

Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей

Тян Н. С.^{1,2}, Бабаченко И. В.^{1,2}, Голева О. В.¹, Орлова Е. Д.¹, Безверхая Н. С.¹, Калинин Р. С.¹, Цай В. В.¹, Пинковская Е. В.³, Крылов А. В.¹, Кусакин А. В.¹, Эйсмонт Ю. А.¹, Мукомолова А. Л.¹, Базиян Е. В.¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Цель: охарактеризовать клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза (ИМ) ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей. **Материалы и методы:** выполнено одноцентровое проспективное исследование на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2021–2022 гг., включившее 84 пациента с ИМ ВЭБ ($n = 40$), ВГЧ-6 ($n = 11$), ВЭБ + ВГЧ-6 этиологии ($n = 33$). Методы лабораторной диагностики включали клинический, биохимический анализы крови, качественное и количественное исследование крови (цельная кровь, плазма) на ДНК герпесвирусов 4–6 типов методом ПЦР. **Результаты.** Пациенты с ВЭБ ИМ были достоверно старше, чем с ВГЧ-6 и ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ ($p \leq 0,004$). Основной жалобой являлась лихорадка (медиана $39,0^\circ\text{C}$, $Q1-Q3$ $38,5-39,3^\circ\text{C}$). Среди клинических проявлений во всех группах доминировало затруднение носового дыхания (93%), тонзиллит (86%), периферическая шейная лимфаденопатия (100%). Спленомегалия отмечалась значительно реже, чем гепатомегалия, во всех группах. Достоверных различий в уровне лейкоцитов во всех группах пациентов выявлено не было ($p > 0,05$). Среди лабораторных маркеров повышенные значения лимфоцитов, атипичных мононуклеаров, а также синдром цитолиза были характерны для ВЭБ-инфекции в моноварианте ($p \leq 0,007$). Уровень нейтрофилов, напротив, был достоверно выше в группе пациентов с ВГЧ-6 ИМ ($p \leq 0,014$). При генотипировании ВГЧ-6 в 100% случаев выявлен генотип В. При анализе уровней вирусной нагрузки ВЭБ зафиксировано, что при ИМ ВЭБ-этиологии данный показатель достоверно выше, чем при ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) как в плазме ($p = 0,0008$), так и цельной крови ($p = 0,028$). Между значениями вирусной нагрузки в разных биосредах обнаружена прямая умеренная корреляционная связь ($r = 0,413$, $p < 0,05$). **Заключение:** полученные результаты подчеркивают важность клинико-этиологической диагностики, в т.ч. определения ВГЧ-6-инфекции, для своевременного учета детей с ИМ и охвата их диспансерным наблюдением.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, бета-герпесвирус человека 6, ВГЧ-6В, дети

Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children

Tian N. S.^{1,2}, Babachenko I. V.^{1,2}, Goleva O. V.¹, Orlova E. D.¹, Bezverkhaya N. S.¹, Kalinin R. S.¹, Tsay V. V.¹, Pinkovskaya E. V.³, Krylov A. V.¹, Kusakin A. V.¹, Eismont Y. A.¹, Mukomolova A. L.¹, Bazian E. V.¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Purpose: To characterize clinical and laboratory features of infectious mononucleosis (IM) of EBV and HHV-6 etiology among children. **Material and methods.** A single-center prospective study was performed at Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases in 2021 – 2022, which included 84 patients with IM EBV ($n = 40$), HHV-6 ($n = 11$), EBV + HHV-6 ($n = 33$). Methods of laboratory diagnostics were clinical, biochemical blood tests, qualitative and quantitative PCR of blood (whole blood, plasma) to herpesvirus 4–6 types. **Results.** Patients with EBV IM were significantly older than children with HHV-6 IM and EBV + HHV-6 IM ($p \leq 0,004$). The main complaint of patients was fever (median $39,0^\circ\text{C}$, $Q1-Q3$ $38,5-39,3^\circ\text{C}$). Nasal stuffiness (93%), tonsillitis (86%), peripheral cervical lymphadenopathy (100%) dominated among clinical manifestations in all groups. Splenomegaly was noted more rarely than hepatomegaly in children. There were no significant differences in the level of leukocytes among patients ($p > 0,05$). Increased values of lymphocytes, atypical mononuclear cells, hepatic cytolysis syndrome were characteristic of EBV-monoinfection ($p \leq 0,007$). On the contrary, level of neutrophils was significantly higher in the HHV-6 IM group. Genotype HHV-6B was detected in 100% of cases. Assay of EBV viral load showed following: this indicator in plasma ($p = 0,0008$) and whole blood ($p = 0,028$) in EBV patients was significantly higher than among EBV + HHV-6 IM. A direct moderate correlation was found between viral loads in different human fluids ($r = 0,413$, $p < 0,05$). **Conclusions.** The results emphasize the importance of clinical and etiological diagnosis, including HHV-6 determination, for the well-timed registration of children with IM and their coverage with regular medical check-up.

