

Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у детей

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – широко распространенное заболевание вирусной природы, характеризующееся лихорадкой, тонзиллитом, лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией, своеобразными изменениями гемограммы.

Ведущий возбудитель ИМ – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), представитель семейства герпесвирусов. Кроме того, развитие ИМ связывают с инфицированием цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). Так называемый мононуклеозоподобный синдром может наблюдаться при ВИЧ-инфекции, токсоплазмозе, аденовирусной инфекции. В этих случаях клинические проявления заболевания схожи с ИМ прежде всего наличием лимфаденопатии.

Основным путем передачи ВЭБ является контактный (ведущий фактор передачи – слюна), что определило одно из названий этой инфекции – «болезнь поцелуев». Реже – воздушно-капельный путь. Допускается возможность инфицирования при переливании крови и трансплантации органов, грудном вскармливании, сексуальных контактах. ЦМВ и ВГЧ-6 передаются практически теми же путями.

В подавляющем большинстве случаев инфицирование ВЭБ, а также ЦМВ и ВГЧ-6 происходит в первые годы жизни ребенка. В зависимости от географического региона, социально-экономических и санитарных условий проживания к 3 годам жизни до 80% детей имеют антитела к ВЭБ и до 90% – к ВГЧ-6.

Клинические проявления

Манифестация ИМ является проявлением первичной инфекции ВЭБ. У детей младшего возраста типичная клиническая картина ИМ наблюдается редко. Преобладает бессимптомное, инapparантное, течение или стертая, ОРЗ-подобная, форма заболевания. Именно атипичные формы (например, лихорадка с лимфаденитом без тонзиллита или тонзиллит и лимфаденит без лихорадки) и малосимптомное течение у детей определяют сложность дифференциальной диагностики ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ-6, и мононуклеозоподобного синдрома.

Выраженность клинических проявлений ИМ и их тяжесть нарастают с возрастом. Манифестные формы ИМ обычно имеют доброкачественное течение, симптомы болезни регрессируют в течение 1 мес по мере трансформации острой инфекции в латентную.

ЦМВ вызывает тяжелую инфекцию у новорожденных детей и пациентов с иммунодефицитами. У людей с нормальным иммунным статусом ЦМВ-инфекция чаще всего протекает бессимптомно. ИМ, вызванный ЦМВ, имеет схожие симптомы с ВЭБ ИМ, но обычно протекает легче.

ВГЧ-6 вызывает ИМ крайне редко; типичными проявлениями у детей являются внезапная экзантема, лихорадка без сыпи, фебрильные судороги. У пациентов с иммунодефицитом возможна реактивация ВГЧ-6 с

развитием лихорадки, менингоэнцефалита.

В латентной форме ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 определяются у подавляющего большинства населения планеты и не представляют опасности для здоровья носителей при отсутствии у них тяжелого иммунодефицита.

Клиническая картина ИМ типична. В своем исследовании мы показали, что в 92% случаев ИМ, заподозренный по клиническим проявлениям у детей старше 4 лет в приемном отделении детского многопрофильного стационара, в дальнейшем подтверждался лабораторными методами.

Диагностика

Классическим клинико-лабораторным проявлением ИМ является лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (специфичность – 85%) в сочетании с появлением более 10% атипичных мононуклеаров – преимущественно CD-8 T-лимфоцитов (специфичность – 92%).

Для лабораторного подтверждения ВЭБ-инфекции большинство клинико-диагностических лабораторий мира используют тест на выявление гетерофильных антител (ГФАТ), относящихся в основном к классу IgM, в его современной модификации (с латексным носителем гетероантигенов). Недостатком данного теста является его низкая эффективность у детей. Приблизительно у 40% детей до 4-летнего возраста ГФАТ не вырабатываются при первичной ВЭБ-инфекции. Необходимо учитывать, что ГФАТ неспецифичны, вследствие чего они могут выявляться при инфекциях, вызванных другими возбудителями, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Кроме того, в небольшом количестве (титре) ГФАТ могут определяться в крови до года после инфицирования и развития ИМ, затрудняя определение острой стадии ВЭБ-инфекции.

