

УДК 616.9-053.2(571.63)

А.В. Гордеев<sup>1</sup>, А.А. Черникова<sup>1</sup>, О.Г. Савина<sup>1</sup>, В.Г. Малащенко<sup>1</sup>, Е.А. Зайцева<sup>2</sup>, Р.В. Ремезкова<sup>3</sup><sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет, <sup>2</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток), <sup>3</sup> Городская клиническая больница № 2 (г. Владивосток)**КЛИНИКА СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПРИМОРЬЕ***Ключевые слова: клещевые инфекции, инфекционный мононуклеоз, дети, микст-инфекция.*

Представлены результаты исследования микст-инфекций: клещевых инфекций и инфекционного мононуклеоза, вызванного различными типами герпесвирусов, Эпштейна — Барра-инфекцией, вирусного гепатита А и листериоза. Показано, что при сочетании клещевых инфекций с безэритемной формой иксового клещевого боррелиоза чаще наблюдаются лихорадка, гепатомегалия, поражение нервной системы в различных вариантах. При инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии преобладают лихорадка, ангина, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.

В настоящее время отмечается рост числа инфекционных заболеваний, характеризующихся сочетанной этиологией. Несмотря на увеличение частоты, смешанные инфекции еще недостаточно изучены и несут большую потенциальную опасность для здоровья больных по сравнению с моноинфекциями.

Одними из распространенных природно-очаговых заболеваний детей Приморья являются клещевой энцефалит (КЭ) и иксовый клещевой боррелиоз (ИКБ) [6—8, 10, 11]. Первые публикации о смешанных клещевых инфекциях появились в 80—90-х годах прошлого века. В них красной нитью проходила мысль о том, что если «в данной местности происходит обмен возбудителями между активными переносчиками различных инфекционных агентов, то инфекционный процесс будет иметь свою клиническую картину, которая отличается от наблюдаемой при моноинфекции» [4,5,7]. Не меньшую актуальность в Приморском крае представляют инфекции, передающиеся иксовыми клещами [1]. Влияние одновременного инфицирования вирусом КЭ и боррелиями, отношения к ним макроорганизма и значение других факторов в патогенезе микст-инфекций детей изучены мало [11]. Учитывая, что КЭ как моноинфекция на Дальнем Востоке отличается высокой частотой тяжелых прогрессирующих форм, целесообразно изучение клинических особенностей данной нейроинфекции в условиях сочетания ее с ИКБ.

Вариабельность и многообразие клинических симптомов присущи и другим вирусным инфекциям, в частности герпетической. Широкая циркуляция

герпесвирусов, их специфическая тропность к иммунокомпетентным клеткам, отсутствие методов специфической профилактики определяет высокую медико-социальную значимость этой инфекции. Известно, что клиника герпетических инфекций имеет сходные черты, в частности герпес 1, 4, 5 и 6-го типов может протекать с синдромом инфекционного мононуклеоза как в виде моно-, так и сочетанных форм. На долю последних приходится около 30% случаев [2, 3, 9].

Стремительная эволюция инфекционной патологии обуславливает необходимость расширения и углубления фундаментальных исследований микст-форм, без чего невозможны успешное лечение и профилактика заболеваний.

Целью настоящего исследования явился анализ частоты встречаемости, особенностей клинической картины микст-инфекций КЭ и ИКБ, а также выявление особенностей клинико-этиологической структуры инфекционного мононуклеоза.

Работа выполнена на базе детских инфекционных отделений ГКБ № 2 Владивостока. Проанализировано 43 истории болезни детей (14 девочек, 29 мальчиков) в возрасте от 2 до 13 лет, находившихся на лечении с 2003 по 2007 г. с диагнозом: «Микст-инфекция: клещевой энцефалит, иксовый клещевой боррелиоз». Следует отметить, что в других регионах среди пациентов данной группы также преобладают мальчики [7, 11]. Также было проведено клинико-лабораторное обследование 60 больных детей, госпитализированных в 2004—2006 г. с диагнозами: «Микст-инфекция: инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна — Барр и цитомегаловирусной инфекцией» и «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна — Барр, листериоз», «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна — Барр, острый вирусный гепатит А» (рис.). Возраст обследованных данной группы колебался от 1 года до 12 лет.

