

Вікові клініко-лабораторні особливості первинної Епштейна-Барр вірусної інфекції в дітей

О. В. Конакова^{*A,B,C,D}, О. В. Усачова^{A,E,F}, Є. А. Сіліна^B, Т. М. Пахольчук^B, О. А. Дралова^{B,C}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

діти, ВЕБ, інфекційний мононуклеоз, гепатит.

Патологія. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 202-208

*E-mail: olgakonakova14@gmail.com

Мета роботи – вивчити вікові особливості клініко-лабораторних проявів первинної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ЕБВІ) в дітей.

Матеріали та методи. Виконали ретроспективне дослідження, що включало демографічні, клініко-лабораторні дані 104 дітей, які хворі на інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології. Аналіз включав серологічно підтверджені випадки – наявність IgM до капсидного антигена вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) (VCA IgM) і відсутність антитіл до ядерного антигена ВЕБ (EBNA IgG).

Результати. Вік дітей становив 4,0 (2,6; 9,0) року. Максимальна госпітальна захворюваність на інфекційний мононуклеоз визначена у віковій групі від 2 до 5 років – 35,6 %, найменш численна група – діти від 12 до 17 років – 19,2 %. Рівень підвищення температури тіла був більшим у дітей молодших вікових груп. Ступінь збільшення шийних лімфатичних вузлів вірогідно більший у дітей шкільного віку та підлітків порівняно з пацієнтами раннього віку ($p < 0,001$). Синдром тонзиліту частіше спостерігали в дітей віком від 2 до 11 років ($p < 0,05$). Висипку виявили у 22,1 % ($n = 23$) дітей. Наявність петехій характерніша для дітей віком понад 12 років. Синдром гепатоспленомегалії часто реєстрували у старшій віковій групі (50 %), рідко – в дітей перших 2 років життя (8,7 %). Цитолітичний синдром зареєстрували у 54,2 % пацієнтів віком 6–11 років і в кожного зі старшої вікової групи; в осіб раннього віку він виявлений у 34,8 % ($p < 0,001$). Атипові мононуклеари визначили у 8,7 % дітей раннього віку й у 24,3–37,5 % хворих старшого віку.

Висновки. У дітей перших 2 років життя ЕБВІ характеризується менш виразними проявами захворювання: помірною шийною лімфаденопатією, нечастою спленомегалією та низькою частотою виявлення атипичних мононуклеарів. Встановили виражену різницю за частотою розвитку гепатиту при первинній ЕБВІ в дітей різного віку – зі збільшенням віку хворого середні значення активності АЛТ істотно та поступово збільшувалися.

Key words:

children, EBV, infectious mononucleosis, hepatitis.

Pathologia 2020; 17 (2), 202-208

Age clinical and laboratory features of primary Epstein-Barr viral infection in children

O. V. Konakova, O. V. Usachova, Ye. A. Silina, T. M. Pakholchuk, O. A. Dralova

Aim: to delineate the clinical presentation and laboratory profile of primary Epstein-Barr viral infection (EBVI) in children.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on the demographic, clinical and laboratory data of 104 children with infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus (EBV) infection in children. The analysis included serologically confirmed cases – the presence of IgM to the capsid EBV antigen (VCA IgM) with the absence of antibodies to the nuclear EBV antigen (EBNA IgG).

Results. The mean age of children was 4.0 (2.6; 9.0) years. The maximum hospital morbidity for infectious mononucleosis was observed in children from 2 to 5 years – 35.6 % whereas in patients from 12 years to 17 years – 19.2 %. The mean peak temperature was higher in young children. The rate of the cervical lymphadenopathy was significantly higher in adolescents compared with infants ($P < 0.001$). Tonsillitis syndrome was more commonly seen in children aged from 2 to 11 years ($P < 0.05$). Rash was detected in 22.1 % ($n = 23$) of children. The presence of petechiae was more common in older children. Hepatosplenomegaly syndrome was reported in 50 % of older children and only in 8.7 % of infants. Cytolytic syndrome was reported in 54.2 % of patients from 6 to 11 years and in 100 % of the adolescents from 12 to 17 years, although in infants it was only in 34.8 % ($P < 0.001$). Atypical mononuclear cells were detected in 8.7% of early age children and in 24.3–37.5 % of older children.

Conclusions. Age differences were noted in clinical findings for cervical lymphadenopathy and splenomegaly, which were less common in children of the first 2 years. A significant difference in the incidence of hepatitis was found: with increasing age of the patient, the mean level of ALT increased significantly and gradually.

Ключевые слова:

дети, ВЭБ, инфекционный мононуклеоз, гепатит.

Патология. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 202-208

Возрастные клинико-лабораторные особенности первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей

О. В. Конакова, Е. В. Усачёва, Е. А. Силина, Т. Н. Пахольчук, А. А. Дралова

Цель работы – изучить современные возрастные особенности клинико-лабораторных проявлений первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) у детей.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективне дослідження, включавше демографічні, клініко-лабораторні дані 104 дітей, хворих інфекційним мононуклеозом Епштейна-Барр вірусної етіології. Аналіз включав серологічно підтверджені випадки – наявність IgM до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр (ВЭБ) (VCA IgM), відсутність антител до ядерного антигену ВЭБ (EBNA IgG).