Определение в сыворотке крови специфических антител позволяет не только подтвердить диагноз ИМ, но и определить стадию инфекции. Антитела к вирусному капсидному антигену (VCA) класса IgM являются маркером острой инфекции, они вырабатываются первыми и сохраняются в крови до 3 мес у 75% больных. Иммуноглобулины (Ig)G к VCA вырабатываются несколько позже и определяются в течение всей жизни,

служат лабораторным маркером перенесенной ВЭБ-инфекции. Несмотря на то что IgM являются маркером острой инфекции (чувствительность – 94%), описаны случаи ложноположительного выявления ВЭБ IgM VCA, что наиболее типично при ЦМВ-инфекции.

IgG к ядерному антигену ВЭБ (EBNA) начинают определяться с 3–6-го месяца от начала заболевания, свидетельствуют об окончании острой стадии инфекции и сохраняются в течение всей жизни.

IgG к ранним антигенам (EA) появляются в начале болезни, однако считаются наименее специфичными маркерами ВЭБ-инфекции, так как они выявляются только у 60–80% больных в острую фазу заболевания. Зачастую сохраняются пожизненно и могут быть обнаружены у 20% здоровых людей, перенесших ВЭБ. Определение avidности IgG также может помочь в определении стадии инфекции. Низкая avidность антител свидетельствует в пользу первичной инфекции.

Таким образом, стадия ВЭБ-инфекции может быть определена по спектру выявленных специфических антител, как показано в таблице.

Определение ДНК ВЭБ в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет выявить самый ранний этап первичной ВЭБ-инфекции, когда антитела к антигенам вируса еще не определяются (так называемый период окна). После перенесенной острой инфекции ВЭБ сохраняется в организме человека пожизненно, преимущественно в В-лимфоцитах. Потому его выявление в цельной крови, лимфоцитах, слюне и моче может являться подтверждением текущей острой ВЭБ-инфекции только у пациентов с отрицательным тестом на IgG к EBNA. Хотя определение ДНК ВЭБ широко не используется в клинической практике у иммунокомпетентных пациентов, ПЦР является одним из лучших методов диагностики и мониторинга ВЭБ-инфекции у иммунокомпрометированных больных.

Трудности дифференциальной диагностики

Учитывая сложности, с которыми часто сталкивается клиницист при трактовке результатов лабораторного исследования больного с клиническими проявлениями, характерными для ИМ, представляет интерес анализ наиболее типичных ошибок дифференциальной диагностики этого заболевания. С этой целью мы проанализировали интерпретацию результатов лабораторных методов диагностики ИМ, представленных в отечественных научно-практических публикациях.

Во многих случаях диагноз ИМ устанавливали на основании поло-

жительного результата выявления ДНК ВЭБ методом ПЦР в цельной крови, периферических лимфоцитах или слюне. Так, для этиологической диагностики ИМ использовали обнаружение ДНК герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) как в сыворотке крови, так и в слюне, причем в последней герпесвирусы выявлялись в разы чаще. Однако наличие ДНК ВЭБ в слюне может свидетельствовать как об острой инфекции, так и о перенесенной ранее инфекции. Для уточнения стадии инфекционного процесса необходимо оценивать спектр специфических антител. Учитывая, что в большинстве случаев инфицирование ВЭБ протекает бессимптомно, определение только ДНК, как правило, представляет лишь эпидемиологический интерес.

