатических узлов при инфекционном мононуклеозе не бывает. В работах тех же авторов [89, 90, 203] показано, что увеличение размеров заднешейных и даже тонзиллярных лимфатических узлов на шее не идет параллельно степени поражения зева. Нередко можно наблюдать значительное увеличение заднешейных и регионарных — тонзиллярных лимфатических узлов при незначительной ангине, в других случаях и при массивных наложениях на миндалины бывает весьма умеренное увеличение шейных лимфатических узлов. Выраженная гиперплазия лимфоузлов сохраняется около 7—14 дней, однако незначительная полиаденопатия может сохраняться на протяжении 2—3 месяцев и более. По мнению ряда ученых: Кудина А.П. [72], Симованьян Э. Н. и соавторов [118], Kanegane Н. и соавторов [193], Li Z.Y., Lou J.G., Chen J [203], если размеры лимфоузлов не достигают исходного уровня в течение 6 месяцев, вероятнее всего, эта полиаденопатия останется надолго, нередко свидетельствуя о переходе ВЭБ инфекции в хроническую форму.

Некоторые авторы Михайлова Т.А. [84], Несвит Е.Ю. [89], Behrman R. E., Kliegman R. M. Jenson Н. В [162], Li Z.Y., Lou J.G., Chen J [203], примерно у 10% больных, наблюдали осложнение выраженной шейной лимфаденопатии лимфостазом, что проявлялось одутловатостью лица и пастозностью век.

При ИМ многие авторы, в частности Симованьян Э. Н. и соавторов [118], Behrman

R. E. и соавторов [162], Li Z.Y., Lou J.G., Chen J [203], наблюдали генерализованную лимфаденопатию с вовлечением в патологический процесс подмышечных, паховых и других периферических лимфатических узлов. Кучеренко и соавторы считают, что системный характер лимфаденопатия имеет место у 50 % больных [75]. При тяжелой форме ИМ Кудин А.П. [72], Несвит Е.Ю. [89] отмечали также увеличение бронхиальных и мезентериальных лимфоузлов. При этом, согласно ИМ Кудину А.П. [72], Nicolas J. С [207], поражение мезентериальных лимфатических узлов может стать причиной болей в животе (обычно в параумбиликальной области).

Лимфаденопатия характерна для всех больных типичной формой ИМ, однако ряд авторов, как например Balfour H. H. [160], Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. [203], считают, что клинически манифестными формами первичной ВЭБ инфекции является чаще не верифицированное острое респираторное заболевание без заметного увеличения лимфатических узлов (более 40% случаев) и сравнительно реже инфекционный мононуклеоз с явным их увеличением (около 18% всех заболеваний). Эти данные указывают на трудности диагностики атипичных стертых форм ИМ без клинически выраженной лимфаденопатии. С другой стороны, известны факты острой лимфоидной пролиферации у детей, вызванной бактериями, в частности β -гемолитическим стрептококком, что по мнению Казакова С.П. и соавторов [60], осложняет дифференциальную диагностику банальной ангины и ИМ, ассоциированного с ВЭБ или другими герпес вирусами.

Гепатолиенальный синдром. Увеличение размеров печени и селезенки, согласно данным Нисевич Н.И. [90], Cruchley A. T. и соавторов [170], Naga S. И. соавторов [186], а также Капегане Н. и соавторов [193], при ИМ наблюдается почти постоянно. По данным Буддык Е.А., Дмитраченко Т.И. [14] гепатоспленомегалия была зарегистрирована у 78,5% пациентов и сохранялась на протяжении 2-3 месяцев. Другие, как например Молочный В.П. и соавторы, находят гепатомегалию у 84,5%, а спленомегалию только у 58,6% больных [85]. На увеличение размеров селезенки у 55% больных указывает также Несвит Е.Ю. [89]. Другие авторы, такие как Нисевич Н.И. [90, 92], Симованьян Э.Н. и соавторы [118], указывают на то, что спленомегалия встречается у большинства (70-95%) больных. Симованьян Э.Н. и соавторы считают, что гепатолиенальный синдром может проявляться

как с начала заболевания, так и спустя 3—5 дней или на второй неделе болезни [118]. Нисевич Н.И. и соавторы отмечают, что при ИМ печень и селезенка часто плотные, безболезненные, выступают из-под края реберной дуги на 2—3 см, и только у 1/3 больных край печени пальпируется более чем на 3 см из-под реберной дуги [90]. Сходные результаты отмечают и другие авторы. Так, в одной из работ Кучеренко Н.П. и соавторов, увеличение печени до 2—3 см отмечалось у 73,5 % детей, до 4—5 см — у 26,5 % и достигало максимального развития у 76,5 % детей к 9—11-му дню болезни [75]. Максимального увеличения размеры этих органов достигают через 3—10 дней от начала заболевания. Гепатолиенальный синдром, как считает Несвит Е.Ю., обычно купируется в течение 3—4 нед., но может сохраняться (с постепенным уменьшением) до 3—6 месяцев [89]. Ряд авторов: Кудин А.П. [72]; Carbonero С. И. и соавторы [165]; Stephen R. И. и соавторы [224], считают, что сохранение этого синдрома более 6 месяцев говорит о развитии хронической ВЭБ инфекции.

Согласно данным Кучеренко Н.П. и соавторов при ультразвуковом исследовании (УЗИ) было выявлено увеличение размеров печени, однородность или уплотнение эхоструктуры органа. При этом венозные сосуды у 5,9 % детей были расширены, желчные протоки сохранялись нормотоничными [75]. УЗИ органов брюшной полости, проведенное другими авторами, в частности Несвитом Е.Ю., выявило гепатоспленомегалию у 45% пациентов ИМ, диффузное повышение эхогенности - у 22%, единичные уплотнения по ходу сосудов печени - у 4%, усиление сосудистого рисунка в печени - у 3%, перетяжки в желчном пузыре - у 19%, утолщение стенок желчного пузыря - у 24%, повышение паренхимы поджелудочной железы - у 13%, повышение средней эхогенности селезенки и лимфатических узлов брюшной полости - у 7% больных детей [89].

Поражение печени может сопровождаться цитолитическим синдромом с развитием гиперферментемии. Лабораторные признаки цитолиза, чаще в виде 1,5—2-кратного повышения уровня трансаминаз, отмечали в своих исследованиях Кудин А.П. [72], Кучеренко Н.П. и соавторы [75], Behrman R. E. и соавторы [163], однако, превышение уровня нормы более чем в 10 раз авторы наблюдали редко. Нарушение билирубинового обмена, клинически проявляющееся желтухой, согласно данным ряда авторов: Булдык Е.А., Дмитраченко Т.И. [14]; Кучеренко Н.П. и соавторы [75]; Нисевич Н. И. и соавторы,

[90, 92]; Behrman R. E. и соавторы [162], встречается крайне редко и характеризуется кратковременностью. В то же время, повышение уровня билирубина не выше 33 мкмоль/л, как указывают те же авторы, наблюдается часто, бывает кратковременным (не более 7 дней) [14, 75, 90, 92, 162]. Небольшая желтуха, по наблюдениям Булдык Е.А., Дмитраченко Т.И. [14] и Нисевич Н. И [90], встречается в 4,2-11,9% случаев. По данным Кудин А.П. [72] и Susterman N.H., [221] .выраженная желтуха (форма ИМ, которая в целом протекает довольно тяжело) наблюдается только у 5—7% детей Согласно исследованиям Нисевича и соавторов [90, 91, 92], клинические и биохимические маркеры холестаза (увеличение билирубина за счет прямой фракции, увеличение щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, уровня холестерина, бетта-липопротеидов, желчных кислот в периферической крови) выражены незначительно. Те же авторы указывают, что эти изменения чаще регистрируют у детей старшего возраста с предшествующим поражением желчевыводящих путей паразитарной (лямблиоз кишечника) или инфекционной (вирусные гепатиты) патологией [90, 91, 92]. По данным Кудина А.П. умеренное, в течение 1—2 недель, повышение уровня трансаминаз отмечается почти у 90% больных с ИМ. При этом преобладает более выраженное повышение у больных в сыворотке крови активности АлАТ по сравнению с АсАТ [72]. В связи с этим, автор считает при наличии у больного с ангиной повышенного уровня аминотрансфераз с коэффициентом де Ритиса - меньше 1 косвенным признаком ИМ [72]. По мнению Рослого И.М. и соавторов обратное соотношение (с превышением концентрации АсАТ над АлАТ) можно расценивать, как проявление адаптивной ферментемии у лихорадящих больных и не связано с поражением печени [108, 109].

Кожная сыпь. По мнению Нисевича Н.И. [90], Пархоменко В.Н. и Виноградова А.Ф. [96] экзантема при ИМ отмечается редко, обычно регистрируется в 10-20% случаев и не входит в основной симптомокомплекс заболевания. Согласно данным Кудина А.П., при естественном течении ИМ, она отмечается еще реже, в 5-7% случаев [72]. Однако в последние годы, судя по работам Кучеренко Н.П. и соавторов [75], Gonzalez-Delgado P и соавторов [183] кожная сыпь встречается у больных чаще (примерно у 50 %), причем у половины из них — в острый период болезни на фоне лечения ампициллином. Высыпания на фоне лечения аминопенициллинами у 70% больных наблюдал Кудин

А.П. [72]. Другие исследователи, например Симованьян Э.Н. и соавторы [118], приводят более высокий процент случаев (90-100%) у больных ИМ, получавших амоксициллин или ампициллин. У большинства больных, по мнению Кудина А.П. [72], Behrman R. E. [162], Kanegane H. и соавторов [193], высыпания появляются на 3–5-й день лечения и сохраняются в течение 7–14 дней и проходят не оставляя пигментации.

Согласно наблюдениям Кудина А.П. [72], Нисевича Н.И. и соавторов [90-92], Behrman R. E. и соавторов [162], Cruchley A. T. И [170] и соавторов, сыпь чаще носит кореподобный характер и бывает мелко- и крупнопятнисто-папулезная, принимающая впоследствии геморрагический характер по типу васкулита с элементами размером от точечных до 0,3 – 0,6 см в диаметре, плоских или немного возвышающихся над поверхностью кожи, не исчезающих при надавливании. Реже сыпь имеет скарлатиноподобный или краснушноподобный характер, с локализацией на лице, туловище, конечностях, чаще проксимальных отделов. Зуд обычно отсутствует, или умеренно выраженный. Наблюдения тех же авторов показали, что энантема и петехии могут быть и на слизистой оболочке полости рта больных ИМ [72, 90-92, 162, 170].

Мышечно-суставной синдром. У детей старшего возраста иногда описывают мышечные и суставные боли. Артралгический синдром характеризуется поражением крупных, преимущественно коленных суставов. Согласно работам Нисевича Н.И. и соавторов [90], Симованьян Э.Н. и соавторов [117], в большинстве случаев эти симптомы исчезают или подвергаются значительному обратному развитию к 3-4-й неделе болезни.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Изменения со стороны сердца ограничиваются расстройствами, характерными для любого инфекционного заболевания (тахикардия, небольшое приглушение тонов, иногда систолический шум), которые обычно нормализуются по мере выздоровления ребенка. Каких-либо серьезных изменений на электрокардиограмме также не выявляется. По мнению Кучеренко Н.П. и соавторов [75], Несвита Е.Ю. [89], Нисевича Н.И. и соавторов [90, 92], Cruchley A. T. и соавторов [170], временные, преходящие нарушения сердечно-сосудистой деятельности можно трактовать как «инфекционное сердце». Исследование, проведенное у 136 детей, больных ИМ, большинство из которых (86%) имели среднетяжелую форму заболевания с типичными симптомами, включавшими лимфаденопатию, лихорадку, тонзиллит,

гепатоспленомегалию, позволило Хмилевской С.А. и соавторам [141] выявить такие нарушения со стороны сердца, как приглушение тонов, появление систолического шума над верхушкой. При этом у 79 (58%) детей наблюдалась тахикардия, у 14 (10%) – брадикардия [141]. Те же авторы показали, что частота выявления и выраженность данных изменений находились в прямой зависимости от тяжести состояния, обусловленной общетоксическим синдромом на момент наблюдения [141]. Энзимологические исследования тех же авторов, проведенные в разгар заболевания, позволили предположить вовлечение в патологический процесс миокарда а именно: у 41% больных было выявлено повышение активности аспаратаминовой трансаминазы и у 37% - аланинаминовой трансаминазы [141]. Проведенный анализ позволил биохимически выделить два типа цитолиза: у одних больных коэффициент де Ритиса оказался больше 2, у других - меньше 1, что, безусловно, свидетельствовало о различиях цитолиза. В первом случае (с преобладанием аспаратаминовой трансаминазы) доминировал «сердечный» тип, во втором - отмечался «печеночный». В лихорадочный период, наряду с увеличением активности аспаратаминовой трансаминазы, у 10 (8%) детей отмечалось умеренное повышение активности креатинфосфокиназы, у 5 (4%) детей - лактатдегидрогеназы-1) [141]. Согласно результатам исследования тех же авторов, при анализе сыворотки крови на миоглобин выявлены положительные результаты у 47 (35%) пациентов. После выписки из стационара у основной массы больных, обследованных Хмилевской С.А. и соавторами [141, 142], отсутствовали какие бы то ни было изменения со стороны сердечной деятельности, однако у 5 (3,8%) пациентов на ЭКГ сохранялись различные признаки нарушения автоматизма, проводимости и возбудимости, по поводу которых они были поставлены на учет к кардиологу. Авторы считают, что изменения сердечной деятельности при остром ИМ чаще являются следствием острого токсикоза и проявляются в форме миокардиодистрофии [141, 142], Реже поражение сердца может протекать с формированием кардита (миокардит, экссудативный перикардит), который, на основании сроков появления и напряженности аутоиммунных процессов, трактуется Хмилевской С.А. и соавторами [145], а также Lande M. B. [208], как инфекционно-аллергический миокардит.

Поражение респираторного отдела органов дыхания. По мнению ряда

исследователей, в частности Несвита Е.Ю.[89], Нисевич Н.И. [90, 92], Behrman R. E., и соавторов [162], Carbonero С. И соавторов [165], Cruchley А. Т. [170], Stephen R. И соавторов [218], патологические изменения со стороны респираторного отдела легких возникают в форме пневмоний и только как осложнение, связанное с наслоением иной острой респираторной вирусной инфекции или же, чаще, активацией микробной аутофлоры.

Поражение органов пищеварительной системы. Клинические проявления ИМ сопровождаются также поражениями желудочно-кишечного тракта - холециститом, дисбактериозом, гастритом, гепатитом, так как, по мнению Behrman R. E., ВЭБ обладает способностью поражать слизистые оболочки пищевода, желудка, кишечника, печени [162]. Так, в работах Вольнец Г.В. и соавторов [21] были обследованы 145 детей с различными типами хронического гастрита. Помимо серологических исследований крови на антитела к вирусу Эпштейна-Барр, у всех пациентов определяли ДНК вируса в биоптатах слизистой оболочки желудка методом ПЦР. У 76,6% детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов органов пищеварения была выявлена хроническая ВЭБ инфекция, при этом у 30,1% пациентов по данным исследования биопсийного материала имела место репликация вируса в слизистой оболочке желудка [21]. Выявлено, что у детей, больных ИМ часто имеются нарушения микроэкологии кишечника. Нарушения микробиоценоза кишечника протекают по общим закономерностям. При этом, согласно исследованиям Безродковой С.М. и соавторов [5], Несвита Е.Ю. [89], у больных ИМ снижается количественное содержание индигенной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий), участвующей в обеспечении колонизационной резистентности кишечника, что приводит к повышенному содержанию условно-патогенных микроорганизмов, изменению их биологических свойств.

Поражения нервной системы. Согласно данным ряда исследователей: Нисевича Н.И. и соавторов [90, 91, 92]; Симованьян Э.Н. и соавторов [116, 117]; Behrman R. E. и соавторов [162]; Cruchley А. Т., Williams D. М., Niedobitek G. [170], астеновегетативные расстройства наблюдаются у 90% пациентов и характеризуются повышенной раздражительностью, подавленностью настроения, нарушением сна, сверхчувствительностью к колебаниям погоды, повышенной утомляемостью.

Органическое поражение нервной системы обусловлено ретикулогистиоцитарной инфильтрацией оболочек и вещества мозга, нервных стволов и корешков. Протекает по варианту полирадикулоневрита или мононейропатии. Некоторыми авторами, Baalen A. И соавторами [159], Doja A. и соавторами [174], описаны менингиты, энцефалиты, в том числе принимающе хроническое течение. Имеются сообщения Краснова В.В. о том, что при ИМ в возрасте старше 17 лет в 6 раз увеличивает риск заболевания рассеянным склерозом [70].

Степени тяжести ИМ. В зависимости от тяжести клинических проявлений случаи ИМ делят на легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. При оценке критериев тяжести учитывают выраженность и длительность общей интоксикации, степень увеличения лимфоузлов, степень поражения рото- и носоглотки, степень увеличения печени и селезенки, количество АМ в периферической крови. По данным большинства авторов: Михайловой Т.А.[84], Нисевича Н.И. и соавторов [90, 92], Царьковаой С.А. [145], Carbonero и соавторов [165], Cruchley A. T [170], Grotto I. и соавторов [180], Kanegane H.C., Kanegane, A. [193], Li Z.Y. и соавторов [203], Stephen R. и соавторов [218], легкая форма встречается, примерно, в 40-45%, среднетяжелая — 50-55% и тяжелая не более 3—8% случаев.

Осложнения. К частым осложнениям относятся бактериальные осложнения в виде трахеобронхита, бронхопневмонии, отитов, синуситов. 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 по мнению Нисевича Н.И. и соавторов [90, 92], Слепова О. С. И соавторов [120], Behrman R.E. и соавторов [162], 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. Те же авторы, а также Капо К. И соавторы [194], Su I.J и соавторы [220] Yuge A. и соавторы [238], выделяют среди специфических осложнений ИМ:

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

2) поздние - гемолитическая или апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, синдром мальабсорбции, дерматит, орхит, паротит, панкреатит, гломерулонефрит.

Течение. По длительности заболевания, согласно Кудину А.П., можно выделить острое (до 3 мес.), затяжное (от 3 до 6 мес.) и хроническое (более 6 мес.) течение ИМ [72].

ИМ в большинстве случаев заканчивается через 2—4 недели, иногда в более ранние сроки (1—1,5 недели). Однако в ряде случаев нормализация размеров печени и селезенки, лимфатических узлов может задержаться на 1 1/2 — 2 — 3 месяца. Длительное время могут обнаруживаться и АМ в периферической крови. Возможно волнообразное и рецидивирующее течение ИМ. Случаи, при которых у детей сохраняются длительно (более 6 месяцев) интоксикационный (утомляемость, недомогание, сонливость, боли в мышцах, суставах), лимфопролиферативный (гипертрофия миндалин, аденоидов, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), инфекционный (повторные ринофарингиты, тонзиллиты, аденоидиты, синуситы, ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии) синдромы, гематологические изменения (лимфоцитоз, моноцитоз, лейкопения) на фоне периодического или постоянного повышения температуры тела, а также поражения различных органов (печени, почек, сердечно-сосудистой системы и т.д.) без признаков ревматологических, онкологических и других заболеваний, общепринято расценивать как хронический ИМ. По мнению ряда авторов: Гребенкина Л.И., Кельцев В.А. [33], Иванова В.В. и соавторов [52], Малашенкова И.К. и соавторов [83], Endo L.H. и соавторов [176], Stephen E.S. [117], Yoda K. И соавторов [247], Yuge A. и соавторов [238], диагноз хронического ИМ можно считать установленным у пациента с длительно сохраняющимся полным или неполным синдромом ИМ при выявлении серологических, а также прямых маркеров ГВИ (ДНК или антигены вирусов герпеса) 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, в частности Бабаченко И.А. ИМ [3], Симованьян Э.Н. и соавторов [116], Endo L.H. и соавторов [176], позволили выделить несколько вариантов атипичного 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 (частые заболевания дыхательных путей авторы наблюдали у 79% детей, больных хроническим ИМ).

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

4. Синдром Маршалла (PFAPA - periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) - периодическая лихорадка (1раз 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.

Согласно данным Крамаря Л.В. и соавторов [67, 68], Кудина А.П. [72], Хмилевской С.А. [141], у больных хроническим ИМ, как правило, отсутствует лейкоцитоз, причем у пятой части пациентов регистрируют лейкопению (число лейкоцитов менее 5-10⁹/л). В большинстве случаев (у 74% больных) сохраняется относительный лимфоцитоз, моноцитоз (более 10%). Только у четверти пациентов с хроническим ИМ непостоянно регистрируют АМ, причем в достоверно меньшем количестве, чем при остром течении.

Атипичные формы ИМ.

Атипичная форма ИМ согласно Помогаевой А.П. [99], Симованьян Э.Н. и соавторам [118], Kragstbjerg P. [201], Stephen R. И соавторам [218], включает: стертую, бессимптомную и висцеральную формы. К стертым формам, по мнению Нисевича Н.К. и соавторов [90- 92], относятся случаи ИМ, при которых отсутствуют или очень слабо

выражены ведущие симптомы, свойственные этому заболеванию. В последние годы ряд авторов: Покровский В.И. [97], Помогаева А.П. [99], Учайкин В.Ф. [135], Шейнкман Е.В. [149], Kraghsbjerg P. [201], предлагает использовать более широкую характеристику атипичных форм ИМ, а именно: атипичная форма характеризуется неполным синдромокомплексом и/или поражением нетипичных для ИМ органов, а также отсутствием АМ или незначительным их количеством (до 5%) при наличии других лабораторных маркеров ИМ.

По мнению Нисевич Н. И. и соавторов [90, 92], Учайкин В.Ф. [136], Behrman R. E. и соавторов [162] острые и рецидивирующие формы атипичного ИМ преимущественно характеризуются повышением температуры тела до субфебрильных цифр, невыраженным увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов при наличии признаков поражения верхних дыхательных путей с катаральным аденоидитом, реже - тонзиллитом (без гнойных наложений). Хронические – системной полилимфаденопатией и гепатоспленомегалией на фоне нормальной или субфебрильной температуры и незначительного или умеренного увеличения лимфатических узлов. Согласно данным тех же авторов, 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 [90, 92, 136]. Рядом исследователей: Бабаченко И.А. [3]; Помогаева В.П. и соавторами [99]; Stephen R. И соавторами [218], показано, что АМ при атипичных стертых формах в диагностическом количестве выявляются в 2 раза реже, чем при типичных формах ИМ. При атипичных формах ИМ IgM к ВЭБ регистрируют только у 1/3 обследованных детей, спектр антител класса IgG выявляют в 60-80% случаев. По мнению тех же авторов, атипичная форма ИМ чаще встречается у мальчиков младшего возраста (до 7 лет). Другие исследователи, в частности Симованьян Э.Н. и соавторы [117, 118], считают, что атипичное течение встречается в любом возрасте и его развитие зависит от состояния иммунной системы организма.

**Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза
в зависимости от возраста больного и этиологии.**

К возрастным особенностям течения ИМ следует отнести закономерную динамику соотношения клинически манифестных и латентных субклинических форм. По данным Bottieau E. и соавторов у детей первых двух лет жизни доля латентных форм достигает 90%, у детей в возрасте 3-10 лет она снижается до 30-50% [164]. Согласно исследованиям Хмилевская С.А. [141], в 60-80% случаев, особенно у детей раннего возраста, первичная ВЭБ-инфекция характеризуется бессимптомной сероконверсией или атипичными формами, не диагностируемыми клиницистами. У остальных 20-40% инфицированных лиц развивается клинически манифестный острый мононуклеоз. У 15-25% реконвалесцентов ИМ в дальнейшем отмечается хроническое рецидивирующее или персистирующее течение инфекции [141].

Особенностью ИМ у детей раннего возраста Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д. [27], Постовит В.А. и соавторы [102], Stephen E.S. [218] считают более острое начало заболевания, более быстрое нарастание основных симптомов и более быструю их обратную динамику. По данным Несвита Е.Ю. [89], Нисевича Н.И [90] у детей раннего возраста клинические проявления ИМ характеризуется рядом особенностей: у них чаще регистрируют кратковременную и умеренно выраженную (до 38°C) лихорадку, преобладает катаральная ангина (97,4%). При этом наблюдается частое поражение носоглоточной миндалины (аденоидит), что приводит к нарушению носового дыхания и храпу во сне, чаще встречается отек миндалин с явлениями фарингеального стеноза с обструкцией верхних дыхательных путей [89, 90]. Характерен длительный респираторный синдром, проявляющийся насморком и кашлем, что редко, согласно наблюдениям Гаспаряна М.О., Слученковой Л.Д. [27] отмечается у детей старшего возраста. Высыпания на коже, как отмечает в своих работах Пархоменко В.Н., Виноградова А.Ф., встречаются чаще [98].

Увеличение периферических лимфатических узлов в виде «пакетов», по данным Гаспаряна М.О., Слученковой Л.Д. [27], Нисевича Н. И [90], встречается редко. Нисевич Н. И [90], а также Stephen E.S. [218], указывают на то, что у детей раннего возраста лимфоузлы увеличиваются до 1-2 см, у подростков лимфаденопатия более выражена, и при этом, лимфатические узлы достигают размеров 3-4 см и более. Однако, согласно Пархоменко В.Н., Виноградовой А.Ф., в последние годы у пациентов дошкольного

возраста наблюдается более выраженная реакция со стороны лимфатических узлов шеи, их увеличение до 3,5-4 см, у некоторых детей выявляются «пакеты» лимфатических узлов, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями [96]. Одновременно у детей раннего возраста, как указано в работах Гаспарян М.О., Слученковой Л.Д. [27], значительно чаще, чем у более старших пациентов наблюдались пастозность шейной клетчатки, одутловатость лица, отечность век, свидетельствующие о выраженном лимфостазе.

Спленомегалия у дошкольников по сравнению с детьми школьного возраста, по данным Несвита Е.Ю., также выявляется часто (в 63% случаев) [89]. Однако другие авторы, например Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д., наблюдали спленомегалию у 83% больных детей до 3 лет и у 91% детей - старше 3 лет [27]. При этом у детей раннего возраста (до 3 лет) селезенка достигала максимальных размеров в более ранние сроки (на 1-ой неделе болезни) и быстрее происходило ее обратное развитие [27].

По данным Гаспаряна М.О., Слученковой Л.Д. [27], Несвита Е.Ю. [89], увеличение печени у детей дошкольного возраста наблюдается в 100%. При этом, согласно исследованиям Несвита Е.Ю., увеличение на 7-9 см имеет место в 29,3% случаев [89]. Буддык Е.А., Дмитраченко Т.И. [14], Cruchley A. T. и соавторы [170] считают, что гепатомегалия у пациентов с ИМ бывает наиболее выражена у детей в возрасте 3-6 лет. Другие, в частности Кучеренко Н.П. и соавторы [75], Yuge A. и соавторы [238], также отмечают зависимость гепатолиенального синдрома от возраста больного, однако указывают на то, что у детей до 3 лет печень увеличена в наибольшей степени. Живица Л.В. и соавторы указывают на то, что изменения функциональных проб печени у детей по сравнению с взрослыми наблюдаются в 1½ раза чаще, более выражены и сохраняются более длительно. Однако поражение печени при этом носит доброкачественный характер и не приводит к хронизации процесса [47].

У детей дошкольного возраста чаще регистрировали рецидивирующие отиты, стенозирующие ларинготрахеиты, что связано, как считает Казакова С.П. с анатомо-физиологическими возрастными особенностями дыхательной системы [59]. Казакова С.П. указывает также, что в этой возрастной группе в 3 раза чаще отмечаются поражения нижних дыхательных путей - бронхиты и пневмонии. Согласно работам Нисевича Н.И. и

соавторов [90, 92], Stephen E.S [218], рецидивирующие ангины у младших детей встречались в 2 раза чаще, чем у школьников, у которых поражение миндалин чаще проявлялось клиникой хронического тонзиллита. Обратное развитие симптомов у пациентов младшей возрастной группы происходит быстрее, чем у детей старшего возраста и ряд авторов: Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д. [27], Хмилевская С.А [141], Carboneго С. и др. [165], считает особенностью течения ИМ у детей раннего возраста отсутствие тяжелых форм с осложнениями. В то же время другие, Живица Л.В. и соавторы, на основании собственных наблюдений считают, что тяжелые формы ИМ встречаются у детей в 4 раза чаще, чем у взрослых [47].

