

К вопросу о критериях тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей

Н. С. ПОСПЕЛОВА, Н. О. ПОСТАНОГОВА, М. О. САТЮКОВА, А. Ю. ДЕРЮШЕВА, А. В. ПЕРМЯКОВА

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, РФ

Цель исследования: Обоснование практического применения лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей.

Материалы и методы. В сравнительном проспективном клиническом исследовании участвовали 54 ребенка, в возрасте от 2 до 13 лет, медиана возраста 5 лет [3,0;8,7]. Основную группу исследования составили 27 детей с тяжелой степенью заболевания, группу сравнения — 27 пациентов средней степени тяжести. При сопоставлении данных использовали критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена, применяли математическое моделирование.

Результаты. Проведенное исследование установило прямую коррелятивную связь степени тяжести инфекционного мононуклеоза и показателей общего и прямого билирубина, $r = 0,39$. Определены «пороговые» значения: для общего билирубина ≥ 15 мкмоль/л, для прямого $\geq 5,5$ мкмоль/л, чувствительность 96%, специфичность 52%.

Выводы. Для прогнозирования степени тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей в первые сутки заболевания можно использовать «пороговые» значения фракций билирубина.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, дети, билирубин

On the criteria for the severity of Infectious mononucleosis in hospitalized children

N. S. Pospelova, N. O. Postanogova, M. O. Satyukova, A. Yu. Deryusheva, A. V. Permyakova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health of Russia, Perm, Russian Federation

Purpose of the study. Justification of the practical application of laboratory criteria marking the severity of infectious mononucleosis in hospitalized children.

Materials and methods. A comparative prospective clinical study involved 54 children, aged 2 to 13 years, median age 5 years [3.0; 8.7]. The main study group consisted of 27 children with a severity of the disease, the comparison group — 27 patients of moderate. We used the Mann-Whitney test, Spearman's correlation coefficient and mathematical modeling.

Results. The study found a direct correlative relationship between the severity of infectious mononucleosis and indicators of total and direct bilirubin, $r = 0.39$. «Cut of» values were determined: for total bilirubin $\geq 15 \mu\text{mol} / \text{L}$, for direct bilirubin $\geq 5.5 \mu\text{mol} / \text{L}$, sensitivity 96%, specificity 52%.

Conclusions. «Cut of» bilirubin fractions can be used to predict the severity of infectious mononucleosis in hospitalized children on the first day of the disease.

Keywords: Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, children, bilirubin

Для цитирования: Н. С. Поспелова, Н. О. Постаногова, М. О. Сатюкова, А. Ю. Дерюшева, А. В. Пермякова. К вопросу о критериях тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей. *Детские инфекции.* 2020; 19(1):26-28
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-26-28

For citation: N.S. Pospelova, N.O. Postanogova, M.O. Satyukova, A. Yu. Deryusheva, A.V. Permyakova. On the criteria for the severity of infectious mononucleosis in hospitalized children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(1):26-28
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-26-28

Контактная информация: Поспелова Наталья Сергеевна (Natalya Pospelova), ассистент кафедры детских инфекционных болезней, ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь; Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Perm State Medical University named after ac. E.A. Wagner Ministry of Health of the Russian Federation; kulikalova@mail.ru; orcid.org/0000-0003-0075-0226

В последние годы на территории Российской Федерации имеется выраженная тенденция к увеличению показателя заболеваемости инфекционным мононуклеозом в возрастной группе детей до 14 лет, что обосновывает актуальность проводимых исследований [1]. Симптомы типичного инфекционного мононуклеоза включают лихорадку, лимфаденопатию, фарингит, гепатоспленомегалию и специфические гематологические изменения (лимфоцитоз, моноцитоз, атипичные мононуклеары) [2]. Выделяют легкую, среднетяжелую, тяжелую формы острого инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ). Тяжелые формы Эпштейна-Барр острого инфекционного мононуклеоза обуславливают переход в хроническое течение, а также возможны летальные исходы вследствие разрыва селезенки, стеноза гортани и поражения центральной нервной системы [3]. Принимая во внимание эти факты, важно своевременно диагностировать тяжелую форму острого инфекционного мононуклеоза для назначения адекватного лечения и предупреждения неблагопри-