Keywords: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, Human beta-herpesvirus 6, HHV-6B, children

Для цитирования: Тянь Н.С., Бабаченко И.В., Голева О.В., Орлова Е.Д., Безверхая Н.С., Калинин Р.С., Цай В.В., Пинковская Е.В., Крылов А.В., Кусакин А.В., Эйсмонт Ю.А., Мукомолова А.Л., Базиян Е.В. Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей. Детские инфекции. 2023; 22(4):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-34-38

For citation: Tian N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Orlova E.D., Bezverkhaya N.S., Kalinin R.S., Tsay V.V., Pinkovskaya E.V., Krylov A.V., Kusakin A.V., Eismont Y.A., Mukomolova A.L., Bazian E.V. Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-34-38

Информация об авторах:

Тян Наталья Сергеевна (Tian N.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; tiannatalia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9799-5280>

Бабаченко Ирина Владимировна (Babachenko I.), д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательского отдела каплевых инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; babachenko-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Голева Ольга Владимировна (Goleva O.). к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; goleva.ao@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

Орлова Елизавета Денисовна (Orlova E.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 3x3.9@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3971-0117>

Безверхая Надежда Сергеевна (Bezverkhaya N.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний

ний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; bns1902@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4609-3567>

Калинин Роман Сергеевич (Kalinin R.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; rancu43@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1791-7045>

Цай Виктория Викторовна (Tsay V.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; viktoriya14054@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6488-8369>

Пинковская Екатерина Викторовна (Pinkovskaya E.), студент Санкт-Петербургского государственного университета; Ekaterinapinkovskaya13@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-3282-5521>

Крылов Андрей Витальевич (Krylov A.), к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; an.litovchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5952-8430>

Кусакин Алексей Викторович (Kusakin A.), лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; axkusakin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9546-7831>

Эйсмонт Юрий Александрович (Eismont Yu.), к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; y-eis@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4828-8053>

Мукомолова Анна Львовна (Mukomolova A.), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; amukomolova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2544-3265>

Базиян Елена Владимировна (Baziian E.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; waz2107gen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — это инфекционное заболевание, вызываемое представителем семейства *Herpesviridae*, характеризующееся системным лимфопролиферативным процессом и сопровождающееся лихорадкой, интоксикацией и специфическими изменениями в гемограмме [1]. Отмечается длительное течение заболевания с риском хронизации процесса, в связи с чем требуется диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ИМ в течение 1 года [2, 3].

Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», ИМ занимает 7 место среди экономически значимых инфекционных заболеваний, приводя к ущербу в 2,2 млн рублей, что сопоставимо с данными за 2020 год (9 место, 2,3 млн рублей) [4, 5]. В Санкт-Петербурге уровень заболеваемости за 2020 — 2021 г. сохраняется на стабильном уровне: 1782 и 1792 случая в год (33,01 на 100 тыс. населения и 33,28 на 100 тыс. населения соответственно). В возрастной структуре доминирует детское население: 1367 и 1369 случаев в 2020 и 2021 г. Анализ заболеваемости ИМ не учитывает этиологических особенностей и не отражает случаев атипичных заболеваний.

Согласно литературным данным, лидирующие позиции в этиологической структуре ИМ занимают ВЭБ в моноварианте (31—42%) и ВЭБ + цитомегаловирус (ЦМВ) 31% [2, 6]. Значительно реже (3%) в качестве этиологического фактора отмечают вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) в моноварианте [6, 7]. На долю сочетанного инфицирования ВГЧ-6 + ВЭБ приходится 5,5% случаев, ВГЧ-6 + ЦМВ — 2%, ВГЧ-6 + ВЭБ + ЦМВ — 2,5% [6].