Обобщающие исследования, посвященные изучению характера клинико-лабораторных проявлений ИМ у взрослых пациентов единичны, видимо из-за редкости указанной нозологии среди взрослого населения. В частности, в одной из них, в работе Постовит В.А. и соавторов, к числу клинических особенностей ИМ у взрослых больных относят меньшую, чем у детей, частоту ангины, полиаденита, гепато- и спленомегалии, а также более продолжительную температурную реакцию [102]. Одни исследователи, как например Живица Л.В. и соавторы, считают, что для взрослых характерны длительные изменения гемограммы, в том числе, сохранение мононуклеарной реакции [47]. Другие - Ильинский Ю.А. и соавторы, отмечают менее выраженные изменения со стороны крови у взрослых, по сравнению с детьми [56]. Таким образом, работ, посвященных возрастным особенностям ИМ мало и их результаты нередко противоречивы.

В литературе имеются единичные сведения о различных вариантах течения ИМ в зависимости от природы возбудителя. Это, в частности, работы Букиной А.А. [15], Новосада Н.Е. и соавторов [95], Харламовой Ф. С. [140], Черноусова А.Д [146].

При анализе клинических особенностей ИМ, этиологически связанного с ЦМВ и ВЭБ, Михайловой Т.А. [84] было показано, что у пациентов с ЦМВ инфекцией 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. Спленомегалия выражена в меньшей степени, реже регистрируют повышение АЛаТ [84]. Сходные данные получены и другими исследователями: Егоровой Н.Ю. и соавторами [44, 45], Кудином А.П. [72],

Михайловой Т.А. [84], Роговой Л.А. и соавторами [105], Lui W.Y., Chang W.K. [204], Rannuti C.S. [212], Yuge A. и соавторами [238], которые указывают на то, что при заболевании, ассоциированном с ЦМВ, печень и селезенка увеличиваются в меньшей степени по сравнению с ВЭБ ассоциированным ИМ и повышение активности аминотрансфераз отмечается реже у больных с ИМ, ассоциированным с ЦМВ, по сравнению с ВЭБ инфекцией

Имеются единичные работы, касающиеся характера ринофарингита в зависимости от этиологии. Показано, в частности, Михайловой Т.А., что у больных с ИМ, вызванном ВЭБ, «храпящее» дыхание встречается в 75% случаев, в то время как при заболевании, вызванном ЦМВ, оно встречается лишь у 57% детей [84]. Та же автор указывает на то, что при ВЭБ-инфекции гипертрофия миндалин достигает третьей степени у 31,8% детей, тогда как при моно ЦМВ-инфекции ее выраженность не превышает второй степени [84]. Кроме того, формирование гнойной ангины при ИМ, ассоциированном с ЦМВ, встречалось реже, чем в группе больных с ВЭБ ассоциированным мононуклеозом (71,4% против 87,9%) [84]. В то же время, как указывают Рогова Л.А. и соавторы, у некоторых больных ЦМВ мононуклеозом отмечаются нетипичные симптомы: миалгия, обструктивный бронхит, панкреатит, болезненность и припухлость околоушных слюнных желез [105]. При ЦМВ ИМ, как считают Белан Ю.Б., Михайлова Т.А., лихорадка может нарастать постепенно, первичным проявлением заболевания может быть одностороннее или двустороннее увеличение лимфатических узлов шейной группы [6]. Те же авторы отмечают, что пастозность лица и ГНМ II-III степени были характерны для детей с маркерами активной ВЭБ-инфекции и практически не встречались при моноинфекции ВГЧ 6 типа [6]. При этом, частота гнойных налетов, лейкоцитоз, содержание АМ, показатель СОЭ и повышение тимоловой пробы были достоверно выше при EBV+HHV-6-ИМ, чем при моноинфекциях. Лимфоцитоз на ранних стадиях заболевания был более выражен у детей с ВЭБ-мононуклеозом по сравнению с микст инфекцией ВЭБ+ВГЧ-6 типа. По совокупности клинико-лабораторных данных те же авторы диагностировали смешанный герпесвирусный мононуклеоз у 37 (52,86%) детей, а у 33 (47,14%) пациентов ИМ протекал как моноинфекция. При этом, ИМ, вызванный ВЭБ, был диагностирован у 25 больных (35,71%), ИМ, вызванный ВГЧ-6—у 6 (8,57%), ЦМВ ИМ – у 2 (2,86%) [6]. В то

же время, в данном наблюдении, ИМ был вызван ассоциацией ВГЧ-6 типа и ВЭБ в 28 (40%) случаях и по 3 (4,29%) человека имели маркеры ВЭБ +ЦМВ; ВГЧ-6+ЦМВ; ВЭБ+ВГЧ-6+ЦМВ, а ВГЧ-1,2 не были обнаружены ни у одного пациента. Наиболее часто в развитии ИМ участвовал ВЭБ (84,28%), как в качестве самостоятельного этиологического агента, так и в сочетании с другими ГВ [6].

Согласно результатам сравнительного исследования, проведенного другим автором - Савиной О.Г. [113], особенностью течения ЦМВ мононуклеоза являлась умеренная гипертермия, увеличение преимущественно шейных групп лимфоузлов, а также афтозный стоматит при отсутствии гнойных налетов на миндалинах, увеличения печени в остром периоде болезни. По данным того же автора, ИМ смешанной этиологии (ВЭБ и ЦМВ) в начале заболевания характеризовался субфебрильной температурой, нарушением носового дыхания, явлениями гнойного тонзиллита и увеличением лимфоузлов с последующим нарастанием симптомов интоксикации, поражения слизистой ротоглотки в виде гнойного тонзиллита и афтозного стоматита, увеличением тонзиллярных лимфоузлов, увеличением печени и селезенки [113]. При этом у обследованных больных после ИМ, вызванного ВЭБ лимфаденит выявлялся длительно (в течение 1 года) в 34,8% случаев, а после ЦМВ ИМ - в 87,5% случаев. Что касается гепатомегалии, то она наблюдалась автором в 13,0% случаев в течение 1 года после ВЭБ-инфекции и в 27,3% случаев в течение 6 месяцев после ЦМВ мононуклеоза. Однако сочетанные формы ИМ (ВЭБ и ЦМВ) характеризовались коротким сроком полного выздоровления и отсутствием рецидивов течения болезни в сравнении с 20,9% случаев реактивации у детей, перенесших ВЭБ-инфекцию, и с 40,0% случаев у детей, перенесших ЦМВ мононуклеоз [113]. Однако, другие авторы, в частности Белан Ю.Б., Михайлова Т.А., под наблюдением которых находились 184 ребенка в возрасте от 5 мес. до 14 лет с клиническим диагнозом ИМ не находили значительных клинических различий при ИМ в зависимости от этиологического агента, при этом в 38% случаев регистрировалась герпетическая микст инфекция [6]. При этом, дети были обследованы на выявление маркеров герпесвирусных инфекций 1, 2, 4, 5 и 6-го типов (определение ДНК вирусов методом ПЦР в крови, М- и G-антител в сыворотке крови методом ИФА).

Подытоживая отметим, что работы, посвященные описанию клинико-

лабораторных особенностей атипичных стертых форм ИМ с невыраженной лимфаденопатией, а также характера проявлений болезни в зависимости от этиологии и возраста больного малочисленны, а данные, приводящиеся в них нередко противоречивы. Поэтому изучение указанных вопросов весьма актуально для своевременной диагностики ИМ и отвечает сегодняшним требованиям практического здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней ЕГМУ им. М.Гераци. В исследование привлечены были больные с ИМ, которые находились на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице “Норк” г. Еревана за 2009-2015гг.

В исследование были вовлечены 173 больных, в возрасте от одного года до 60 лет. Пациентов мужского пола было 112 (65%), и женского - 61 (35%).

Для изучения возрастных особенностей клинико-лабораторных проявлений больные были разделены на 3 возрастные группы: дети от 1 до 7 лет (группа условно была названа «дошкольной») – 101 пациент; от 7 до 18 лет (дети «школьного» возраста) – 36; 18 и старше (взрослые пациенты) – 36 больных. Деление на указанные возрастные группы обосновано тем, что согласно данным многих авторов клинико-лабораторные проявления ИМ у детей раннего детского возраста, школьного и подросткового возраста и у взрослых имеет свои особенности. Пациентов до трех лет было мало (12), мы соединили их с группой больных от 3 до 7 лет (89 больных). Пациентов старше 30 лет (их трое) мы включили в группу 18 лет и старше (рис. 1). Распределение больных по полу приводится на рис. 2. Больных мужского пола было 112 (65%), а женского пола - 61 (35%) пациент.

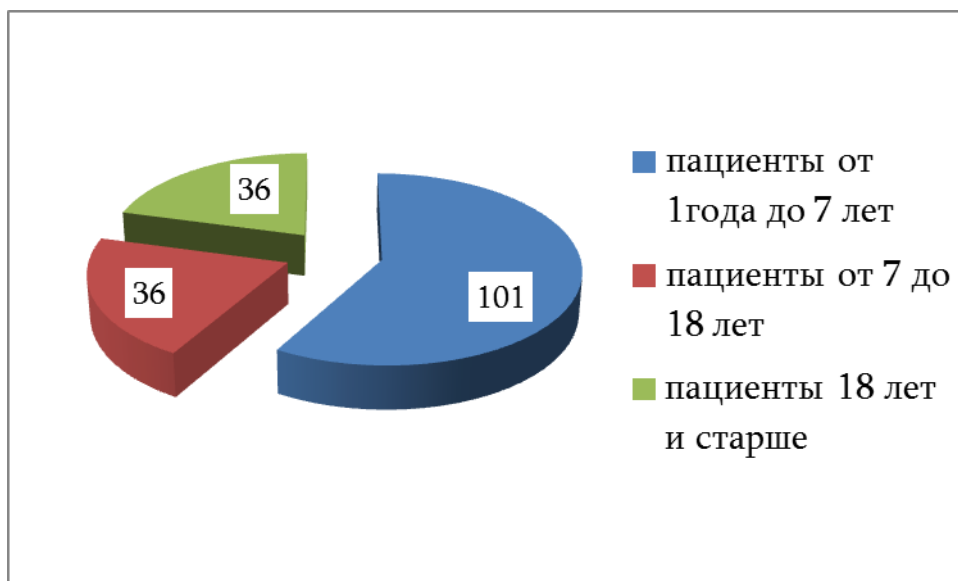


Рис. 1. Распределение больных по возрастным группам.

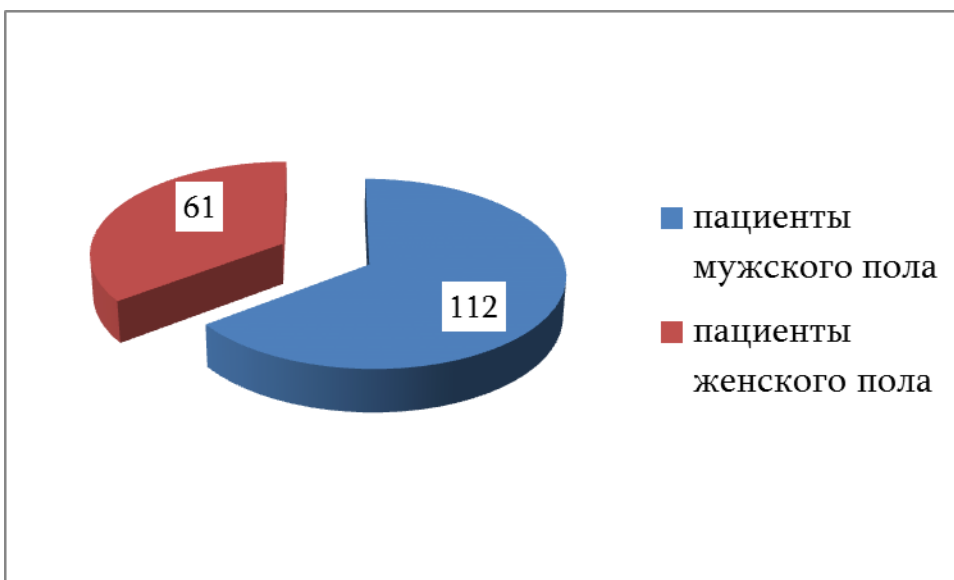


Рис. 2. Распределение больных по полу.

У больных диагноз был подтвержден на основании результатов общего анализа крови, серологического метода исследования с иммуноферментным анализом (ИФА) с определением антител класса IgM к капсидным антигенам ВЭБ, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ВЭБ и/или ЦМВ в периферической крови.

Критериями включения в протокол исследования являлись характерные для болезни лабораторные изменения в анализах периферической крови и/или наличие активно протекающей ЭБ и/или ЦМВ инфекции в форме острого ИМ, а также информированное согласие больного (для взрослых пациентов) или его родителя (для пациентов младше 18 лет) на проведение исследований.

Общепринятая классификация заболевания отсутствует. Мы использовали разработанную Э. Н. Симованьян с соавт. рабочую классификацию ИМ [118], согласно которой различают ИМ

- по периоду возникновения: врожденный, приобретенный.
- по форме: типичная, атипичная (стертая, бессимптомная, висцеральная).
- По тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая.
- По течению: острая, затяжная, хроническая.
- По фазе: активная, неактивная.
- Осложнения: гепатит, разрыв селезенки, менингоэнцефалит,

полирадикулонейропатия, миокардит, синусит, отит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панкреатит и др.

- Микст-инфекция.

Как было указано в обзоре литературы, к атипичным стертым формам относятся случаи ИМ, при которых отсутствуют или очень слабо выражены ведущие симптомы, свойственные этому заболеванию. Атипичная форма ИМ характеризуется неполным синдромокомплексом и/или поражением нетипичных для ИМ органов, а также отсутствием атипичных мононуклеаров или незначительным их количеством (до 5%) при наличии других лабораторных маркеров ИМ.

Лимфаденопатия характерна для всех больных типичной формой ИМ, однако клинически манифестными формами первичной ВЭБ инфекции, как это было указано в обзоре литературы, является чаще не верифицированная острая респираторная инфекция без заметного увеличения лимфатических узлов. Мы изучали именно данный вариант атипичного ИМ - стертую форму с невыраженной лимфаденопатией, которая при затяжном течении нередко становится причиной диагностических ошибок. Ее обычно принимают за банальную ангину. Известно, что параллелизма между выраженностью воспаления миндалин и поражением шейных или подчелюстных лимфатических узлов нет. Интересно было выяснить, а как выражены остальные кардинальные симптомы: температурная реакция, течение (острое или постепенное), гепатоспленомегалия, повышение АЛТ или АсАТ при ИМ с невыраженной лимфаденопатией, а также установить в каком возрасте и при какой этиологии чаще наблюдается форма болезни без клинически выраженной лимфаденопатии. Поэтому мы выбрали, в частности, предметом исследования ИМ в группе больных с невыраженной лимфаденопатией, чтобы, в конечном счете, облегчить диагностику, избежать ошибок при распознавании истинных причин затяжной ангины или воспаления верхних дыхательных путей. В каждой возрастной группе больные были разделены на две исследовательские подгруппы: пациенты с выраженной явной лимфаденопатией и с невыраженной клинически лимфаденопатией.

Больным не проводилось исследований методами, которые могли бы причинить физический или моральный вред, или ущемить достоинство пациента.

У больных проводилось в динамике общее исследование крови, биохимические анализы крови (определение активности АЛаТ и АСаТ, ЩФ и ГГТ, уровня билирубина и фракций, глюкозы и липидов), определение маркеров вирусных гепатитов, посев мазков из зева на микрофлору, серологическое исследование для выявления IgM антител к антигенам ВЭБ методом ИФА.

Исследования проводились в лаборатории ИКБ “Норк” (заб. лабораторией Геворкян З. В.). Количество проведенных исследований приведено в таблице 1.

Таблица 1.

Количество проведенных исследований в диссертационной работе.

Вид исследования	Количество проведенных исследований
Определение активности АЛаТ в крови	345
Определение активности АСаТ в крови	345
Общий анализ крови	213
Выявление атипичных мононуклеаров	213
Общий анализ мочи	179
УЗИ	123
Определение содержания фракций билирубина в крови	213
Определение содержания ЩФ	60
Определение содержания ГГТ в крови	70
Иммуноферментный анализ для определения антител класса IgM к антигенам ВЭБ	80
Полимеразная цепная реакция для выявления ДНК ВЭБ	122
Полимеразная цепная реакция для выявления ДНК ЦМВ	122

Исследование периферической крови проводили по общепринятой методике. При проведении анализа результатов лабораторного исследования учитывались возрастные и половые отличия нормативных показателей. Лейкоцитарная формула оценивалась отдельно у детей в возрасте до 5 лет и старше 5 лет. У детей до 5 лет считался патологическим лимфоцитоз более 60%, старше 5 лет - более 45%, регистрировались отклонения при показателях сегментоядерных лейкоцитов более 50% и более 65% соответственно. При оценке уровня ЩФ учитывались пол и возраст пациента. Нормой считается уровень ЩФ в крови 0-500 Ед/л для мальчиков от 1 года до 12 лет и для девочек от 1 года до 15 лет; 0-750 Ед/л, для мальчиков от 12 до 20 лет и для девочек от 15 до 20 лет (в период активного роста в связи с половым созреванием); 40-150 Ед/л - для взрослых мужчин и женщин.

В общем анализе крови для выявления АМ использовали окраску по Паппенгейму-Крюкову, комбинированную окраску фиксатором-красителем Мая-Грюнвальда и краской Романовского. Метод заключается в следующем. На недифференцированный мазок наливают пипеткой 10-15 капель готового красителя-фиксатора Мая-Грюнвальда. Через 3-4 минуты прибавляют по каплям столько же воды и продолжают окрашивать еще 1 минуту. После чего краситель смывают водой и мазок высушивают на воздухе. АМ выделялись как клетки с округлыми, полиморфными ядрами, нередко похожими на ядра моноцитов. Цитоплазма клеток различалась по объему и окраске: широкая голубого цвета с краевой базофилией либо узкая с резкой базофилией. Среди АМ встречались иммунобласты – клетки крупных размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, центрально расположенным гиперхромным ядром гомогенной структурой хроматина и 1-2 нуклеолами.

Для проведения биохимического анализа кровь из локтевой вены забиралась в стерильные пробирки Vacuette (5мл), содержащие гель. Был использован аналитический анализатор HumaStar 300.

Для определения билирубина используется колориметрический метод, основу которого составляет реакция Ван ден Берга. Реакция протекает в 2 стадии: на первой под воздействием соляной кислоты разрывается тетрапирроловая цепь, в результате чего образуется 2 дипиррола, на второй оба дипирроловых производных диазотируются

диазофенилсульфоновой кислотой с превращением их в азобилирубин. Фракционное содержание метода Ван ден Берга, предложенного методом Ендрасика. Метод принят в качестве унифицированного. Метод Ендрасика дает возможность фракционным методом определять содержание билирубина. Он прост, удобен в практике, не связан с применением дефицитных реактивов и является наиболее приемлемым для лаборатории. Определение рекомендуется проводить сразу же после забора проб, чтобы избежать окисления билирубина на свету. Гемолиз сыворотки снижает количество билирубина пропорционально присутствию гемоглобина. Следовательно, сыворотка крови не должна быть гемолизированной.

Дифференцированный метод по диазореакции в присутствии аксерератора (метод Ендрасика). Принцип метода.

Под воздействием соляной кислоты разрывается тетрапирроловая связь билирубина, в результате чего образуются 2 дипиррола, которые диазотируются диазобензосульфоновой кислотой с образованием розого-фиолетового азобилирубина. Связанный билирубин реагирует быстрее, несвязанный билирубин реагирует после добавления кофеинового реактива. Ацетата натрия в количестве 12,5 г растворяют в 90 мл воды, нагревают до температуры 50-60 градусов Цельсия, хорошо перемешивают. После охлаждения доливают водой до 100 мл. Раствор стабилен в течение 2 недель. Натрий хлор, 154 ммоль на литр (изотонический раствор): 0,9 г натрия хлора помещают в мерную колбу, вместимостью 100 мл и добавляют до метки водой.

Диазореактив 1:5 г сульфаксалиновой кислоты растворяют при нагревании в 300-400 мл, воды прибавляют 15 мл концентрированной соляной кислоты. Если сульфаниловая кислота полностью не растворяется, колбу помещают в теплую воду и перемешивают. Только после растворения и охлаждения раствор доливают водой.

Определение активности трансаминаз. Принцип метода.

Аспарат-аминотрансфераза катализирует реакцию между L-аспаратом и 2-оксиглутаратом, в результате которой они превращаются в L-глутамат и оксал-ацетат. Определение основано на измерении оптической плотности гидразонов 2-оксиглутароновой и пировиноградной кислот в щелочной среде. Гидразон пировиноградной кислоты, возникающий при самопроизвольном декарбоксилировании

оксалацетата, обладает более высокой оптической плотностью.

Положительным результатом бактериологического посева мазка из зева принимали состоявшийся рост патогенной микрофлоры во взятом материале: *Staph. aureus*, *Strept. Viridans*, *Candida albicans*, *Staph. Epidermidis*, *S. Pyogenes*, *Kl. Pneumoniae*, β -гемолитический стрептококк или ассоциация бактерий.

При проведении полуколичественного ИФА использовали реактивы RIDASCREEN EBV VCA IGM K6731 фирмы «Биофарм». Определялись антитела к капсидному вирусному антигену Viral Capsid Antigen (VCA) в сыворотке больного. В зависимости от уровня концентрации антител различали отрицательный ($<10,0$ Ед/мл), сомнительный ($10,0-13,0$ Ед/мл) и положительный ($>13,0$ Ед/мл) результаты теста. При постановке серологических тестов учитывался доказанный факт ведущей роли обнаружения IgM к VCA, в отличие от IgG, для диагностики острых случаев ИМ, связанных с первичным инфицированием или реинфекцией.

У 122 пациентов был поставлен тест полимеразной цепной реакции на наличие ДНК ВЭБ и ЦМВ в лейкоцитах периферической крови, с использованием коммерческих тест-систем в лаборатории «Промтест» города Еревана (зав. лабораторией Петросян). ПЦР является универсальным методом диагностики, который используют для верификации всех патогенных для человека восьми типов герпесвирусов. Диагностическая ценность ПЦР для обнаружения ДНК EBV имеет еще большее значение поскольку: во-первых, недоступны способы культивирования вируса; во-вторых, при угнетении иммунного ответа продукция антител может быть снижена. Полимеразная цепная реакция основывается на принципе естественной репликации ДНК и РНК, наделена высокой чувствительностью и специфичностью

Больным проводились также ультразвуковые исследования (УЗИ) внутренних органов брюшной полости.

Статистический анализ результатов исследования предусматривал определение: ошибки репрезентативности или средней ошибки средней арифметической (m); доверительных границ средних и относительных величин в генеральной совокупности; достоверности разности средних и относительных величин (по критерию t) [139].

Критический уровень значимости вычисляемых статистических критериев принимался равным 0,05.

Для определения статистической значимости различий в частоте встречаемости анализируемых признаков в изучаемых группах использовался критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2). Согласно Филатову В.Н., Бойко А.Т [139], формула, по которой определяется закономерность сочетания чисел в сравниваемых группах следующая:

$$\chi^2 = \frac{[(ad - bc) - N/2]^2 N}{[(a + c)(b + d)(a + b)(c + d)]},$$

где «а» и «b» – комбинация чисел в первой группе, «с» и «d» – комбинация чисел во второй группе; «а» и «с» – обозначают количество случаев с наличием признака; «b» и «d» – количество случаев с отсутствием признака; N – сумма «а», «b», «с» и «d». Коэффициент поправки N/2 вводится в формулу при сравнении групп с количеством больных менее 30. Критическое значение χ^2 с уровнем значимости $p=0.05$ составляет 3.84; с уровнем значимости $p=0.01$ – 6.63. Если рассчитанная величина $\chi^2 > 3.84$ (а тем более > 6.63), то считалось, что различия частот показателей в сравниваемых группах не случайны.

ГЛАВА 3

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клиническая характеристика больных.

Основная масса больных ИМ поступила в стационар на 7-8 сутки от начала заболевания (64,7%), в то время, как оставшаяся часть (35,3%) – на 10-15-ые дни и позже. Совпадение диагнозов направляющего учреждения и клинического наблюдалось в 90,2% случаев. Из 17 (9,8%) случаев несовпадения диагнозов в 4 случаях больным был выставлен предварительный диагноз вирусного гепатита, в 3-х – острое респираторное заболевание, в 10-и случаях - фолликулярная гнойная ангина. Двоим детям диагноз ИМ выставлен за 2-4 года до настоящего заболевания.

Степень тяжести клинических проявлений болезни устанавливалась нами с учетом выраженности и длительности общей интоксикации, лихорадочной реакции, степени поражения рото- и носоглотки. Выраженность этих симптомов не всегда коррелировала со степенью увеличения периферических лимфатических узлов, По степени тяжести больные распределялись в возрастных группах следующим образом (см. таблицу 2).

Таблица 2.

Распределение больных по степени тяжести ИМ в исследуемых группах.

Группы	Общее количество больных	Количество больных с разной степенью тяжести		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
От 1 до 7 лет	101	33 (32,7%)	58 (57,4%)	10 (9,9%)
От 7 до 18 лет	36	19 (52,8%)	15(41,7%)	2 (5,6%)
18 лет и старше	36	8 (22,2%)	23 (63,9%)	5 (13,9%)
Итого	173	60 (34,7%)	96 (55,5%)	17 (9,8%)

По степени увеличения шейных и подчелюстных лимфатических узлов мы наблюдали две группы больных: I - с выраженной лимфаденопатией (заметной при осмотре и/или определяемой при пальпации); II - с невыраженной клинически лимфаденопатией. Вторую группу больных с невыраженной лимфаденопатией мы

рассматривали как больных ИМ с атипичными стертыми проявлениями, так как увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов является первым ярким типичным клиническим симптомом, отличающим ИМ от банальных ОРЗ; первую группу больных мы отнесли к больным с типичными проявлениями ИМ. Для врачей, в плане трудностей диагностики, важное значение имеют слабо выраженные изменения. ИМ - полисиндромное заболевание, при котором не всегда имеется параллелизм между степенью выраженности отдельных симптомов – например, воспаление миндалин не всегда по степени тяжести совпадает с выраженностью шейной лимфаденопатии, поэтому для полной картины представлений о стертых проявлениях болезни с невыраженной лимфаденопатией, важно исследовать состояние всех синдромов болезни - температурной реакции, явлений интоксикации, степени гепатоспленомегалии, лабораторных изменений периферической крови и т.д.

В зависимости от наличия или отсутствия типичной выраженной лимфаденопатии шейных или подчелюстных лимфатических узлов в каждой возрастной группе больные были разделены на две исследовательские подгруппы: пациенты с выраженной лимфаденопатией и с невыраженной клинически лимфаденопатией (табл.3).

Таблица 3.

Распределение больных в исследовательских группах и подгруппах с выраженной и невыраженной лимфаденопатией.

Группы	Общее количество пациентов в группе	Подгруппы больных	Количество больных
От 1 года до 7 лет	101	С выраженной лимфаденопатией	57 (56,4%)
		С невыраженной лимфаденопатией	44 (43,6%)
От 7 до 18 лет	36	С выраженной лимфаденопатией	20 (55,6%)
		С невыраженной лимфаденопатией	16 (44,4%)
18 лет и старше	36	С выраженной лимфаденопатией	22 (61,1%)
		С невыраженной лимфаденопатией	14 (38,9%)

Более половины всех больных (52%) имели отягощенный преморбидный фон: частую заболеваемость респираторными инфекциями, рецидивирующие отиты, хронический тонзиллит, увеличение аденоидных вегетаций. Все больные получали симптоматическое и дезинтоксикационное, а при возникновении бактериальных осложнений - антибактериальное лечение.