ятных последствий и осложнений. Определение степени тяжести инфекционного мононуклеоза в клинической практике осуществляется по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, описанных в «Клиническом протоколе оказания помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом» [4]. Существует ряд способов определения степени тяжести инфекционного мононуклеоза. Один из них подразумевает определение в сыворотке крови специфических иммунных комплексов [5], другие предусматривают исследования уровней цитокинов в сыворотке крови больного [6]. Однако, все эти лабораторные маркеры не относятся к стандартным исследованиям поэтому поиск доступных методик оценки тяжести инфекционного мононуклеоза у детей является актуальным.

Цель исследования: обоснование практического применения доступных лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей.

Материалы и методы исследования

Сравнительное проспективное клиническое исследование проведено в 2019 г. на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ ПК ГДКБ №3. В исследовании участвовали 54 ребенка в возрасте от 2 до 13 лет, медиана возраста 5 лет [3;8,75]. Основную группу составили 27 детей, чье состояние было расценено на момент госпитализации по совокупности симптомов как тяжелое, группа сравнения состояла из 27 пациентов в состоянии средней тяжести. Критерии включения в основную группу: дети в возрасте от 1 до 14 лет, с повышением температуры тела более 39,5°, более 8 дней, наличием лимфопролиферативного синдрома (переднейшейные лимфоузлы более 2,5 см; заднешейные — более 2,5 см, увеличение печени более 3,0 см; селезенки — более 2,0 см ниже края реберной дуги), при наличии в сыворотке крови IgM к ЭБВ и /или ЦМВ. Критерии включения в группу сравнения: дети в возрасте от 1 до 14 лет, с повышением температуры тела более 38,5°, более 6 дней, наличием лимфопролиферативного синдрома (переднейшейные лимфоузлы до 2,5 см; заднешейные — до 2,0 см, увеличение печени до 2,5 см; селезенки — до 1,5 см ниже края реберной дуги), при наличии в сыворотке крови IgM к ЭБВ и /или ЦМВ. Критерии исключения — дети до 1 года и старше 14 лет, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую и/или генетическую патологию, а также ВИЧ-инфекцию, при отсутствии в сыворотке крови IgM к ЭБВ и /или ЦМВ.

Проводился анализ медицинской документации, стандартное клиническое и лабораторное обследование (в первые сутки госпитализации), которое включало в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, СРБ, а также специфические исследования — IgG и IgM к ЦМВ, ЭБВ; инструментальное обследование — УЗИ органов брюшной полости.

Качественные и количественные данные, полученные в результате исследования упорядочивали, определяли вид распределения. Количественные переменные в зависимости от типа распределения описывали при помощи среднего значения и стандартного отклонения, медианы, использовали 95% доверительный интервал (ДИ) и межквартильный размах. Сравнение количественных признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений использовали критерий Краскелла-Уоллиса. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена. Связи между номинальными и порядковыми переменными рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Связи между качественными переменными описывали при помощи отношения шансов (OR). Оценку эффективности диагностической значимости биохимических маркеров проводили, рассчитывая чувстви-

тельность (Se) и специфичность (Sp). Качество созданной математической модели оценивали при помощи построения ROC-кривой. Уровень ошибки (p) принимался равным 0,05 при всех расчетах. Использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2010, Jamovi.

Результаты и их обсуждение

По возрасту и полу сравниваемые группы были сопоставимы: медиана возраста детей в основной группе составила 5 лет [IQR 4;8,5], в группе сравнения — 4 года [IQR 3;8], $p = 0,08$; в основной группе мальчиков — 55,6% (15/27), девочек — 44,4% (12/27), в группе сравнения — мальчиков — 52% (14/27), девочек 48% (13/27), $p = 0,78$. По этиологии заболевания различий не было выявлено: в основной группе смешанная (ЦМВ-ЭБВ) этиология определена у 81,0% (22/27), в группе сравнения — у 70,0% (19/27), OR = 1,8, 95% ДИ (0,5;6,6), $p = 0,34$, моно ЭБВ-мононуклеоз зарегистрирован у 19% (5/27) детей основной группы и у 30% (8/27) детей группы сравнения, OR = 0,5, 95% ДИ (0,15;1,9), $p = 0,34$.