Согласно наблюдениям ЦМВ и ВГЧ-6 вызывают заболевание с клиническим синдромом ИМ значительно реже, чем ВЭБ (7–10% для ЦМВ и 1–3% для ВГЧ-6). Однако, по данным ряда отечественных исследований, частота ИМ, вызванного ЦМВ или ВГЧ-6, составляет до 43% от всех зарегистрированных больных ИМ. Диагноз в этих случаях устанавливали по результатам обнаружения ДНК ЦМВ или ВГЧ-6 в лейкоцитах крови, слюне или моче. Так, у 24,5% пациентов с установленным диагнозом ИМ, его этиологической причиной был определен ЦМВ. У подавляющего большинства из них ДНК ЦМВ была выявлена в слюне и моче (73 и 66% соответственно). Причем у всех пациентов были выявлены IgG, и их титр в динамике не нарастал. Тем не менее обнаружение ЦМВ в моче и слюне может являться свидетельством острой, чаще внутриутробной, инфекции лишь у новорожденных до 21-го дня жизни либо у прежде серонегативных пациентов.

В свою очередь, в одном из исследований ИМ, вызванного ВГЧ-6, был установлен в 43,2% случаев у 206 больных. Согласно данным авторов у больных ИМ ВГЧ-6 выявляли как при моноинфекции (19,4%), так и в сочетании с ВЭБ и/или ЦМВ (23,8%). У всех этих пациентов основанием для диагноза было обнаружение ВГЧ-6 в лейкоцитах крови с помощью ПЦР, у 72,5% были также обнаружены IgM (экспериментальная тест-система). Однако у 85% этих пациентов также были выявлены IgG к ВГЧ-6 в высоком титре.

Приведенные данные не соответствуют современным представлениям о трактовке результатов лабораторной диагностики ИМ.

Спорным является мнение о возможности развития ИМ вследствие реактивации ВЭБ, что противоречит представлениям об ИМ как проявлении острой инфекции.

В научной литературе, в том числе в зарубежных изданиях, описаны единичные клинические случаи

Стадия инфекции	Время после появления клинических проявлений	VCA IgM	VCA IgG	EBNA IgG
Острая первичная инфекция	0–3 нед	+	- или +	-
Реконвалесценция	4–6 мес	- или +	+	- или +
Пост-инфекция	>6 мес	-	+	+

бораторных данных оказалось, что у 12 больных была острая ВЭБ-инфекция, у 11 – ЦМВ-инфекция. У 4 пациентов диагноз ИМ был установлен ошибочно на основании обнаружения IgG к ЦМВ или IgG EBNA к ВЭБ. Ни у одного из этих 27 пациентов не были выявлены ВГЧ-6 или токсоплазмы, основные этиологические агенты ИМ другой этиологии.

Кроме того, в 2014 г. было зарегистрировано 78 случаев с диагнозом «неуточненный ИМ». Анализ показал, что 48 больных поступили в стационар с диагнозом направления ИМ (?), но они почти сразу же покинули больницу (госпитализация до одного койко-дня). Таким образом, обследование, в том числе на ИМ, этим пациентам не проводили. Остальные 30 человек были обследованы в связи с наличием у них клинико-лабораторных признаков ИМ, но серологических маркеров и ДНК возбудителей ИМ у них выявлено не было.

Таким образом, из 287 детей с зарегистрированным диагнозом ИМ этиологическое подтверждение имели 176 пациентов, из них 147 (84%) больных – ВЭБ ИМ и 29 (16%) – ЦМВ ИМ. У 25 пациентов с ЦМВ ИМ диагноз был сомнительным. Больных «другим ИМ», вызванным ВГЧ-6 или токсоплазмами, нам обнаружить не удалось.

Обсуждение

Герпесвирусы, независимо от того, была ли первичная инфекция манифестной или бессимптомной, не элиминируются из организма человека. ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 сохраняются в организме в лимфоцитах, эпителии ротоглотки и протоках слюнных желез, других клетках пожизненно. Вследствие этого люди выделяют данные вирусы во внешнюю среду, прежде всего со слюной. Кроме того, у лиц с персистирующей инфекцией было показано периодическое повторное появление специфических IgM – маркера реактивации вируса в инфицированном организме.