3.2 Клинические проявления инфекционного мононуклеоза с выраженной и невыраженной лимфаденопатией и их особенности в зависимости от возраста детей и у взрослых.

Лимфаденопатия – один из важнейших симптомов инфекционного мононуклеоза. Выраженность данного симптома у разных больных варьирует от незаметной степени до заметного увеличения с видимой деформацией шеи. Кроме частого увеличения подчелюстных и шейных лимфоузлов, могут вовлекаться в процесс также подмышечные, паховые и другие периферические лимфатические узлы, то есть лимфаденопатия может приобретать генерализованный характер. Лимфатические узлы внутренних органов отдаленного местоположения также могут вовлекаться в патологический процесс.

Поскольку отсутствие данного симптома значительно затрудняет дифференциальную диагностику от банальных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) верхних дыхательных путей и бактериальной ангины, а при ее выраженности и генерализованном характере возникает необходимость дифференциальной диагностики с лимфо-пролиферативными заболеваниями, то внимание практических врачей: терапевтов, ЛОР-специалистов, семейных врачей, онкологов, гематологов и, конечно, инфекционистов к данному симптому при ИМ безусловно обосновано.

Случаи с невыраженной лимфаденопатией отмечались у 74 пациентов из 173 с ИМ, что соответствует $42,8 \pm 3,8\%$ (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 35,2 – 50,4%). В возрасте от 1 до 7 лет больных было 101, из них у 44, что составляет $43,6 \pm 4,9\%$, не наблюдалось выраженного увеличения регионарных шейных и подчелюстных лимфатических узлов. В возрасте от 7 до 18 лет обследовано 36 больных. Причем, больных без выраженного увеличения лимфатических узлов в «школьной»

группе было 16, что составляло $44,4 \pm 8,3\%$ по отношению к 36, т.е. к общему числу пациентов данной возрастной группы. Больных в возрасте от 18 до 30 лет было 33, а старше 30 лет – трое больных. Известно, что после 30 лет ИМ встречается очень редко. Больных указанного возраста мы включили в группу взрослых, их стало 36, из них с невыраженной лимфаденопатией – 14 больных или $38,9 \pm 8,1\%$. Разница в частоте случаев с невыраженной лимфаденопатией между разными возрастными группами не была достоверна ($p > 0,05$). При этом, необходимо отметить, что в детском возрасте степень увеличения лимфатических узлов была более выражена по сравнению с взрослыми, а у последних, несмотря на небольшое увеличение, чаще отмечалась генерализованная лимфаденопатия: у 7 из 36 ($19,4 \pm 6,5\%$) в группе взрослых по сравнению с 3 из 101 ($3,0 \pm 1,7\%$) в группе детей дошкольного возраста ($p < 0,05$).

Острое начало болезни отмечалось у 107 из 173 ($61,8 \pm 3,7\%$) больных. При этом, острое начало отмечалось чаще в группе пациентов «дошкольного» возраста: у 71 больного из 101 ($70,3 \pm 4,6\%$) случая, по сравнению с пациентами «школьного возраста», у которых оно отмечалось в 19 из 36 ($52,8 \pm 8,3\%$) случаев, и взрослыми пациентами – в 14 из 36 ($38,9 \pm 8,1\%$) случаев. Разница в показателях была достоверна при сравнении между группами взрослых и детей «дошкольного» возраста ($p < 0,01$). При сравнении подгрупп с выраженной лимфаденопатией и с невыраженной лимфаденопатией в каждой возрастной группе оказалось, что во всех группах случаи с острым началом болезни встречались чаще в подгруппах с выраженной лимфаденопатией по сравнению с подгруппами с невыраженной лимфаденопатией. В группе «дошкольного» возраста острое начало болезни отмечалось в подгруппе с выраженной лимфаденопатией у 45 из 57 ($78,9 \pm 5,4\%$) и в подгруппе со стертой клинической картиной с невыраженной лимфаденопатией - у 20 из 44 ($45,5 \pm 7,5\%$). Разница между подгруппами в этой группе была достоверной ($p < 0,01$). Во второй возрастной группе разница в частоте острого начала между подгруппами также была достоверной, а именно: у 13 из 20 ($65,0 \pm 10,9\%$) и у 5 из 16 ($31,2 \pm 11,9\%$), соответственно ($p < 0,05$). Разница в частоте острого начала болезни между соответствующими подгруппами взрослых также была достоверной, а именно: у 11 из 22 ($50,0 \pm 10,9\%$) и у 2 из 14 ($14,3 \pm 9,6\%$), соответственно ($p < 0,05$). (рис.3.).

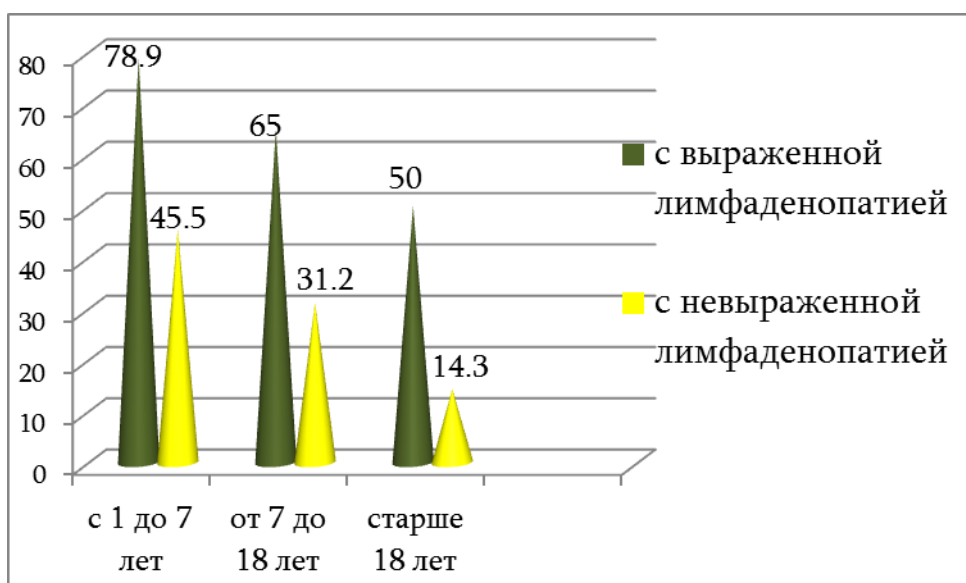


Рис. 3. Больные с острым началом ИМ (в %) в различных возрастных группах.

Постепенное начало болезни отмечалось в 66 из 173 ($38,2 \pm 3,7\%$) случаев (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах $(30,8 - 45,6\%)$). Однако в этих случаях у 58 из 66 ($87,9 \pm 4,6\%$) больных с подобным началом болезни температура поднималась от субфебрильных показателей в первые дни до умеренных фебрильных и высоких фебрильных цифр, а именно $38-41^{\circ}\text{C}$ и выше через 4-6 дней. У 8 из 66 пациентов (12,1% случаев) с постепенным началом заболевания она сохранялась субфебрильной на протяжении всей болезни. Суточные колебания температуры обычно не превышали 2°C . В остальных 8 случаях ($12,1 \pm 4,6\%$) она держалась на субфебрильных показателях $37-38^{\circ}\text{C}$ на протяжении всей болезни. По характеру суточных колебаний температурная кривая обычно бывала послабляющей ($1-2^{\circ}\text{C}$).

Продолжительность температурной реакции в «дошкольной» группе в подгруппе с типичной клиникой составляла $7,5 \pm 0,3$ дня, а в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией – $13,7 \pm 0,6$ дней. Разница в длительности температурной реакции между двумя подгруппами достоверна ($p < 0,01$). Продолжительность температурной реакции в «школьной» группе в подгруппе с выраженной лимфаденопатией составляла $6,0 \pm 0,4$ дня, а в подгруппе с атипичной клиникой с невыраженной лимфаденопатией – $10,6 \pm 1,45$ дней. Разница в длительности температурной реакции между двумя подгруппами достоверна ($p < 0,01$). Продолжительность температурной реакции в группе

взрослых в подгруппе с типичной клиникой составляла $5,7 \pm 2,8$ дня, а в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией – $10,3 \pm 2,7$ дней. Разница в длительности температурной реакции между двумя подгруппами была недостоверна ($p > 0,05$), что возможно связано с большой вариацией продолжительности температурной реакции в группе взрослых, однако тенденция к более продолжительному течению температурной реакции у больных с невыраженной лимфаденопатией сохранялась (рис 4).

В то же время, при ИМ у взрослых при невысокой субфебрильной температуре продолжительность реакции более 10 дней у больных отмечалась чаще в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией, в которой она встречалась в 8 из 9 ($88,9 \pm 10,4\%$) случаев, по сравнению с подгруппой с выраженной лимфаденопатией, где подобная продолжительность температурной реакции наблюдалась у 4 больных из 21 ($19,0 \pm 8,6\%$), ($p < 0,01$).

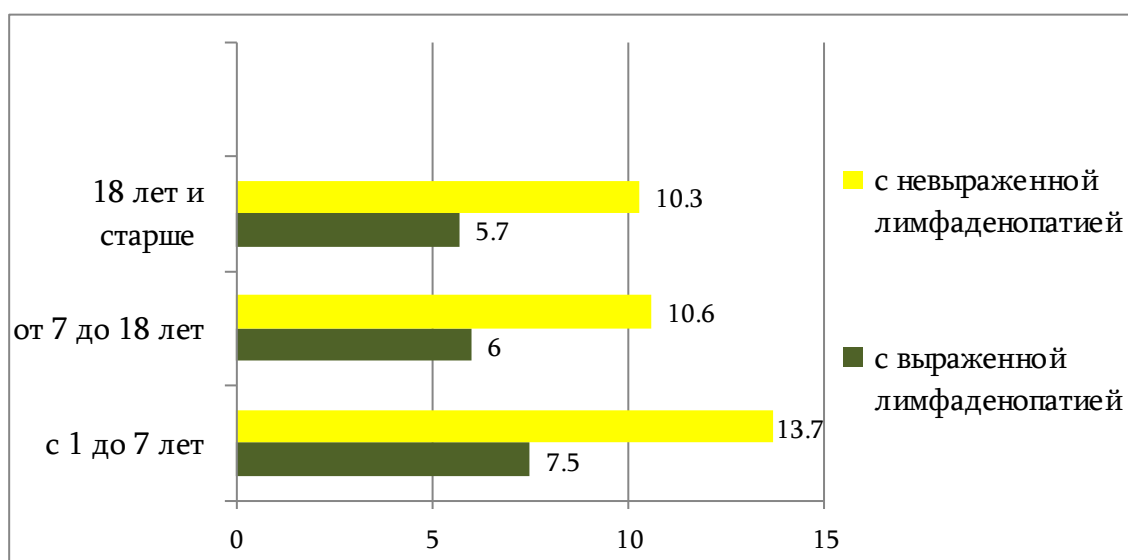


Рис. 4. Продолжительность температурной реакции в различных возрастных группах с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией.

Фактически, при подобном сопоставлении показателей сравниваемых подгрупп у взрослых пациентов, разница в продолжительности температурной реакции оказалась достоверной. Во всех случаях температура спускалась литически, иногда, у больных с продолжительностью температурной реакции 15 дней и более, наблюдалась вторая и даже третья волна температурной реакции. Все больные, независимо от возраста, острого

или постепенного начала болезни, вида возбудителя отмечали общую выраженную слабость.

Катаральные явления в носоглотке и затрудненное дыхание через нос, временами храп ночью, связанные с аденоидами лимфатических узлов носоглотки, отмечали в группе дошкольного возраста с типичными выраженными проявлениями лимфаденопатии 41 из 57 (71,9±5,9%) больных, в подгруппе у больных той же возрастной группы с невыраженной лимфаденопатией - у 19 из 44 (43,2±7,5%) больных. В группе больных «школьного» возраста в подгруппе с типичной лимфаденопатией те же симптомы отмечались у 8 из 20 (40,0±11,2%), в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией у 2 из 16 (12,5±8,7%) больных. В группе взрослых пациентов, в подгруппе с типичной выраженной лимфаденопатией эти симптомы наблюдались у 4 из 22 (18,2±8,4%), а в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией – у 2 из 14 (14,3±9,6%) больных. При сравнении показателей между разными возрастными группами, попарно в соответствующих подгруппах с выраженной и невыраженной лимфаденопатией оказывается, что затрудненное дыхание через нос с полуоткрытым ртом достоверно чаще наблюдается у детей «дошкольного» возраста по сравнению с больными «школьного» возраста и взрослыми ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженном увеличении миндалин носоглотки при воспалении в дошкольном возрасте. Сравнение показателей между двумя подгруппами в детских возрастных группах показало, что у детей с выраженной лимфаденопатией симптом затрудненного дыхания встречался достоверно чаще, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией ($p < 0,01$). При сравнении частоты данного симптома у взрослых разница в подгруппах оказалась недостоверной ($p > 0,05$), (рис. 5).

Несмотря на выраженную заложенность носа, выделения из носа в остром периоде болезни наблюдались редко, а именно в 15 случаях из 173 (8,7±2,2%) иногда они появлялись после того, как восстанавливалось носовое дыхание. Объясняется это тем, что при инфекционном мононуклеозе поражается преимущественно слизистая оболочка нижней носовой раковины и входа в носоглотку (задний ринит).

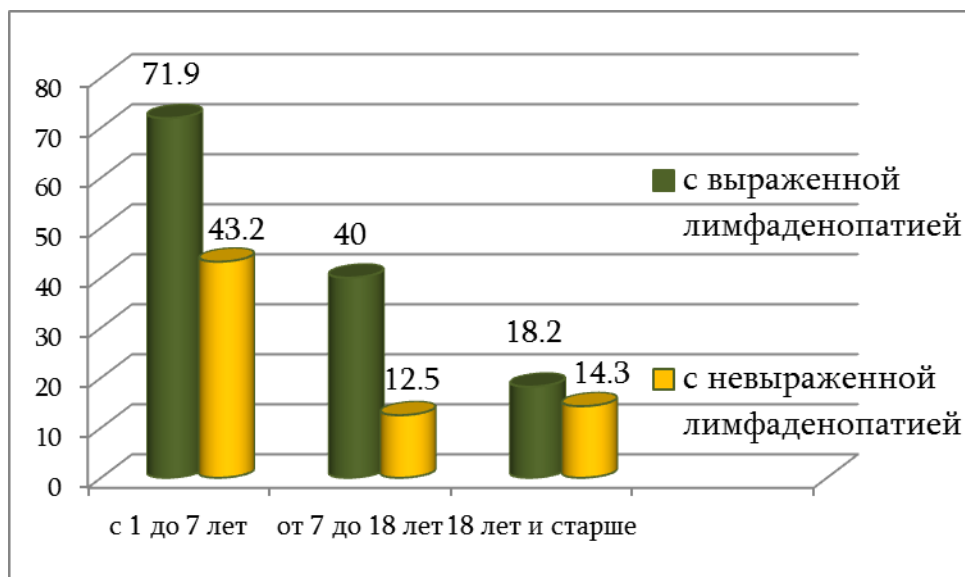


Рис. 5. Катаральные явления (в %) у больных разных возрастных групп.

Обильные слизистые выделения из носа обычно наблюдались в тех случаях, когда инфекционному мононуклеозу сопутствовало острое респираторное заболевание. Причем, у этих пациентов положительный результат микробиологического посева из глотки отмечался лишь в 3 случаях из 12, что указывает на возможную роль присоединения острой респираторной вирусной инфекции в возникновении ринита у данных больных. В то же время положительный посев из глотки отмечался у 45 из 173 ($26,0 \pm 3,3\%$) наших пациентов.

Увеличение и отечность небных миндалин и язычка мы находили у всех исследованных больных, Иногда миндалины бывали настолько отечны, что соприкасались между собой. При этом у некоторых больных мы обнаруживали фибринозно-гнойные наложения, после удаления которых кровотечения не наблюдалось. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась в группе до 7 лет у 45 из 101 больного (в $44,6 \pm 3,8\%$ случаев), достоверно чаще, чем в группе от 7 до 18 лет, где она наблюдалась у 9 из 36 пациентов ($25,0 \pm 7,2\%$, $p < 0,05$) и чаще, чем в группе 18 лет и старше, в которой она отмечалась у 7 из 36 больных ($19,4 \pm 6,5\%$, $p < 0,05$). Некротической ангины мы не наблюдали ни в одном случае. При попарном сравнении двух подгрупп во всех трех группах: с типичным увеличением регионарных лимфатических узлов и с невыраженной

лимфаденопатией, мы не обнаружили зависимости гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии (таблица 4).

Таблица 4.

Тонзиллит у больных с выраженной и невыраженной лимфаденопатией

Группы	Подгруппы	Общее число больных	Число больных с гнойной ангиной	Число больных без гнойной ангины	Хи квадрат (χ^2)	P
До 7 лет	С выраженной лимфаденопатией	57	24	33	0,11	>0,05
	С невыраженной лимфаденопатией	44	20	24		
От 7 до 18 лет	С выраженной лимфаденопатией	20	4	16	0,13	>0,05
	С невыраженной лимфаденопатией	16	4	12		
Старше 18 лет	С выраженной лимфаденопатией	22	4	18	0,04	>0,05
	С невыраженной лимфаденопатии	14	3	11		

В то же время наблюдалась прямая зависимость частоты гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки (таблица 5), что указывало на непосредственное участие бактериальной микрофлоры в развитии указанных осложнений. Чаще всего высевались *Strept. Pneumonia*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas*, *Candida albicans*, *Staph. Epidermidis*, *Staph. Pyogenes*, *Kl. Pneumoniae*, β -гемолитический стрептококк или ассоциация бактерий. Следовательно, при обнаружении гнойных наложений на миндалинах при ИМ, обосновано назначение антибиотиков для лечения ангины.

Кожная сыпь имела место у 14 (8,1±2,1 %) больных (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 3,9 - 12,3%). У большинства пациентов высыпания появлялись на 3–5-й день болезни и сохранялись в течение 7–14 дней, иногда оставляли пигментацию.

Таблица 5.

Результате посева из мазка зева в разных возрастных группах.

Возраст	Группы	Количество больных	Больные с гнойной ангиной	Больных без гнойной ангины	Хи квадрат (χ^2)	p
От 1 до 7 лет	с положительным анализом посева	32	24	8	9,5	< 0,01
	с отрицательным анализом посева	69	29	40		
От 7 до 18 лет	с положительным анализом посева	7	5	2	3,9	< 0,05
	с отрицательным анализом посева	29	9	20		
Старше 18 лет	с положительным анализом посева	16	12	4	8,9	< 0,01
	с отрицательным анализом посева	20	5	15		

Высыпания имели полиморфный характер — пятнистый, папулезный, пятнисто-папулезный, розеолезный. Сыпь локализовывалась преимущественно на туловище, конечностях, реже на лице, на неизменном фоне кожи. У 1 больного ребенка (из группы до 7 лет с типичными клиническими проявлениями) высыпания имели точечногеморрагический характер. Частота сыпи в разных возрастных группах больных и в подгруппах с типичными и стертыми клиническими проявлениями при сравнении достоверно не отличалась (таблица 6). У детей «дошкольного» возраста (до 7 лет) с типичной лимфаденопатией наблюдалась тенденция к более частому высыпанию, по сравнению с детьми того же возраста с невыраженной лимфаденопатией ($10,5 \pm 4,1\%$ против $4,5 \pm 3,3\%$), но разница в показателях и в этом случае не была достоверной ($p > 0,05$).

Степень тяжести клинических проявлений болезни устанавливалась с учетом выраженности и длительности общей интоксикации, лихорадочной реакции, степени поражения слизистой рото- и носоглотки.

В результате можно отметить, что из 173 наших больных 52 (30,1%) страдало легкой формой, 91 (52,6%) - формой средней тяжести и 30 (17,3%) - тяжелой формой ИМ.

Таблица 6.

Кожная сыпь у больных с выраженной и невыраженной лимфаденопатией в разных возрастных группах.

Группы	Подгруппы	Общее число больных	Больные с кожной сыпью в проценте	p
От 1 до 7 лет	С выраженной лимфаденопатией	57	10,5±4,1%	>0,05
	С невыраженной лимфаденопатией	44	4,5±3,3%	
От 7 до 18 лет	С выраженной лимфаденопатией	20	10,0±6,8%	>0,05
	С невыраженной лимфаденопатией	16	12,5±8,7%	
Старше 18 лет	С выраженной лимфаденопатией	22	9,1 ±6,2%	>0,05
	С невыраженной лимфаденопатии	14	7,1±7,0%	

При этом, чаще всего легкая форма наблюдалась у больных от 7 до 18 лет - у 15 из 36 больных (в 41,7% случаев), затем у детей до 7 лет – у 29 из 101 больного ((28,7%) и еще реже у взрослых- у 8 из 36 (22,2%) больных. Тяжелая форма, наоборот, чаще всего наблюдалась у больных старше 18 лет – в 27,8% случаев, в то время как среди больных до 7 лет она встречалась реже - в 15,8% случаев, а в группе от 7 до лет 18 лет - в 11,1% случаев. Показатели частоты степени тяжести в разных возрастных группах и в зависимости от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии приводятся в таблице 7. Как видно из таблицы легкая форма ИМ во всех возрастных группах чаще встречалась среди больных с невыраженной лимфаденопатией по сравнению с больными с выраженной лимфаденопатией: 43,2±7,5% (у 19 из 44 пациентов) по сравнению с 17,5±5,1% (у 10 из 57 пациентов) в группе больных от 1 до 7 лет ($p<0,05$); 62,5±12,5 по сравнению с 25,0±9,9%, ($p<0,05$) в группе от 7 до 18 лет; 42,9±13,7% по сравнению с 9,0±6,2% ($p<0,05$) в группе старше 18 лет. Тяжелые формы, наоборот, встречались достоверно чаще у больных с типичными проявлениями по сравнению с невыраженной лимфаденопатией: 24,6±5,7% по сравнению с 4,5±3,3 ($p<0,05$) в группе больных от 1 до 7 лет; 20,0±9,2% по сравнению с 0% ($p<0,05$) в группе от 7 до 18 лет; 41,0±10,7% по

сравнению с $7,1 \pm 7,0\%$ ($p < 0,05$) в группе старше 18 лет. Как видно из таблицы 7, формы средней тяжести встречались в обеих подгруппах (с выраженной и невыраженной лимфаденопатией примерно с одинаковой частотой).

Таблица 7.

Частота разных степеней тяжести ИМ в отдельных возрастных группах в зависимости от наличия выраженной и невыраженной лимфаденопатии.

Группы	Подгруппы (количество больных)	Формы тяжести					
		легкая	p	Средне- тяжелая	p	тяжелая	p
От 1 до 7 лет	С выраженной лимфаденопатией (57)	$17,5 \pm 5,1$	$< 0,05$	$57,9 \pm 6,5$	$> 0,05$	$24,6 \pm 5,7$	$< 0,05$
	С невыраженной лимфаденопатией (44)	$43,2 \pm 7,5$		$52,3 \pm 7,5$		$4,5 \pm 3,3$	
От 7 до 18 лет	С выраженной лимфаденопатией (20)	$25,0 \pm 9,9$	$< 0,05$	$55,0 \pm 11,4$	$> 0,05$	$20,0 \pm 9,2$	$< 0,05$
	С невыраженной лимфаденопатией (16)	$62,5 \pm 12,5$		$37,5 \pm 12,5$		0	
Старше 18 лет	С выраженной лимфаденопатией (22)	$9,0 \pm 6,2$	$< 0,05$	$50,0 \pm 10,9$	$> 0,05$	$41,0 \pm 10,7$	$< 0,05$
	С невыраженной лимфаденопатией (14)	$42,9 \pm 13,7$		$50,0 \pm 13,9$		$7,1 \pm 7,0$	

Таким образом, подытоживая результаты собственных исследований, можно сказать следующее: ИМ нередко в $42,8 \pm 3,8\%$ (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах $35,2 - 50,4\%$) может протекать с невыраженной лимфаденопатией, без явного заметного увеличения периферических лимфатических узлов. Разница в частоте случаев с невыраженной лимфаденопатией между разными возрастными группами не была достоверна ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что в детском возрасте степень увеличения лимфатических узлов была более выражена по сравнению с

взрослыми, т.е. клиническая картина болезни проявлялась синдромом выраженной лимфаденопатии. У пациентов старше 18 лет, несмотря на незначительное увеличение ЛУ чаще отмечалась генерализованная лимфаденопатия. Острое начало ИМ отмечалось чаще в группе пациентов «дошкольного» возраста по сравнению с пациентами «школьного возраста» и взрослыми пациентами. Разница в показателях была достоверна при сравнении между группами взрослых и детей «дошкольного» возраста ($p < 0,01$). При этом, во всех возрастных группах случаи с острым началом болезни встречались чаще в подгруппах с выраженной лимфаденопатией, по сравнению с подгруппами с невыраженной лимфаденопатией. Постепенное начало болезни отмечалось в 66 из 173 ($38,2 \pm 3,7\%$) случаев (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах $30,8 - 45,6\%$). У этих больных обычно через 4-6 дней температура от субфебрильных показателей в первые дни поднималась до умеренных или высоких фебрильных цифр. Редко, среди больных с постепенным началом болезни, она сохранялась субфебрильной на протяжении всей болезни. По характеру суточных колебаний температурная кривая обычно бывала послабляющей ($1-2^{\circ}\text{C}$). Продолжительность температурной реакции во всех возрастных группах у больных с невыраженной лимфаденопатией была больше, по сравнению с подгруппой с выраженной лимфаденопатией. Затрудненное дыхание через нос, с полукрытым ртом достоверно чаще наблюдалось у детей «дошкольного» возраста по сравнению с больными «школьного» возраста и взрослыми ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженном увеличении миндалин носоглотки при воспалении в «дошкольном» возрасте. Сравнение показателей между двумя подгруппами в детских возрастных группах показало, что у детей с лимфаденопатией симптом затрудненного дыхания из-за заложенности в носоглотке встречался достоверно чаще, чем у больных без лимфаденопатии ($p < 0,01$). При сравнении частоты данного симптома у взрослых разница в подгруппах оказалась недостоверной ($p > 0,05$).

Поражение зева и глотки наблюдался у всех наших больных. При этом мы не обнаружили зависимости появления гнойных наложений от наличия или отсутствия лимфаденопатии у больных. В то же время, наблюдалась прямая зависимость частоты появления гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки, что указывало на непосредственное участие бактериальной

микрофлоры в развитии указанных осложнений. Разница в частоте сыпи в разных возрастных группах больных и в подгруппах с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией была недостоверна. Легкая форма ИМ во всех возрастных группах чаще встречалась среди больных с невыраженной лимфаденопатией. Тяжелые формы, наоборот, встречались достоверно чаще у больных с типичными проявлениями, формы средней тяжести встречались в обеих подгруппах (с выраженной и невыраженной лимфаденопатией) примерно с одинаковой частотой.

3.3 Гепато-лиенальный синдром при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с выраженной и невыраженной лимфаденопатией.

Гепатоспленомегалия была зарегистрирована у 120 из 173 (69,4 ±3,5%) пациентов (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 62,4 – 76,4%). Увеличение указанных органов не всегда выявлялось одновременно. Обычно селезенка увеличивалась параллельно увеличению печени, но у некоторых больных спленомегалия опережала гепатомегалию, в других случаях увеличение селезенки клинически не было выявлено при наличии умеренной гепатомегалии. В итоге мы наблюдали в 10 случаях увеличение селезенки, к которому позже присоединялось увеличение печени (у пациентов с ранними сроками болезни) и в 27 случаях спленомегалия, не выявляемая клинически, была обнаружена с помощью УЗИ. Гепатоспленомегалия проявлялась как с начала заболевания, так и спустя 3—5 дней, реже со второй недели заболевания. Печень и селезенка часто плотные, безболезненные, на 1—4 см и более выступающие из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Размеры этих органов достигали максимума через 5—10 дней от начала заболевания. Край печени становится более плотным, острым, иногда закругленным. При пальпации иногда отмечалась легкая болезненность. Среди 120 больных с гепатомегалией увеличение печени до 3 см отмечалось у 96 (80,0 %) больных, более 3 см — у 24 (20,0%). При сравнении частоты выявления гепатоспленомегалии в разных группах, с разным характером лимфаденопатии оказалось, что гепатоспленомегалия достоверно чаще отмечалась (93,0%) у больных «дошкольного» возраста (до 7 лет) с выраженной лимфаденопатией (таблица 8).