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза была типичной у всех наблюдаемых детей и сопровождалась длительной лихорадкой, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Выраженность остальных симптомов заболевания не имела достоверных различий в группах: нарушение носового дыхания отмечено у 74% (20/27) детей основной группы и 67% (18/27) детей группы сравнения (OR = 1,4, 95% ДИ (0,4;4,6), $p = 0,55$), налеты на миндалинах обнаружены у 70% (19/27) детей основной группы и 60% (16/27) детей группы сравнения (OR = 1,6, 95% ДИ (0,5;5,0), $p = 0,39$).

По результатам лабораторного исследования показателей периферической крови (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, палочкоядерные нейтрофилы, атипичные мононуклеары) также не установлено достоверных различий между группами: лейкоцитоз встречался в обеих группах в 67% (18/27) случаев, лимфоцитоз — в 41% (11/27) случаях в основной группе и в 60% (16/27) в группе сравнения (OR = 0,4, 95% ДИ (0,15;1,4), $p = 0,17$), атипичные мононуклеары в 48% (13/27) случаях в основной группе и 52% (14/27) в группы сравнения (OR = 0,8, 95% ДИ (0,29;2,5), $p = 0,78$). Всем детям проводилось стандартное УЗИ-исследование органов брюшной полости — достоверных различий по наличию синдрома гепатоспленомегалии не установлено, OR = 1,6, при 95% ДИ (0,4;6,6), $p = 0,48$. Таким образом, клинико-лабораторная картина инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей различается только по степени выраженности основных клинических синдромов, без достоверных различий показателей периферической крови.

Проведенное в первые сутки госпитализации биохимическое исследование, установило достоверные различия медиан следующих маркеров, связанных с функ-

ций печени: общий билирубин в основной группе — 13 [IQR 11;13,5] мкмоль/л, в группе сравнения — 10 [IQR 9;12,5] мкмоль/л, $p = 0,005$, прямой билирубин в основной группе — 4 [IQR 3;6] мкмоль/л, в группе сравнения — 3 [IQR 3;3] мкмоль/л, $p = 0,004$, аспартатаминотрансфераза (АСТ) в основной группе — 65 [IQR 48;105] Ед/л, в группе сравнения — 47 [IQR 33;69,5] Ед/л, $p = 0,05$. Корреляционный анализ установил наличие статистически значимой зависимости между степенью тяжести состояния госпитализированного пациента с инфекционным мононуклеозом и следующими биохимическими критериями: общий билирубин ($r = 0,39$, $p = 0,03$), прямой билирубин ($r = 0,39$, $p = 0,03$), АСТ ($r = 0,27$, $p = 0,048$). Таким образом, можно предположить, что тяжесть состояния при инфекционном мононуклеозе у госпитализированных детей во многом определяется сохранностью функций печени.

Для выявления значимости вышеописанных биохимических маркеров проведен ROC-анализ с определением чувствительности, специфичности и порогового значения. Площадь под ROC-кривой для значений общего билирубина составила 0,75, для билирубина прямого 0,69, для АСТ 0,68, что подтверждает диагностическую пригодность этих маркеров. Для определения порогового уровня вычислены точки отсечения («cut off») значений биохимических маркеров, определена специфичность и чувствительность:

— для общего билирубина пороговое значение ≥ 15 мкмоль/л, OR = 1,4, 95% ДИ (1,1;1,8), $p = 0,007$, Sp = 68%, Se = 73%;

— для прямого билирубина — пороговое значение $\geq 5,5$ мкмоль/л, OR = 2,2, 95% ДИ (1,2;4,2), $p = 0,01$, Sp = 96%, Se = 52%;

— для фермента АСТ достоверность не определена.