В стандарт оказания медицинской помощи детям при ИМ в план лабораторной диагностики включены только ВЭБ и ЦМВ, что приводит к гиподиагностике случаев ВГЧ-6 ИМ. Таким образом, требуются дальнейшие исследования клинко-вирусологических характеристик ИМ ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии для совершенствования диагностики и расширения плана обследования в регламентирующих документах [8].

Цель исследования: охарактеризовать клинко-лабораторные особенности ИМ ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей.

Материалы и методы исследования

В проспективное одноцентровое исследование, выполненное на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2021—2022 г., включено 84 ребенка в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет 8 месяцев с лабораторно подтвержденным диагнозом «Инфекционный мононуклеоз».

При поступлении все дети были осмотрены врачом-инфекционистом и оториноларингологом. Выполнены клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония), биохимический анализ с оценкой уровня С-реактивного белка (СРБ), трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для этиологического обследования выполнено исследование цельной крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК герпесвирусов 4—6 типов в режиме реального времени, а также количественное исследование цельной крови и плазмы с использованием наборов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Вирусная нагрузка оценивалась в копиях ДНК/мл с последующим возведением результата в десятичный логарифм (lg). Все протоколы подготовки образцов и их выделения были выполнены согласно инструкциям производителей. По результатам детекции ДНК герпесвирусов выделены три группы пациентов: 1 — ВЭБ ($n = 40$), 2 — ВГЧ-6 ($n = 11$), 3 — сочетание ВЭБ и ВГЧ-6 ($n = 33$). С целью генотипирования ВГЧ-6 по вариантам А и В использовали праймеры, описанные в работе A. Gravel, D. Sennett, L. Flamand (2013) [9], и коммерческие наборы «Интифика ВГЧ-6А/ВГЧ-6В» производства ООО «Алкор Био», Россия. Амплификацию проводили на SFX-96 («BioRad», США) с помощью набора «Евроген»: «Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS».

Математико-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica 7.0. Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения количественных

Таблица 1. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза различной этиологии и осложнения
Table 1. Clinical features of infectious mononucleosis of various etiologies and its complications

Клинические проявления	ВЭБ ИМ (1 группа; n = 40)	ВГЧ-6 ИМ (2 группа; n = 11)	ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ (3 группа; n = 33)	p-значение (χ^2 -Пирсона)
Затруднение носового дыхания, абс. / %	37 / 93	11 / 100	30 / 91	> 0,05
Ринит, абс. / %	34 / 85	11 / 100	31 / 94	> 0,05
Боль в горле, абс. / %	31 / 78	6 / 55	18 / 55	> 0,05
Пастозность лица, абс. / %	8 / 20	0 / 0	3 / 9	> 0,05
Тонзиллит, абс. / %	37 / 93	10 / 91	25 / 76	> 0,05
Шейная лимфаденопатия (< 2 см в диаметре), абс. / %	7 / 17	6 / 55	14 / 42	0,018
Шейная лимфаденопатия (\geq 2 см в диаметре), абс. / %	33 / 83	5 / 45	19 / 58	0,018
Гепатомегалия, абс. / %	36 / 90	7 / 64	29 / 88	> 0,05
Спленомегалия, абс. / %	20 / 50	2 / 18	16 / 48	> 0,05
Экзантема, абс. / %	10 / 25	2 / 18	14 / 42	> 0,05
Острый средний отит, абс. / %	7 / 18	3 / 27	13 / 39	> 0,05
Острый синусит, абс. / %	3 / 8	0 / 0	4 / 12	> 0,05

Таблица 2. Лабораторные показатели при инфекционном мононуклеозе различной этиологии
Table 2. Laboratory parameters for infectious mononucleosis of various etiologies