Таблица 8.

Гепатоспленомегалии у больных ИМ возраста младше 7 лет (1 группа), от 7 до 18 лет (2 группа) и старше 18 лет (3-ья группа).

Группы	Подгруппы	Количество больных	Больные с гепатоспленомегалией – абсолютное число и процент по отношению числа больных в подгруппе	P	Увеличение печени	
					До 3 см	Более 3 см
					Удельный вес в процентах	
1-ая	С выраженной лимфаденопатией	57	53 (93,0±3,4%)	<0,05	71,7±6,1%	28,3±6,1%
	С невыраженной лимфаденопатии	44	30 (68,2±7,0%)		90,0±5,5%	10,0±5,5%
2-ая	С выраженной лимфаденопатией	20	15 (75,0±9,9%)	<0,05	73,3±11,8%	26,7±11,8%
	С невыраженной лимфаденопатии	16	4 (25,0±11,2%)		100%	0
3-ья	С выраженной лимфаденопатией	22	11 (50,0±10,9%)	<0,05	81,8±8,4,%	18,2±8,4%
	С невыраженной лимфаденопатии	14	5 (35,7±13,3%)		100%	0

В данной группе больных с выраженной лимфаденопатией достоверно чаще выявлялась гепатоспленомегалия по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,05$), за исключением больных с выраженной лимфаденопатией «школьного возраста» ($p > 0,05$). При сравнении частоты выявления гепатоспленомегалии между больными с выраженной и невыраженной лимфаденопатией во всех возрастных группах отмечалась достоверная разница: частота гепатоспленомегалии в подгруппах с выраженной лимфаденопатией была выше, чем в подгруппах больных с невыраженной лимфаденопатией той же возрастной группы ($p < 0,05$). Различия между исследуемыми возрастными группами и больными с разным характером лимфаденопатии, обнаруженные при сравнении частоты выявления гепатоспленомегалии демонстрируются на рис. 6.

Частота выявляемости выраженной гепатоспленомегалии (более 3 см) снижалась с возрастом, судя по сравнительным данным больных разных возрастных групп с

типичным течением болезни и встречалась значительно реже у больных с невыраженной лимфаденопатией. При этом в группах детей от 7 до 18 лет и взрослых пациентов у больных с невыраженной лимфаденопатией она вовсе не выявлялась (рис.7).

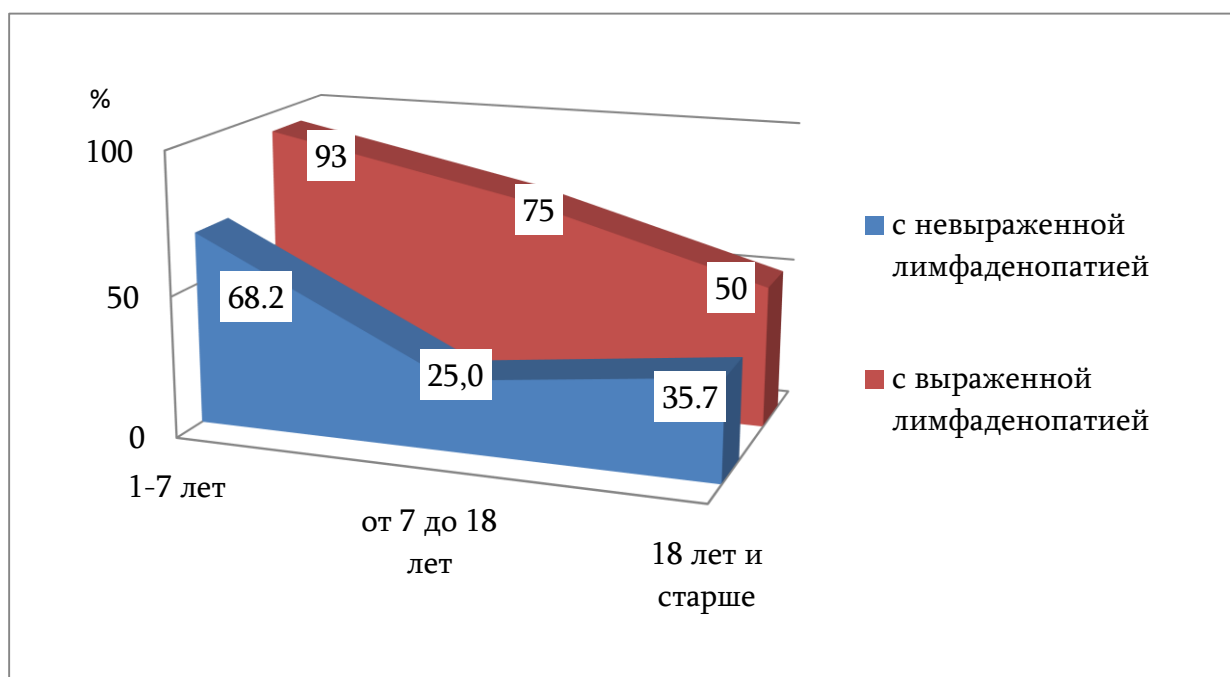


Рис. 6. Гепатоспленомегалии между группами больных разного возраста

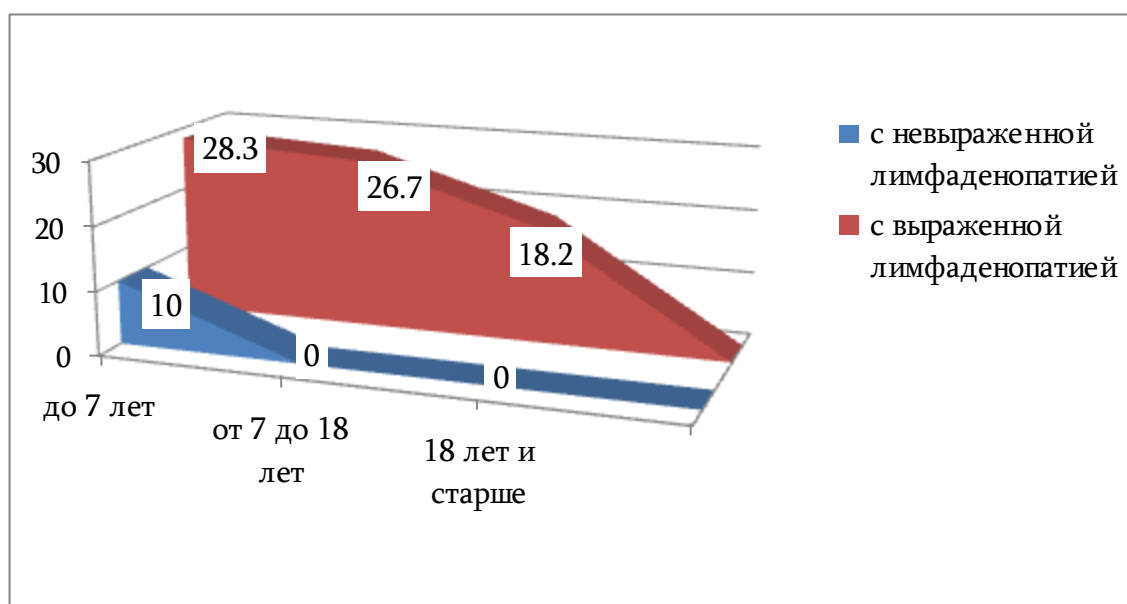


Рис.7.Выраженность гепатоспленомегалии (более 3 см) между группами больных разного возраста и характера лимфаденопатии (выраженная или невыраженная)

Удельный вес выраженной (более 3 см) и умеренной (до 3 см)

гепатоспленомегалии при наличии гепатолиенального синдрома у больных разных возрастных групп и характера течения представлен гистограммами на рис. 8.

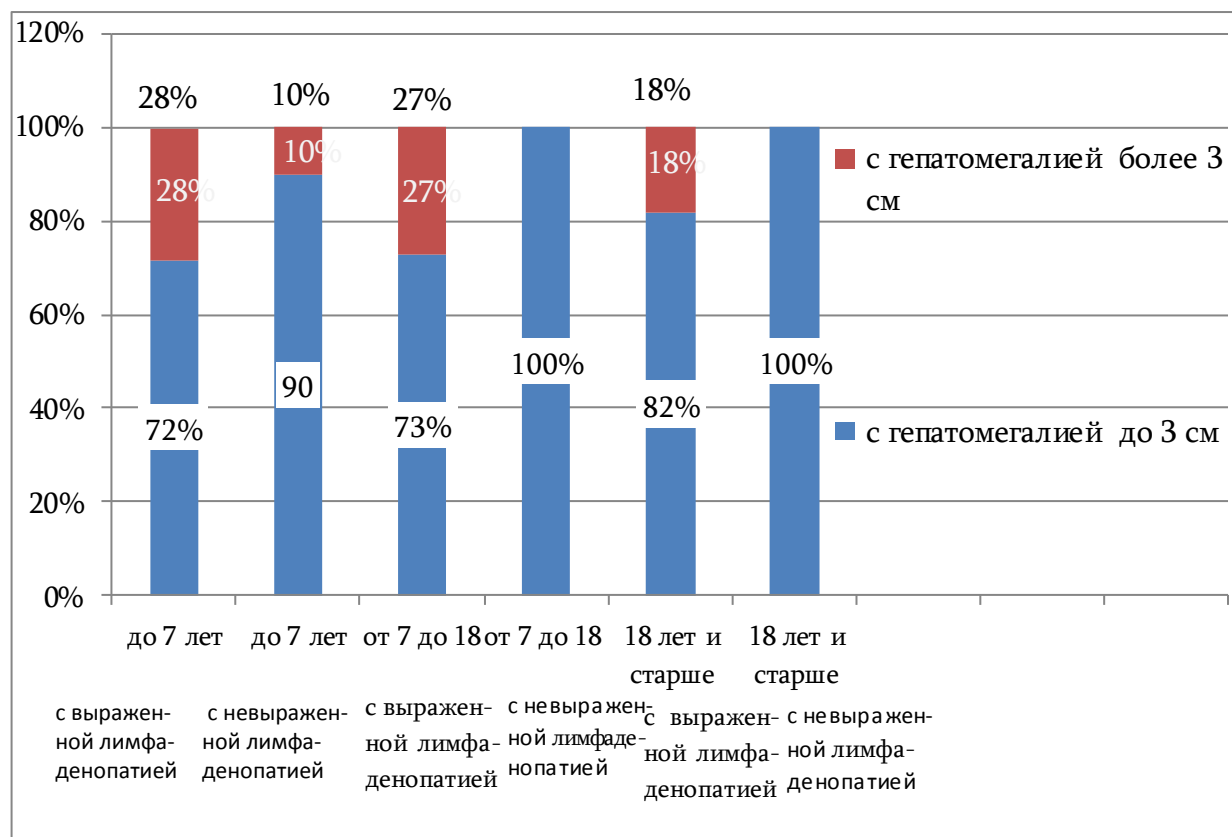


Рис.8. Выраженность гепатоспленомегалии (более 3 см) у больных разного возраста

Гепатоспленомегалия подтверждалась при ультразвуковом исследовании (УЗИ), кроме того, данное обследование помогло выявить случаи спленомегалии, не диагностированные с помощью физикальных клинических методов. Проведенное УЗИ выявило диффузное повышение эхогенности печени у 42,2%, единичные уплотнения по ходу сосудов печени определялись у 11,0%, усиление сосудистого рисунка в печени - у 6,9%, перетяжка в желчном пузыре - у 24,9%, утолщение стенок желчного пузыря - у 13,9%; повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы - у 17,9%; повышение эхогенности селезенки - у 20,2% больных.

Боль в животе отмечалась у 14 (8,1 %) больных: у 8 пациентов до 7 лет (у 4-х с выраженной лимфаденопатией и у 4-х с невыраженной лимфаденопатией); у 3 больных в

возрасте от 7 до 18 лет (у 2-х с выраженной лимфаденопатией и у 1-го – с невыраженной лимфаденопатией); у 3 взрослых больных (у 1-го с выраженной лимфаденопатией и у 2-х с невыраженной лимфаденопатией). Боль чаще всего отмечалась в эпигастральной области и правом подреберье, имела непостоянный характер и была умеренно выраженной. Тошноту отмечали 20 (11,6%) больных: 10 пациентов до 7 лет (7 – с выраженной лимфаденопатией, 3 – с невыраженной лимфаденопатией); 4 пациента в возрасте от 7 до 18 лет (по 2 с выраженной и невыраженной лимфаденопатией); 6 взрослых больных (4 с выраженной и 2 – с невыраженной лимфаденопатией). Рвота наблюдалась у 16 (9,3%) больных: у 8 детей до 7 лет (у 5 пациентов с выраженной и у 3 – с невыраженной лимфаденопатией); у трех больных в возрасте от 7 до 18 лет с выраженной лимфаденопатией; у 5 взрослых больных (у 4 – с выраженной и у одного с невыраженной лимфаденопатией). Таким образом, умеренно выраженную абдоминалгию и диспепсические явления в виде тошноты, реже рвоты временами отмечали единичные больные всех возрастных групп, как с выраженной, так и с невыраженной лимфаденопатией.

Небольшая желтушность кожи и склер, наблюдалась у 16 из 173 обследованных пациентов (в 9,3% случаев). Среди пациентов до 7 лет желтуха отмечалась у 12 больных. При этом желтуха выявлялась у 6 пациентов с выраженной и у 6 с невыраженной лимфаденопатией. Среди пациентов в возрасте от 7 до 18 лет желтушный цвет кожи был обнаружен у 2 пациентов: по 1 больному с выраженной и невыраженной лимфаденопатией. Среди взрослых пациентов старше 18 лет небольшая желтушность кожи отмечалась у 2 больных, причем оба пациента были из подгруппы с выраженной лимфаденопатией. Желтуха у указанных больных возникала в разгар болезни и исчезала параллельно с исчезновением других симптомов.

Повышение уровня билирубина имело место у 20 (11,6%) больных, при этом был повышен уровень как прямого, так и непрямого билирубина. Желтушность кожи и слизистых оболочек у больных с гипербилирубинемией не отмечалась у 4 пациентов. Повышение уровня общего билирубина у разных больных колебалось от 28,4 до 84,4 мкмоль/л, в среднем равнялось $52,0 \pm 8,3$ мкмоль/л, было кратковременным, сохранялось не более 7 дней. В 5 случаях параллельно повышению уровня билирубина отмечалось

двух-трехкратное по сравнению с нормой повышение в крови ЩФ и ГГТ, что указывало на присоединение к паренхиматозному генезу гипербилирубинемии холестатического компонента, что сопровождалось, как отмечали 4 больных, потемнением мочи и некоторым обесцвечиванием кала.

Значительно чаще – у 62 (35,8%) больных, на 1—2-й неделе заболевания происходило повышение активности трансаминаз, при этом преобладающее повышение АсАТ наблюдалось лишь у 7 из 62 больных, в остальных 55 случаях преобладало повышение АлАТ, а в 9 из указанных 55 случаев повышение касалось только уровня АлАТ при сохранном нормальном уровне АсАТ. Лабораторные признаки слабо выраженного цитолиза в виде 1,5—2-кратного по сравнению с нормой повышения уровня трансаминаз имели место в половине случаев обнаруженной гиперферментемии – у 31 из 62 (50,0%) больных; умеренно выраженного цитолиза в виде 2-5 кратного повышения уровня трансаминаз – у 20 (32,3%); признаки выраженного цитолиза в виде 5-10 кратного повышения указанных ферментов – у 11 из 62 (17,7%) пациентов с гиперферментемией. Удельный вес разных степеней гиперферментемии среди больных с повышением трансаминаз в крови представлен на рис. 9.

Повышение уровня трансаминаз у детей в возрасте от 1 до 7 лет наблюдались в 31 случае из 101, что составляло 30,7%, у детей от 7 до 18 лет – в 11 случаях из 36 (30,5%), а у взрослых пациентов – в 20 случаях из 36 (55,6%). При сравнении указанных показателей оказывается, что частота случаев гиперферментемии у взрослых пациентов достоверно выше, чем у пациентов детского возраста: $55,6 \pm 8\%$ против $30,5 \pm 7,6\%$ ($p < 0,05$) и против $30,7 \pm 4,5\%$ ($p < 0,01$). Повышение уровня трансаминаз у больных с выраженной лимфаденопатией наблюдалось в 37 случаях из 99 ($37,4 \pm 4,8\%$), а у больных с невыраженной лимфаденопатией – в 25 случаях из 74 ($33,8 \pm 5,5\%$). Разница при сравнении недостоверна ($p > 0,05$).

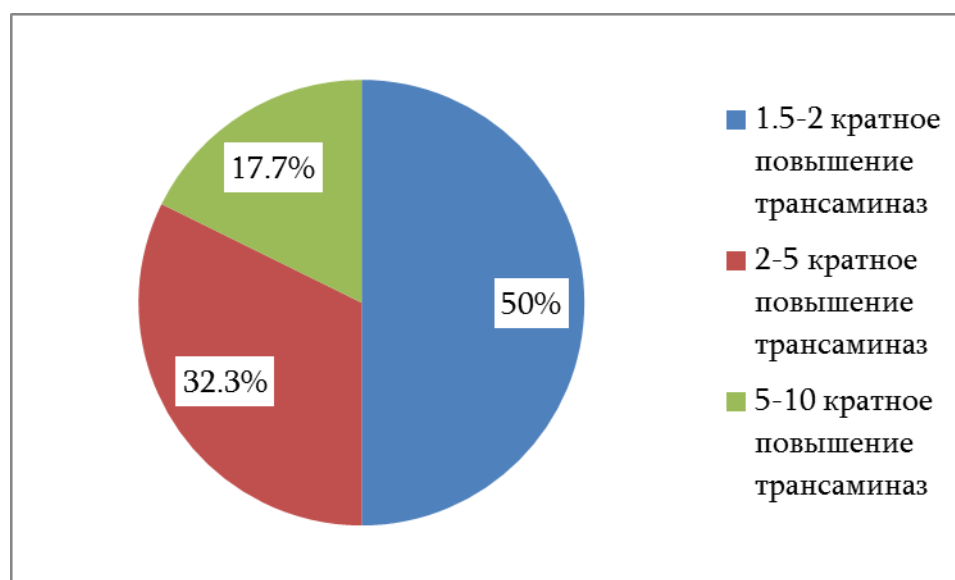


Рис. 9. Цитоллиз у больных ИМ с повышением трансаминаз в крови.

При этом признаки слабо выраженного цитоллиза в виде 1,5—2-кратного по сравнению с нормой повышения уровня трансаминаз у пациентов от 1 до 7 лет имели место в 14 из 101 (13,9%) случаях: у 10 из 57 (17,5%) больных с выраженной и у 4 из 44 (9,1%) пациентов с невыраженной лимфаденопатией. У больных в возрасте от 7 до 18 лет указанная степень гиперферментемии наблюдалась лишь у 3 из 20 (15,0%) больных с выраженной лимфаденопатией. У больных старше 18 лет - у 9 из 36 (25,0%) пациентов: у 6 из 22 (27,2%) с выраженной; у 3 из 14 (21,4%) – с невыраженной лимфаденопатией.

Умеренное повышение трансаминаз (в 2-5 раз) отмечалось у больных до 7 лет в 9 из 101 случая (8,9%): у 4 из 57 больных (7,0%) с выраженной; у 5 из 44 (11,4%) – с невыраженной лимфаденопатией. У больных в возрасте от 7 до 18 лет указанная степень гиперферментемии наблюдалась в 6 из 36 (16,7%) случаев: у 3 из 20 (15,0%) больных с выраженной и у 3 из 16 больных (18,7%) с невыраженной лимфаденопатией. У пациентов старше 18 лет – у 7 из 36 (19,4%) больных: у 4 из 22 (18,2%) больных с выраженной и у 3 из 14 (21,4%) больных с невыраженной лимфаденопатией.

Резкое повышение уровня трансаминаз (5-10) раз по сравнению с нормой у больных детей до 7 лет наблюдалось у 8 из 101 (7,9%) больного: у 4 из 57 (7,0%) больных с выраженной лимфаденопатией и у 4 из 44 (9,1%) больных с невыраженной лимфаденопатией. У больных от 7 до 18 лет повышение уровня трансаминаз указанной степени было обнаружено в 2 случаях, по одному в подгруппах с выраженной и

невыраженной лимфаденопатией, что составило по отношению всей группы 5,6%. Среди пациентов старше 18 лет данная степень повышения была отмечена в 4 случаях из 36 (11,1%), при этом у 2 из 22 (9,1%) пациентов с выраженной и у 2 из 14 больных (14,3%) - с невыраженной лимфаденопатией.

Удельный вес разных степеней гиперферментемии среди больных ИМ с повышением трансаминаз в крови у пациентов разных возрастных групп и характера выраженности лимфаденопатии приводится на рис. 10.

Изменений содержания холестерина не наблюдалось ни в одном случае. Понижение показателей протромбинового индекса (до 53%) отмечено в одном случае, что сопровождалось выраженным подъемом ЩФ и ГГТ, что указывало на связь изменения данного показателя с холестазом и нарушением всасывания витамина К.

Таким образом, у наших больных слабо выраженная желтуха, сопровождающаяся повышением обеих фракций билирубина при общем их содержании от 30 до 84 мкмоль/л встречалось примерно у каждого десятого больного (9,3%). Повышение активности трансаминаз наблюдалось значительно чаще – примерно у каждого третьего больного. При этом оно одинаково часто выявлялось среди больных с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией, соответственно в $37,4 \pm 4,8\%$ и $33,8 \pm 5,5\%$ случаев. Среди больных с гиперферментемией в 50,0% случаев отмечалось не резкое повышение активности трансаминаз в 1,5-2 раза по сравнению с нормой, в то время как повышение в 2-5 раз, отражающее умеренно выраженный цитолиз гепатоцитов, наблюдалось у 32,3% больных; признаки выраженного цитолиза, в виде 5-10 кратного повышения указанных ферментов, отмечались у 17,7% пациентов с гиперферментемией.

Повышение уровня трансаминаз достоверно чаще наблюдалась у взрослых пациентов по сравнению с больными детского возраста и встречалась примерно с одинаковой частотой у больных с выраженной и невыраженной лимфаденопатией.

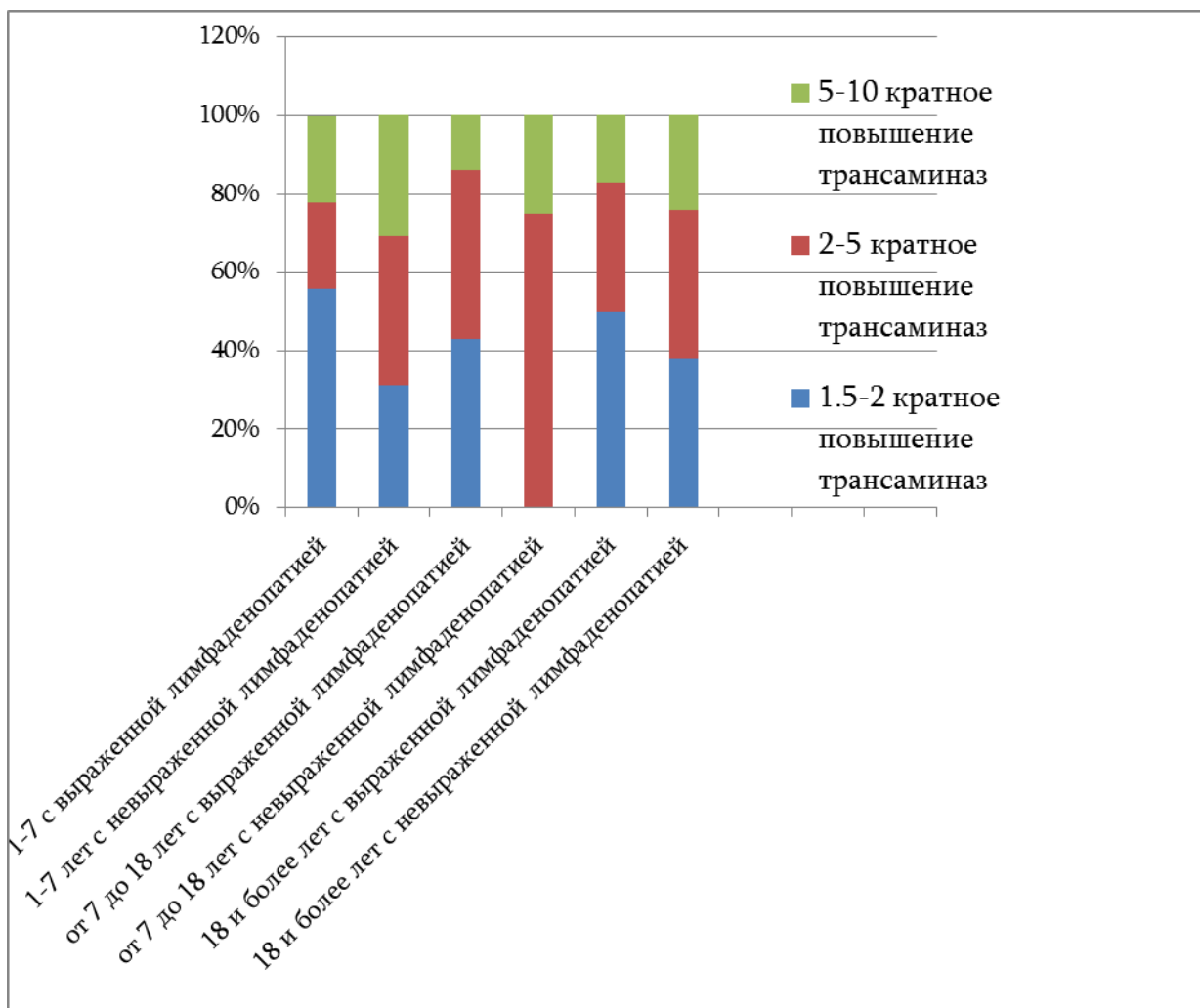


Рис. 10. Гиперферментемии среди больных ИМ с повышением трансаминаз в крови у пациентов разных возрастных групп и характера выраженности лимфаденопатии.

При этом повышение уровня трансаминаз у больных с выраженной лимфаденопатией наблюдалось в 37 случаях из 99 ($37,4 \pm 4,8\%$), а у больных с невыраженной лимфаденопатией - в 25 случаях из 74 ($33,8 \pm 5,5\%$). Разница при сравнении недостоверна ($p > 0,05$).

Преобладающее слабо выраженное повышение активности ферментов (трансаминаз АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ), небольшое нарушение билирубинового обмена свидетельствуют о некотором преходящем нарушении функциональной способности печени при ИМ, обусловленном сопутствующим обратимым острым гепатитом низкой или умеренной активности. Это поражение, судя по частоте случаев желтухи и степени гипербилирубинемии, развивается редко и чаще бывает невыраженным. Гепатита с острой печеночно-клеточной недостаточностью мы не наблюдали ни в одном случае, ни

у детей, ни у взрослых.

3.4. Лабораторные показатели общего анализа крови при инфекционном мононуклеозе в зависимости от характера лимфаденопатии (выраженная или невыраженная), а также возраста пациентов.