Несомненно, лабораторная диагностика является важным этапом диагностического процесса и позволяет установить этиологическую причину ИМ. При этом специфические лабораторные маркеры манифестной и бессимптомной форм герпесвирусов инфекцией чрезвычайно схожи. Вследствие этого диагноз не может быть установлен только по лабораторным данным при отсутствии характерной для ИМ клинической картины. Однако врачи все больше ориентируются не на клинический синдром, определяющий ИМ, а на результаты выявления лабораторных маркеров возбудителей ИМ, что, по нашим наблюдениям, приводит к не всегда корректному установлению его этиологии и гипердиагностике этого заболевания.

Исследование биологических образцов методом ПЦР остается высокочувствительным вспомогательным способом диагностики ВЭБ ИМ. При этом ПЦР-маркером, подтверждающим диагноз острого ИМ, может быть наличие ДНК возбудителя только в плазме или сыворотке крови, а не в лейкоцитах либо слюне. ПЦР становится положительной в начале болезни, в то время как ИФА-маркеры позволяют отслеживать период через неделю после развития симптомов болезни и период реконвалесценции. У детей младше 2 лет ПЦР-диагностика имеет преимущество перед серологическими методами.

Согласно данным Ю.Г.Прутулиной и соавт. диагноз считается подтвержденным при наличии не менее двух клинико-лабораторных признаков ИМ, выявлении специфических антител и обнаружении ДНК возбудителя в сыворотке крови.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра отсутствует такая нозологическая единица, как ВЭБ-инфекция, с указанием типа течения – бессимптомное, ОРЗ-подобное и др. По всей видимости, это провоцирует врачей на регистрацию диагноза ВЭБ ИМ при отсутствии его клинической картины.

На основе литературных данных и собственных наблюдений мы предлагаем следующий алгоритм диагностики ИМ:

1. При наличии клинико-лабораторных проявлений, характерных для ИМ, провести серологическое обследование на антитела к ВЭБ. У детей старшего возраста и взрослых часто достаточно определения ГФАТ.

2. При отрицательном результате серологического обследования на антитела к ВЭБ исследовать плазму крови пациента методом ПЦР на ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6. По клинико-эпидемиологическим показаниям провести обследование на антитела к ВИЧ и токсоплазмам.

3. При обнаружении ДНК ЦМВ и/или ВГЧ-6 в плазме крови (или других биологических жидкостях организма) провести серологическое исследование.

4. Подтверждением острой ВЭБ-инфекции считать обнаружение ГФАТ, IgM VCA и IgG VCA при отсутствии EBNA, а также ДНК ВЭБ в плазме крови или периферических лимфоцитах и слюне при отсутствии EBNA.

5. Подтверждением острой ЦМВ-инфекции считать обнаружение IgM при отсутствии IgG либо сероконверсию IgG, обнаружение ДНК ЦМВ в плазме крови или в периферических лимфоцитах, слюне, моче при отсутствии IgG.

6. Подтверждением острой ВГЧ-6-инфекции считать обнаружение IgM при отсутствии IgG либо сероконверсию IgG, обнаружение ДНК ВГЧ-6 в плазме крови или периферических лимфоцитах и слюне при отсутствии IgG.

Последовательное и целенаправленное обследование больного позволяет своевременно и корректно установить этиологию ИМ и снизить частоту гипердиагностики. Необходимо совершенствовать методические рекомендации по клинико-лабораторной диагностике ИМ.

Выводы

Таким образом, типичными ошибками диагностики ИМ у детей, по нашему мнению, являются:

- Постановка диагноза ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ-6, на основе обнаружения ДНК этих вирусов в лейкоцитах периферической крови либо в слюне (моче) при наличии EBNA к ВЭБ, IgG к ЦМВ и IgG к ВГЧ-6 соответственно.
- Постановка диагноза ИМ на основе полученных лабораторных данных при отсутствии клинических проявлений заболевания.
- Постановка диагноза ИМ на основе однократного обнаружения повышенного титра IgG.