Диагноз во всех случаях основывался на клинико-эпидемиологических данных и результатах лабораторного исследования (клинический анализ крови, биохимические исследования крови и спинно-мозговой жидкости в динамике, определение специфических антител иммуноглобулинов М и G к вирусу клещевого энцефалита и боррелиям, выявление антигена вируса КЭ в клеще и крови). В 17 случаях кроме иммуноферментного анализа была проведена реакция непрямой иммунофлюоресценции с боррелиозным антигеном в парных сыворотках крови. Диагноз подтверждался серологически в 100% случаев. Также проводились электрокардиография, осмотры ЛОР-

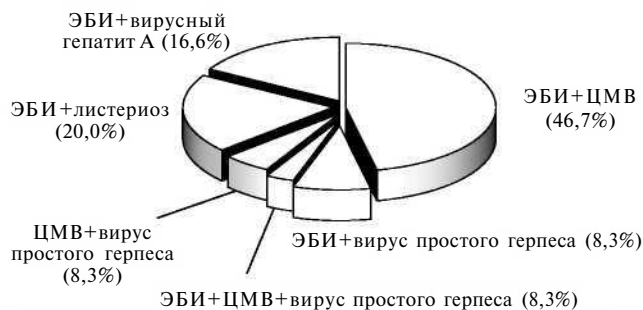


Рис. Этиология микст-инфекционного мононуклеоза.

врача и других специалистов. При необходимости исследовалась маркерограмма вирусных гепатитов, в случае наличия очаговой симптоматики проводили осмотр глазного дна, компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Комплекс лабораторного обследования детей с синдромом инфекционного мононуклеоза включал клинический анализ крови с выявлением атипичных мононуклеаров, определение активности аминотрансфераз, уровня общего билирубина и его фракций. При иммуноферментном анализе определялись антитела иммуноглобулинов М и G к вирусу гепатита А, специфические антитела к вирусу Эпштейна—Барр, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу простого герпеса I типа. Выявление ДНК обозначенных вирусов и *Listeria monocytogenes* в сыворотке крови проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Ежегодно в крае клинически манифестная микст-инфекция у детей составляет 15—30% в структуре клещевых инфекций [1]. Здесь зарегистрированы лихорадочная форма КЭ и эритемная форма боррелиоза (7 детей), инаппарантная форма КЭ и эритемная форма ИКБ (10 детей), лихорадочная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ (23 ребенка), менингеальная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ (3 ребенка). Установлено преобладание трансмиссивного пути заражения (93% случаев). В 7% случаев факт укуса клеща отрицался, но отмечалось регулярное употребление сырого козьего, коровьего молока, посещение лесных массивов (или место проживания находилось в непосредственной близости клещевым зонам). Присасывание клещей чаще отмечали в мае—июне (62,8%), реже — в апреле (11,6%) и августе—сентябре (25,6%). В большинстве случаев (88,4%) присасывался один клещ, но в ряде наблюдений было и по 2—3 клеща.

Инкубационный период микст-инфекций колебался от 1 до 30 дней (10,5±5,9 дня). Ведущими жалобами были головная боль, слабость, тошнота, рвота, головокружение (табл.). Лихорадка зарегистрирована во всех случаях: температура достигала фебрильных цифр, в 28,5% случаев она носила двухволновый характер.

Жалобы на боли в суставах и мышцах, озноб, мышечную слабость наблюдались реже. При осмотре у 3/4 пациентов обращала на себя внимание гиперемия ротоглотки. У большинства больных наблюдались симптомы, характерные для острого периода ИКБ: мигрирующая эритема (39,5%), регионарный лимфаденит (48,8%), патология со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, глухость тонов, нарушения проводимости, диффузные изменения миокарда по данным электрокардиографии — 34,9%). У 12 детей (27,9%) была выявлена гепатомегалия. Менингеальные симптомы обнаруживались в 11,5% наблюдений только при КЭ в сочетании с безэритемной формой ИКБ: преобладали ригидность затылочных мышц (80%) и симптом Кернига

(60%). Частота развития нейропатий в той же группе (парезы лицевого, подъязычного, глазодвигательного нервов) составила 15,4%. Клиника серозного менингита и нейропатий отмечалась с 10—15-го дня болезни.

