

Инфекционный мононуклеоз у детей: клиничко-лабораторные критерии оценки тяжести

Л. А. ИККЕС, Г. П. МАРТЫНОВА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования: выявление клиничко-лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей, с определением факторов риска развития тяжелых форм и неблагоприятного течения.

Материалы и методы. В сравнительном проспективном клиническом исследовании участвовало 200 детей, в возрасте от 3 до 11 лет со среднетяжелой (125 человек) и тяжелой (75 человек) формой ИМ. При сопоставлении клиничко-лабораторных данных в сравниваемых группах использовали критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений использовали критерий Краскелла-Уолли. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты. При сравнительном анализе клиничко-лабораторных проявлений ИМ выявлены статистически значимые различия изучаемых показателей в зависимости от формы тяжести заболевания. Тяжелые формы ИМ отличались максимально выраженными клиническими симптомами, а также изменениями гематологических показателей и биохимических сдвигов. Сочетанная этиология ИМ также способствовала более тяжелому течению заболевания.

Заключение. Своевременная постановка диагноза и оценка тяжести манифестной формы ИМ определяют адекватность назначения рациональной противовирусной и патогенетической терапии, предупреждая развитие неблагоприятных последствий и осложнений.

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

Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory criteria for assessing severity

L. A. Ikkes, G. P. Martynova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

Purpose: to identify clinical and laboratory criteria that mark the severity of infectious mononucleosis in children, with the identification of risk factors for the development of severe forms and unfavorable course.

Patients and methods. A comparative prospective clinical study involved 200 children aged 3 to 11 years with moderate (125 people) and severe (75 people) form of infectious mononucleosis. When comparing clinical and laboratory data in the compared groups, the Mann-Whitney test was used. For multiple comparisons, the Kruskal-Wally test was used. Significance of differences was determined at a significance level of 0.05 ($p < 0.05$).

Results. A comparative analysis of the clinical and laboratory manifestations of infectious mononucleosis revealed statistically significant differences in the studied parameters depending on the severity of the disease. Severe forms of infectious mononucleosis were distinguished by the most pronounced clinical symptoms, as well as changes in hematological parameters and biochemical changes. The combined etiology of infectious mononucleosis also contributed to a more severe course of the disease.

Conclusion. Timely diagnosis and assessment of the severity of the manifest form of infectious mononucleosis determine the adequacy of the appointment of rational antiviral and pathogenetic therapy, preventing the development of adverse effects and complications.

Keywords: herpes viruses, Epstein-Barr virus, children, infectious mononucleosis, cytomegalovirus

Для цитирования: Л.А. Иккес, Г.П. Мартынова. Инфекционный мононуклеоз у детей: клиничко-лабораторные критерии оценки тяжести. Детские инфекции. 2022; 21(2):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-28-33

For citation: L.A. Ikkes, G.P. Martynov. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory criteria for assessing severity. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-28-33

Информация об авторах:

Иккес Любовь Александровна (Ikkes L.), ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; likkes@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9175-1373>

Мартынова Галина Петровна (Martynova G., MD), д.м.н., профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; doc-martynova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2014-0698>

Изучение заболеваний, вызываемых герпесвирусами (ГВ) в настоящее время является важной медицинской проблемой, привлекающей внимание специалистов различного профиля. Это обусловлено повсеместным распространением, полиэтиологичностью, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, системным поражением внутренних органов, широким диапазоном клинических форм заболеваний, а также отсутствием специфических средств терапии [1, 2, 3].

Одной из наиболее частых клинических форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) у детей является инфекционный мононуклеоз (ИМ). Все вышеизложенное пол-

ностью относится к основным этиологическим факторам ИМ — вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), а также вирусам простого герпеса 1,2 типов (ВПГ-1,2). Развитие ИМ как моногерпесвирусного заболевания по разным литературным источникам колеблется от 27,5% до 39,5%, в связи с этим, ИМ следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание, отличающееся полиморфизмом клинических проявлений, ведущими симптомами которого являются лихорадка, лимфаденопатия, фарингит, гепатоспленомегалия и специфические гематологические изменения (лимфоцитоз, моноцитоз, атипичные мононуклеары)

[4, 5, 6]. Типичные формы ИМ характеризуются не только вариабельностью клинических проявлений у конкретного больного, но и разной степенью выраженности каждого симптома в динамике болезни, что может существенно затруднять клиническую диагностику заболевания. Определение степени тяжести ИМ в клинической практике осуществляется по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, описанных в документе «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом» [7]. Существует ряд способов определения степени тяжести ИМ. Одни из них подразумевают определение в сыворотке крови специфических иммунных комплексов, другие предусматривают исследования уровней цитокинов в сыворотке крови больного [8]. Однако все эти лабораторные маркеры не относятся к стандартным исследованиям, поэтому поиск доступных методик оценки тяжести ИМ у детей является актуальным [9].

По данным современной литературы, тяжелая форма ИМ может приводить к развитию хронической активной ВЭБ-инфекции (ВЭБИ), а также возникновению осложнений, в частности таких аутоиммунных и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, как лимфома Беркитта (BL), назофарингиальная карцинома (NPC), волосатая лейкоплакия [10]. Риск развития тяжелой формы ИМ зависит от многих факторов, включая индивидуальные особенности ребенка: иммунный статус, генетическую предрасположенность, возраст [10, 11]. Однако в литературе нет четких диагностических критериев, определяющих степень тяжести ИМ у детей.

Таким образом, **целью** нашего исследования явилось определение клинико-лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести ИМ у детей, с определением факторов риска развития тяжелых форм и неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы исследования

В период 2019–2020 гг. проведено открытое клиническое проспективное исследование по определению клинико-лабораторных критериев оценки формы тяжести ИМ у 200 детей в возрасте 3–11 лет. Исследование проводилось на базе инфекционного стационара Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1».

Комплексное исследование включало в себя динамическое клиническое наблюдение, анализ результатов лабораторных (клинический анализ крови с подсчетом атипичных мононуклеаров, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, тимоловой пробы) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости).

Диагноз ИМ, вызванного ГВ, верифицировали методом ПЦР с применением набора реагентов для выделения ДНК ВЭБ, ДНК ЦМВ, ДНК ВГЧ-6 фирмы «ДНК-технологии» (Москва) и методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия) определяли маркеры ВЭБ (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA) в сыворотке крови, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность), ВПГ-1 (IgM, IgG), ВГЧ-6 (IgG).

Нами были выделены две группы наблюдения: I группа — 125 чел. со среднетяжелой формой ИМ, II группа — 75 чел. с тяжелой формой заболевания.

В клинической практике классификация ИМ основана на принципе А. А. Колтыпина с разделением по типу, тяжести и течению. Критериями тяжести ИМ выступают выраженность и длительность общей интоксикации, степень увеличения лимфоузлов шейных и периферических, характер поражения рото- и носоглотки, выраженность гепатолиенального синдрома, а также изменения в гемограмме [12, 13].

Критериями включения в I группу являлись: возраст детей от 3 до 11 лет, развитие заболевания с повышением температуры тела более 38,5°C, длительностью от 5 до 8 дней, наличие лимфопролиферативного синдрома с увеличением переднешейных лимфоузлов до 2,5 см, заднешейных — до 2,0 см, а также гепатомегалия до 2,5 см и увеличение селезенки — до 1,5 см ниже края реберной дуги. Критерии включения во II группу: дети в возрасте от 3 до 11 лет, с повышением температуры тела до фебрильных цифр (39,0–39,5°C), продолжительностью более 8 дней, наличием лимфопролиферативного синдрома (переднешейные лимфоузлы $\geq 2,5$ см; заднешейные $\geq 2,5$ см, увеличение печени $\geq 3,0$ см; селезенки $\geq 2,0$ см ниже края реберной дуги). Для обеих групп обязательным являлось наличие в сыворотке крови маркеров ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1,2, ВГЧ-6. Критерии исключения — дети в возрасте до 3-х и старше 11 лет, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую и/или генетическую патологию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ «Statisticav. 6.0» (StatSoft, Ins., США). Количественные показатели в группах сравнения представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом в виде 25 и 75 квартилей (C₂₅–C₇₅). Проверку гипотезы о статистической значимости различий проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений использовали критерий Краскелла-Уолли. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что у наблюдаемых нами пациентов преобладала среднетяжелая форма ИМ 62,5% (125/200 чел.), в то время как тяжелый ИМ диагностирован у 37,5%

Таблица 1. Выраженность клинических симптомов заболевания в зависимости от формы тяжести ИМ ($M \pm m$)
Table 1. The severity of clinical symptoms of the disease depending on the severity of infectious mononucleosis ($M \pm m$)

Показатели	Группы/форма тяжести	N	$M \pm m$	Mo	Me	25%	75%	p по критерию Манна-Уитни	p по критерию Краскела-Уоллиса
Среднее повышение температуры тела, (°C)	Среднетяжелая	125	38,2 ± 1,02	37,9	38,0	37,9	38,6	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001
	Тяжелая	75	39,21 ± 0,18	38,8	38,9	38,7	39,7		
Средняя длительность лихорадки, (дни)	Среднетяжелая	125	7,15 ± 0,06	7	7	6	8	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001
	Тяжелая	75	10,13 ± 0,72	7	9	7,5	12,6		
Длительность периода наложения, (дни)	Среднетяжелая	125	7,25 ± 0,72	7	7,1	6	9	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001
	Тяжелая	75	9,23 ± 0,51	8	9	7	11		

p — статистически достоверные различия между среднетяжелыми и тяжелыми формами

(75/200 чел.). Между тяжестью ИМ и возрастом наблюдаемых детей статистически достоверных различий выявлено не было. Дети в возрасте от 3 до 6 лет имели среднетяжелую форму заболевания в 60,5% (66/109 чел.) случаях, тогда как тяжелая форма диагностирована у 39,5% (43/109 чел.) пациентов. В возрастной категории от 7 до 11 лет у 62,6% (57/91 чел.) больных выявлялась среднетяжелая форма, у 37,4% (34/91 чел.) — диагностирована тяжелая форма ИМ (рис. 1).

При изучении анамнеза жизни отмечено, что у 71,5% (143/200 чел.) наблюдаемых детей имел место измененный преморбидный фон и только у 28,5% (57/200 чел.) пациентов отягощающие преморбидные факторы в анамнезе отсутствовали. Также необходимо отметить, что в группе больных с тяжелой формой ИМ удельный вес детей, страдающих хронической ЛОР-патологией, непрерывно-рецидивирующими эпизодами ОРВИ, а также изменениями в аллергологическом анамнезе был достоверно выше, по сравнению с пациентами со среднетяжелой формой заболевания ($p \leq 0,005$).

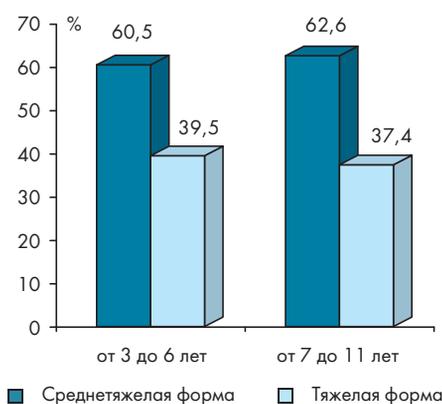


Рисунок 1. Распределение наблюдаемых больных по форме тяжести ИМ и возрасту
Figure 1. Distribution of observed patients according to the severity of infectious mononucleosis and age

Так у детей со среднетяжелой формой ИМ частые ОРВИ составили 8,5% (17/200 чел.), в 7% (14/200 чел.) случаев имела место хроническая ЛОР-патология и только у 3% (6/200 чел.) пациентов выявлялись аллергические заболевания в анамнезе. Тогда как при тяжелой форме ИМ эти показатели выявлялись достоверно чаще: у 23,5% (47/200 чел.) больных наблюдались частые ОРВИ, у 15,5% (31/200 чел.) — хронические заболевания ЛОР-органов, 5,5% (11/200 чел.) имели отягощенный аллергический анамнез ($p \leq 0,005$).

Клиническая картина ИМ была типичной у всех наблюдаемых детей и сопровождалась длительной лихорадкой, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Выраженность и длительность симптомов заболевания также имела достоверные различия в группах сравнения. Так, у пациентов со среднетяжелой формой ИМ температура тела повышалась до $38,2 \pm 1,02^\circ\text{C}$, а средняя продолжительность периода лихорадки составила $7,15 \pm 0,06$ дней, тогда как при тяжелой форме ИМ заболевание характеризовалось более бурным началом, прогрессирующим нарастанием симптомов интоксикации, стойкой фебрильной лихорадкой ($39,21 \pm 0,18^\circ\text{C}$), длительность которой составила $10,13 \pm 0,72$ дней ($p \leq 0,001$) (табл. 1).

Лимфопролиферативный синдром является патогномоничным признаком ИМ и его выраженность определяет форму тяжести заболевания. При осмотре ротоглотки у пациентов I и II групп отмечалась резкая отечность и гипертрофия миндалин, гиперемия задней стенки глотки, с выраженной гиперплазией лимфоидных образований. Явления тонзиллофарингита отмечались у всех наблюдаемых детей с различной степенью выраженности.

У 8,8% (11/125 чел.) пациентов со среднетяжелой формой ИМ изменения в ротоглотке носили катаральный характер без наложений, у 61,6% больных (77/125 чел.) диагностирован лакунарный тонзиллит, у 29,6% (37/125 чел.) — пленчатый тонзиллит, пленчато-некротических изменений в ротоглотке выявлено не

было. Выраженное затруднение носового дыхания и «храпящее» дыхание во сне встречались более чем у половины детей со среднетяжелой формой ИМ, помимо этого, у $70,52 \pm 4,21\%$ больных шейные и подчелюстные лимфатические узлы были увеличены в размерах, образовывали «пакеты», изменяя конфигурацию шеи, при этом оставались мягко-эластическими, чувствительными при пальпации, не были спаяны между собой и подлежащими тканями, не имели местных признаков воспаления. Практически у всех пациентов со среднетяжелой формой заболевания к концу первой недели отмечалась гепатоспленомегалия разной степени выраженности. Пальпаторно определялся ровный, мягко-, реже плотноэластический край печени, нередко чувствительный при пальпации. Селезенка пальпировалась гладкая, эластической консистенции, чувствительная (табл. 1).

При тяжелых формах ИМ вышеперечисленные симптомы были более яркими и продолжительными. На момент госпитализации в стационар у всех больных имели выраженные проявления лимфопролиферативного синдрома. К третьему дню болезни у 92% ($69/75$ чел.) больных отмечалось отсутствие носового дыхания, которое становилось «храпящим», рот оставался полуоткрытым, появлялись одутловатость лица и пастозность век, пациенты жаловались на сильные боли в горле, усиливающиеся при глотании. Образование «пакетов» шейных лимфоузлов от $3,5 \times 5,0$ см до $6,0 \times 7,0$ см в диаметре, с изменением конфигурации шеи наблюдалось у $94,6\%$ ($71/75$ чел.). Явления тонзиллофарингита отмечалось у всех детей с тяжелой формой заболевания без исключения, кроме того, местный процесс носил преимущественно пленчатый 62% ($47/75$ чел.) и пленчато-некротический — $29,3\%$ ($22/75$ чел.) характер, миндалины при этом чаще всего соприкасались по средней линии. Увеличение размеров печени и селезенки так же отмечалось у всех обследованных нами детей с тяжелой формой ИМ, своих максимальных значений паренхиматозные органы достигали ко второй неделе заболевания, когда гепатомегалия достигала $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3} \times 4(6) \times 4(6)$ см из-под края реберной дуги, при этом при пальпации не отмечалось выраженной болезненности печени, не смотря на плотноэластическую консистенцию. Селезенка выступала из-под края ребра до $+ 3(6)$ см, пальпаторно имела мягкую гладкую консистенцию (табл. 1).

При изучении показателей периферической крови (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, атипичные мононуклеары) у наблюдаемых нами детей выявлены существенные различия в зависимости от степени тяжести ИМ.

В остром периоде заболевания у пациентов обеих групп 86% ($172/200$) отмечался лейкоцитоз, при этом у больных со среднетяжелой формой ИМ регистрировалось повышение лейкоцитов до $18 \times 10^9/\text{л}$, а во II группе — от $17 \times 10^9/\text{л}$ до $32 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз —

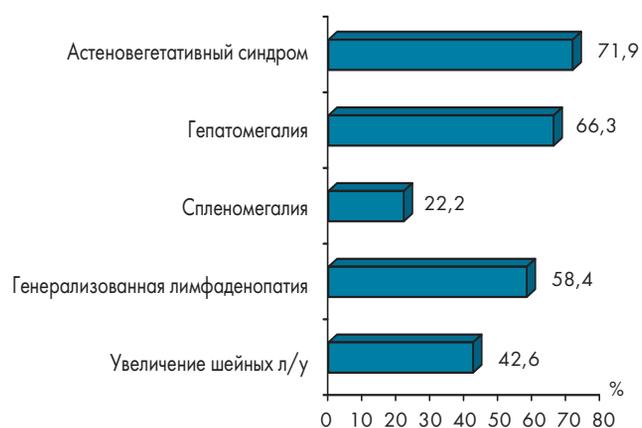


Рисунок 2. Клинические симптомы ИМ у наблюдаемых больных на момент выписки из стационара

Figure 2. Clinical symptoms of infectious mononucleosis in observed patients at the time of discharge from the hospital

$57,2\%$ ($31,5; 66,0$) и $65,1\%$ ($35,5; 75,0$) соответственно ($p \leq 0,005$). Средний показатель СОЭ был на уровне $17,06 \pm 5,02$ мм/час у больных со среднетяжелыми формами заболевания, тогда как с тяжелыми — $23,11 \pm 6,04$ мм/час с максимальным повышением до $43,21 \pm 5,13$ мм/час ($p \leq 0,005$). Содержание атипичных мононуклеаров колебалось от 6 до 23% в I группе и только у $11,2\%$ ($14/125$ чел.) больных их количество составило $24,01\%$ ($12,02; 43,11$), в то же время во II группе у $75,3\%$ ($64/85$ чел.) детей данный показатель составил $33,02\%$ ($16,4; 56,03$), а у $17,6\%$ ($15/85$ чел.) пациентов достигал более высоких значений — $43,01 \pm 7,02\%$ ($p \leq 0,005$).

При анализе биохимических показателей крови при поступлении в стационар в обеих группах наблюдаемых больных отмечалось умеренное повышение АЛТ, АСТ $56,5\%$ ($113/200$ чел.) и тимоловой пробы $35,5\%$ ($71/200$). Так, у больных тяжелой формой ИМ при исследовании функциональной активности печени в острый период заболевания выявлялось повышение трансаминаз у $87,05\%$ ($74/85$ чел.), при этом значения в 2,3 раза превышали показатели пациентов среднетяжелой формой ИМ и составили $53,11 \pm 8,91$ Ед/л ($p \leq 0,005$). Кроме того, проведенное в первые сутки госпитализации биохимическое исследование, позволило установить достоверные различия между группами при определении тимоловой пробы: при среднетяжелой форме ИМ этот показатель составил $7,24 \pm 3,14$ Ед и отмечался у 11% ($22/200$ чел.) больных, тогда как при тяжелых формах болезни значение тимоловой пробы достигало $12,03 \pm 7,91$ Ед у $24,5\%$ ($49/200$ чел.) больных, что согласуется с данными ряда исследователей [8, 11, 12].

Анализируя клинико-лабораторные проявления ИМ, в зависимости от этиологического фактора, нами также выявлены достоверные различия. Так при тяжелых формах заболевания в большинстве случаев —

80% (68/85 чел.) имела место микст-инфекция, где наибольший процент приходился на сочетание ВЭБ + ЦМВ — 69,1% (47/68 чел.), у 11,7% (8/68 чел.) больных ВЭБ сочетался с ВГЧ-6 типа и в 19,1% (13/68 чел.) — диагностирована ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 типа. Лишь у 14,1% (12/85 чел.) пациентов с тяжелой формой заболевания верифицирована только ВЭБ-этиология, а у 5,8% (5/85 чел.) больных — ЦМВ-этиология ИМ.

При этиологической расшифровке диагноза у пациентов со среднетяжелой формой заболевания в 40% случаев установлена ВЭБ-этиология (50/125 чел.), у 36,8% (46/125 чел.) — верифицирован ЦМВ, у 11,2% (14/125 чел.) — обнаружен ВГЧ-6 типа, а в 12% (15/125 чел.) случаев имела место микст-инфекция с сочетанием ВЭБ + ЦМВ, ВЭБ + ВГЧ-6, ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6.

Обратная динамика клинических симптомов острого периода заболевания так же зависела от формы тяжести заболевания и характеризовалась купированием симптомов интоксикации, синдрома тонзиллита и выраженности лимфопролиферативного синдрома, восстановлением носового дыхания, уменьшением размеров печени и селезенки, а также нормализацией показателей гемограммы.

Обращает на себя внимания тот факт, что на момент выписки из инфекционного стационара только 55,5% (111/200 чел.) пациентов не имели клинических проявлений заболевания, тогда как у 44,5% (89/200 чел.) детей полного клинического выздоровления не произошло. У таких реконвалесцентов чаще других выявлялся астеновегетативный синдром — 71,9% (64/89 чел.), сохранялись гепатомегалия — 66,3% (59/89 чел.) и спленомегалия 22,2% (18/89 чел.). У 58,4% (52/89 чел.) детей определялись проявления генерализованной лимфаденопатии, у 42,6% (38/89 чел.) сохранялись увеличенными только шейные лимфоузлы (рис. 2).

При выписке повышенные значения АЛТ в I группе сохранялись только у 4% (5/125 чел.) пациентов, во II группе — у 24,7% (24/85 чел.), что указывает на статистически значимые различия между ними. Повышенные значения АСТ при выписке регистрировались чаще во II группе (16,4% — 14/85 чел.) по сравнению с больными I группы (1,6% — 2/125 чел.) ($p \geq 0,001$).

Заключение

Результаты динамического наблюдения за пациентами позволили установить, что ИМ у детей характеризуется набором таких ярких клинических симптомов как лихорадка, генерализованная лимфаденопатия с преобладанием увеличения шейных лимфоузлов, заложенность носа, «храпящее» дыхание, тонзиллофарингит, гепатоспленомегалия. В ходе изучения было выявлено, что выраженность и продолжительность вышеуказанных симптомов, а также гематологические изменения определяют тяжесть ИМ.

Статистической значимости между тяжестью ИМ и возрастом обнаружено не было. В то время как отягощенный преморбидный фон оказывал неблагоприятное влияние и предрасполагал к развитию более тяжелых вариантов болезни. Так, среди тяжелых форм заболевания дети с отягощенным преморбидным фоном выявлялись в 3,4 ($p \leq 0,005$) раза чаще, чем среди среднетяжелых форм.

У преобладающего числа больных регистрировалась среднетяжелая форма заболевания, клиническая картина которой характеризовалась явлениями инфекционного токсикоза, выраженными изменениями со стороны лимфоидного аппарата, увеличением печени и селезенки.

Тяжесть течения ИМ была тесно связана с выраженностью изменений в ротоглотке. Нами выявлен параллелизм между степенью поражения зева и увеличением регионарных, в первую очередь, тонзиллярных лимфатических узлов. При обильных наложениях на миндалины отмечалось увеличение лимфатических узлов до 5—6 сантиметров в диаметре. Длительность периода наложений также достоверно отличалась в сравнении с тяжелым течением ИМ ($p \leq 0,005$).

Таким образом, клинико-лабораторная картина инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей различается по степени выраженности основных клинических синдромов, с достоверными различиями показателей периферической крови. Тяжелые формы ИМ отличались максимально выраженными изменениями показателей гемограммы (процент атипичных мононуклеаров и лимфоцитоз были достоверно выше по сравнению со среднетяжелыми вариантами заболевания).

Результаты биохимического исследования крови также позволили установить достоверные различия медиан маркеров, связанных с нарушением функции печени преимущественно у больных с тяжелой формой ИМ.

При сравнительном анализе клинико-лабораторных проявлений ИМ были выявлены статистически значимые различия в зависимости от этиологического фактора, что отражается на тяжести течения болезни, выраженности изменений гематологических показателей и биохимических сдвигов. Этот факт диктует необходимость лабораторной верификации этиологически значимого агента и уточнение фазы инфекционного процесса, что важно для прогноза и исходов ИМ.

Обратная динамика симптомов ИМ у детей также зависела от формы тяжести заболевания и происходила медленно, у половины больных на момент выписки оставались те или иные клинические проявления болезни. Это диктует необходимость оптимизации терапии ИМ у детей и наблюдения пациентов амбулаторно.

Выявление клинико-лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести ИМ у детей показало необходимость углубленной оценки состояния преморбид-

ного фона, клинических и биохимических показателей крови, уточнения этиологии заболевания с целью прогнозирования рисков развития тяжелых форм и неблагоприятного исхода болезни.

Литература/References:

1. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ — ассоциированными патологиями и у здоровых лиц. Вопросы вирусологии. 2015; 60(2):11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and in healthy individuals. *Voprosy Virologii=Questions of Virology*. 2015; 60(2):11–17. (In Russ.)]
2. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Савинков П.А., Бошняк Р.Е., Лысенкова М.Ю., Корниенко М.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М., Лебедева Т.М., Маркин П.А. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. Детские инфекции. 2017; 16(3):10–19. [Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Savinkov P.A., Boshyan R.E., Lysenkova M.Y., Kornienko M.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M., Lebedeva T.M., Markin P.A. Significance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(3):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19>]
3. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Свинцова Т.А. [и др.] Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции. СТМ. 2014; 6(3):118–127. [Sobchak D.M., Volsky N.E., Svintsova T.A. [et al.] Human immune system and features of the pathogenesis of herpetic infection. *STM*. 2014; 6(3):118–127. (In Russ.)]
4. Хохлова З.А., Попова О.А., Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Минакова Ю.В., Петрова Е.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2017; 9(3):67–73. [Kokhlova Z.A., Popova O.A., Chuiikova K.I., Yakimov V.L., Minakova Yu.V., Petrova E.I. Infectious mononucleosis in children: features of the course of the disease depending on the types of antiviral therapy. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(3):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-67-74>]
5. Goswami R., Shair K. H., Gershburg E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein-Barr virus proteins in asymptomatic Epstein-Barr virus carriers. *The Journal of General Virology*. 2017; 99(9):2343–2350.
6. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. Педиатрия. 2017; 96(4):42–47. [Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonov. The role of herpes virus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatriya=Pediatrics*. 2017; 96(4):42–47. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47]
7. 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.)]
8. 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, МПК 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.)]
9. Поспелова Н.С., Постановова Н.О., Сатюкова М.О., Дерюшева А.Ю., Пермякова А.В. К вопросу о критериях тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей. Детские инфекции. 2020; 19(1):26–28. [Pospelova N.S., Postanogova N.O., Satyukova M.O., Deryusheva A.Yu., Permyakova A.V. On the criteria for the severity of infectious mononucleosis in hospitalized children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):26–28 (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-26-28]
10. Андреева А.А., Иккес Л.А. Клинико-гематологическая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у детей первого года жизни. Сибирское медицинское обозрение. 2016; 100(1):91–99. [Andreeva A.A., Ikkes L.A. Clinical and hematological characteristics of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children of the first year of life. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye=Siberian Medical Review*. 2016; 100(1):91–99. (In Russ.)]
11. Тимченко В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017:527. [Timchenko V.N. *Diseases of civilization (measles, EBV mononucleosis) in pediatric practice: A guide for doctors*. St. Petersburg: SpetsLit, 2017:527. (In Russ.)]
12. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Иккес Л.А. Изменение чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону-α2 in vitro у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр в динамике заболевания. Инфекция и иммунитет. 2017; 7(1):85–90. [Kurtasova L.M., Shakina N.A., Ikkes L.A. Changes in the sensitivity of peripheral blood leukocytes to interferon-α2 in vitro in children with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in the dynamics of the disease. *Infektsiya i Immunitet=Infection and Immunity*. 2017; 7(1):85–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-85-90>]
13. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *The Japanese Dental Science Review*. 2017; 53(3):95–109.

Статья поступила 24.04.22

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