*По материалам статьи
МА Никольского, Е.Д. Соколовой,
ДА Лиознова, опубликованной
в журнале «Consilium Medicum.
Педиатрия». 2016; 3.*

коинфекции ЦМВ и ВЭБ с развитием ИМ. Однако в ряде работ отечественных авторов коинфекция двумя и тремя герпесвирусами как причина развития ИМ считается нередким явлением.

На наш взгляд, определение «микст-инфекций», или «вирусных ассоциаций», как этиологических причин ИМ является в большинстве своем результатом некорректной интерпретации лабораторных данных.

Нами проанализированы частота выявления и этиологическая структура ИМ, зарегистрированного у детей, госпитализированных в многопрофильный детский стационар Санкт-Петербурга в 2010–2014 гг.

В течение нескольких лет удельный вес ИМ, вызванного ВЭБ и ЦМВ, оставался относительно постоянным. Однако в 2014 г. значительно увеличилось число случаев ИМ, вызванного ЦМВ. Мы провели ретроспективный анализ для оценки критериев установления диагноза ИМ в этих 50 случаях.

Известно, что специфические антитела класса IgM в сыворотке крови при первичной ЦМВ-инфекции можно обнаружить в первые дни болезни, они сохраняются от 4 до 6 мес. IgG появляются позже, на 2–3-й неделе от начала болезни, и сохраняются пожизненно. В случае реактивации возбудителя организм отвечает выработкой IgM. Таким образом, начиная с 3-й недели и до 6 мес от начала клинических проявлений серологическая картина острого процесса идентична реактивации ЦМВ-инфекции.

Кроме того, показано, что при ВЭБ ИМ нередко обнаруживаются ложноположительные IgM к ЦМВ вследствие кросс-реактивности антител. Именно поэтому существуют рекомендации не учитывать для постановки диагноза ЦМВ ИМ изолиро-

ванное обнаружение IgM при отсутствии выявления в динамике IgG или обнаружения ДНК ЦМВ в плазме из-за их возможного ложноположительного значения.

Проведенный анализ историй болезни показал, что в 4 случаях диагноз ЦМВ ИМ ошибочно основывался на обнаружении IgG к ЦМВ при отрицательных результатах определения IgM и ДНК ЦМВ методом ПЦР.

Еще у 3 больных были выявлены IgM к ЦМВ при отсутствии каких-либо антител к ВЭБ, но положительной ПЦР на ДНК ВЭБ в плазме крови и отрицательном результате ПЦР на ДНК ЦМВ. С высокой долей вероятности это может свидетельствовать о ранней стадии ВЭБ ИМ при наличии кросс-реактивности IgM. В динамике, что было необходимо для подтверждения диагноза, эти пациенты обследованы не были.

У 18 человек диагноз был установлен при изолированном обнаружении IgM к ЦМВ и отрицательных результатах обследования на ВЭБ, что можно считать подтверждением ЦМВ ИМ.

У большинства больных (n=25) были обнаружены IgM и IgG к ЦМВ, что не позволяет однозначно утверждать о наличии острой ЦМВ-инфекции. В таких случаях рекомендовано оценить avidность IgG, однако методика была не доступна в лаборатории стационара.

Таким образом, у 7 пациентов диагноз ИМ, вызванного ЦМВ, был установлен некорректно и у 25 – был сомнительным. Клинико-лабораторное подтверждение острой ЦМВ-инфекции имели 18 человек. Эти данные соответствуют общепринятым представлениям о частоте развития ЦМВ ИМ.

Также мы проанализировали 27 историй болезней пациентов с диагнозом «ИМ другой этиологии». На основании оценки клинико-ла-