Медиана (Q1—Q3) / среднее (\pm SD) лабораторного показателя	ВЭБ ИМ (1 группа; n = 40)	ВГЧ-6 ИМ (2 группа; n = 11)	ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ (3 группа; n = 33)	p-значение (критерий Краскела-Уоллиса)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	17,3 (13,1—21,2)	14,6 (9,1—18,6)	14,9 (10,3—19,6)	> 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	215 (161—259)	255 (222—348)	250 (206—304)	0,025
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	11,0 (7,6—13,8)	3,7 (1,7—5,1)	7,7 (5,4—12,9)	0,0003
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,8 (2,8—6,2)	7,6 (6,3—13,4)	4,5 (2,7—6,7)	0,048
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2 (1—5)	6 (0—13)	2 (1—6)	0,622
Сегментоядерные нейтрофилы, %	24 \pm 13	58 \pm 19	31 \pm 18	0,000*
Лимфоциты, %	54 \pm 11	25 \pm 12	48 \pm 17	0,000*
Моноциты, %	6 (4—9)	7 (4—12)	8 (5—14)	0,026
Атипичные мононуклеары, %	12 (5—24)	0 (0—0)	5 (0—10)	0,0001
СОЭ, мм/ч	18 \pm 9	20 \pm 14	20 \pm 10	0,451*
СРБ, мг/л	4 (2—11)	28 (7,2—81)	5 (2—16)	0,011
АЛТ, ЕД/л	156 (68—340)	13 (10—18)	47 (23—157)	0,0001
АСТ, ЕД/л	103 (59—159)	39 (21—53)	64 (44—108)	0,004

* — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

показателей определяли средние значения и стандартное отклонение (SD) или медиану с интерквартильными размахами: 25—75-й перцентили (Q1—Q3). Достоверность различий между признаками оценивалась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа или непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь количественных признаков определялась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значение коэффициента корреляции оценивалось по шкале Чеддока. Для выявления значимости различий ка-

чественных показателей использовался χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Поправки по методу Бонферрони применялись при проведении множественных сравнений ($p < 0,016$).

Результаты и их обсуждение

Среди госпитализированных пациентов доминировали мальчики ($n = 50$; 60%, против $n = 34$; 44%). Пациенты с ВЭБ ИМ были достоверно старше (9,5 лет, Q1—Q3 5,5—13,5), чем с ВГЧ-6 ИМ в моноварианте

(2 года, Q1–Q3 2–4 лет; $p = 0,004$) и ВЭБ + ВГЧ-6 (3 года, Q1–Q3 2–7 лет; $p = 0,0001$). Между 2 и 3 группами достоверных различий в возрастной структуре получено не было ($p > 0,05$). Схожие наблюдения описаны в исследовании отечественных авторов и объясняются инфицированием ВГЧ-6 в течение первых 3 лет жизни, ВЭБ — позднее, в возрасте старше 3 лет [2]. Медиана сроков заболевания на момент госпитализации составила 7 дней (Q1–Q3 5–9 дней), что отражает подострое начало болезни с постепенным развитием клинической картины. Достоверных различий в данном показателе среди трех групп получено не было ($p > 0,05$). Анализ терапии на догоспитальном этапе у всех пациентов с ИМ ($n = 84$) выявил назначение противовирусных препаратов в четверти случаев (23%). Антибактериальное лечение назначалось в 62%, группы были сопоставимы по частоте их применения.

Основной жалобой при поступлении у пациентов была лихорадка (медиана $39,0^{\circ}\text{C}$, Q1–Q3 $38,5$ – $39,3^{\circ}\text{C}$). Достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$), однако, в 3 группе ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ в 15% случаев ($n = 5$) температура тела не повышалась. При ВЭБ ИМ лихорадка была длительнее (медиана 8 дней, Q1–Q3 6–10,5 дней), чем во 2 (медиана 6 дней, Q1–Q3 4–8 дней, $p = 0,035$) и 3 группе (медиана 6,1 день, Q1–Q3 3–8 дней, $p = 0,021$).

Основные клинические проявления ИМ различной этиологии представлены в таблице 1.