Результати. Середній вік дітей склав 4,0 (2,6; 9,0) років. Максимальна госпітальна захворюваність інфекційним мононуклеозом відзначена в віковій групі від 2 до 5 років – 35,6 %, найменша – діти в віці від 12 до 17 років – 19,2 %. Рівень підвищення температури тіла був вищим у дітей молодшого віку. Степень збільшення шийних лімфатических вузлів достовірно вище у дітей шкільного віку та підлітків порівняно з пацієнтами раннього віку ($p < 0,001$). Синдром тонзиліт частіше спостерігали у дітей в віці від 2 до 11 років ($p < 0,05$). Сыпь відзначена у 22,1 % ($n = 23$) дітей. Наявність петехій більш характерно для дітей в віці більш ніж 12 років. Відзначено, що синдром гепатоспленомегалії частіше реєстрували в старшій віковій групі (50 %), він був рідким у дітей перших 2 років життя (8,7 %). Цитолітичний синдром зареєстровано у 54,2 % пацієнтів в віці 6–11 років і у кожного з старшої вікової групи, в ранньому віці він відзначено у 34,8 % ($p < 0,001$) дітей. Атипичні мононуклеари виявлені у 8,7 % дітей раннього віку та у 24,3–37,5 % пацієнтів старшого віку.

Висновки. У дітей перших 2 років життя ЕБВІ характеризується менш вираженими проявами захворювання: помірною шийною лімфаденопатією, низькою частотою виявлення спленомегалії та атипичних мононуклеарів. Встановлено значуще різництво в частоті розвитку гепатиту при первинній ЕБВІ у дітей різного віку – з збільшенням віку більші значення активності АЛТ суттєво та поступово збільшувались.

Епштейна-Барр вірусна інфекція (ЕБВІ) належить до найбільш поширених інфекційних захворювань людини. Антитіла до вірусу Епштейна-Барр (ВЭБ) виявляють у 60 % дітей перших 2 років життя та 80–100 % дорослих. Нині у світі відзначають збільшення кількості хворих на ЕБВІ, що пов'язано не тільки з покращенням якості діагностики, але й поширенням захворювання. Захворюваність на гостру форму ЕБВІ в різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. населення [2,3]. У країнах, що розвиваються, діти інфікуються у віці 3–5 років, майже 100 % повнолітнього населення інфіковано ВЭБ [7–9]. Діти раннього віку у країнах Північної Америки та Західної Європи часто уникають первинної ЕБВІ, її інфікування відбувається у старшій віковій групі. Діти першого року життя, навіть у випадку інфікування ВЭБ, рідко хворіють на інфекційний мононуклеоз через наявність материнських антитіл. У дітей віком до 3 років захворювання здебільшого перебігає безсимптомно або під маскою інших вірусних інфекцій. Однак специфічне дослідження дало змогу виявити первинну ЕБВІ в дітей із різних етнічних груп [6,8]. У багатьох дослідженнях доведено, що у клінічній картині захворювання наявні вікові відмінності, що зумовлюють розвиток передусім атипичних і легких форм інфекційного мононуклеозу в дітей раннього віку на відміну від підлітків із типовими, часто важкими формами захворювання [1–3,7,8].

Мета роботи

Вивчити вікові особливості клініко-лабораторних проявів первинної Епштейна-Барр вірусної інфекції в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 104 історій хвороби дітей із первинною ЕБВІ, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Запорізька інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (головний лікар – В. Л. Шинкаренко) з 1 червня до 30 листопада 2018 р.

Після попереднього опрацювання всіх історій хвороб пацієнтів із діагнозом інфекційного мононуклеозу

($n = 133$) проаналізували історії хвороб 104 осіб, які відповідали діагностичним критеріям первинної ЕБВІ:

- наявність принаймні 3 із таких класичних клінічних проявів: лихоманка, тонзилофарингіт, цервікальна лімфаденопатія, гепатомегалія або спленомегалія;
- серологічний профіль первинної ЕБВІ – наявність IgM до капсидного антигену ВЭБ (VCA IgM), відсутність антитіл до ядерного антигену ВЭБ (EBNA IgG).

За даними, що наведені на рис. 1, 14 пацієнтів мали гостру цитомегаловірусну інфекцію, 4 – хронічну цитомегаловірусну інфекцію, 8 – хронічну ЕБВІ, 3 – поєднання хронічної ЦМВ та ЕБВІ. Ці хворі виключені з дослідження.

Розглянули медичні записи в історіях хвороб і зібрали демографічні, клінічні та лабораторні дані про кожного пацієнта.

Дітей із первинною ЕБВІ поділили на 4 групи залежно від віку: перша група – від 1 до 2 років ($n = 23$; 22,1 %); друга – від 2 до 5 років ($n = 37$; 35,6 %); третя – від 6 до 11 років ($n = 24$; 23,1 %), четверта – від 12 до 17 років ($n = 20$; 19,2 %).

Вивчали клінічні прояви хвороби, результати загального аналізу крові, біохімічних, серологічних і молекулярних досліджень.

Лімфоцитоз визначали, якщо лімфоцитів крові більше ніж 70 % від загальної кількості лейкоцитів у дітей

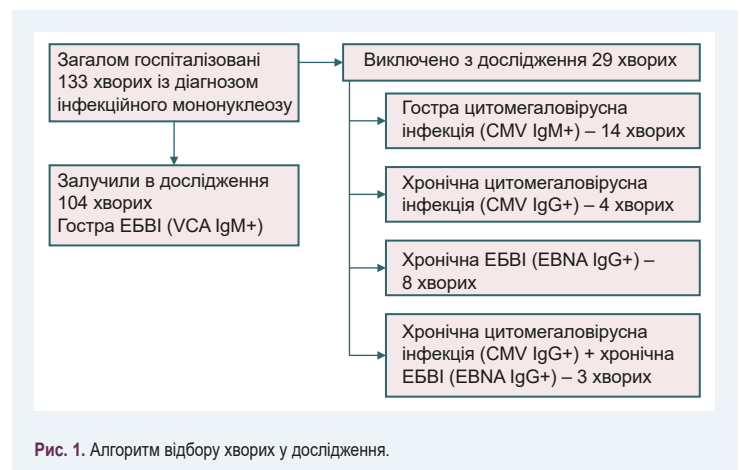


Рис. 1. Алгоритм відбору хворих у дослідження.

Таблиця 1. Частота реєстрації клініко-лабораторних ознак Епштейна–Барр вірусної інфекції в дітей різних вікових груп, n (%)

Клінічний симптом	Вікові групи, n (%)					p
	1 група, <2 років, n = 23	2 група, 2–5 років, n = 37	3 група, 6–11 років, n = 24	4 група, 12–17 років, n = 20	Загалом, n = 104	
Шийна лімфаденопатія	18 (78,3 %)	36 (97,3 %)	24 (100 %)	19 (95 %)	97 (93,3 %)	1–2: 0,001 1–4: 0,006 2–3: 0,001 2–4: 0,001
Тонзиліт	17 (73,9 %)	32 (86,5 %)	20 (83,3 %)	14 (70 %)	83 (79,8 %)	1–2: 0,001 1–3: 0,009 1–4: 0,090 2–3: 0,004 2–4: 0,050 3–4: 0,030
Гепатомегалія	23 (100 %)	37 (100 %)	24 (100 %)	18 (90 %)	102 (98,1 %)	–
Спленомегалія	2 (8,7 %)	15 (40,5 %)	9 (37,5 %)	10 (50 %)	36 (34,6 %)	1–2: 0,36 1–3: 0,04 1–4: 0,06 2–3: 0,03 2–4: 0,04 3–4: 0,37
Закладеність носа	13 (56,5 %)	25 (67,6 %)	17 (70,8 %)	11 (55 %)	66 (63,5 %)	1–2: 0,02 1–3: 0,21 1–4: 0,91 2–3: 0,40 2–4: 0,92 3–4: 0,14
Висип	7 (30,4 %)	6 (16,2 %)	3 (12,5 %)	7 (35 %)	23 (22,1 %)	1–2: 0,040 1–3: 0,005 1–4: 0,080 2–3: 0,001 2–4: 0,001 3–4: 0,001
Петехії	1 (4,3 %)	1 (2,7 %)	2 (8,3 %)	3 (15 %)	7 (6,7 %)	1–2: 0,001 1–3: 0,001 1–4: 0,001 2–3: 0,001 2–4: 0,001 3–4: 0,001
Лімфоцитоз,	13 (56,5 %)	10 (27 %)	5 (20,8 %)	11 (55 %)	39 (37,5 %)	1–2: 0,900 1–3: 0,250 1–4: 0,900 2–3: 0,001 2–4: 0,010 3–4: 0,280
Атипіві мононуклеарі, %	2 (8,7 %)	9 (24,3 %)	9 (37,5 %)	5 (25 %)	25 (24 %)	1–2: 0,040 1–3: 0,040 1–4: 0,003 2–3: 0,003 2–4: 0,001 3–4: 0,260
Підвищення активності АлАТ	8 (34,8 %)	10 (27 %)	13 (54,2 %)	20 (100 %)	51 (49 %)	1–2: 0,370 1–3: 0,780 2–3: 0,003

1–2: р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 2 (2–5 років); 1–3: р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 3 (6–11 років); 1–4: р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 4 (12–17); 2–3: р-значення при порівнянні групи 2 (2–5 років) і групи 3 (6–11 років); 2–4: р-значення при порівнянні групи 2 (2–5 років) і групи 4 (12–17); 3–4: р-значення при порівнянні групи 3 (6–11 років) і групи 4 (12–17).

віком до 3 років, 60 % – 4–6 років, 55 % – 7–11 років, 50 % – 12–17 років; тромбоцитопенію діагностували, коли кількість тромбоцитів була менше ніж $150 \times 10^9/\text{л}$.

Статистичне опрацювання результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакета Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JРZ8041382130ARCN10-J). Оцінювали нормальність розподілу ознак за кожним із варіаційних рядів, що отримали. Враховуючи малу вибірку та розподіл, що відрізняється від нормального, кількісні ознаки наведені як медіана (верхній і нижній кватиль) – Me (Q_{25} ; Q_{75}).

Зіставлення частоти появи клінічних якісних ознак ґрунтувалося на порівнянні емпіричних розподілів за допомогою критерію χ^2 з поправкою Єйтса. Вірогідність відмінностей між кількісними статистичними величинами визначали, використовуючи непараметричний U-критерій Манна–Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$, невірогідними – при $p \geq 0,05$.

Результати

Вік хворих коливався від 1 до 17 років. Середній вік дітей становив 4,0 (2,6; 9,0) року. У статевій структурі в основній групі виявили незначне переважання хлопчиків – 55 (52,9 %). Максимальна госпітальна захворюваність на інфекційний мононуклеоз встановлена у віковій групі від 2 до 5 років – 35,6 %, найменш численна група – діти віком від 12 року до 17 років – 19,2 %.

Хворих госпіталізували в термін від 1 до 7 діб від початку захворювання. На догоспітальному етапі у 42,3 % (n = 44) хворих діагностували інфекційний мононуклеоз (ІМ), у 48,1 % (n = 50) – лакунарну форму тонзиліту, у 4,8 % (n = 5) – ГРВІ. З діагнозами вірусний гепатит, ентеровірусна інфекція, аденовірусна інфекція, гостра кишкова інфекція, лихоманка нез'ясованої етіології госпіталізовані 5 дітей (4,8 %). У 100 пацієнтів (96,2 %) стан визначений як середньої тяжкості, у 4 (3,8 %) – тяжкий. Усі тяжкі форми гострої ЕБВІ визначені в дітей старшого віку.

Захворювання в 98,1 % (n = 102) випадків починалося гостро з підвищення температури тіла. Середнє значення максимальної температури у групі пацієнтів віком до 2 років становило 39,0 (38,6; 39,7) °С, від 2 до 5 років – 39,0 (38,5; 39,5) °С; від 6 до 11 років – 38,9 (38,0; 39,4) °С, від 12 до 17 років – 38,6 (38,3; 39,0) °С. Рівень підвищення температури тіла був більшим у дітей молодших вікових груп – виявили вірогідні відмінності між другою та четвертою групами хворих ($p_{2-4} = 0,002$).

Клінічна симптоматика, яку спостерігали у хворих на гостру ЕБВІ, наведена в таблиці 1.

Шийна лімфаденопатія виявлена у 93,3 % (n = 97) дітей. Вірогідна різниця за частотою виявлення лімфаденопатії наявна між групами 1 і 2, 4, а також між групами 2 і 3, 4 (табл. 1). Ступінь збільшення шийних лімфатичних вузлів достовірно вищий у дітей шкільного віку та підлітків порівняно з пацієнтами раннього віку ($p < 0,001$) (табл. 2).

Одним із типових проявів захворювання був тонзиліт, який діагностували у 79,8 % (n = 83) хворих. Виявили вірогідну відмінність між віковими групами 1 і 2 ($p = 0,001$), між групами 1 і 3 ($p = 0,009$) і між групами 2 і 3 ($p = 0,004$) за частотою виникнення тонзиліту (табл. 1). Залучення в запальний процес носогорла проявлялося закладеністю носа, але виразність ексудативного компонента незначна. Цей симптом спостерігали у 63,5 % (n = 66) дітей.

Інший класичний прояв ІМ – гепатоспленомегалія. У 98,1 % (n = 102) обстежених спостерігали гепатомегалію, в 34,6 % (n = 36) випадків діагностована спленомегалія. Збільшення розмірів селезінки частіше реєстрували у старшій віковій групі (50 %), рідше – у дітей перших двох років життя (8,7 %), $p < 0,05$. Виявили також вірогідні відмінності між першою та другою групами хворих

Таблиця 2. Характеристика виразності шийної лімфаденопатії, гепато- та спленоомегалії у хворих на Епштейна–Барр вірусну інфекцію залежно від віку, n (%)

Клінічний симптом	Вікові групи					p
	<2 років, n = 23	2–5 років, n = 37	6–11 років, n = 24	12–17 років, n = 20	Загалом, n = 104	
Розміри шийних лімфовузлів						
1 см	17 (73,8 %)	28 (75,2 %)	9 (37,5 %)	7 (35 %)	61 (58,7 %)	1–2: 0,010
2 см	1 (4,3 %)	7 (18,9 %)	14 (58,3 %)	8 (40 %)	30 (28,8 %)	1–3: 0,001
3 см	0	1 (2,7 %)	0	4 (20 %)	5 (4,8 %)	1–4: 0,001
Понад 3 см	0	0	1 (4,2 %)	0	1 (1 %)	2–3: 0,003
						2–4: 0,003
						3–4: 0,805
Виразність гепатомегалії						
0,5–1,0 см	7 (30,4 %)	14 (37,8 %)	9 (37,5 %)	6 (30 %)	36 (34,6 %)	1–2: 0,93
1,5–2,0 см	14 (60,9 %)	18 (48,6 %)	10 (41,7 %)	9 (45 %)	51 (49 %)	1–3: 0,67
2,5–3,0 см	2 (8,7 %)	3 (8,1 %)	3 (12,5 %)	3 (15 %)	11 (10,6 %)	1–4: 0,56
Понад 3 см	0	2 (5,4 %)	2 (8,3 %)	0	4 (3,8 %)	2–3: 0,71
						2–4: 0,52
						3–4: 0,39
Виразність спленоомегалії						
Край ребра	1 (4,3 %)	4 (10,8 %)	2 (8,3 %)	3 (15 %)	10 (9,6 %)	1–2: 0,035
1 см	0	6 (16,2 %)	4 (16,7 %)	4 (20 %)	14 (13,5 %)	1–3: 0,430
2 см	1 (4,3 %)	3 (8,1 %)	1 (4,2 %)	3 (15 %)	8 (7,7 %)	1–4: 0,014
3–5 см	0	2 (5,4 %)	2 (8,3 %)	0	4 (3,8 %)	2–3: 0,990
						2–4: 0,730
						3–4: 0,760