Картина периферической крови у больных с ИМ при первичном обследовании характеризовалась воспалительной реакцией, проявляющейся лейкоцитозом у 59 из 173 (34,1%) больных. Чаще, у 48 больных, отмечался умеренный лейкоцитоз $10,0-15,0 \times 10^9/\text{л}$ (27,7%), реже, у 11 - высокий $>15,0 \times 10^9/\text{л}$ (6,4%). Лейкоцитарная формула оценивалась отдельно у детей в возрасте до 5 лет и старше 5 лет. У детей до 5 лет считался патологическим лимфоцитоз $>60\%$, старше 5 лет - $>45\%$. В тех же возрастных группах отклонения от нормы регистрировались при показателях сегментоядерных лейкоцитов $>50\%$ и $>65\%$ соответственно. Нейтрофилез наблюдался в 5,2% случаев, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных клеток ($>5\%$) - в 4,0%. Лимфоцитоз по сравнению с нормальными возрастными показателями имели 12,7% больных, моноцитоз $>10\%$ - 19,7%. Увеличение СОЭ более 12 мм/час отмечено у 42,7% больных, причем до 25 мм/час отмечалось повышение у 20,2%, более 25 мм/час - у 22,5%. Количество эозинофилов в периферической крови было в пределах нормы. Снижение гемоглобина ниже 100 г/л и уменьшение числа эритроцитов ниже $3 \times 10^{12}/\text{л}$ наблюдалось у 5,8% больных, у которых в среднем показатели гемоглобина и числа эритроцитов составляли $93,0 \pm 5,4 \text{ г/л}$ и $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно. Тромбоцитопении не отмечалось ни в одном случае. При исследовании периферической крови в динамике через 5-8 дней лейкоцитоз сохранялся у 30,1% обследуемых. Нейтрофильный характер лейкоцитоза крови преобладал у 5,2% детей, лимфоцитарный - у 14,6%. Моноцитоз в динамике снижался и был обнаружен через неделю лишь у 6,9% больных. Показатель СОЭ сохранялся повышенным у 79,2% человек. В динамике через 5-8 дней анемия проявляла тенденцию к восстановлению у всех больных. Фактически у больных ИМ, независимо от возраста, характера лимфаденопатии («выраженная» или «невыраженная») мы наблюдали изменения в гемограмме, которые проявлялись обычно примерно в трети случаев лейкоцитозом, за счет повышения содержания мононуклеарных клеток: примерно у

каждого восьмого больного - лимфоцитов, у каждого пятого – моноцитов. Эти изменения в преобладающем большинстве случаев, независимо от возраста и характера течения, наблюдались на фоне умеренного повышения СОЭ и достоверно не отличались в подгруппах больных с выраженной и невыраженной клинически лимфаденопатией (табл. 9). При первичном обследовании АМ в периферической крови были обнаружены у 121 из 173 больных ($69,9\pm 3,5$) больных, при этом у 40 больных (в 23,1% случаев) их количество не превышало 10%, а у 81 больного (46,8%) оно было более 10%. Причем среднее их количество в проценте составляло 22,3%, а максимальный показатель среди обследованных нами больных равнялся 57%. При повторном исследовании крови, в динамике на 5-8 день, АМ обнаружены у 132 больных (в 76,3% случаев), при этом рост случаев отмечался за счет больных с содержанием АМ в интервале 1-10%. Число указанных больных достигло 52 (30,1%) больных. Фактически в динамике отмечалось нарастание количества больных с содержанием АМ в интервалах менее 10%, снижение частоты определения АМ в интервале от 10% и выше и отсутствие увеличения атипичных клеток $>30\%$.

В зависимости от возраста больных и характера течения мы не наблюдали достоверной разницы в частоте отклонений в гемограммах разных подгрупп больных, за исключением разницы в частоте выявления АМ (таблица 9). У больных детей от 1 до 7 лет с невыраженной лимфаденопатией случаев повышения выявления АМ отмечалось достоверно реже, чем у пациентов данной возрастной группы с выраженной лимфаденопатией ($54,5\pm 7,5\%$ против $87,8\pm 4,3\%$, соответственно, $p<0,01$). Внутри групп детей «школьного» возраста и у взрослых, отмечалась аналогичная разница в частоте выявления АМ между подгруппами с выраженной и невыраженной лимфаденопатией, а именно: в группе больных «школьного» возраста в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией АМ обнаруживались реже, чем в подгруппе больных с выраженной лимфаденопатией ($50,0\pm 13,0\%$ против $85,0\pm 8,2\%$, $p<0,05$); в группе 18 лет и старше - $42,9\pm 13,7\%$ против $72,7\pm 9,8\%$, $p<0,05$. Частота выявления АМ проявляла тенденцию к уменьшению с возрастом, однако разница в соответствующих показателях не была достоверной. При этом частота выявления АМ у больных с невыраженной лимфаденопатией была меньше у взрослых по сравнению с показателями «школьного»

и «дошкольного» детского возраста ($42,9 \pm 13,7$ против $50,0 \pm 13$ и $54,5 \pm 7,5$, $p > 0,05$). У больных с выраженной лимфаденопатией при сравнении частоты обнаружения АМ в группе взрослых пациентов с аналогичным показателем группы «школьного» возраста они также выявлялись недостоверно реже ($72,7 \pm 9,8$ против $85,0 \pm 8,2$, $p > 0,05$). При сравнении частоты обнаружения АМ у больных с выраженной лимфаденопатией «школьного возраста» (2-ая группа) с аналогичными показателями соответствующей подгруппы пациентов «дошкольного» возраста, она оказалась несколько меньше в более старшей группе больных детей ($85,0 \pm 8,2$ против $87,8 \pm 4,3$, $p > 0,05$; таблица 9, рис.11-13).

Таблица 9.

Частота выявления отклонений в гемограмме у больных ИМ в разных возрастных группах.

Группы	Подгруппы (количество больных)	Частота отклонений в гемограмме периферической крови в %				
		Лейкоцитоз ($P \pm m_p$)	Лимфоцитоз ($P \pm m_p$)	Моноцитоз ($P \pm m_p$)	Повышение СОЭ ($P \pm m_p$)	АМ - $P \pm m_p$
1-ая	С выраженной лимфаденопатией (57)	$35,1 \pm 6,3$ ($p > 0,05$).	$12,3 \pm 4,3$ ($p > 0,05$).	$21,0 \pm 5,4$ ($p > 0,05$).	$43,9 \pm 6,6$ ($p > 0,05$).	$87,8 \pm 4,3$ ($p < 0,01$)
	С невыраженной лимфаденопатии (44)	$31,8 \pm 7,0$	$9,1 \pm 4,3$	$18,2 \pm 5,8$	$43,2 \pm 7,5$	$54,5 \pm 7,5$
2-ая	С выраженной лимфаденопатией (20)	$30,0 \pm 10,5$ ($p > 0,05$).	$15,0 \pm 8,2$ ($p > 0,05$).	$20,0 \pm 9,2$ ($p > 0,05$).	$40,0 \pm 11,2$ ($p > 0,05$).	$85,0 \pm 8,2$ ($p < 0,05$);
	С невыраженной лимфаденопатии (16)	$37,5 \pm 12,5$	$13,6 \pm 8,7$	$18,8 \pm 9,9$	$37,5 \pm 12,5$	$50,0 \pm 13$
3-ья	С выраженной лимфаденопатией (22)	$36,4 \pm 10,5$ ($p > 0,05$).	$13,6 \pm 7,3$ ($p > 0,05$).	$18,2 \pm 8,4$ ($p > 0,05$).	$36,4 \pm 10,5$ ($p > 0,05$).	$72,7 \pm 9,8$ ($p < 0,05$);
	С невыраженной лимфаденопатии (14)	$35,7 \pm 13,3$	$14,3 \pm 9,6$	$21,4 \pm 11,3$	$42,9 \pm 13,7$	$42,9 \pm 13,7$

Примечание: P – среднеарифметический показатель относительной величины; m_p – средняя квадратическая ошибка средне арифметической относительной величины.

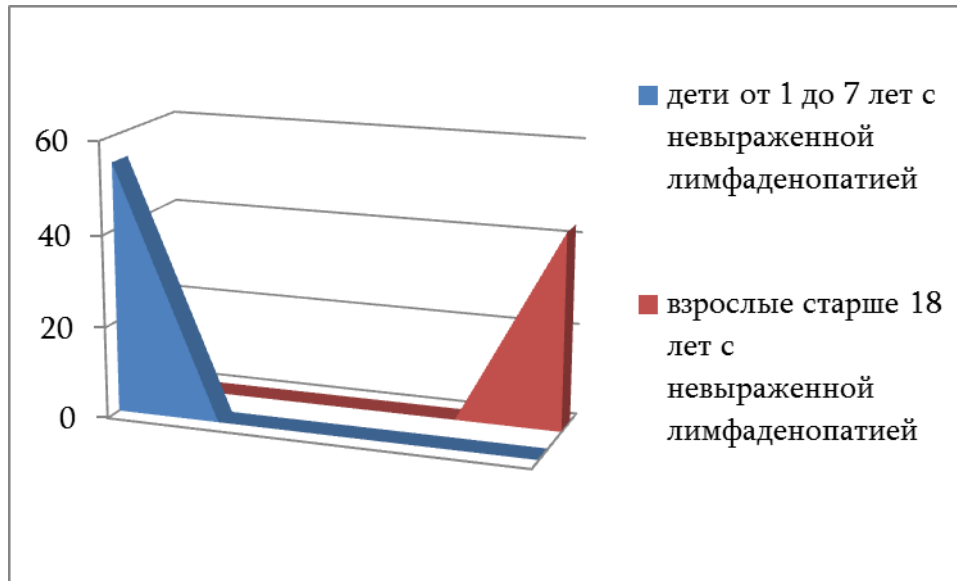


Рис. 11. Разница в частоте обнаружения АМ между взрослыми и детьми «дошкольного» возраста с невыраженной лимфаденопатией.

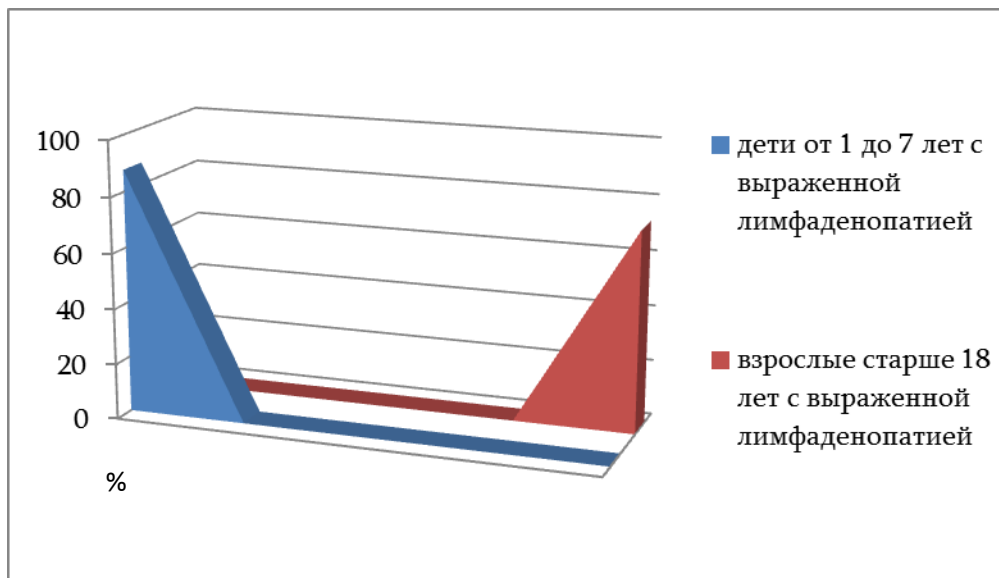


Рис. 12. Разница в частоте обнаружения АМ между взрослыми и детьми «дошкольного» возраста с выраженной лимфаденопатией.

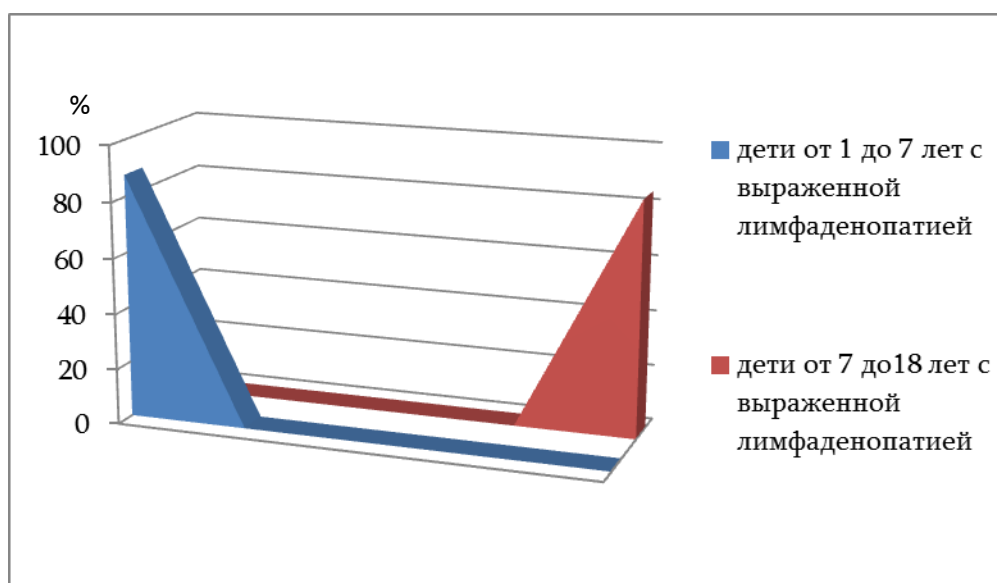


Рис. 13. Разница в частоте обнаружения АМ между детьми «школьного» и «дошкольного» возраста с выраженной лимфаденопатией.

Чтобы выяснить влияние характера типичного и атипичного течения болезни на появление АМ, мы решили сравнить также среднюю частоту случаев выявления АМ между подгруппами больных с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией независимо от возраста. Среди 173 обследованных больных пациентов с выраженной лимфаденопатией было 99, из них у 83 ($83,8 \pm 3,7\%$) АМ были обнаружены и, соответственно у 16 ($16,2 \pm 3,7\%$) - они отсутствовали в крови. Пациентов с невыраженной лимфаденопатией было 74, из них у 38 ($51,4\% \pm 5,8\%$) АМ были обнаружены и, соответственно у 26 ($48,6 \pm 5,8\%$) - они отсутствовали в крови. Разница в частоте случаев с наличием или отсутствием АМ в периферической крови между подгруппами больных с выраженной и невыраженной лимфаденопатией была достоверна ($p < 0,01$). У больных с невыраженной лимфаденопатией процент случаев с отсутствием АМ в крови был в три раза больше (рис. 14,15).

Таким образом, у больных с ИМ АМ выявлялись у преобладающего большинства пациентов с выраженной лимфаденопатией и достоверно чаще, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией. У последних отсутствие АМ в крови наблюдалось в три раза чаще, чем у больных с выраженной лимфаденопатией. С возрастом отмечалась тенденция к снижению частоты выявления АМ. Независимо от возраста, характера лимфаденопатии («выраженная» или «невыраженная») мы наблюдали изменения в

гемограмме, которые проявлялись обычно в трети случаев и лейкоцитозом, за счет повышения содержания мононуклеарных клеток: примерно у каждого восьмого больного - лимфоцитов, у каждого пятого – моноцитов. Одновременно у 42,7% больных наблюдалось умеренное повышение СОЭ крови.

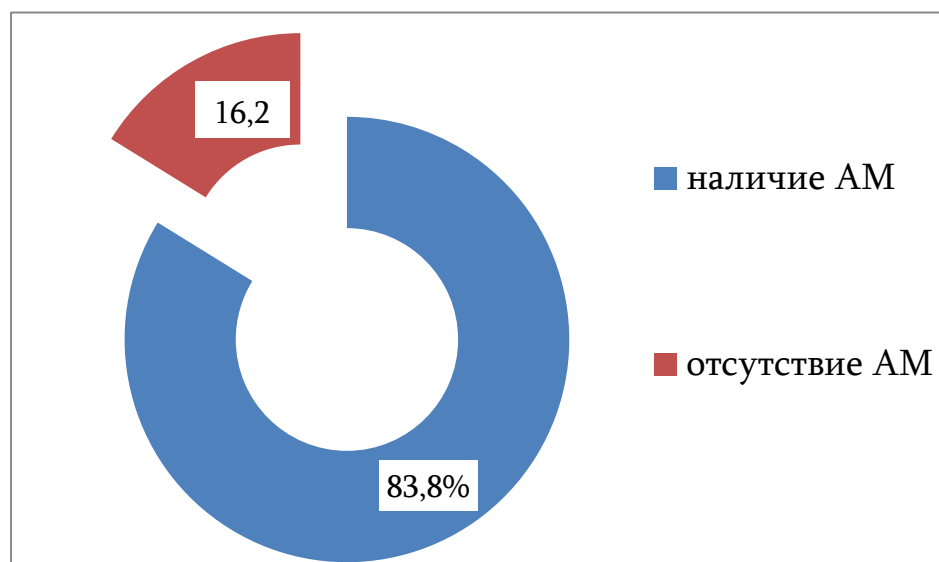


Рис. 14. Соотношение пациентов с наличием и отсутствием АМ в периферической крови у больных с выраженной лимфаденопатией.

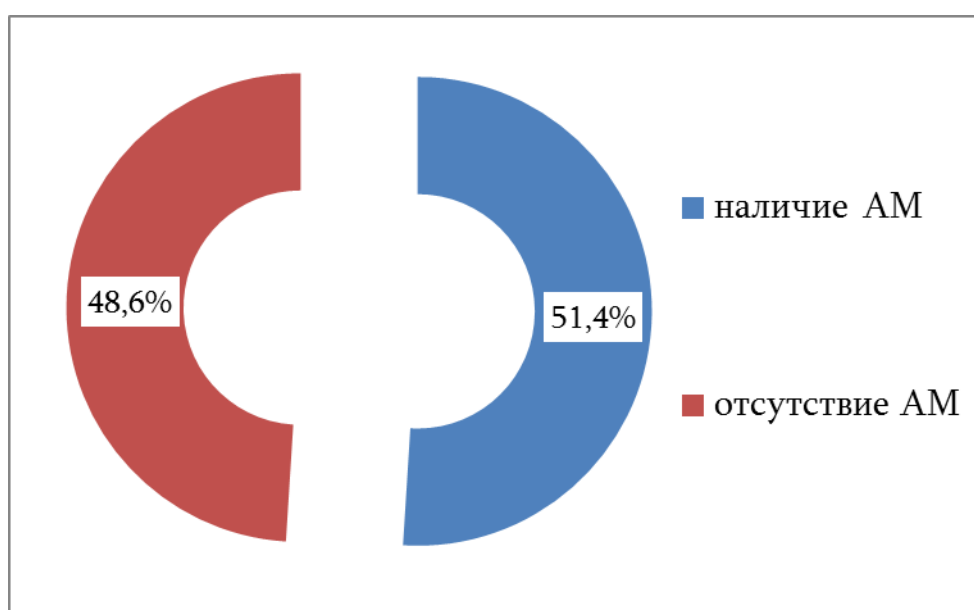


Рис. 15. Соотношение пациентов с наличием и отсутствием атипичных моноцитов в периферической крови у больных с невыраженной лимфаденопатией.

Результаты специфических лабораторных тестов: ИФА и ПЦР. В нашем материале совпадение положительных результатов ИФА с ПСР по выявлению антигена ВЭБ в крови отмечено у 57 из 63 обследованных пациентов, что составляет 90,5%, в остальных 6 случаях, при положительных ПЦР, ответы ИФА были сомнительные. Трое из этих больных были больные «дошкольного» возраста с типичной клинической картиной выраженной лимфаденопатии, двое - дети старшего возраста с невыраженной и один взрослый больной с выраженной лимфаденопатией.

3.5. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, ЦМВ и сочетанной инфекцией.

Среди исследованных 122 больных ИМ, вызванный моно инфекцией ЦМВ, наблюдался у 18 (14,75%) больных: у 9 из 101 (8,9±2,8) пациента в возрасте от 1 года до 7 лет; у 7 из 36 (19,4±6,5%) – в возрасте 7-18 лет; у 2 из 36 (5,5±3,9%) – в возрасте старше 18 лет. Разница в частоте встречаемости ЦМВ инфекции в указанных возрастных группах недостоверна ($p>0,05$). Микст инфекция, вызванная сочетанием ВЭБ и ЦМВ встречалась несколько чаще, чем изолированная ЦМВ инфекция, а именно у 20 больных (16,4%), причем в возрастной группе от 1 года до 7 лет она встречалась у 5 (5,0±2,2%), в возрасте от 7 до 18 лет – у 4 (11,1±5,2%) больных, старше 18 лет - у 11(30,6±7,6%) больных. При сравнении частоты микст инфекции в разных возрастных группах оказалось, что в группе взрослых она встречается достоверно чаще, чем в группах «дошкольного» ($p<0,01$) и «школьного» ($p<0,05$) возраста. В 72 случаях (59,0%) ИМ был вызван моно инфекцией ВЭБ и в 12 (9,8%) случаях - неуточнённым этиологическим фактором (рис. 16).

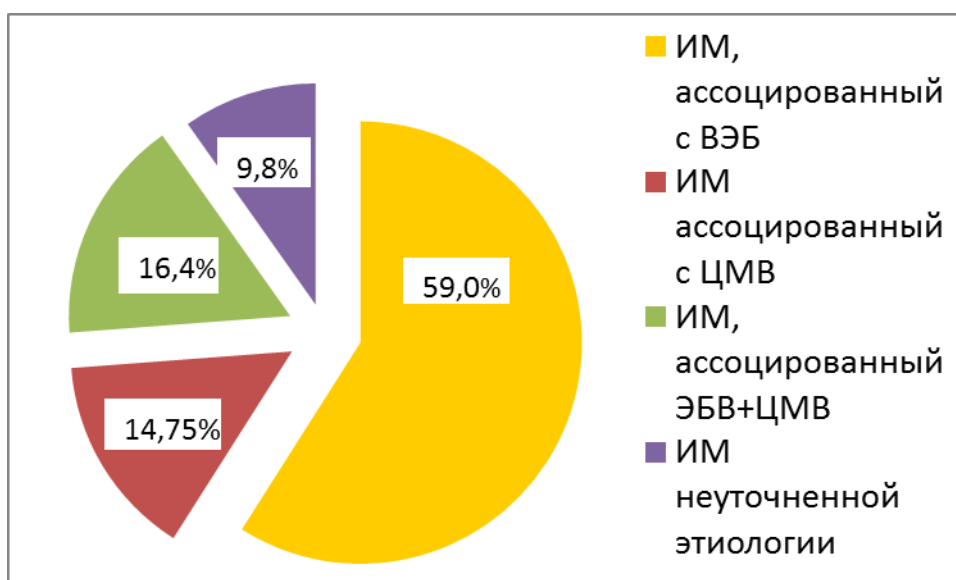


Рис. 16. Удельный вес ВЭБ, ЦМВ и сочетанной инфекции (ВЭБ+ЦМВ) в этиологической структуре ИМ.

По тяжести клинических проявлений ЦМВ ИМ легкой формы встречался у 13 из 18, (в $72,3 \pm 10,8\%$ случаев); средней тяжести - у 3 из 18 ($16,6 \pm 8,9\%$) и тяжелой формы - у двух ($11,1 \pm 7,6\%$) больного. У больных ИМ, вызванным смешанной инфекцией (ЦМВ+ВЭБ) легкая форма встречалась у 3 ($15,0 \pm 8,2\%$), средней тяжести - у 11 ($55,0 \pm 11\%$) и тяжелая форма - у 6 ($30,0 \pm 10,5\%$) больных. В то время как у больных с ИМ, вызванным изолированно ВЭБ легкая форма встречалась у 25 ($34,7 \pm 5,6\%$) больных, форма средней тяжести у 41 ($56,9 \pm 5,8\%$) больных, тяжелая форма у 6 ($8,3 \pm 3,2\%$) больных. При этом оказалось, что при микст инфекции частота тяжелых форм ИМ по сравнению с моно ВЭБ инфекцией достоверно выше: $30,0 \pm 10,5\%$ против $8,3 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Легкие формы при ЦМВ ИМ встречались чаще, чем при микст инфекции и моно ВЭБ ИМ ($72,3 \pm 10,8\%$ по сравнению с $15 \pm 8,2\%$ и $34,1 \pm 5,6\%$, эта разница также была достоверна ($p < 0,05$).

Процентное распределение разных степеней тяжести при различной этиологии ИМ иллюстрируется на рис. 17.

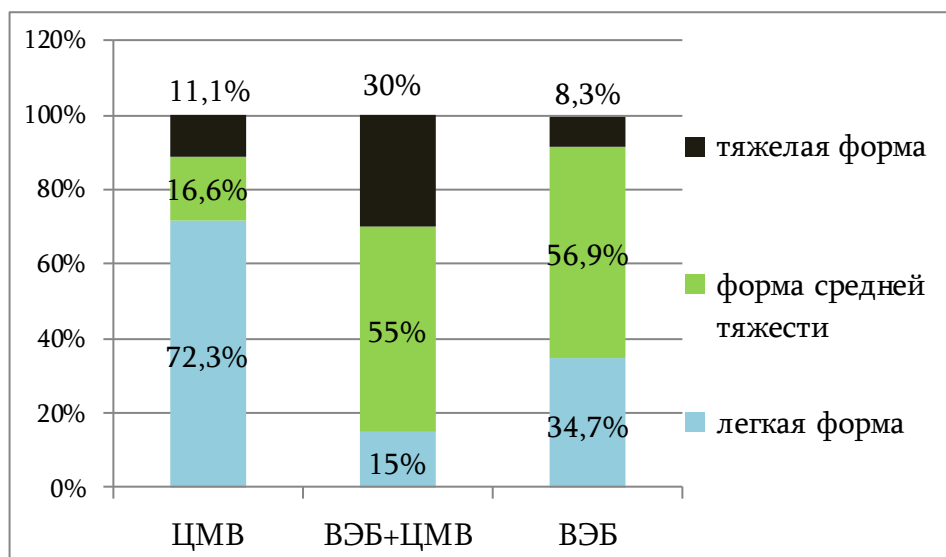


Рис. 17. Формы тяжести ИМ в зависимости от этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

Постепенное начало болезни при ИМ, вызванном ЦМВ, наблюдалось у $81,8 \pm 11\%$ больных, при ВЭБ+ЦМВ микст инфекции – у $25,0 \pm 9,7\%$ и при ВЭБ инфекции – у $34,1 \pm 7,4\%$ пациентов. При сравнении показателя характерного для ЦМВ ИМ с показателями ВЭБ+ЦМВ и ВЭБ инфекции, оказывается, что постепенное начало болезни чаще наблюдается при ЦМВ инфекции по сравнению с микст инфекцией и моно ВЭБ ИМ ($p < 0,01$). Процентное распределение постепенного и острого начала болезни при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 18.

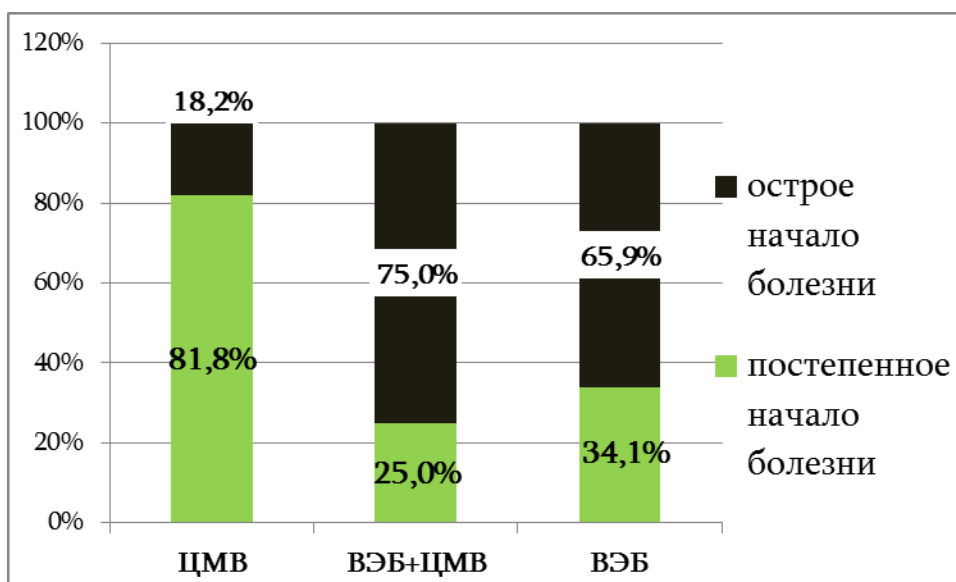


Рис. 18. Процентное распределение . Начало болезни при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

ИМ с невыраженной лимфаденопатией наблюдался среди больных с ЦМВ инфекцией у 72,2±10,9% больных, а среди больных с микст инфекцией (ВЭБ+ЦМВ) – у 30,0±10,5% больных, в то время как среди больных с ВЭБ инфекцией случаи с невыраженной лимфаденопатией наблюдались у 33,3±5,6% пациентов. При сравнении оказывается, что ИМ с невыраженной лимфаденопатией при ЦМВ инфекции встречается достоверно чаще, чем при ВЭБ и микст инфекции ($p < 0,05$). Процентное распределение случаев с выраженной и невыраженной лимфаденопатией при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 19.