При исследовании ликвора у больных с менингеальной и лихорадочными формами КЭ в сочетании с безэритемной формой ИКБ обнаружено незначительное повышение уровня белка и умеренный лимфоцитоз, что соответствует данным других авторов [1, 5, 8]. Средний срок госпитализации детей с микст-формой КЭ и эритемной формой ИКБ составил 8,7±0,7 дня, тогда как при безэритемной форме ИКБ длительность нахождения в стационаре составила 12,3±1,1 дня.

При эритемной и безэритемной формах ИКБ в сочетании с КЭ одинаково часто встречались жалобы на озноб, гиперемия зева, першение в горле, увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов, нарушения в работе сердца. Для безэритемной формы ИКБ при микст-инфекции характерны жалобы на головную боль, слабость, общее недомогание, головокружение, боли в суставах, в мышцах, наличие менингеальных симптомов. Больных с инфекционным мононуклеозом смешанной герпетической этиологии было 38, что составило 63,4% (рис.). Сочетание инфекционного мононуклеоза с другими заболеваниями, такими как вирусный гепатит А и листериоз, выявлено у 22 обследованных (36,6%).

Клинические проявления интоксикации у всех больных инфекционным мононуклеозом были типичны: гипертермия, общая слабость, снижение аппетита, головная боль. При микст-инфекционном мононуклеозе, вызванном Эпштейна—Барр-инфекцией (ЭБИ) и ЦМВ, лихорадка достигала 38,5°C и характеризовалась одноволновым течением (длительность ее

Таблица  
Клиническая симптоматика микст-инфекции КЭ и ИКБ у детей

Симптом	Частота				
	КЭ и безэритемная форма ИКБ (n=26)		КЭ и эритемная форма ИКБ (n=17)		
	абс.	%	абс.	%	
Головная боль	18	69,2	9	52,9	
Слабость	26	100,0	10	58,8	
Тошнота	12	46,2	6	35,3	
Рвота	12	46,2	6	35,3	
Головокружение	12	46,2	5	29,4	
Боли в суставах	5	19,2	1	5,9	
Боли в мышцах	8	30,8	3	17,7	
Озноб	5	19,2	2	11,8	
Гиперемия ротоглотки	14	53,9	13	76,5	
Гепатомегалия	9	34,6	3	17,7	
Менингеальные симптомы	3	11,5	0	0,0	
Неврит лицевого, глазодвигательного нервов	4	15,4	1	5,9	
Лимфаденит	11	42,3	10	58,8	
Сердечная патология	систолический шум	8	30,8	7	41,2
	приглушенность тонов	8	30,8	6	35,3
	брадиаритмия	5	19,2	2	11,8

составила  $5,6 \pm 2,3$  дня). Явления фолликулярной ангины выявлены в 42,8% случаях, период их разрешения составил  $4,5 \pm 0,5$  дня. Также в 67,8% случаев наблюдался афтозный стоматит. При инфекционном мононуклеозе, вызванном ЭБИ и ЦМВ, увеличение лимфоузлов выявлено у всех пациентов: в основном определялись единичные подчелюстные лимфоузлы, в половине случаев — шейные, их размеры не превышали 1,5 см. Гепатомегалия зарегистрирована в 35,7% случаев, увеличение селезенки — у 19 детей (67,8%) с микст-инфекцией. Аллергическая сыпь наблюдалась в 47,8% случаях. Ярко-розовые пятнисто-папулезные высыпания появлялись на туловище и конечностях на 3—5-й день заболевания и сопровождалась кожным зудом.

Изменения со стороны периферической крови у больных с микст-инфекцией — ЭБИ и ЦМВ — в острый период регистрировались во всех случаях и характеризовались лейкоцитозом ( $11,8 \pm 3,0 \times 10^9/\text{л}$ ), появлением атипичных мононуклеаров в количестве от 5 до 16% (у 6 детей — от 28 до 40%).

При сочетании ЭБИ с вирусным гепатитом А манифестными являлись симптомы инфекционного мононуклеоза, клиника гепатита была слабо или умеренно выраженной. Лихорадочный период длился  $3,5 \pm 1,4$  дня, температура тела достигала фебрильных цифр у 80% больных. Увеличение миндалин с гнойными налетами регистрировалось в половине случаев (период разрешения составил  $5,0 \pm 0,5$  дня). У всех обследованных выявлена гепатомегалия, которая сопровождалась цитолитическим синдромом (до 3,2 ммоль/л) и умеренной гипербилирубинемией. В клиническом анализе крови наблюдалось увеличение количества атипичных мононуклеаров (до 42%).