1–2: р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 2 (2–5 років); **1–3:** р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 3 (6–11 років); **1–4:** р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 4 (12–17); **2–3:** р-значення при порівнянні групи 2 (2–5 років) і групи 3 (6–11 років); **2–4:** р-значення при порівнянні групи 2 (2–5 років) і групи 4 (12–17); **3–4:** р-значення при порівнянні групи 3 (6–11 років) і групи 4 (12–17).

Таблиця 3. Основні лабораторні показники у хворих на Епштейна–Барр вірусну інфекцію з різних вікових груп, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці вимірювання	Вікові групи (n/%)					p
	1 група, <2 років, n = 23	2 група, 2–5 років, n = 37	3 група, 6–11 років, n = 24	4 група, 12–17 років, n = 20	Загалом, n = 104	
Кількість лейкоцитів, ×10 ⁹ /л	6,3 (4,0; 11,4)	10,3 (7,5; 11,1)	7,4 (5,6; 11,2)	8,1 (6,0; 11,2)	8,1 (6,0; 11,2)	1–2: 0,063
						1–3: 0,469
						1–4: 0,278
						2–3: 0,124
						2–4: 0,349
						3–4: 0,662
Кількість лімфоцитів, %	56,0 (44,0; 65,0)	41,0 (33,5; 65,0)	42,0 (32,3; 53,5)	45,5 (29,5; 56,6)	45,0 (33,0; 58,0)	1–2: 0,020
						1–3: 0,008
						1–4: 0,043
						2–3: 0,590
						2–4: 0,795
						3–4: 0,724
АлАТ, ммоль/л/год	0,47 (0,33; 0,99)	0,58 (0,29; 0,81)	0,86 (0,58; 1,92)	2,07 (1,42; 3,69)	0,75 (0,37; 1,65)	1–2: 0,802
						1–3: 0,033
						1–4: 0,001
						2–3: 0,010
						2–4: 0,001
						3–4: 0,001

1–2: р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 2 (2–5 років); **1–3:** р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 3 (6–11 років); **1–4:** р-значення при порівнянні групи 1 (<2 років) і групи 4 (12–17); **2–3:** р-значення при порівнянні групи 2 (2–5 років) і групи 3 (6–11 років); **2–4:** р-значення при порівнянні групи 2 (2–5 років) і групи 4 (12–17); **3–4:** р-значення при порівнянні групи 3 (6–11 років) і групи 4 (12–17).

($p_{1-2} = 0,035$), між першою та четвертою ($p_{1-4} = 0,014$) (табл. 2) за фактом збільшення цього органа.

Помірну жовтяницю спостерігали тільки у 3 (2,9 %) підлітків, а в дітей молодших вікових груп цей симптом не зареєстрували.

З-поміж рідких клінічних симптомів, що визначають при ІМ, спостерігали висипку – у 22,1 % (n = 23) дітей; екзантема мала здебільшого макулопапульозний характер. Цей симптом зареєстрований у кожного третього пацієнта з молодшої та старшої вікових груп, нечасто – у хворих віком від 2 до 11 років. У всіх дітей, які на догоспітальному етапі отримували напівсинтетичні антибіотики пеніцилінового ряду, виявили петехії (6,7 %; n = 7). Наявність петехій характерніша для дітей віком понад 12 років (табл. 1).

У таблиці 1 наведено також частоту виявлення найважливіших лабораторних показників у дітей, які хворі на ЕБВІ, враховуючи вік. У 39 (37,5 %) пацієнтів встановили відносний лімфоцитоз, у 25 (24 %) хворих виявлені атипіві мононуклеари. Відносний процент лімфоцитів був дещо більшим у дітей раннього віку, однак, враховуючи вікові норми, у понад половини хворих і з групи дітей віком до 2 років, із групи пацієнтів віком понад 12 років спостерігали лімфоцитоз (табл. 3). Зворотна закономірність встановлена за частотою виявлення атипіві мононуклеарів: найменший процент – 8,7 % – виявлений у дітей раннього віку, найвищий – у хворих старшого віку – 24,3–37,5 %. Середня кількість тромбоцитів становила 216,0 (185,5; 274,5) × 10⁹/л. Незначна тромбоцитопенія виявлена