Выводы

В современных условиях инфекционный мононуклеоз у госпитализированных детей сохраняет типичную клиническую картину. Синдром интоксикации при мононуклеозе может быть обусловлен нарушением функций печени, что проявляется клинической картиной различной степени тяжести. Прогностическим маркером развития тяжелой формы заболевания в первые сутки могут служить следующие «пороговые» значения билирубина: общего ≥ 15 мкмоль/л, прямого $\geq 5,5$ мкмоль/л.

Литература/References:

1. Михнева С.А., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса. Здоровье населения и среда обитания. 2018; 10 (307): 50—54. Mikhneva S.A., Martynov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. Infectious mononucleosis: a spatio-temporal manifestation of the epidemic process. *Public Health and the Environment*. 2018; 10 (307):50—54. (In Russ.)
2. Гасайниев Т.М., Пашченко А.С. Этиология и клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей. Жур-

нал: бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018; 8 (10): 502.

- Gasainiev T.M., Pashchenko A.S. Etiology and clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in children. *Zhurnal: Bulletin Medicinskikh Internet-konferentsii=Magazine: Bulletin of Online Medical Conferences*. 2018; 8 (10): 502. (In Russ.)
3. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов/под ред. проф. В.Н. Тимченко. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2008:228. Infectious diseases in children: a textbook for pediatric faculties of medical schools / ed. prof. V.N. Timchenko. 3rd ed., Rev. and add. St. Petersburg: SpetsLit, 2008:228. (In Russ.)
 4. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2013:70. Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to children with infectious mononucleosis. FSBU National Research Institute of Children's Infections FMBA of Russia, 2013:70. (In Russ.)
 5. Пат. 2172956 РФ, МПК G01N 33/53, G01N 33/536, G01N 33/48. Способ диагностики тяжелых форм инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр у детей. О.А. Аксенов, А.А. Букина, О.В. Родионова. НИИ детских инфекций. №2000101936; заявл. 26.01.2000; опубл. 27.08.2001. 7с. Pat. 2172956 RF, MPK G01N 33/53, G01N 33/536, G01N 33/48. Method for diagnosis of severe forms of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. Aksenov O.A., Bukina A.A., Rodionova O.V. Research Institute of Children's Infections. №2000101936; announced 26.01.2000; published 27.08.2001. 7p. (In Russ.)
 6. Пат. 2360255 РФ, МПК G01N 33/68, G01N 33/53. Способ прогнозирования тяжести инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей. В.А. Шаркова, А.В. Гордеев, О.Г. Савина. ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава. №2008113863; заявл. 08.04.2008; опубл. 27.06.2009. 8 с. Pat. 2360255 RF, MPK G01N 33/68, G01N 33/53. Method for predicting the severity of infectious mononucleosis of different etiologies in children. Sharkova V.A., Gordeyets A.V., Savina O.G. SEI HPE VSMU of the Federal Health Service. №2008113863; announced 08.04.2008; published 27.06.2009. 8 p. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Постаногова Нина Олеговна (Nina Postanogova), ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь; Assistant, Perm State Medical University named after ac. E.A. Wagner Ministry of Health of the Russian Federation; Nina40000@yandex.ru; orcid.org/ 0000-0003-0559-1914

Сатюкова Мария Олеговна (Maria Satyukova), студентка педиатрического факультета, ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь; Perm State Medical University named after ac. E.A. Wagner Ministry of Health of the Russian Federation; pokatilovamery@gmail.com; orcid.org/0000-0001-5564-248X

Дерюшева Анна Юрьевна (Anna Deryusheva), студентка педиатрического факультета, ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь; Perm State Medical University named after ac. E.A. Wagner Ministry of Health of the Russian Federation; derucheva@mail.ru

Пермякова Анна Владимировна (Anna Permyakova), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь; PhD, Perm State Medical University named after ac. E.A. Wagner Ministry of Health of the Russian Federation; derucheva@mail.ru; orcid.org/ 0000-0001-5189-0347

Статья поступила 28.01.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.