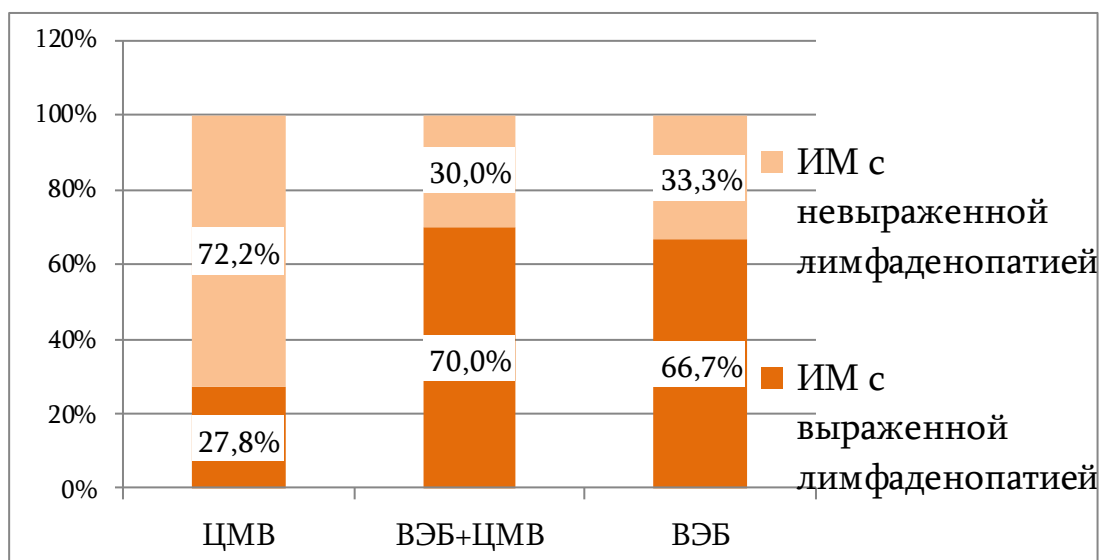


Рис. 19. Лимфаденопатия при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

Заложенность носа и затрудненное носовое дыхание и храп среди больных с ЦМВ, микст и ВЭБ инфекциями встречались примерно с одинаковой частотой (44,4±12%, 50,0±11,2% и 48,6±5,9%, соответственно, $p > 0,05$).

Гнойные наложения на миндалинах среди больных ИМ, вызванном ЦМВ, наблюдались в 3 случаях (16,7±9,1%) в остальных 9 случаях у пациентов констатирована катаральная ангина. Среди больных с ИМ, ассоциированным с микст инфекцией (ЦМВ+ВЭБ) гнойные наложения обнаружены у в 12 из 20 случаев (60,0%±11%). В то же время, у больных ИМ с ВЭБ инфекцией гнойные наложения обнаружены в 18 случаях из 72 (25,0±5,1%). При сравнении этих показателей между группой больных с микст инфекцией и с группами больных с моноинфекциями разница оказалась достоверной

($p < 0,05$). Следовательно, у больных с микст инфекцией гнойные наложения на миндалинах наблюдаются сравнительно чаще, чем у больных с изолированными ЦМВ и ВЭБ инфекциями. Процентное распределение случаев катарального и гнойно-лакунарного тонзиллита при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 20.

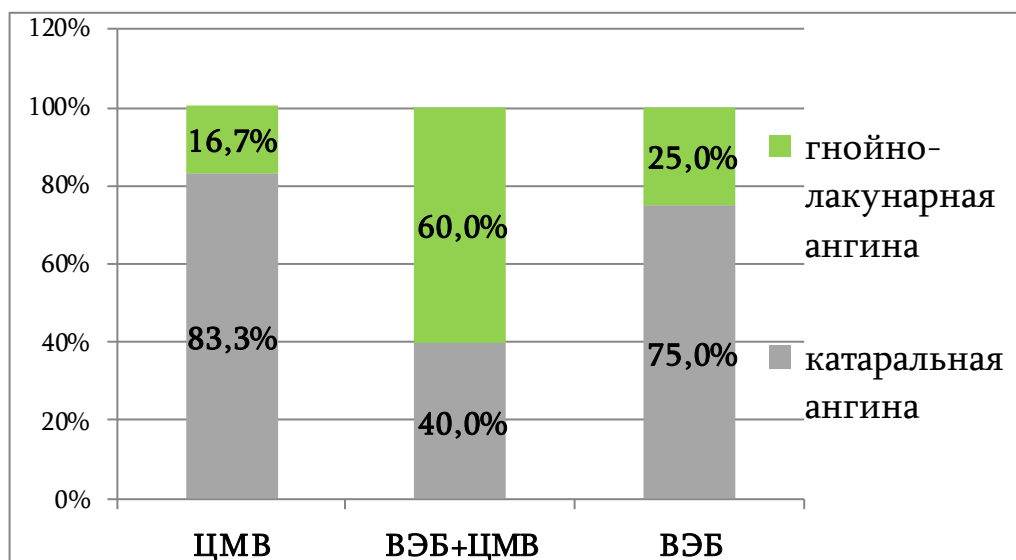


Рис. 20. Процентное распределение случаев катарального и гнойно-лакунарного тонзиллита при ИМ различной этиологии.

Гепато-лиенальный синдром с повышением активности аминотрансфераз, преимущественно АлАТ, с гепатоспленомегалией среди больных с ИМ, вызванном ЦМВ, наблюдался в лишь в $44,4 \pm 12\%$ случаев, в то время как у больных с микст инфекцией в $85,0 \pm 8\%$, а у больных с ВЭБ инфекцией – в $87,5 \pm 4,0\%$ случаев. Следовательно поражение печени у больных с ЦМВ ИМ наблюдается в два раза реже, чем при микст и ВЭБ инфекциях ($p < 0,05$). Процентное распределение случаев гипераланинаминотрансфераземии при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 21.

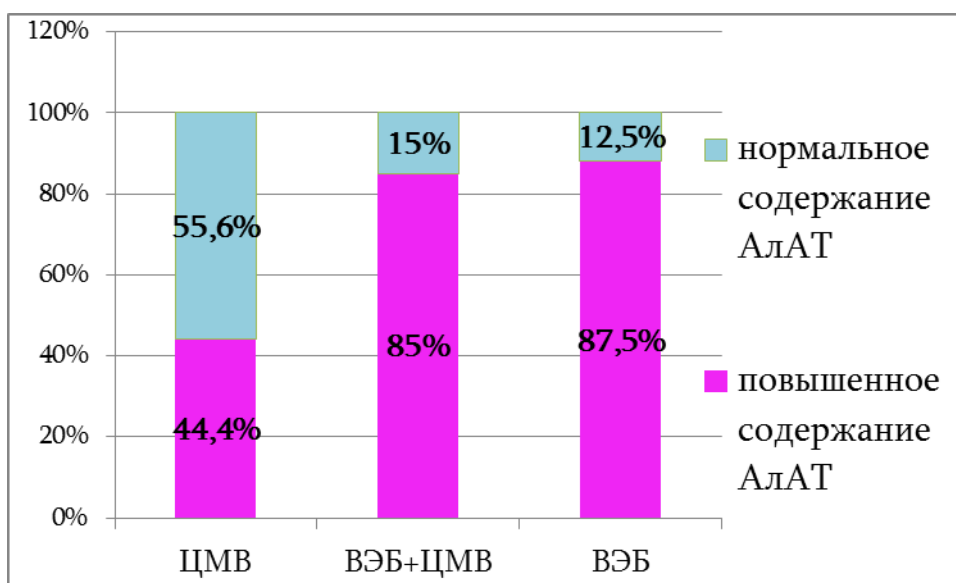


Рис. 21. Процентное распределение случаев повышенной и нормальной активности АлАТ в крови при ИМ различной этиологии.

Частота случаев выявления АМ у больных с ИМ разной этиологии также отличалась. У больных с ЦМВ инфекцией АМ не выявлялись в $72,2 \pm 10,9\%$ случаев, обнаруживались в количестве до 10% - в $16,7 \pm 8,9\%$ случаев, в количестве 10% и более в $11,1 \pm 7,6\%$ случаев. У больных с микст инфекцией АМ не обнаруживались в $20,0 \pm 9\%$ случаев, выявлялись в количестве до 10% - в $25,0 \pm 9,9\%$ случаев, в количестве 10% и более - в $55,0 \pm 11\%$ случаев. У больных с ВЭБ инфекцией АМ не выявлялись в $22,2 \pm 4,9\%$ случаев, обнаруживались в количестве до 10% - в $22,2 \pm 4,9\%$ случаев, в количестве 10% и более - в $55,6 \pm 5,9\%$ случаев. Судя по результатам сравнительного анализа АМ у больных с ЦМВ инфекцией значительно чаще не обнаруживаются в периферической крови чем при микст и ВЭБ инфекциях: $72,2 \pm 10,9\%$ по сравнению с $20 \pm 9,0$ и $22,2 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$).

Напротив, АМ в крови пациентов в количестве более 10% у больных с ЦМВ инфекцией значительно реже обнаруживались, чем у больных с микст и ВЭБ инфекциями: $11,1 \pm 7,6\%$ по сравнению с $55,0 \pm 11\%$ и $55,6 \pm 5,9\%$ ($p < 0,01$). Процентное распределение случаев обнаружения (менее и более 10%) и отсутствия АМ при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 22.

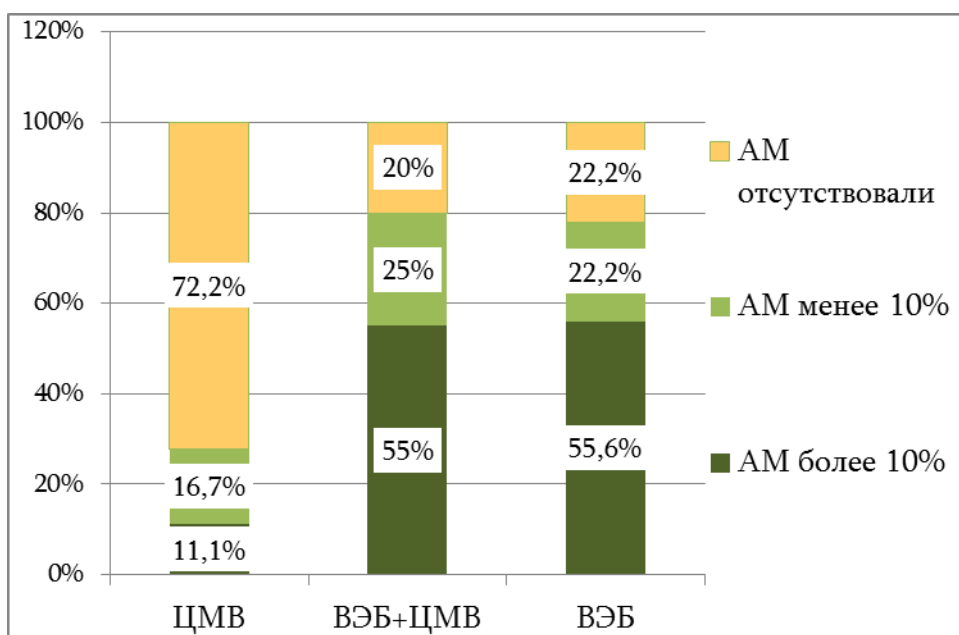


Рис.22. Наличие АМ при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

Таким образом, ИМ вызванный ЦМВ наблюдался у 18 больных (14,75%) больных: у 9 пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет; у 7 – в возрасте 7-18 лет; у 2 – в возрасте старше 18 лет (21 года и 54 лет). Микст инфекция, вызванная сочетанием ВЭБ и ЦМВ, встречалась несколько чаще, чем изолированная ЦМВ инфекция, а именно у 20 больных (16,4%), причем в возрастной группе от 1 года до 7 лет она встречалась у 5 и в возрасте от 7 до 18 лет – у 4 больных, старше 18 лет - у 11 больных. В остальных 72 случаях (59,0%) ИМ был вызван моноинфекцией ВЭБ и в 12 (9,8%) случаях неуточненным этиологическим фактором.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагноз ИМ основывается на таких клинических проявлениях болезни, как лихорадка, поражение носоглотки, затрудненное носовое дыхание, отечность и умеренная гиперемия зева, появление наложений на небных и носоглоточной миндалинах, увеличение всех групп лимфатических узлов (особенно заднешейных), увеличение размеров печени и селезенки, отечность век и гематологические изменения (умеренный лейкоцитоз лимфоцитарного характера, появление в крови АМ в количестве, превышающем 10%, умеренно ускоренная СОЭ). Из-за такого многообразия клинических проявлений и в связи с тем, что ряд других заболеваний (дифтерия, ангина, болезни крови и острые респираторные вирусные заболевания, вирусные гепатиты) могут сопровождаться появлением схожих с ИМ симптомов, на практике, в значительной степени, затруднена его диагностика. В частности, полиморфизм клинической картины ИМ нередко вызывает диагностические трудности у врачей первого (амбулаторного) звена здравоохранения. Об этом свидетельствуют значительное расхождение диагнозов при направлении в стационар (9,8% случаев по нашим данным) и поздние поступления в инфекционное отделение (35,3% больных поступали в инфекционное отделение через 10-15 и более дней от начала болезни). Белан Ю.Б., Михайлова Т.А. [6], Grotto I. и соавторы [180], Li Z.Y и соавторы [203] считают, что многие случаи первичного ИМ у детей проходят под масками ОРЗ и не диагностируются. Особые трудности возникают при установлении диагноза ИМ у больных с невыраженной лимфаденопатией, остающейся незамеченной врачами. Анализ полученных результатов показывает, что ИМ с невыраженной лимфаденопатией встречается во всех возрастных группах, На возможность существования стертых форм ИМ как у детей, так и у взрослых указывают и Постовит В.А. и соавторы [102]. При этом, по мнению Нисевича Н. И., к атипичным (стертым) формам относят случаи ИМ, при которых отсутствуют или очень слабо выражены ведущие симптомы, свойственные этому заболеванию [90]. Судя по нашему материалу, отсутствие или слабая выраженность отдельных симптомов может касаться разных ведущих клинических синдромов: периферической лимфаденопатии, воспаления

носоглотки, ангины или гепатолиенального синдрома. Не существует, как это указывают и другие, в частности Казакова С.П. [59], Нисевич Н. И. [90], Li Z.Y. и соавторы [203], абсолютного параллелизма между проявлениями основных синдромов: выраженностью лимфаденопатии шейных или подчелюстных лимфоузлов и тяжестью тонзиллита, частотой гнойных наложений, между выраженностью лимфаденопатии и выраженностью или частотой гепатолиенального синдрома. Иначе говоря, существуют разные варианты стертых форм, когда слабо выражен или отсутствует какой либо из ведущих синдромов ИМ. На наш взгляд среди этих вариантов особенно важна стертая форма с минимальными изменениями шейных лимфатических узлов, поскольку в этом случае значительно затрудняется диагностика болезни при первичном осмотре на поликлиническом уровне. Учитывая это обстоятельство, мы решили проанализировать клинико-лабораторные особенности ИМ с невыраженной лимфаденопатией шейных и подчелюстных лимфатических узлов.

Подытоживая результаты собственных исследований в данном аспекте, можно сказать следующее: нередко - в $42,8 \pm 3,8\%$ случаев (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 35,2 – 50,4%), ИМ может протекать стерто, без выраженного увеличения периферических лимфатических узлов. В нашем материале ИМ с невыраженной клинически лимфаденопатией встречался у 43,6% пациентов в возрастной группе до 7 лет; у 44,4% больных от 7 до 18 лет и у 38,9% больных старше 18 лет. Разница в частоте случаев с невыраженной лимфаденопатией между разными возрастными группами не была достоверна ($p > 0,05$). При этом, необходимо отметить, что в детском возрасте степень увеличения лимфатических узлов была более выражена по сравнению с взрослыми, а у последних, несмотря на небольшое увеличение, чаще отмечалась генерализованная лимфаденопатия: у 7 из 36 ($19,4 \pm 6,5\%$) в группе взрослых по сравнению с 3 из 101 ($3,0 \pm 1,7\%$) в группе детей дошкольного возраста ($p < 0,05$). Схожие данные приводят и другие Симованьян Э. Н. и соавторы [118], Li Z.Y. и соавторы [203]. Возможно, это связано с преобладанием у взрослых хронического латентного течения ИМ, при котором причиной манифестации в виде острой формы болезни является реинфекция. При таких обстоятельствах длительная стерто протекающая вялая вирусная инфекция может являться причиной генерализованной умеренной лимфаденопатии.

Судя по нашему материалу, регионарные эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза заключаются в наличии возрастного пика заболеваемости в «дошкольном» детском возрасте (у 58,4% больных заболевание наблюдалось в возрасте от 1 до 7 лет, у 20,8% - в возрасте от 7 до 18 лет и у 19,1% в возрасте от 18 до 30 лет, у 1,7% больных – старше 30 лет) и преобладании мальчиков: 112 пациентов из 173 были мужского пола ($65\% \pm 3,6$ доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 57,8-72,2%).

Острое начало ИМ отмечалось чаще в группе пациентов «дошкольного» возраста по сравнению с пациентами «школьного возраста» и взрослыми пациентами. Разница в показателях была достоверна при сравнении между группами взрослых и детей «дошкольного» возраста ($p < 0,01$). При этом, во всех возрастных группах случаи с острым началом болезни встречались чаще в подгруппах с выраженной лимфаденопатией, по сравнению с подгруппами с невыраженной лимфаденопатией ($p < 0,05$).

Постепенное начало болезни отмечалось в 66 из 173 ($38,2 \pm 3,7\%$) случаев. Однако в этих случаях обычно через 4-6 дней температура от субфебрильных показателей в первые дни поднималась до умеренных или высоких фебрильных цифр. Редко, в 12,1% случаев, среди больных с постепенным началом болезни, она сохранялась субфебрильной на протяжении всей болезни. В возрастных группах до 7 лет и от 7 до 18 продолжительность температурной реакции у больных с невыраженной лимфаденопатией была больше, по сравнению с подгруппой с выраженной лимфаденопатией ($p < 0,01$). Повышение температуры тела до субфебрильных цифр и даже нормальную температуру тела у 6-18% больных, наблюдали при ИМ и другие исследователи: Кудин А.П. [72]; Кучеренко Н.П. и соавторы [75]; Михайлова Т.А. [84]; Несвит Е.Ю. [89]; Balfour Н Н., и соавторы [160].

Затрудненное дыхание через нос, с полуоткрытым ртом достоверно чаще наблюдалось нами у детей «дошкольного» возраста по сравнению с больными «школьного» возраста и взрослыми ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженном увеличении миндалин носоглотки при воспалении в «дошкольном» возрасте. На частое возникновение затрудненного носового дыхания при ИМ у детей раннего возраста в отличие от взрослых указывали и Казакова С.П. [59], Квиташвили А.А. [64]. Сравнение показателей между двумя подгруппами в детских возрастных группах показало, что у

детей с выраженной лимфаденопатией симптом затрудненного дыхания из-за заложенности в носоглотке встречался достоверно чаще, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией ($p < 0,01$). При сравнении частоты данного симптома у взрослых разница в подгруппах оказалась недостоверной ($p > 0,05$). При этом, выделения из носа в остром периоде болезни наблюдались редко, что связано с преимущественным поражением при ИМ слизистой оболочка нижней носовой раковины и входа в носоглотку (задний ринит). На редкость симптома выделений из носу при затрудненном носовом дыхании и храпе, на преобладание дыхания с открытым ртом у детей в дошкольном возрасте при ИМ, в связи с аденоидитом, указывали также Несвит Е.Ю. [89], Симованьян Э. Н. и соавторы [118].

Поражение зева и глотки — постоянный симптом ИМ. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась у больных до 7 лет в $44,6 \pm 3,8\%$ случаев, достоверно чаще, чем у пациентов от 7 до 18 лет ($25,0 \pm 7,2\%$) и 18 лет и старше ($19,4 \pm 7,2\%$). Данные других исследователей, например Постовит В.А. и соавторов, также свидетельствуют о явном преобладании частоты катаральной (66%) ангины над гнойно-лакунарной или фолликулярной у взрослых (34%) больных по сравнению с детьми [102]. При попарном сравнении двух подгрупп во всех трех возрастных группах мы не обнаружили зависимости частоты появления гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии ($p > 0,05$). На отсутствие зависимости появления гнойных наложений от размеров лимфатических узлов шеи у больных указывают в своих работах и некоторые другие авторы: Казакова С.П. [59], Несвит Е.Ю. [89], Li Z.Y. и соавторов [203]. В то же время, наблюдалась прямая зависимость частоты появления гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки, что указывало на непосредственное участие бактериальной микрофлоры в развитии указанных осложнений. Чаще всего из зева высевались *Strept. Pneumonia*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas*, *Candida albicans*, *Staph. Epidermidis*, *Staph. Pyogenes*, *Kl. Pneumoniae*, β -гемолитический стрептококк или ассоциация бактерий.). Некротической ангины мы не наблюдали ни в одном случае.

Частота сыпи в разных возрастных группах больных и в подгруппах с выраженной и невыраженной лимфаденопатией в основном не отличалась ($p > 0,05$). У детей «дошкольного» возраста (до 7 лет) с типичной лимфаденопатией наблюдалась тенденция

к более частому высыпанию, по сравнению с детьми того же возраста с невыраженной лимфаденопатией ($10,5 \pm 4,1\%$ против $4,5 \pm 3,3\%$), но разница в показателях не была достоверной ($p > 0,05$).

При сравнении частоты встречаемости ИМ разной степени тяжести среди больных разной возрастной группы можно отметить, что чаще всего легкие формы наблюдались у больных от 7 до 18 лет (в 41,7% случаев), затем по частоте следует группа детей до 7 лет ((28,7%) и наименьшая частота отмечалась в группе взрослых (22,2%). Тяжелые формы, наоборот, чаще всего наблюдались у больных старше 18 лет (27,8%), в то время как среди больных до 7 лет они встречались реже (15,8%), а в группе от 7 до лет 18 лет в 11,1% случаев. По поводу превалирования легких или тяжелых форм ИМ в зависимости от возраста больных в литературе единого мнения не существует. Одни исследователи, Живица Л.В. и соавторы [47], считают, что в детском возрасте болезнь протекает тяжелее, чем во взрослом и чаще дает осложнения, другие: Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д. [25], Хмилевская С.А [141], Carbonero С. и соавторы [165], считают особенностью течения ИМ у детей раннего возраста отсутствие тяжелых форм с осложнениями. Полученные нами данные подтверждают мнение последнего ряда авторов.

Легкая форма ИМ во всех возрастных группах в нашем материале достоверно чаще встречалась среди больных с невыраженной лимфаденопатией ($p < 0,05$). Тяжелые формы, наоборот, встречались достоверно чаще у больных с выраженной лимфаденопатией ($p < 0,05$), формы средней тяжести встречались в обеих подгруппах (с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией) примерно с одинаковой частотой.

Таким образом, подытоживая результаты собственных исследований, можно сказать следующее. ИМ нередко в $42,8 \pm 3,8\%$ (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 35,2 – 50,4%) может протекать с невыраженной лимфаденопатией, без явного заметного увеличения периферических лимфатических узлов. При этом, ИМ с невыраженной клинически лимфаденопатией встречается у 43,6% пациентов в возрастной группе до 7 лет; у 44,4% больных от 7 до 18 лет и у 38,9% больных старше 18 лет. Разница в частоте случаев с невыраженной лимфаденопатией между разными возрастными группами не достоверна ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что в детском возрасте степень увеличения лимфатических узлов была более выражена по

сравнению с взрослыми, а у последних, несмотря на небольшое увеличение, чаще отмечалась генерализованная лимфаденопатия ($p > 0,05$). Необходимо учитывать то, что для формы ИМ с невыраженной лимфаденопатией характерны легкие проявления общей интоксикации, постепенное начало болезни, менее выраженная (субфебрильная и даже нормальная), но более продолжительная температурная реакция. У детей с невыраженной лимфаденопатией симптом затрудненного дыхания из-за заложенности в носоглотке встречается достоверно реже, чем у больных той же возрастной группы с выраженной лимфаденопатией. Мы не обнаружили зависимости появления гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии у больных. Как и при типичной форме, так и у больных с невыраженной лимфаденопатией отсутствуют параллели между размерами шейных, подчелюстных лимфатических узлов и выраженностью воспалительных процессов миндалин и частотой гнойно-лакунарной ангины.

По поводу возрастных особенностей ИМ следует также отметить то, что с возрастом уменьшаются случаи с острым началом и высокой температурой тела (39°C и выше), однако по продолжительности температурная реакция существенно не меняется. Заложенность носа и дыхание открытым ртом были характерны больше для детей возрастной группы от 1 до 7 лет по сравнению с больными «школьного» возраста и взрослыми ($p < 0,01$). Гнойно-лакунарная ангина отмечалась у больных до 7 лет в $44,6 \pm 3,8\%$ случаев, достоверно чаще, чем у пациентов от 7 до 18 лет ($25,0 \pm 7,2\%$, $p < 0,05$) и 18 лет и старше ($19,4 \pm 6,5\%$, $p < 0,05$). При попарном сравнении двух подгрупп во всех трех возрастных группах: с типичным увеличением регионарных лимфатических узлов и с невыраженной лимфаденопатией, мы не обнаружили зависимости гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии. В то же время наблюдалась прямая зависимость частоты гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки ($p < 0,01$), что указывало на непосредственное участие бактериальной микрофлоры в развитии указанных осложнений. Следовательно, при обнаружении гнойных наложений на миндалинах больных с ИМ, обосновано назначение антибиотиков для лечения ангины.

В связи с доказанным фактом развития вторичной иммунной недостаточности и активацией носоглоточной микрофлоры при ИМ, мы согласны с мнением ряда авторов,

Крамаря Л.В. и соавторов [68], Fota-Markowska H [179], которые считают, что показанием для назначения антибактериальных препаратов является развитие у больного лакунарной или некротической ангины, а также таких бактериальных осложнений, как синуситы, отит, пневмония, о чем свидетельствуют сохраняющиеся более трех суток выраженные воспалительные изменения показателей крови (увеличение клеток миелоидного ряда) и затяжная фебрильная лихорадка и клинические симптомы указанных осложнений. Выбор препарата зависит от чувствительности микрофлоры. С другой стороны не целесообразно применение антибактериальных средств при катаральной ангине, учитывая ее вирусную природу. Такого же мнения придерживается ряд авторов: Кудин А.П. [72], Gershburg E., Pagano J.S. [181], Pagano J.S. [211]. которые считают, что «асептический» характер тонзиллита возможно, связан как с действием самого вируса, так и с развитием иммунного воспаления в ткани небных миндалин.

У наших больных слабо выраженная желтуха, сопровождающаяся повышением обеих фракций билирубина при общем их содержании от 30 до 84 мкмоль/л встречалась примерно у каждого десятого больного. Повышение активности трансаминаз наблюдалось значительно чаще – примерно у каждого третьего больного (35,8%). При этом оно примерно с одинаковой частотой выявлялось среди больных с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией, соответственно в 37,4±4,8% и 33,8±5,5% случаев. Среди больных с гиперферментемией в 50,0% случаев отмечалось не резкое повышение активности трансаминаз в 1,5-2 раза по сравнению с нормой, в то время как повышение в 2-5 раз, отражающее умеренно выраженный цитолиз гепатоцитов, наблюдалось у 32,3% больных; признаки выраженного цитолиза в виде 5-10 кратного повышения указанных ферментов – у 17,7% пациентов с гиперферментемией. Повышение уровня трансаминаз достоверно чаще наблюдалась у взрослых пациентов по сравнению с больными детского возраста.