Таблиця 4. Порівняння клінічних особливостей і лабораторних показників, що отримані під час аналізу, з деякими попередньо опублікованими дослідженнями

Автор	Рік, країна	Кількість пацієнтів / стать (чол/жін)	Вік	Основна вікова група	Підвищення температури, %	Шийна лімфаденопатія, %	Тонзиліт, %	Висипка, %	Збільшення печінки / селезінки, %	Лімфоцитоз, %	Атипові мононуклеари, %	Тромбоцитопенія, %
Chun Wing Chan et al	2003, Китай	77 / 1,2:1,0	0,7–13,3	2-4	84,2	91	78	23	77 / 64	100	НД	21
С. О. Камарьов та ін.	2010, Україна, Київ	60 / 1,0:1,2	3–17	3-6	100	83,3	100	40	100 / 83,3	88,3	61,7	НД
Son and Chin	2011, Корея	81 / 1,53:1,00	1–18	3-7	90,1	55,8	46,9	НД	24,7 / 12,3	НД	50	11,1
I. I. Незгода та ін.	2016, Україна, Вінниця	45 / 1,6:1,0	1–17	4-6	100	94	100	НД	89 / 73	16	77,4	НД
Nandi et al	2017, Індія	53 / 1,1:1,0	0,1–12,0	5-8	100	56,6	16,9	32	73,5 / 73,5	26,4	17	41,5
А. Л. Бондаренко та ін.	2018, РФ, Киров	194 / 1,08:1,00	0,4–45,0	0,4-3	72,5	94,5	69	18,2	80,8 / 32,7	43,3	11,1	НД
Наше дослідження	2019, Україна, Запоріжжя	104 / 1,1:1,0	1–17	2-5	98	93,3	79,8	22,1	98,1 / 34,6	37,5	24	8,6

НД: немає даних.

тільки у 9 (8,6 %) пацієнтів без розвитку геморагічних ускладнень.

Рівень загального білірубину в межах нормальних показників зареєстрували майже в усіх хворих, тільки в 4 (3,8 %) пацієнтів зі старших вікових груп виявлена помірна гіпербілірубіємія (25,2–29,9 мкмоль/л). Установлена сильна корелятивна залежність між рівнем активності АЛТ і віком ($p < 0,001$). Діти молодшого віку мали суттєво нижчі значення активності АЛТ сироватки крові (0,47 (0,33; 0,99) ммоль/л/год і 0,58 (0,29; 0,81) ммоль/л/год у групах 1 та 2) порівняно з дітьми старших вікових груп (2,07 (1,42; 3,69) ммоль/л/год у групі 4; $p < 0,001$) (табл. 3). Цитолітичний синдром зареєстрований у 54,2 % пацієнтів віком 6–11 років і в кожного хворого зі старшої вікової групи; в обстежених раннього віку він виявлений у 34,8 % випадків ($p < 0,001$).

Ускладнені форми захворювання зареєстровані у 16 (15,4 %) хворих. Найчастішим ускладненням був алергічний дерматит – у 7 (6,7 %) дітей. Інші ускладнення: вторинний ацетонемічний синдром – 3 (2,9 %), енцефалічна реакція, судомний варіант – 2 (1,9 %); гострий бронхіт – 2 (1,9 %); гострий отит – 2 (1,9 %).

Тривалість перебування у стаціонарі становила $7,6 \pm 3,2$ днів, з одужанням виписані 49 (47,1 %) осіб.

Обговорення

Наведено результати ретроспективного дослідження, що включає демографічні, клініко-лабораторні дані 104 дітей, які хворі на інфекційний мононуклеоз Епштейна–Барр вірусної етіології. Аналіз обмежили серологічно підтвердженими випадками – наявність IgM до капсидного антигена ВЕБ (VCA IgM), відсутність антитіл до ядерного антигена ВЕБ (EBNA IgG). Результати дослідження показали вікові особливості захворювання. Зважаючи на те, що прояви інфекційного захворювання можуть змінюватися залежно від етнічних, соціально-економічних та екологічних умов, дослідження також мало на меті визначити, наскільки подібний або несхожий перебіг інфекційного мононуклеозу в Запорізькому регіоні (Україна) порівняно з країнами світу.

У таблиці 4 наведені порівняльні дані щодо окремих клінічних особливостей і лабораторних показників дослідження, яке здійснили, і опублікованих в Україні й за кордоном попередніх досліджень. Більшість пацієнтів у нашому дослідженні належали до вікової групи 2–5 років, а Nandi et al. [8] повідомляють про максимальну захворюваність в Індії дітей віком від 5 до 8 років; А. Л. Бондаренко та ін. [2] – у дітей молодшої вікової групи – від 4 місяців до 3 років. У інших дослідженнях з Китаю [7], Кореї [9] та України [3,5] встановлені подібні тенденції щодо вікової захворюваності.

У більшості досліджень, як і в нашому, не визначили відмінності захворюваності за статтю, але Son and Chin [9] з Кореї та I. I. Незгода і співавт. з України [5] визначили перевагу чоловіків.

Наявність принаймні трьох з основних клінічних проявів: лихоманки, тонзилофарингіту, шийної лімфаденопатії, гепатомегалії або спленомегалії – зафіксована в усіх попередніх дослідженнях.

Аналогічно відомостям у цих публікаціях, у нашому дослідженні більшість дітей мали також класичні симптоми інфекційного мононуклеозу. Так, за результатами дослідження, лихоманка та гепатомегалія визначені як найчастіші клінічні ознаки (98,1 %), потім – шийна лімфаденопатія (93,3 %) і гострий тонзиліт (79,8 %). Висипку мали 22,1 % дітей, які залучені в дослідження, з них у 6,7 % встановили появу петехіальних елементів після приймання ампіциліну. У попередніх дослідженнях частота висипки варіювала від 18,2 % до 40,0 %. Більшість авторів відзначили більшу частоту висипки в дітей віком до 6 років, а за нашими даними, цей симптом характерніший для дітей віком понад 12 років.

В окремих дослідженнях встановлені значущі відмінності від класичного перебігу захворювання. Наприклад, у дослідженні Nandi et al. [8] тонзиліт, який вважають одним із компонентів класичної тріади, наявний тільки в 16,9 % дітей. За даними Son and Chin [9] з Кореї, гепатомегалія та спленомегалія діагностовані тільки у 24,7 % та 12,3 % відповідно.

Загальний спектр клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу в дітей Запорізького регіону здається схожим на описаний у попередніх повідомленнях. Отже, можна припустити, що немає значущих відмін-

ностей клінічних ознак інфекційного мононуклеозу в різних етнічних групах.

У більшості попередніх наукових праць автори визначили певні вікові особливості перебігу захворювання. Так, шийну лімфаденопатію частіше виявляють у старших вікових групах, а гепатоспленомегалію та тонзиліт частіше діагностують у дітей віком до 6 років. У дослідженні [9], наприклад, не виявлено будь-яких вікових особливостей проявів інфекційного мононуклеозу, крім головного болю, який частіше визначали у старших дітей. Досить багато учених встановили більшу частоту висипки в дітей віком до 6 років, а за нашими даними, цей симптом характерніший для дітей віком до 2 років і у віковій групі старших за 12 років. Визначили також окремі інші вікові відмінності клінічної картини захворювання. Так, у дітей раннього віку встановили вірогідно вищі показники температури тіла, рідко діагностували шийну лімфаденопатію та спленомегалію.

Щодо лабораторних показників, то, за результатами попередніх досліджень, лімфоцитоз зареєстрований у 16–100 % пацієнтів, атипіві мононуклеарів – в 11,1–77,4 %. Частота виявлення атипіві мононуклеарів (24 % хворих) у дослідженні, яке здійснили, суттєво нижча, ніж у попередніх звітах українських учених [2,3]. Атипіві мононуклеарів частіше виявляли в дітей старших вікових груп, ніж у дітей раннього віку, в яких цей показник становив 8,7 %. Це відповідає даним, що опубліковані раніше. Частота тромбоцитопенії становила 8,6 %, за нашими результатами, а в інших дослідженнях тромбоцитопенію діагностували частіше – від 11,1 % (А. Л. Бондаренко та співавт. [2]) до 41,5 %, (Nandi et al. [8]).

Одним зі спостережень дослідження, яке виконали, була виражена різниця за частотою виявлення гепатиту (підвищена активність печінкових трансаміназ) у дітей різного віку. Діти раннього віку мали мінімальне ураження печінки, а в дітей старших вікових груп ознаки гепатиту наявні у 100 % випадків. Середні значення АлАТ істотно та поступово збільшувалися від групи дітей раннього віку до групи підлітків. Жовтяниця визначена також у дітей старшого віку. Результати збігаються з відомостями, що наведені в попередніх публікаціях. Можливо, це пояснюється різницею активної імунної відповіді проти ВЕБ у дітей різного віку.

Висновки

1. Більшість дітей із гострою формою Епштейна–Барр вірусної інфекції незалежно від віку мають класичні прояви захворювання: лихоманку, лімфаденопатію, гепатоспленомегалію, тонзиліт.

2. У дітей перших 2 років життя ЕБВІ характеризується менш виразними проявами захворювання: помірною шийною лімфаденопатією, нечастою спленомегалією, низькою частотою виявлення атипіві мононуклеарів. У цій групі частіше спостерігали істотне підвищення температури тіла та висипку.

3. Виявили виражену різницю за частотою розвитку гепатиту при первинній ЕБВІ в дітей різного віку: зі збільшенням віку хворого середні значення активності АлАТ істотно та поступово збільшувалися.