Для сочетания ЭБИ с листериозом во всех наблюдениях была характерна тяжелая ангина с сохраняющимися в течение  $9,0 \pm 0,7$  дня налетами, лихорадка достигала  $39-40^\circ\text{C}$  и длилась  $8,9 \pm 0,8$  дня. Пастозность лица регистрировалась в 37,5%, увеличение печени — в 75% случаев (у 3 детей определялась гиперферментемия до 1,2 ммоль/л при отсутствии желтушного синдрома). Количество атипичных мононуклеаров в клиническом анализе крови достигало 10%.

При микст-инфекции — вирус Эпштейна — Барр и вирус простого герпеса I типа — лихорадка наблюдалась в 80% случаев в течение  $2,0 \pm 0,4$  дня, отмечались характерные герпетические высыпания на губах.

## Выводы

1. Наиболее распространенной сочетанной формой клещевых инфекций среди детей в Приморском крае является лихорадочная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ, синдромокомплекс инфекционного мононуклеоза практически в половине случаев обусловлен сочетанием ЭБИ с цитомегаловирусом.

2. КЭ в сочетании с ИКБ востром периоде у детей характеризуется преобладанием в клинической картине полиорганными поражениями, может сопровож-

даться развитием менингеальных форм и появлением очаговой неврологической симптоматики.

3. В клинике инфекционного мононуклеоза, вызванного сочетанием герпесвирусов, отмечается полный симптомокомплекс, присущий данному заболеванию: выраженные симптомы интоксикации, тонзиллит, поражение органов ретикулоэндотелиальной системы.

4. Диагностика микст-форм инфекций не может базироваться исключительно на клинических данных, для своевременной верификации этиологии заболеваний необходимо раннее применение специфических лабораторных методов.

## Литература

1. Гордеев А.В., Бениова С.Н. // Природно-очаговые заболевания у детей. — Владивосток, 2006. — С. 7—57.
2. Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Бойцов В.П., Учайкин В.Ф. // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. — 2005. — № 7. — С. 41.
3. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. — Нижний Новгород, 2003.
4. Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Антонов В.С. и др. // Клиническая медицина. — 1997. — № 12. — С. 45-46.
5. Моргацкий Н.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 24-29.
6. Попонникова Т.В., Субботин А.В. // Мед. паразитол. и паразит. болезни. — 2005. — № 1. — С. 7—10.
7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 3. — С. 36-41.
8. Усков А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дисс.... канд. мед. наук. — СПб., 2003.
9. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 6—11.
10. Ecker M., Allison S. T., Meixner T., Heinz F.X. // J. Gen. Virology. — 1999. — No. 80. — P. 179-185.
11. Hayasaka D., Suzuki Y., Kariwa H et al. // J. Gen. Virology. — 1999. — No. 80. — P. 3127-3135.

Поступила в редакцию 18.04.2008.

## THE CLINIC FORMS OF MIXT-INFECTION IN PRIMORSKY REGION

A. V. Gordeets<sup>1</sup>, A. A. Chernikova<sup>1</sup>, O. G. Savina<sup>1</sup>

V. G. Malashenkova<sup>1</sup>, E. A. Zajitseva<sup>2</sup>, R. V. Remezko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vladivostok State Medical University, <sup>2</sup> City Hospital № 2

(Vladivostok), <sup>3</sup> Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the RAMNS (Vladivostok)

**Summary** — The paper presents the results comparative of the mixt-infection in children, as acute Ixodes viral encephalitis with Ixodes Tick-borne Borreliosis (n=43) and infectious mononucleosis is the representative different types of the Herpesviridae (n=38) and others ills, as mixt-infection by Epstein-Barr virus and acute viral hepatitis, listeriosis (n=22). It is shown, that Tick-borne mixt-infection provides without erythema migrans removed with fever, hepatomegalia and manifest as disease of the nervous system in varying degrees. An established mixt-forms infection by EBV was is causes fever, sore throat, hepatomegalia and enlarged lymph nodes.

**Keywords:** Ixodes infection, infectious mononucleosis, children, mixt-infection.