Гепатоспленомегалия обнаруживалась у 69,4±3,5% пациентов (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 62,4 – 76,4%), при этом у 80,0% больных увеличение размеров печени по срединно-ключичной линии не превышало 3 см и лишь у 20,0% больных с гепатомегалией увеличение констатировалось более 3 см. Гепатоспленомегалия клинически чаще (93,0%) отмечалась и была более выражена у

больных в возрасте от 1 года до 7 лет с выраженной лимфаденопатией. При сравнении частоты выявления гепатоспленомегалии между больными с выраженной и невыраженной лимфаденопатией во всех возрастных группах отмечалась достоверная разница: частота гепатоспленомегалии в подгруппах с выраженной лимфаденопатией была выше, чем в подгруппах больных с невыраженной лимфаденопатией той же возрастной группы ($p < 0,05$). Повышение активности трансаминаз имело место примерно у каждого третьего (35,8%) больного с ИМ. Гепатоспленомегалия в большинстве случаев не превышало 3 см и выявлялась, фактически, чаще, чем гиперферментемия (69,4%). Преобладающее слабо выраженное повышение активности ферментов (трансаминаз АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ), небольшое нарушение билирубинового обмена свидетельствуют о некотором преходящем нарушении функциональной способности печени при ИМ. При этом у детей раннего возраста желтуха, видимо, обусловлена, судя по меньшей частоте гипераминотрансфераземии по сравнению с взрослыми, не столько цитолитическим синдромом, сколько нарушением функции ферментов, гепатоцитов ответственных за билирубиновый обмен, вызванным вирусным повреждением, аналогично тому, как это имеет место при остром вирусном гепатите, вызванном вирусами гепатита человека. Поражение печени по типу острого гепатита, судя по частоте случаев желтухи и степени гипербилирубинемии и гиперферментемии, развивается редко и чаще не бывает выраженным. Ни в одной из исследованных возрастных групп у нас не было случая тяжелой формы ИМ с выраженной желтухой и десятикратными по сравнению с нормой подъемами трансаминаз с развитием острой печеночной недостаточности, описанные в литературе в качестве редкой фульминантной желтушной форма ИМ. Это не удивительно, поскольку частота встречаемости данной формы, по данным Волчковой Ю. и соавторов [19], Нисевича Н. И. и соавторов [90, 92], Cruchley A. T. и соавторов [170], Susterman N.H. и соавторов [221], составляет примерно 1/3000 случаев ИМ.

Согласно полученным нами данным, у больных ИМ с невыраженной лимфаденопатией в меньшем проценте случаев обнаруживались в крови АМ, по сравнению с больными с выраженной лимфаденопатией. В крови наших пациентов АМ отсутствовали у больных с невыраженной лимфаденопатией в 48,6% случаев, в то время как у больных с выраженной лимфаденопатией они не выявлялись лишь в 16,2% случаев.

Фактически у больных с невыраженной лимфаденопатией отсутствие АМ в крови наблюдалось в три раза чаще, чем у больных с выраженной лимфаденопатией ($p < 0,01$). С возрастом отмечалась тенденция к снижению частоты выявления АМ, однако эта разница не была достоверна ($p > 0,05$). Снижение среднего количества АМ при стертом течении и у взрослых больных, более старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами и больными детьми, отмечали и другие исследователи: Малашенкова И.К. [83], Постовит В.А. и соавторы [102], Li Z.Y. и соавторы [203]. Независимо от возраста, характера лимфаденопатии («выраженная» или «невыраженная») мы наблюдали изменения в гемограмме, которые проявлялись обычно в трети случаев и лейкоцитозом, за счет повышения содержания мононуклеарных клеток: примерно у каждого восьмого больного - лимфоцитов, у каждого пятого – моноцитов. Одновременно у 42,7% больных наблюдалось умеренное повышение СОЭ крови.

В нашем материале среди исследованных 122 больных ИМ вызванный моноинфекцией ЦМВ наблюдался у 18 (14,75%) больных: у 9 пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет; у 7 – в возрасте 7-18 лет; у 2 – в возрасте старше 18 лет (21 года и 54 лет). Микст инфекция, вызванная сочетанием ВЭБ и ЦМВ, встречалась несколько чаще, чем изолированная ЦМВ инфекция, а именно у 20 больных (16,4%), причем в возрастной группе от 1 года до 7 лет она встречалась у 5 и в возрасте от 7 до 18 лет – у 4 больных, старше 18 лет - у 11 больных. При сравнении частоты микст инфекции в разных возрастных группах оказалось, что в группе взрослых она встречается достоверно чаще чем в группах «дошкольного» ($p < 0,01$) и «школьного» ($p < 0,05$) возраста. В 72 случаях (59,0%) ИМ был вызван моноинфекцией ВЭБ и в 12 (9,8%) случаях неуточненным этиологическим фактором.

При статистическом анализе оказалось, что частота тяжелых форм ИМ при микст инфекции по сравнению с моно ВЭБ инфекцией достоверно выше: $30,0 \pm 10,5\%$ против $8,3 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Легкие формы при ЦМВ ИМ встречались достоверно чаще, чем при микст инфекции и чисто ВЭБ ИМ ($72,3 \pm 10,8\%$ по сравнению с $15 \pm 8,2\%$ и $34,1 \pm 5,6\%$, $p < 0,05$).

При этом, при ЦМВ инфекции по сравнению с микст и ВЭБ инфекциями достоверно чаще наблюдается постепенное начало болезни ($p < 0,01$). На превалирование

подобного начала болезни указывают и сравнительные данные, полученные в работах Белана Ю.Б., Михайловой Т.А. [6] и Михайловой Т.А. [84]. При сравнении частоты встречаемости ИМ с выраженной и невыраженной лимфаденопатией оказалось, что при ЦМВ инфекции невыраженная лимфаденопатия встречается достоверно чаще, чем при ВЭБ и микст инфекции ($72,2 \pm 10,9\%$ по сравнению с $33,3 \pm 5,6\%$ и $30,0 \pm 10,5\%$, $p < 0,05$).

Заложенность носа и затрудненное носовое дыхание и храп среди больных с ЦМВ, микст и ВЭБ инфекциями встречались примерно с одинаковой частотой, хотя некоторые авторы, в частности Кудин А.П., указывают на более редкие случаи данных симптомов при ЦМВ инфекции, по сравнению с их частотой при ВЭБ [72]. Видимо в нашем материале, в связи с превалированием случаев ЦМВ ИМ в раннем детском возрасте, влияние этиологического фактора нивелируется из-за анатомических возрастных особенностей лимфатической ткани носоглотки, способствующей возникновению указанных симптомов у детей «дошкольного» возраста. У больных с микст инфекцией гнойные наложения на миндалинах наблюдаются достоверно чаще, чем у больных с изолированными ЦМВ и ВЭБ инфекциями, а именно: $60,0\% \pm 11\%$ по сравнению с $16,7 \pm 9,1\%$ и $25,0 \pm 5,1\%$, ($p < 0,05$). Частый афтозный стоматит и кожную сыпь, описанные при ЦМВ ИМ другими, Кучеренко Н.П. и соавторы [77], мы не наблюдали. Поражение печени, проявляющееся повышением активности трансаминаз и гепатолиенальным синдромом у больных с ЦМВ ИМ наблюдается в два раза реже, чем при микст и ВЭБ инфекциях ($44,4 \pm 12\%$, по сравнению с $85,0 \pm 8\%$ и $87,5 \pm 4,0\%$, $p < 0,05$). Эти данные согласуются с результатами, полученными Беланом Ю.Б. [6], Михайловой Т.А. [84]. Наконец, судя по результатам сравнительного анализа, в периферической крови у больных с ЦМВ инфекцией АМ не обнаруживаются в периферической крови примерно у 3 из 4 больных, а при микст и ВЭБ инфекциях они не выявляются лишь примерно у каждого пятого больного. Разница по частоте отсутствия АМ в крови у больных ИМ, вызванным ЦМВ и ВЭБ или микст инфекцией достоверна ($72,2 \pm 10,9\%$ по сравнению с $22,2 \pm 4,9\%$ или $20,0 \pm 9\%$, $p < 0,01$). Напротив, АМ в крови пациентов в количестве более 10% у больных с ЦМВ инфекцией в пять раз реже обнаруживались, чем у больных с микст и ВЭБ инфекциями ($11,1 \pm 7,6\%$ по сравнению с $55,0 \pm 11\%$ и $55,6 \pm 5,9\%$, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо признать существование при ИМ атипичной формы заболевания с невыраженной лимфаденопатией, которая встречается, в $42,8 \pm 3,8\%$ случаев (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 35,2 – 50,4%), может протекать стерто, с легкими проявлениями общей интоксикации. При этой ИМ с невыраженной клинически лимфаденопатией встречается, примерно, одинаково часто во всех возрастных группах: у 43,6% пациентов в возрастной группе до 7 лет; у 44,4% больных от 7 до 18 лет и у 38,9% больных старше 18 лет. Необходимо учитывать то, что для нее характерны, постепенное начало болезни, менее выраженная (субфебрильная и даже нормальная), но более продолжительная температурная реакция. Легкая форма ИМ во всех возрастных группах в нашем материале достоверно чаще встречалась среди больных с невыраженной лимфаденопатией ($p < 0,05$). Тяжелые формы, наоборот, встречались достоверно чаще у больных с выраженной лимфаденопатией ($p < 0,05$), формы средней тяжести встречались в обеих подгруппах (с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией) примерно с одинаковой частотой.

Следует отметить, что с возрастом уменьшаются случаи с острым началом и высокой температурой тела (39°C и выше), однако по продолжительности температурная реакция существенно не меняется. Заложенность носа и дыхание открытым ртом были характерны больше для детей дошкольного возраста. У детей без выраженной лимфаденопатии симптом затрудненного дыхания из-за заложенности в носоглотке встречался достоверно реже, чем у больных той же возрастной группы с выраженной лимфаденопатией. С другой стороны мы не обнаружили зависимости появления гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии у больных. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась у больных раннего детского возраста (до 7 лет) примерно в два раза чаще, чем у больных школьного возраста (от 7 до 18 лет) и взрослых. В то же время наблюдалась прямая зависимость частоты гнойных наложений от положительных результатов бактериологического посева мазка из глотки, что указывало на непосредственное участие бактериальной микрофлоры в развитии указанных осложнений. Следовательно, при обнаружении гнойных наложений на миндалинах при

ИМ обосновано назначение антибиотиков для лечения ангины.

При сравнении частоты встречаемости ИМ разной степени тяжести среди больных разной возрастной группы можно отметить, что чаще всего легкие формы наблюдались у больных от 7 до 18 лет (в 41,7% случаев), затем по частоте следует группа детей до 7 лет ((28,7%) и наименьшая частота отмечалась в группе взрослых (22,2%). Тяжелые формы, наоборот, чаще всего наблюдались у больных старше 18 лет (27,8%), в то время как среди больных до 7 лет они встречались реже (15,8%), а в группе от 7 до лет 18 лет в 11,1% случаев.

У наших больных слабо выраженная желтуха, сопровождающаяся повышением обеих фракций билирубина при общем их содержании от 30 до 84 мкмоль/л встречалось примерно у каждого десятого больного. Повышение активности трансаминаз наблюдалось значительно чаще – у каждого третьего больного, при этом преобладало (в половине случаев) не выраженное повышение активности трансаминаз в 1,5-2 раза. Гиперферментемия чаще наблюдалась у взрослых пациентов по сравнению с больными детского возраста и отмечалась одинаково часто у больных с выраженной и клинически невыраженной лимфаденопатией. Гепатоспленомегалия обнаруживалась у $69,4 \pm 3,5\%$ пациентов (доверительный интервал с вероятностью 95,4% находится в пределах 62,4 – 76,4%), при этом у 80,0% больных увеличение размеров печени по срединно-ключичной линии не превышало 3 см. и лишь у 20,0% больных с гепатомегалией увеличение констатировалось более 3 см. Преобладающее слабо выраженное повышение активности ферментов (трансаминаз АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ), небольшое нарушение билирубинового обмена свидетельствуют о некотором преходящем нарушении функциональной способности печени при ИМ. При этом у детей раннего возраста желтуха, видимо, обусловлена, судя по меньшей частоте гипераминотрансфераземии по сравнению с взрослыми, не столько цитолитическим синдромом, сколько нарушением функции ферментов, гепатоцитов ответственных за биоирубиновый обмен, вызванным вирусным повреждением, аналогично тому, как это имеет место при остром вирусном гепатите, вызванном вирусами гепатита человека. Поражение печени, судя по частоте случаев желтухи степени гипербилирубинемии и гиперферментемии, развивается редко и чаще не бывает выраженным.

У больных ИМ АМ выявлялись у преобладающего большинства пациентов с выраженной лимфаденопатией и достоверно чаще, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией. У последних отсутствие АМ в крови наблюдалось в три раза чаще, чем у больных с выраженной лимфаденопатией. С возрастом отмечалась тенденция к снижению частоты выявления АМ. Независимо от возраста, характера лимфаденопатии («выраженная» или «невыраженная») мы наблюдали изменения в гемограмме, которые проявлялись обычно примерно в трети случаев лейкоцитозом из-за повышения содержания мононуклеарных клеток: примерно у каждого восьмого больного – лимфоцитов, у каждого пятого – моноцитов. Эти изменения, независимо от возраста и характера лимфаденопатии, в половине случаев наблюдались на фоне умеренного повышения СОЭ.

В нашем материале среди исследованных 122 больных ИМ, вызванный моноинфекцией ЦМВ наблюдался у 18 (14,75%) больных. Микст инфекция, вызванная сочетанием ВЭБ и ЦМВ была выявлена у 20 больных (16,4%). При сравнении частоты микст инфекции в разных возрастных группах оказалось, что в группе взрослых она встречается достоверно чаще чем в группах «дошкольного» ($p < 0,01$) и «школьного» ($p < 0,05$) возраста. В 72 случаях (59,0%) ИМ был вызван моноинфекцией ВЭБ и в 12 (9,8%) случаях неуточнённым этиологическим фактором.

Частота тяжелых форм ИМ при микст инфекции, по сравнению с моно ВЭБ инфекцией, достоверно выше. Легкие формы при ЦМВ ИМ встречались достоверно чаще, чем при микст инфекции и моно ВЭБ ИМ. При этом, при ЦМВ инфекции по сравнению с микст и ВЭБ инфекциями достоверно чаще наблюдается постепенное начало болезни. При сравнении частоты встречаемости ИМ с выраженной и невыраженной лимфаденопатией оказывается, что при ЦМВ инфекции невыраженная лимфаденопатия встречается достоверно чаще, чем при ВЭБ и микст инфекции. Заложенность носа и затрудненное носовое дыхание и храп среди больных с ЦМВ, микст и ВЭБ инфекциями встречались примерно с одинаковой частотой. У больных с микст инфекцией гнойные наложения на миндалинах наблюдаются достоверно чаще, чем у больных с изолированными ЦМВ и ВЭБ инфекциями. Поражение печени, проявляющееся повышением активности трансаминаз и гепатолиенальным синдромом у больных с ЦМВ

ИМ наблюдается в два раза реже, чем при микст и ВЭБ инфекциях. Наконец, судя по результатам сравнительного анализа, АМ в периферической крови у больных с ЦМВ инфекцией АМ не обнаруживаются в периферической крови примерно у 3 из 4 больных (72,2%), а при микст и ВЭБ инфекциях они не выявляются лишь примерно у каждого пятого больного (20,0% и 22,2%). Напротив, АМ в крови пациентов в количестве более 10% у больных с ЦМВ инфекцией в пять раз реже обнаруживались (11,1%), чем у больных с микст (55,0%) и ВЭБ (56,0%) инфекциями.

ВЫВОДЫ

1. ИМ с невыраженной лимфаденопатией встречается у 43,6% пациентов в возрастной группе до 7 лет; у 44,4% больных от 7 до 18 лет и у 38,9% больных старше 18 лет. Для этой формы характерны постепенное начало болезни, менее выраженная, но более продолжительная температурная реакция, реже наблюдаются симптом затрудненного дыхания, однако одинаково часто встречается гнойно-лакунарная ангина по сравнению с больными с выраженной лимфаденопатией.
2. ИМ с острым началом и выраженной лихорадкой наблюдается значительно чаще у пациентов до 7 лет, чем у взрослых больных, как с выраженной, так и с невыраженной клинически лимфаденопатией. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась у больных дошкольного возраста чаще, чем у больных школьного возраста и у взрослых.
3. Повышение активности трансаминаз имеет место примерно у каждого третьего (35,8%) больного с ИМ. Гепатоспленомегалия в большинстве случаев не превышает 3 см и выявляется чаще, чем гиперферментемия (69,4%). Частота гепатоспленомегалии в подгруппах с выраженной лимфаденопатией была выше, чем в подгруппах больных с невыраженной лимфаденопатией во всех исследованных возрастных группах. Гепатоспленомегалия клинически чаще (93,0%) отмечалась и была более выражена у больных в возрасте от 1 года до 7 лет с выраженной лимфаденопатией.
4. У пациентов с невыраженной лимфаденопатией в меньшем проценте случаев обнаруживаются в крови АМ, по сравнению с больными с выраженной лимфаденопатией. АМ в крови больных отсутствуют у больных ИМ с невыраженной лимфаденопатией в 48,6% случаев, в то время как у больных с выраженной лимфаденопатией они не выявляются лишь у 16,2% пациентов.
5. При ЦМВ инфекции постепенное начало болезни, легкие формы ИМ с невыраженной лимфаденопатией и редким выявлением АМ встречаются чаще, а повышение активности аминотрансфераз, сопровождающееся гепато-спленомегалией и выявление АМ в количестве более 10% в периферической крови наблюдается реже, чем при микст и при ВЭБ-моно-инфекции. Микст инфекция чаще наблюдается в группе взрослых пациентов старше 18 лет по сравнению с больными до 7 лет и от 7 до 18 лет.

При микст инфекции формы с тяжелым течением и гнойные наложения на миндалинах встречаются чаще, чем при моно инфекции ВЭБ или ЦМВ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам разных специальностей (терапевты, семейные врачи, ЛОР-специалисты, гастроэнтерологи) для своевременной диагностики заболевания необходимо учитывать особенности клинико-лабораторных проявлений ИМ с невыраженной лимфаденопатией: постепенное начало болезни, невысокую субфебрильную температурную реакцию, незначительное увеличение лимфатических узлов, меньшую заложенность носа, при наличии типичных катаральных или гнойно воспалительных явлений со стороны миндалин ротоглотки и характерного гепатолиенального синдрома с гепатоспленомегалией и с умеренным повышением АлАт в крови, чаще встречающееся при ЦМВ моно инфекции, реже при инфекции ВЭБ или микст инфекции (ВЭБ вместе с ЦМВ).
2. Проведена дифференциальная диагностика ИМ, вызванного ЭБВ, ЦМВ и микст – форм с рекомендацией тщательной лабораторной идентификации. При этом заподозрив ИМ, необходимо направить больного в инфекционное отделение или организовать консультации инфекциониста для окончательной диагностики и выяснения этиологической природы заболевания специальными лабораторными тестами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Н.В. Иммунопатогенетические аспекты ВЭБ-инфекции у детей. Автореферат дис. канд.мед.наук, СПб., 2002.
2. Андреева А. А., Клинико-иммунологические особенности течения инфекцион-ного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей и иммунокоррекция кипфероном. Автореферат. дис. канд. мед. наук. Красноярск, 2006.
3. Бабаченко И.А. Медицинская газета, № 72 (7002), 22 сентября 2010.
4. Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Мурина Е.А.. Современные подходы к диагностике инфекционного мононуклеоза у детей. Клиническая больница, 2012, №4 (03). С. 62-67.
5. Безроднова С.М., Несвит Е.Ю., Брацыхина Е.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей Ставропольского края. Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». М., 2005. С. 32.
6. Белан Ю.Б., Михайлова Т.А. Значение клинических и лабораторных данных в дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции, 2008, № 1 (7). С. 32-35.
7. Бисярина В.П., Блюменталь К.В., Брагинская В.П. Инфекционный мононуклеоз. Руководство по инфекционным болезням у детей, М. Медицина, 1980. 274 с.
8. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2003, № 3. С. 65-70.
9. Боковой А. Г., Гаспарян М.О., Танина Н.Б., Ковалев И.В., Петрова Н.Н., Володина О.А., Новикова Д.А. Инфекционный мононуклеоз – болезнь или синдром? Детские инфекции, 2003. №1. С. 66-68.
10. Боковой А. Г., Домрачева М. Е. Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей. Детские инфекции, 2006. № 3. С. 18–23.
11. Боковой А. Г. Роль герпесвирусной инфекции в формировании контингента часто болеющих детей. Детские инфекции, 2007, №3. С. 3-7.

12. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В., Тихомолова Е.Г. Случай тяжелого течения инфекционного мононуклеоза с тромбоцитопеническим синдромом. Инфекционные болезни. 2004. № 2 (4). С. 95-96.
13. Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж, Петерсдорф Р.Г. Внутренние болезни. Кн. 4; Пер. с англ. М., Медицина, 1994. С. 101—109,
14. Булдык Е.А., Дмитраченко Т.И. Функция печени у больных инфекционным мононуклеозом. Материалы 1V Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». М., 2005. С. 41.
15. Букина А.А. Клинико-этиологические аспекты и новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Автореферат дис. канд. мед. наук, СПб., 2003.
16. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение Эпидемиология и инфекционные болезни, 2014, №3. С. 35-40.
17. Возтакова Ж. И., Тлей А. И. Инфекционный мононуклеоз как полиэтиологическое заболевание. Сучасні інфекції. 2004. № 2. С. 37-41.
18. Волоха А. П., Чернишова Л. І. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей. Сучасні інфекції. 2003. № 4. С.79–92.
19. Волчкова Ю., Пак Ю., Пархоменко Е. Тяжелое поражение печени у больных инфекционным мононуклеозом. Лечащий врач, 2004. № 12. С. 28-31.
20. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатова Ф.П. Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией/ Рос. педиатрический журнал, 2004. № 6. С. 51-54.
21. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. и др. Частота выявления хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». М., 2005. С. 47.
22. Галактионова О.И., Помогаева А.П., Уразова Л.Н. Пораженность детей вирусом Эпштейна-Барр в очагах инфекционного мононуклеоза. Материалы I Конгресса

- педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2002. С. 32.
23. Галкина О.А., Казакова, С.П., Бошняк С.П. Результаты постановки реакции ПЦР у детей при инфекционном мононуклеозе. Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: М., 2005. С. 49.
24. Гаспарян М.О., Шиленкова В.И. Лейкоцитарный профиль при инфекционном мононуклеозе у детей. Педиатрия. 1972. №8. С.74-77.
25. Гаспарян М. О., Тамарова Л.Д., Левина Э.И. К вопросу о дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза у детей. Охрана материнства и детства. 1974. № 12. С. 22-26.
26. Гаспарян М.О., Дыгай И.Г., Прокопов Г.П., Гирина Л.П. Изменения периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей. Педиатрия. 1975. № 8. С.47-50.
27. Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д., 1975 Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста. Педиатрия, 1975, №1. С. 63-66.
28. Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д. Инфекционный мононуклеоз у детей разных возрастных групп. В сборнике.: «Актуальные вопросы инфекционной патологии» Днепропетровск, 1979. С. 7-8.
29. Голованова А.Е. Савченко А.А., Куртасова Л.М. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом. Сибирский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 48-50.
30. Голованова А.Е., Савченко А.А., Куртасова Л.М. Особенности иммунного статуса у детей с инфекционным мононуклеозом. Медицинская иммунология. 2005. Т.7, № 2/3. С. 155.
31. Гончаров А.Ф., Гербер Н.Л. Клиника инфекционного мононуклеоза, Военно-медицинский журнал. 1983. №4. С. 68.
32. Горячева Л.Г., Ботвиньева В.В., Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрии: Руководство для врачей СПб.: НТФФ «Полисан», 2004. 110 с.
33. Гребенкина Л.И., Кельцев В.А. Комплексная оценка исходов инфекционного

- мононуклеоза у детей. Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания у детей - проблемы, поиски, решения»: Материалы. СПб. 2004 С. 47.
34. Гульман Л.А. Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста. Материалы I Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2002. С. 113.
35. Гульман Л. А., Куртасова Л.М., Андреева А.А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции. 2004. № 3. С. 27-30.
36. Гульман Л. А., Куртасова Л.М., Андреева Современные аспекты клиники, течения и исходов инфекционного мононуклеоза у детей, вызванного вбрусом Эпштейна-Барр. Инфекционные болезни. 2005. Т.3, № 1. С. 7-11.
37. Гусева Л.Н. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей. Автореферат дис. канд. М., 1969.
38. Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Бойцов В.П., Учайкин В.Ф. Инфекционный мононуклеоз как полиэтиологическое заболевание. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2005. № 7. С. 4146.
39. Данилюк Н. К. Вирус Эпштейна–Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний. Новости «Вектор-Бест» (информ. бюл.). 2000. № 4. С. 18.
40. Давидович Г.М., Крапивина С.В., Щерба В.В., Сергеев, С.М Иммунологические нарушения в острый период инфекционного мононуклеоза у взрослых. Здравоохранение, 2006. № 11. С. 55-57.
41. Дишук И.И. Болезнь Филатова у детей (Клиника, дифференциальная диагностика, лечение). Автореферат дис. канд. мед. наук. Киев, 1966.
42. Дранкин Д.И., Заяц Н.А. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1982. №1. С.26-33.
43. Дубинина И.Г. Использование метода полимеразной цепной реакции в клинико-диагностических лабораториях . Лаборатория. 1996. № 4. С. 3-6.
44. Егорова Н.Ю. Цитомегаловирусный мононуклеоз (клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Автореферат дис. канд. мед. наук, М., 2006.
45. Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Черноусов А.Д., Рогова Л.А., Чувиров Г.Н.

- Цитомегаловирусный мононуклеоз. Детские инфекции, 2003, №4. С. 24-26.
46. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей, переносящих острый инфекционный мононуклеоз. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. №4. С. 87-94.
47. Живица Л.В., Пономаренко Г.Ф., Преденина В.А., Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей и взрослых. Клиническая медицина 1987, т. 165. №10. С. 121-123.
48. Зайцева Н.И., Зрачкин Н.И., Хмилевская С.А., Пастернак И.Я. Клиническая картина и результаты лабораторно-инструментального исследования больных инфекционным мононуклеозом. Материалы 1 Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2002. С. 55-56.
49. Зайцева И. А., Хмилевская С.А., Бережнова И.А. Инфекционный мононуклеоз у детей. Детские инфекции. 2004. № 3. С. 65-68.
50. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А., Аксенов О.А., Железникова Г.Ф. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2001, №1. С.43-48.
51. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии. Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. №4. С. 5-12.
52. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии. Инфекционные болезни 2004. Т. 4. С. 5-12.
53. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Александрова Н.В., Левина А.С. Тактика иммунокорригирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей. СПб., 2005. 66 с.
54. Иванова В.В., Шилова И.В., Симованьян Э.Н. Новые данные об инфекционном мононуклеозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 6. С. 44-50.
55. Иванова Г.М Сравнительная характеристика серологических методов диагностики инфекционного мононуклеоза у детей. Автореферат дис. канд. мед. наук. М., 1973.
56. Ильинский Ю.А., Исаева Н.П., Онухова М.П. Клиника инфекционного мононуклеоза у взрослых. Советская медицина. 1982. № 2. С. 84-86.

57. Инфекционный мононуклеоз Детские болезни. Под ред. Л.А Исаевой. М., 1986. 540 с.
58. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб: Спец. лит., 2006. 302 с.
59. Казакова С.П. Клинико-лабораторные особенности, методы коррекции гнойно-воспалительных поражений ротоглотки у детей, больных инфекционным мононуклеозом и ангиной. Автореферат дис. канд. мед. наук. М., 2007.
60. Казакова С.П., Галкина Л.А., Репина И.Б. Лабораторно-этиологическая диагностика инфекционного мононуклеоза у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Сб. научных трудов. Воронеж, 2004. С. 12-13.
61. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция современная диагностика. Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 2. С. 16-17.
62. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение . М. МИА, 2004. 119 с.
63. Кашуба Э.А, Дроздова Т.Г., Бертрам Л.И и др. Дифференциальная диагностика мононуклеозоподобного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей Детские инфекции. 2006. № 4. С. 70-74.
64. Квиташвили А.А. Вопросы клиники и диагностики инфекционного мононуклеоза (болезни Филатова). Автореферат дис.канд.мед. наук. Тбилиси, 1965.
65. Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В., Егорова Н.Ю., Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Учайкин В.Ф., Куш А.А. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями. Эпидемиология и инфекционные болезни 2014, №4. С. 33-38.
66. Крамарева С.О., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. — 2004. № 4 (5). -С. 105-109.
67. Крамарь Л.В. , Карпухина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии. Медицинские науки, 2012, №6. С. 17-23.
68. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Арова А.А. Этиологическая структура и клинико-

- лабораторная характеристика мононуклеозоподобного синдрома у детей. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 7 (1). С. 92-95.
69. Крамарь Л.В., Арова А.А., Карпухина О.А. Клинико-иммунологические характеристики мононуклеозоподобного синдрома у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012. № 1 (41). С. 72-74.
70. Краснов В. В. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*, 2007, №2. С. 36-38.
71. Краснова Е.И., Васюнин А.В. *Инфекционный мононуклеоз у детей*. Новосибирск. Изд-во «Сибмедиздат» НГМУ, 2007. 96 с.
72. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барра инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение *Медицинские новости*. 2006. т.1, №8. С. 25-31.
73. Куртасова Л.М. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЭБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005. № 12. С. 44 - 46.
74. Куртасова Л.М., Гульман Л.В., Ольховский И.А., Андреева А.А. Возрастные особенности иммунного ответа в динамике ВЭБ-инфекции у детей. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2003. № 4. С. 22-26.
75. Кучеренко Н.П., Медведева В.В., Тычинская Т.Л. Особенности клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе. *Журнал «Медико-социальные проблемы семьи»* 2012. том 17, №3-4. С. 34-38.
76. Лебедева Т.М., Егорова Н.Ю., Колтунов И.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпесов и длительный субфебрилитет *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2014 №3, С.. 20-24.
77. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов новые патогены семейства Herpesviridae. *Вопросы вирусологии*. 1999. №3. С. 105-111.
78. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Львов, Д.Н. Никитин А.А. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека. *Вопросы вирусологии*, 2000. № 4. С. 7 - 13.
79. Любезная Е.Б. *Инфекционный мононуклеоз*. Фельдшер и акушерка. 1991. №1. С.

105-107.

80. Мазурина М.А. Мононуклеозоподобный синдром цитомегаловирусной этиологии у ребенка раннего возраста. Педиатрия, 1996, №1. С.88-89.
81. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсания Ж. Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач. 2003. № 9. С. 32-39.
82. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М. и др. К вопросу о роли вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», М., 2005. С.4.
83. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А. и др. Клинические формы хронической Эпштейн—Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач, 2009, №3. С. 32-38.
- Мартынкин А.С., Катягина М.Г., Сельков А.С. Инфекционный мононуклеоз у детей. Учебно-методическое пособие. С-Петербург: ГПМА 1999; 44.
84. Михайлова Т.А. Совершенствование дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии у детей. Автореферат дис. канд. мед. наук. М., 2008.
85. Молочный В.П., Протасенко И.И., Пиотрович И.П. и др. Клиника и опыт лечения инфекционного мононуклеоза у детей. Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», М., 2005. С. 128.
86. Мордовец В.И., Дроздов В.Н. В кн.: Ошибки диагностики инфекционных заболеваний у взрослых и детей. Томск, 1976. С.42-47.
87. Мордовец В.И., Рудакова Р.И., Гуськова Т.Б. Особенности клиники инфекционного мононуклеоза у детей первого года жизни Научные труды Новосибирского медицинского института. 1986. Т. 125.1. С. 75-78.
88. Мостюк А.И., Толочко О.Д., Герасун Б.А., Диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза. Киев, 1982. 113 с.
89. Несвит Е.Ю. Нарушения микрофлоры кишечника у детей с инфекционным

мононуклеозом. Автореферат дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2009.

90. Нисевич Н. И. "Инфекционный мононуклеоз - болезнь Филатова". В кн. "Руководство по инфекционным болезням у детей". Под ред. чл.-кор. АМН СССР проф. С. Д. Носова, Москва, "Медицина", 1972. С. 81-89.
91. Нисевич Н. И. Казарин В.С., Гаспарян М.О., Гусева Л.Н. К вопросу о классификации и клинических формах инфекционного мононуклеоза у детей. Педиатрия. 1974. № 8. С. 3-8.
92. Нисевич Н. И., Казарин В.С., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз у детей. М. «Медицина», 1975, 187 с.
93. Нисевич Н.И., Гаспарян М.О. Инфекционные болезни у детей - достижения и проблемы// Эпидемиол. и инфекционные болезни. 2001. №6. С. 5-9.
94. Нисевич Н.И., Учайкин. В.Ф. Инфекционные болезни у детей М., 1985. 208 с.
95. Новосад Н.Е., Шамшева О.В., Львов Н.Д. Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза у детей. Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. М., 2008. С.135.
96. Пархоменко В.Н., Виноградов А.Ф. Инфекционный мононуклеоз у детей Российский медицинский журнал, 2005, №2. С.57-58.
97. Покровский В.И., 2005; Поляков В. Е., Лялина В. Н., Воробьева М. Л. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. № 6. С. 50–54.
98. Покровский В.И. Современные принципы и методы диагностики инфекционных заболеваний. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. №4. С. 5-7.
99. Помогаева А.П. Варианты течения Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей в очагах инфекционного мононуклеоза. Бюллетень Сибирской медицины. 2003. № 2. С. 86-89.
100. Помогаева В.П., Уразова О.И., Потарская Е.В. К патогенезу инфекционного мононуклеоза. Инфекционные болезни. 2005. Т. 3, № 4. С. 35-36.
101. Попова С.П., Безбородов Н.Г., Лапшина Т.С. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза взрослых. Земский врач. 2014. Т. 22, №1. С. 28-30.

102. Постовит В.А., Бочкова Л.М., Воронова Г.В. Возрастные особенности некоторых клинико-гематологических проявлений инфекционного мононуклеоза. *Терапевтический Архив*, 1981, Т.53. №11, С. 84-88.
103. Потарская Е.В. Ближайшие и отдаленные клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза у детей, Автореферат дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
104. Рахманова А.Г. Пригожина В.К, Неверов. В.А. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр. Руководство для врачей общей практики. М.-СПб., 1995. 108 с.
105. Рогова Л.А., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Чувиров Г.Н., Черноусов А.А. Диагностические отличия инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом цитомегалии. *Детские инфекции*, 2003, N 4. С. 24-26.
106. Родионова О.В., Аксенов О.А., Букина А.А. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии. Пособие для врачей. СПб., 2000. 106 с.
107. Ройт А. ., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология, Пер с англ. В.И. Кандрора, А.Н. Маца, Л.А. Певницкого, М.А. Серовой. М., Мир, 2000. 592 с.
108. Рослый И.М., Абрамов С.В., Кускова Т.К. Метаболические сдвиги при инфекционном мононуклеозе. *Инфекционные болезни*. 2004. Т. 2, N 4. С. 13—16.
109. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. № 5. С. 33-41.
110. Руденская И.М. Аллергическая реакция на ампициллин при инфекционном мононуклеозе *Вопросы охраны материнства и детства*. 1981. Т.26, №2. С. 71-72.
111. Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф., Каражас Н.В. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции . *Клиническая, лабораторная диагностика*. 2000. № 8. С. 15-16.
112. Савенко И.В., Комарова Е.А . Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции в формировании патологии ЛОР-органов в детском возрасте , *Российский Журнал оториноларингология*. 2007. № 6 (31). С. 138-144.
113. Савина О.Г. Клинико-иммунологические нарушения при инфекционном мононуклеозе у детей. Автореферат дис. канд. мед. наук, М., 2009.

114. Сарычев А.М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Автореферат. дис. канд. мед. наук Ростов-на-Дону, 2004.
115. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов. Цито-кины и воспаление. 2004. Т. 25, № 4. С. 247-251.
116. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б. Герпесвирусные инфекции у детей. Часть III. Эпштейна-Барр вирусная инфекция. Ростов-на Дону, 2004. 132 с.
117. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Сучков И.Ю. Особенности клинических проявлений и иммунных сдвигов при реактивации хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у детей. Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». М 2005. С. 166.
118. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Лечащий Врач. 2007. № 7. С. 36-41.
119. Скули Р. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, включая инфекционный мононуклеоз. В кн.: Внутренние болезни. Книга 4. Пер. с англ. Под ред. Е. Браунвальда и др. М: Медицина 1994. С. 101-109.
120. Слепова О. С., Светлова Е.В., Ковалева Л.А., Макаров П.В., Кугушева А.Э., Денисова Е.В., Вахова Е.С., Захарова Г.Ю., Кондратьева Ю.А., Андрюшин А.Е., Демкин В.В. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции. Ж. Вопросы вирусологии 2015, №6. С. 45-47.
121. Слученкова Л.Д., Гаспарян М.О., Тамарова Л.Д., Гирина Л.Н. Мононуклеозоподобный синдром при ОРВИ у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1979, №2. С. 11-15.
122. Смирнов А.Н. Инфекционный мононуклеоз у подростков. Фельдшер и акушерка. 1981. №12. С. 18-22.
123. Смирнова В.А. Диагностическое значение некоторых методов серологического исследования при инфекционном мононуклеозе (болезни Филатова) у детей и

подростков. Автореферат дис. канд. мед. наук. М.,1970.

124. Спиридович В.И., Кастусик С.В., Кудин А.П. Оценка эффективности разных методов терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Медицинский журнал. 2012. № 3. С. 148-151.

125. Титов Л.П., Самойлович Е.О., Кочановский Б. Г., Вольф Х.И. Серологические и эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в республике Беларусь . Вопросы вирусологии. 1999. №1. С. 21-24.

126. Триско А.А., Колесникова Н.В., Геннадьевна А.М., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Особенности клеточного иммунитета при острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015, №4, С. 13-17.

127. Тюняева Н.О., Софронова Л.В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) Вестник новых медицинских технологий. 2014, том XXI, №3, С.184-190.

128. Удилова Е.Е. Клиника, иммунокорректирующая терапия и функциональное состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при инфекционном мононуклеозе у Автореферат дис. канд. мед. наук. Екатеринбург . 2007.

129. Уразова О.И., Подоплекин В.Д., Одинцова А.Н., Лепехин А.В. Диагностическое значение определение антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр при инфекционном мононуклеозе. Лаб. дело. 1989. № 5. С. 73-74.

130. Уразова О.И., Помогаева А.П., Новицкий В.В. Жукова, О.Б. Ультраструктура мононуклеаров периферической крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом. Томск, 2000. 75 с.

131. Уразова О., И., Новицкий В. В. Апоптоз лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей. Int. J. Immunorehabilit 2003, v.5, N2. P. 325-326.

132. Уразова О., И., Новицкий В., В., Помогаева А., П., Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей. Томс. Изд-во Томского университета, 2003. 166 с.

133. Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Клинико-гематологические и цитогенетические проявления инфекционного мононуклеоза у детей Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 3. С. 34-39.

134. Уразова О.И., Помогаева Ф.П., Новицкий В.В. и др. Гематологические и

- цитогенетические проявления инфекционного мононуклеоза у детей Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. N 4. С. 17—21.
135. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М. ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2004. 824 с.
136. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. Детские инфекции. 2003. №4. С. 3-7.
137. Фарбер Н.А., Цитомегаловирусная инфекция в клинической медицине / Н.А. Фарбер. Терапевтический архив, 1989. № 1, С. 6-11.
138. Филатов Н. Ф. Лекции об острых инфекционных болезнях у детей. М., 1991. 160 с.
139. Филатов В.Н., Бойко А.Т. Методы санитарной статистики, 2009. [http://www.maps.spb.ru/ordinator/theme 3.1. htm](http://www.maps.spb.ru/ordinator/theme%203.1.htm). . 36 с.
140. Харламова Ф. С. Вирусы семейства герпесов и иммунитет. Детские инфекции, 2006, №3.С. 3-10.
141. Хмилевская С.А. Эпштейна–Барр вирусный мононуклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции . Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 570–574.
142. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Горлицкая О.В. Изменения сердечной деятельности при Эпштейна-Барр-вирусном инфекционном мононуклеозе у детей. Материалы 4-го Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», М. 2005. С. 7.
143. Ходак Л.А., Навет Т.И., Врожденная цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга ребенка 5 месяцев. Педиатрия 1997 №3, с.101- 102.
144. Царькова С.А. Клинико-иммунологическое обоснование критериев тяжести и прогноза при инфекционном мононуклеозе у детей Автореферат дис. . канд. мед. наук: Свердловск, 1987.
145. Царькова С.А., Гаспарян М.О., Загребина Е.Б. . Инфекционный мононуклеоз. Руководство: Детские инфекционные болезни.,Тюмень,. 2000. Е.1. С. 661-686.
146. Черноусов А.Д. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 1V, V, V1 типов. Детские инфекции, 2005.№3. С.7-11
147. Чирешкина Н.М. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей. М.,

1973. - 246 с.

148. Шарапова О.В. Корсунский А.А. Инфекционные болезни у детей: прошлое, настоящее и будущее. *Детские инфекции*. 2003. № 1. С. 4-6.
149. Шейнкман Е.В. Об атипичном течении инфекционного мононуклеоза. *Клиническая медицина*. 1989. №8. С.102-103.
150. Шестаков И.В., Ющук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейн-Барр-вирусной инфекции у взрослых. *Лечащий врач*, 2011, №2 С.15-19.
151. Ющук Н.Д., Островский Н.Н., Туманова Р.Б. *Инфекционный мононуклеоз*. М., 1995. 31 с.
152. Ющук Н.Д., Рослый И.М., Белова Е.Г. Функциональное состояние печени при инфекционном мононуклеозе у взрослых / др. *Лечащий врач*. 1998. №3. С. 18-20.
153. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А, Цитомегаловирусная инфекция. *Практика педиатра. В помощь врачу*. 2009. №10. С. 5—12.
154. Albeck H. Epstein-Barr virus infection and serological profile in Greenland eskimo children. *Acta Ped. Scand*. 1985. №74. P.691-696.
155. Ambinder R. F., Lin L. Mononucleosis in the Laboratory. *J. Infectious Diseases*. 2005. Vol. 192, № 1. P. 1503-1504.
156. Anagnostopoulos I., Hummel M., Kreschel C Morphology, immunophenotype and distribution of latently and or productively Epstein—Barr virus, *Blood*. 1995. Vol. 85, №3. P. 744-750.
157. Andersson J. Effect of Acyclovir on infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis*. 1986. Vol. 153. P. 283-290.
158. Anderson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus associated diseases. *Scand J Infect Dis* 1996; Suppl. 100. P. 72-82.
159. Baalen A., Petersen B., Stephani U. Infectious mononucleosis and unilateral tongue writhing. *Neurology*. 2006. Vol. 66, №7. P. 1110.
160. Balfour H H., Holman, C. J. Hokanson K. M., Lelonek M M., Giesbrecht J.E A Prospective Clinical Study of Epstein-Barr Virus and Host Interactions during Acute Infectious Mononucleosis. *J. Infect Dis*. 2005. Vol. 192, № 1. P. 1505-1512.
161. Beaulieu A. D. Paquin R., Gosselin J. Epstein—Barr virus modulate de novo protein

- synthesis in human neutrophils, *Blood*. 1996. Vol. 86, №7. P. 2789-2798.
162. Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. *Nelson textbook of pediatrics*, 17 th Edition, 2004. P. 2615–2619.
163. Bell A.T., Fortune B. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? *J. Family Practice*. 2006. Vol. 55, № 9. P. 799-802.
164. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics». *J Travel Med* 2006. Vol. 13 №4. P. 191–197.
165. Carbonero C., Torronteras S.R., Cintado B.C. Infectious mononucleosis: study on hospitalized children. *An Esp Pediat*. 1999. Vol. 51, № 6. P. 664-666.
166. Cheng J, Ke Q, Jin Z. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure. *PLoS Pathog*. 2009. Vol. 5. N5. P. 1427.
167. Cohen J.I. Epstein-Barr virus and the immune system: hide and seek. *JAMA*. 1997. Vol. 278. P. 510-513.
168. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *The New Engl. J. of Med*. 2000. V. 343, № 7. P. 481–491.
169. Cosad J. Infectious mononucleosis. *Nurse Pract.*, 1996, V21, N3. P.14-28.
170. Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease. *Oral Dis* 1997 May. 3 Suppl 1. S153-S156.
171. Davidson S. Kaplinsky C., Frand M. Treatment of infectious mononucleosis with metronidazole in the pediatric age group, *Scand. J. Infect. Dis*. 1982. Vol. 14, №2. P. 103-104.
172. De Paoli P., Gennari D., Martelly. Gamma delta T cell receptor-bearing lymphocytes during Epstein-Barr virus infection *Text. J. In- 150fect. Dis*. 1990. Vol.161, №5. P. 1013-1016.
173. Decker L.L., Klamon L.D., Thorley-Lawson D.A. Detection of the latent form of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral blood of healthy individuals *Text. J Virol*. 1996. Vol. 70. P. 3286.
174. Doja A., Bitnun A., Ford Jones E.L, Richardson S., Fellier R *Pediatric Epstein-Barr Vims — Associatiated Encephalitis: 10-Year Review* *J. Child Neurology*. 2006. Vol. 21, № 5. P. 384-391.
175. Dugas N., Palacios-Calender M., Dugas B. et al. Regulation by endogenous IL-10 of the expression of NO-synthase induced after ligation of CD 23 in human monocytes. *Cytokines*

19987. № 10. P. 680-689.

176. Endo L.H., Ferreira D., Montenegro M.C. et al. Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001. Vol. 58. №1. P. 9-15.

177. Feigin R.D., Cherry J.D. *Pediatric infection diseases*. 1992. Charter 1447. P. 1547-1557.

178. Fujieida M, Wakiguchi H, Hisakava H et al. Defective activity of Epstein-Barr virus (EBV) specific cytotoxic T lymphocytes in children with chronic active EBV infection and their parents. *Acta Paediatr Jap* 1993. Vol. 35. P. 394-399.

179. Fota-Markowcka H. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis. *Wiad. Lek.* 2002. Vol. 55. № 3-4. P. 150-157.

180. Grotto I., Mimouni D., Huerta M., Mimouni M., Cohen D., Robin G., Pitlik S., Green M. S. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect.* 2003, August; Vol. 131.№ 1.P. 683-689.

181. Gershburg E., Pagano J. S. Epstein-Barr infections: prospects for treatment // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005. Vol. 56. № 2. P. 277-281.

182. Gibbons D. L., Rowe M., Cope A. P. Lymphotoxin acts an autocrine growth factor for Epstein-Barr virus transformed B-cells and differentiated Burkitt lymphoma cell line, // *Eur. J. Immunol.* 1994. Vol. 24, №8. P. 1879-1885.

183. Gonzalez-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C. Niveiro, E Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus *Allergol. Immunopathol.* 2006. Vol. 34, № 2. P. 76-78.

184. Gosselin, J. Menezes J. Inhibition of tumor necrosis factor- α transcription by Epstein-Barr virus *Text. Eur. J. Immunol.* 1991. Vol. 21, №1.P. 203-208.

185. Hadar T., Margalith M., Sagiv B et al. The significance of serum IgM, IgA, and IgG antibodies specific for Epstein-Barr virus as determined by immunoperoxidase assay in the rapid diagnosis of infection mononucleosis. *Isr. J. Med. Sci* 1995. Vol.31. № 5. P. 280-283.

186. Hara S, Hoshino Y Naitou, T Nagano K, Iwai M, Suzuki K Yamamoto, K. /Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection. *J. Clinic. Virology.* 2006. Vol. 35, №3. P. 250-256.

187. Henry H. A., Balfour Jr. *Prospective Clinical Study of Epstein-Barr Virus and Host*

- Interactions during Acute Infectious Mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 192. P. 1505-1512.
188. Hsu D-H., Waal R., Malefyt D.F. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science.* 1990. Vol. 250. P. 830-832.
189. Imai S. Epstein-Barr virus (EBV)-carrying and -expressing T-cell lines established from severe chronic active EBV infection Text. S. Imai, M. Su-giura, O. Oikawa *Blood* 1996. Vol. 87. P. 1446-1457.
190. Imreh M. P., Zhang Q. J. de-Campos-Lima P. O. Mechanisms of allele-selective down-regulation of HLA class 1 in Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer.* 1995. Vol. 62, №1. P. 90-96.
191. Ishihara S. Okada S., Wakiguchi H Clonal lymphoproliferation following chronic active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *Am J Hematol.* 1997. Vol. 54. P. 276-281.
192. Jordan M. C., Rousseau W.E, Stewart J.A., Noble G.R. Ghini, T.D. Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. *Ann. Intern. Med.* 1973. Vol. 79. P. 153-160.
193. Kanegane H. ,C. Kanegane, A. Yachie Infectious mononucleosis as disease of early childhood in Japan caused by primary Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr. Ypn.* 1997. Vol. 39, № 2. P. 166-171.
194. Kano K., Ymada Y., Sato Y., Arisaka O., Ono Y., Ueda Y .Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr Virus infectious. *Pediatr nephrol.* 2005. Vol. 20. P. 89-92.
195. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Inf. J. Hematol.* 2000. Vol. 71. P. 108-117.
196. Kaye K., Izumi K., Mosialos G., Kieff T. The Epstein-Barr virus LMP1 cytoplasmic carboxy terminus is essential for B-lymphocyte transformation; fibroblast cocultivation complements a critical function within the terminal 155 residues. *J Virol* 1995. Vol. 69. № 2. P. 674-683.
197. Khanna R., Hurrows S.R., Mass D.J. Immune regulation in Epstein-Barr virus-associated disease. *Microbiol. Rev.* 1995. Vol. 59, № 3. P. 387-405.
198. Khanna R. Burrows S.R. Role of cytotoxic T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated diseases. *Ann Rev Microbiol* 2000. Vol. 54. P. 19—48.
199. Kimura H., Morita M., Yabuta Y Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by

- using a real-time PCR assay. *Ibid.* 1999. Vol. 37. P. 132-135.
200. Koichi Yamanishi, Arvin Ann M., Gabriella Campadelli-Fiume; Edward Mocarski, Moore Patrick, Roizman Bernard, Whitley Richard Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007. ISBN 0-521-82714-0.
201. Kragstbjerg P. Chronic active mononucleosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 29. № 5 P. 517-518.
202. Lande M. B. Immune complex disease associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Pediatr. Nephrol.* 1998. Vol. 12. № 8. P. 651-653.
203. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004. Vol. 42. № 1. P. 20-22.
204. Lui W.Y, Chang W.K. Cytomegalovirus mononucleosis in Chinese infants. *Arch. Dis. Child.* 1972, Vol.47. P. 643.
205. Mark H. Ebell Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis *Fam. Physician.* 2004. Vol. 70. № 7. P. 1279-1287.
206. Nakamura Y., Takai Y., Shimada et al. Epidemiological analysis of Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Byori* 1996, Vol. 44. № 7. P-659-664.
207. Nicolas J. C. Epstein-Barr virus J.C. Nicolas, V. Marechai, A. Dehee. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1997. Vol.181. № 6. P. 981-996.
208. Niedobitek G., Merui N., Delecluse H.J. Epstein-Barr virus infection and human malignancies // *Int. J. Experim. Pathology.* 2001. Vol. 82. P. 149-170.
209. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. *Acta Paediatr.* 1998. Vol. 87, Jan. №1, P. 11-18.
210. Okano M., Gross G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2007. Vol. 5. № 3. P. 403-413.
211. Pagano J. S. Viruses and lymphomas. *N. Eng. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 2. P. 78-79.
212. Pannuti C.S. Cytomegalovirus mononucleosis in children and adults: differences in clinical presentation. *Scandinav J. Infection,* 1985, Vol.17, P. 152-156.
213. Rickinson A.B., Moss D.J. Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infections // *Annu Rev Immunol.* 1997. Vol. 15. P. 405-431.

214. Roberge Ch., McColl S., Larochelle B., Gosselin J. GM CSF enhances EBV-induced synthesis of chemotactic factors in human neutrophils. *J Immunol* 1998; Vol. 160. № 5. P. 2442-2448.
215. Roy M., Bailey B., Amre D. K. et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Archiv Pediatric Adolescent Med.* 2004. Vol. 158. P. 250–254.
216. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ «Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994». *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 43 №9. P. 1143–1151.
217. Stephen E.S. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infectious Dis* 1988. Vol. 157. P. 3-7.
218. Stephen R, Godshall M., Jeffrey T., Kirchner D.O. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgrad Medicine.* 2000. Vol.107. №7. P. 320-329.
219. Straus S, Cohen J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1992. Vol. 118. P. 45-58.
220. Su I.J., Wang C.H., Cheng A.L, Chen R.L. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma.* 1995. Vol. 19. P. 401-406.
221. Susterman N.H., Fraunhoffer C., Kinsey M.D. Fatal massive hepatic necrosis in cytomegalovirus mononucleosis. *Ann. Intern. Med.* 1978. Vol. 88, № 6. P. 810-812.
222. Taga K., Taga H., Tosato G. Diagnosis of atypical cases of infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 2001. Vol.33, №1. P. 83-91.
223. Tanner J., Alfieri C. Epstein-Barr virus induces Fas (CD95) in T cells and Fas ligand in B-cells leading to T-cell apoptosis. *Blood* 1999. Vol. 94. №10. P. 3439-3447.
224. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician.* 2003. Vol. 67.№3. P. 519–524.
225. Temak G., U.M. Scurs G7 Sero-epidemiologic study of index and family infectious mononucleosis and adult Hodgkin's disease (HD): evidence for a specific associatio. *Int J Cancer.* 2003. Vol. 1107. №2. P. 298-302.
226. Thracker E. L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis. *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59. № 3. P. 499–503.

227. Tierney R.J., Steven N., Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus latency in blood mononuclear cells: analysis of viral gene transcription during primary infection and in the carrier state. *J Virol.* 1994. Vol. 68. P. 7374-7385.
228. Torre D., Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 1999 Vol. 31. P. 543-547.
229. Tynell E., Aurelius E., Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 1996. Vol. 174. P. 324-331.
230. Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan. *H.Crit Rev Oncol Hematol* 2002. Vol. 44. №3. P.193-202.
231. Wakiguchi H, Maeda A, Dohno S, Sato T // Infectious mononucleosis Nippon Rinsho: Japan. *J. Clinic. Med.* 2006. Vol. 64, №3. P. 625-629.
232. Van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis.* 1991. Vol.164. P. 788-792.
233. Vendelbo J.L., Lildholdt T., Bende M., Toft A., Brahe Pedersen C., Danielsson G. P. Infectious mononucleosis treated by an antihistamine: a comparison of the efficacy of ranitidine (Zantac) vs placebo in the treatment of infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol.* 1997. Vol. 22. P. 123-125.
234. Wakiguchi H. Hisakawa H., Kubota H., Kurashig T. Strong response of T-cells in infants with dual infection by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus e. *Pediatrics Inten.* 1999. Vol. 41. P. 484-489.
235. Wilson D., Redchenko J., William N., Morgan A. CD4+ T cells inhibit growth of EBV-transformed B-cells through CD95-CD95L-mediated apoptosis. *Int Immunol* 1998. Vol. 8. P. 149-157.
236. Wright-Browne V. Serum cytokine levels in infectious mononucleosis at diagnosis and convalescence. *Leuk Lymphoma* 1998;Vol. 5. №6. P. 583-589.
237. Yoda K., Sata T., Kurata T. et al. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000. Vol. 126, № 2. P. 185-193.
238. Yuge A., Kinoshita E., Moriuchi M. et al. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediat Infect Dis J.* 2004. Vol. 23. №1. P. 74-76.