4. Більшість результатів зівставні з відомостями, що наведені в попередніх публікаціях. Однак відзначимо наявність регіональних вікових особливостей перебігу інфекційного мононуклеозу, а саме превалювання дітей віком 2–5 років.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні уражень печінки в дітей з інфекційним мононуклеозом залежно від віку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 30.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 19.05.2020

Відомості про авторів:

Конакова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Усачова О. В., д-р. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сіліна Є. А., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пахольчук Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Дралова О. А., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Konakova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Silina Ye. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pakholchuk T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Dralova O. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Конакова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Усачёва Е. В., д-р. мед. наук, профессор, зав. каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Силина Е. А., канд. мед. наук, ассистент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пахольчук Т. Н., канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Дралова О. А., канд. мед. наук, ассистент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Морфологічні та ультразвукові особливості фіброзу печінки в дітей з аутоімунним гепатитом / В. С. Березенко, Т. Д. Задорожна, Х. З. Михайлюк та ін. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 3. С. 330-336. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151815>

- [2] Возрастные особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии / А. Л. Бондаренко, М. В. Савиных, Н. А. Савиных, Т. И. Калужская. *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 36-41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41>
- [3] Інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей: клінічні прояви, лікування із застосуванням ліпосомальних препаратів інтерферону / С. О. Крамарев, О. В. Виговська, Т. М. Камінська та ін. *Новости медицины и фармации. Инфекционные болезни*. 2010. № 330. С. 1-5.
- [4] Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика / Г. О. Леженко, О. В. Усачова, Є. А. Сіліна, Т. М. Пахольчук. *Актуальна інфектологія*. 2013. № 1. С. 8-11.
- [5] Незгода І. І., Бобрук С. В. Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного мононуклеозу у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 2. С. 35-39. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6519>
- [6] Balasubramanian S., Ganesh R., Kumar, J. R. Profile of EBV associated infectious mononucleosis. *Indian pediatrics*. 2012. Vol. 49, Iss. 10. P. 837-838. <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0190-6>
- [7] Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C. W. Chan, A. K. Chiang, K. H. Chan, A. S. Lau. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003. Vol. 22, Iss. 11. P. 974-978. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000095199.56025.96>
- [8] Infectious mononucleosis due to epstein-barr virus infection in children: A profile from eastern India / M. Nandi, A. Hazra, M. K. Das et al. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*. 2017. Vol. 10, Iss. 5. P. 438-444. https://doi.org/10.4103/MJDRDYPU.MJDRDYPU_9_17
- [9] Son K. H., Shin M. Y. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean journal of pediatrics*. 2011. Vol. 54, Iss. 10. P. 409-413. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.10.409>

References

- [1] Berezenko, V. S., Zadorozhna, T. D., Mykhailiuk, K. Z., Tarasiuk, B. A., Korobko, V. F., & Kelykhevyich, S. M. (2018). Morfolohichni ta ultrazvukovi osoblyvosti fibrozu pechinky v ditei z avtoimunnym hepatytom [Morphological and ultrasound features of liver fibrosis in children with autoimmune hepatitis]. *Pathologia*, 15(3), 330-336. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151815>
- [2] Bondarenko A. L., Savinykh M. V., Savinykh N. A., Kaluzhskikh T. I., Khlebnikova N. V., Malkova L. V., & Ryabova N. V. (2018). Vozrastnye osobennosti infektsionnogo mononukleoz Epshtein-Barr virusnoi etiologii [Age differences of the Epshtein – Barr virus infectious mononucleosis]. *Zhurnal infektologii*, 10(1), 36-41. [in Russian]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41>
- [3] Kramariiev, S. O., Vyhovska, O. V., Kaminska, T. M., Holovach, O. V., Bolshakova, L. A., Chemorkina, N. V., Savina, O. V., Ivanovych, A. A., & Lutska O. Ye. (2010). Infektsiinyi mononukleoz Epshteina-Barr virusnoi etiologii u ditei: klinichni proiavy, likuvannia iz zastosuvanniam liposomalnykh preparativ interferonu [Infectious mononucleosis Epstein-Barr viral etiology in children: clinical manifestations, treatment with liposomal interferon drugs]. *Novosti meditsiny i farmatsii. Infektsionnye bolezni*, (330), 1-5. [in Ukrainian].
- [4] Lezhenko, G. O., Usachova, O. V., Silina, Ye. A., & Pakholchuk, T. M. (2013). Infektsiinyi mononukleoz u ditei: kliniko-imunolohichna kharakterystyka [Infectious mononucleosis in children: clinical and immunological characteristics]. *Aktualna infektolohiia*, (1), 8-11. [in Ukrainian].
- [5] Nezghoda, I. I., & Bobruk, S. V. (2016). Kliniko-laboratorna kharakterystyka proiaviv infektsiinoho mononukleozu u ditei [Clinical-laboratory description of infectious mononucleosis displays in children]. *Infektsiini khvoroby*, (2), 35-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6519>
- [6] Balasubramanian, S., Ganesh, R., & Kumar, J. R. (2012). Profile of EBV associated infectious mononucleosis. *Indian pediatrics*, 49(10), 837-838. <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0190-6>
- [7] Chan, C. W., Chiang, A. K., Chan, K. H., & Lau, A. S. (2003). Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *The Pediatric infectious disease journal*, 22(11), 974-978. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000095199.56025.96>
- [8] Nandi, M., Hazra, A., Das, M. K., Bhattacharya, S., & Sarkar, U. K. (2017). Infectious mononucleosis due to epstein-barr virus infection in children: A profile from eastern India. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*, 10(5), 438-444. https://doi.org/10.4103/MJDRDYPU.MJDRDYPU_9_17
- [9] Son, K. H., & Shin, M. Y. (2011). Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean journal of pediatrics*, 54(10), 409-413. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.10.409>