Во всех группах доминировало затруднение носового дыхания за счет аденоидита ($n = 78$, 93%) и тонзиллит ($n = 72$, 86%). Пастозность лица была характерна для 1 и 3 групп пациентов, статистически достоверных различий получено не было. Периферическая шейная лимфаденопатия выявлена в 100% случаев. В группе ВЭБ ИМ достоверно чаще отмечалось значительное увеличение данной группы лимфоузлов — более 2 см в диаметре ($n = 33$, 83% против $n = 24$, 55%, $p = 0,007$). Во 2 и 3 группах практически с равной частотой регистрировались шейные лимфоузлы до 2 см (2 группа — 55% и 45%, 3 группа — 42% и 58% соответственно). Увеличение печени реже развивалось в группе ВГЧ-6 ИМ ($n = 7$, 64% против $n = 65$, 89%, $p = 0,025$). Спленомегалия отмечалась значительно реже, чем гепатомегалия, во всех группах.

Среди осложнений со стороны ЛОР-органов доминировал острый отит во всех группах ($n = 23$, 27%), значительно реже диагностировался синусит ($n = 7$, 8%). У 2 детей в группе ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ заболевание протекало на фоне острой респираторной инфекции, остро-го обструктивного бронхита, без признаков дыхательной недостаточности.

Анализ лабораторных показателей у детей с ИМ представлен в таблице 2.

Достоверных различий в уровне лейкоцитов во всех группах пациентов выявлено не было ($p > 0,05$). Значения тромбоцитов были достоверно выше в группе ВГЧ-6 ИМ в сравнении с ВЭБ-этиологией ($p = 0,013$). Примечательно, что абсолютное и относительное значения

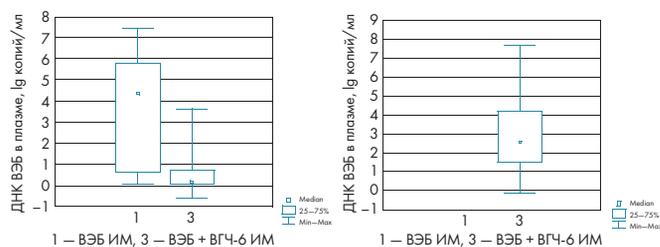


Рисунок 1. Сопоставление вирусной нагрузки ВЭБ в плазме и цельной крови методом количественной ПЦР у детей с инфекционным мононуклеозом

Figure 1. Comparison EBV viral load in plasma and whole blood by quantitative PCR among children with infectious mononucleosis

лимфоцитов были значительно выше в 1 ($p = 0,007$, $p < 0,0001$) и 3 группах ($p = 0,007$, $p = 0,0002$) по сравнению с ВГЧ-6 ИМ, но различий между ВЭБ и ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ получено не было ($p > 0,016$). Уровень нейтрофилов (абсолютный и относительный — сегментоядерные клетки), напротив, был достоверно выше во 2 группе пациентов ($p \leq 0,014$), как и СРБ ($p \leq 0,002$). Появление атипичных мононуклеаров при ИМ характерно для ВЭБ-инфекции, преимущественно в моноварианте: $p < 0,0001$ при сравнении 1 и 2 групп. При ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) уровень атипичных мононуклеаров в 2,5 раза ниже, чем при ВЭБ-моноинфекции ($p = 0,007$). Уровень АЛТ достоверно выше в 1 группе в сравнении со 2 ($p < 0,0001$) и 3 ($p = 0,001$). Учитывая сильную корреляционную связь между уровнем трансаминаз ($r = 0,916$, $p < 0,05$), данные наблюдения зафиксированы и при анализе значений АСТ в 1 и 2, 3 группах ($p = 0,002$ и $p = 0,012$ соответственно). Общий билирубин во всех 3 группах преимущественно был в пределах нормальных значений, однако у 4 пациентов с ВЭБ ИМ зафиксировано повышение показателя до 31 мкмоль/л.

Генотипирование 17 образцов ВГЧ-6 выявило генотип В (100%).

Для оценки вирусной нагрузки ВЭБ и ВГЧ-6 выполнены количественная ПЦР с использованием двух биологических сред: плазма ($n = 31$) и цельная кровь ($n = 38$). При ИМ ВЭБ этиологии вирусная нагрузка ВЭБ была достоверно выше, чем при ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) как в плазме ($p = 0,0008$), так и цельной крови ($p = 0,028$) (рис. 1). Данные наблюдения, вероятно, обусловлены снижением уровня вирусной нагрузки ВЭБ при ко-инфекции с ВГЧ-6, что требует дальнейшего изучения с расширением групп пациентов.

Выявлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки ВЭБ в плазме и цельной крови ($r = 0,413$, $p < 0,05$). В исследовании зарубежных авторов Takano K. et al. (2018) описана схожая корреляция при выявлении ДНК ВГЧ-6 в плазме и цельной крови ($r = 0,500$) [10]. Провести аналогичный анализ вирусной нагрузки ВГЧ-6 не удалось в виду малой выборки пациентов (определить вирусную нагрузку в плазме удалось в 3 случаях, в цельной крови — в 9).

Дети с ИМ ВЭБ-этиологии достоверно дольше требовали стационарного лечения, чем с ВГЧ-6 ($p = 0,011$). В группе пациентов с ВГЧ-6 ИМ, несмотря на симптомокомплекс заболевания, выявление ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР в цельной крови, в 45% случаев ($n = 5$) заключительный клинический диагноз трактовался как острая респираторная инфекция, а не ИМ и, следовательно, не проводилось дальнейшее диспансерное наблюдение.

Заключение

ИМ ВЭБ-этиологии является «классическим» вариантом заболевания, характеризующимся типичным катаральным, лимфопролиферативным симптомокомплексом. Воспалительные изменения в гемограмме, а именно абсолютный и относительный лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, характерны именно для ВЭБ-мо-

ноинфекции. Отмечается также синдром цитолиза, в редких случаях — холестаза, что отражает поражение гепатобилиарной системы. При ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) возможны аналогичные изменения, однако, менее выраженные. ВГЧ-6 ИМ реже характеризуется гепатолиенальным синдромом. Лабораторно отмечаются нейтрофилез, повышение уровня СРБ. Повышение уровня трансаминаз отмечается редко. При генотипировании ВГЧ-6 во всех случаях выявлен генотип В. При ВЭБ ИМ вирусная нагрузка ВЭБ в плазме и цельной крови достоверно выше, чем при ИМ сочетанной ВЭБ + ВГЧ-6 этиологии ($p \leq 0,028$).

Полученные результаты подчеркивают важность клинико-этиологической диагностики, в т.ч. определения ВГЧ-6-инфекции, для своевременного учета детей с развитием ИМ различной этиологии и охвата их диспансерным наблюдением.

Список литературы:

1. Справочник по инфекционным болезням у детей. Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб: СпецЛит, 2013:591.
2. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3):62–72. DOI:10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, протокол 91500.11.B27.0 01-2013. 2013: 70.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022:340.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021:256.
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 им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96(4):42–47. DOI:10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47
7. Kharchenko Y., Zaretska A., Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb; (287):51–56.
8. Приказ Минздрава России от 09.11.20212 №801н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести».
9. Gravel A., Sinnett D., Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013 Dec 26; 8(12):e84322. DOI:10.1371/journal.pone.0084322.
10. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int J Hematol*. 2018; 108:535–542. DOI:10.1007/s12185-018-2498-z

References:

1. Guide of infectious diseases in children. Ed. Yu.V. Lobzin. SPb: SpecLit, 2013:591. (In Russ.)
2. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. *Infectionnyye bolezni=Infectious Diseases*. 2020; 18(3): 62–72. (In Russ.) DOI:10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
3. Clinical guidelines (treatment protocol) for providing medical care to children with infectious mononucleosis. FGBU NIIDI FMBA Rossii, protokol 91500.11.B27.0 01-2013. 2013:70. (In Russ.)
4. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka*, 2022:340. (In Russ.)
5. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka*, 2021:256. (In Russ.)
6. Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonova The role of herpesvirus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatryia im. G.N. Speranskogo*. 2017; 96(4):42–47. (In Russ.) DOI:10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47
7. Kharchenko Y., Zaretska A., Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb; (287):51–56.
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.11.20212 №801n «On approval of the standart of specialized medical care for infectious mononucleosis of moderate severity». (In Russ.)
9. Gravel A., Sinnett D., Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013 Dec 26; 8(12):e84322. DOI:10.1371/journal.pone.0084322.
10. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int J Hematol*. 2018; 108:535–542. DOI:10.1007/s12185-018-2498-z

Статья поступила 15.05.23

Конфликт интересов:

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported