

Лечение ЦМВ-энцефалита требует быстрого начала противовирусной терапии, чтобы предотвратить дальнейшее повреждение мозговых тканей и развитие необратимых неврологических нарушений. Несмотря на агрессивное лечение, прогноз остаётся осторожным, так как ЦМВ-энцефалит часто связан с высокой смертностью и риском стойких неврологических последствий.

## **ВЫВОДЫ**

Таким образом, особенностью данного клинического случая стало возникновение острого ЦМВ-энцефалита у ребёнка, который не имел выраженных признаков иммунодефицита в анамнезе, однако страдал от частых респираторных заболеваний, что, вероятно, привело к ослаблению иммунитета. Проведённая противовирусная терапия позволила стабилизировать состояние пациента, однако риск развития долгосрочных неврологических осложнений остаётся высоким. Данный клинический случай подчёркивает важность внимательного наблюдения за детьми с частыми респираторными инфекциями и необходимостью своевременной диагностики и лечения ЦМВИ для предотвращения тяжёлых осложнений.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Prevalence, incidence, and risk factors associated with cytomegalovirus infection in healthcare and childcare worker: a systematic review and meta-analysis / S.J. Balemire, E. McClymont, A. Croteau, [et al.] // *Systematic reviews*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 131.
2. Распространённость цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности / Е.Ю. Дубоносова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2021. – № 18(6). – С. 451–459
3. Guo, Y. Cytomegalovirus encephalitis in immunocompetent infants: A 15-year retrospective study at a single center / Y. Guo, L. Jiang // *International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2019. – №82. – P. 106–110.
4. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children / Q.Y. Zheng, K.T. Huynh, W.J. Zuylen [et al.] // *Rev Med Virol*. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. e2011.
5. Случай острого энцефалита цитомегаловирусной этиологии / С. П. Кокорева, А. В. Макарова, Г. П. Романцов, Н. Д. Колесникова // *Лечение и профилактика*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 79-8.
6. Fu, M.L. Cytomegalovirus-Associated Mild Encephalopathy/Encephalitis With Reversible Splenic Lesion / M.L. Fu, N. Han, W. Wang // *Neurologist*. – 2021. – Vol. 26, № 5. – P. 172-174.
7. Distinguishing cytomegalovirus meningoencephalitis from other viral central nervous system infections / G. Handley, S. Pankow, J.D. Bard [et al.] // *J Clin Virol*. – 2021. – № 142. – P. 104936.

## **Сведения об авторах**

В.И. Чашина – студент

Э.Ф. Булатов – студент

Ю.Б. Хаманова – доктор медицинских наук, доцент

С.Н. Усупова – врач-инфекционист ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга

С.А. Устюгова – ассистент кафедры

## **Information about the authors**

V.I. Chashchina\* – Student

E.F. Bulatov – Student

Y.B. Khamanova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

S.N. Usupova – Infectious Disease specialist

S.A. Ustyugova – Department assistant

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vilena.gold@mail.ru

УДК: 616.916.4

## **КЛИНИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ВЭБ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА**

Шалагинова Дарья Сергеевна<sup>1</sup>, Пастухова Валерия Валерьевна<sup>1</sup>, Устюгова Софья Александровна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40»

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Инфекционный мононуклеоз — это вирусное заболевание, вызываемое чаще всего вирусом Эпштейна-Барр, характеризующееся лихорадкой, лимфаденопатией преимущественно шейных лимфоузлов, тонзиллитом, гепатоспленомегалией. Лабораторная диагностика включает ОАК, биохимические маркеры, ПЦР и ИФА. **Цель исследования.** Изучение клинических особенностей инфекционного мононуклеоза у молодых взрослых и выявление потенциальной связи между тяжестью заболевания и уровнем вирусной нагрузки вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), определяемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Оценка эффективности ацикловира в купировании симптомов ИМ. **Материал и методы.** Проанализированы данные 47 пациентов: 24 женщины, 23 мужчины. Проводилась оценка достоверности полученных данных с использованием критерия Манна-Уитни. **Результаты.** Представлены результаты ретроспективного исследования клинико-лабораторных показателей инфекционного мононуклеоза у 47 пациентов. Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка, тонзиллит и увеличение лимфатических узлов (93,6%-85,1%-72,3% соответственно). Проведён анализ показателей гемограммы у 30 пациентов, из них у 22 (73,3%) был обнаружен лейкоцитоз. 20 пациентам выполнена ПЦР крови с определением вирусной нагрузки ВЭБ в крови: у 17 - положительный результат. **Выводы.** Сравнительный анализ длительности симптомов в зависимости от вирусной нагрузки ВЭБ показал, что пациенты с высокой вирусной нагрузкой ( $> 3 \cdot 10^5$  копий/мл) имели более продолжительные симптомы ИМ. Терапия ацикловиrom не оказала значимого влияния на длительность симптомов и динамику лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, ПЦР, вирусная нагрузка, симптомы, лейкоцитоз, лимфоцитоз.

## **CLINIC OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN YOUNG PATIENTS, DEPENDING ON THE LEVEL OF EBV VIRAL LOAD. THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY FOR INFECTIOUS MONONUCLEOSIS**

Shalaginova Darya Sergeevna<sup>1</sup>, Pastukhova Valeria Valeryevna<sup>1</sup>, Ustyugova Sofya Alexandrovna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup>State Medical Institution SB "City Clinical Hospital No. 40"

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Infectious mononucleosis is a viral disease caused most often by the Epstein-Barr virus, characterized by fever, lymphadenopathy of mainly cervical lymph nodes, tonsillitis, and hepatosplenomegaly. Laboratory diagnostics include UAC, biochemical markers, PCR and ELISA. **The aim of the study.** To study the clinical features of infectious mononucleosis in young adults and identify a possible relationship between the severity of the disease and the level of viral load of the Epstein-Barr virus, determined by polymerase chain reaction (PCR). To evaluate the effect of acyclovir on the duration of infectious mononucleosis symptoms. **Material and methods.** The data of 47 patients were analyzed: 24 women, 23 men. The reliability of the data obtained was assessed using the Mann-Whitney criterion. **Results.** The results of a retrospective study of clinical and laboratory parameters of infectious mononucleosis in 47 patients are presented. The most common clinical manifestations were fever, tonsillitis, and enlarged lymph nodes (93.6%-85.1%-72.3%, respectively). Hemogram parameters were analyzed in 30 patients, of which 22 (73.3%) had leukocytosis. Blood PCR was performed in 20 patients to determine the viral load of EBV in the blood: 17 had a positive result. **Conclusions.** A comparative analysis of the duration of symptoms depending on the viral load of the WEB showed that patients with a high viral load ( $> 3 \cdot 10^5$  copies/ml) had longer MI symptoms. Acyclovir therapy had no significant effect on the duration of symptoms and the dynamics of laboratory parameters.

**Keywords:** mononucleosis, Epstein-Barr virus, PCR, viral load, symptoms, leukocytosis, lymphocytosis.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) представляет собой острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Чаще всего поражает подростков и молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет. По статистике, 90% людей сталкиваются с этим вирусом до достижения 30 лет [1, 2]. Основной причиной считается вирус герпеса 4-го типа (HHV-4), обнаруженный ещё в 1960-х годах [3].

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), принадлежит к семейству Herpesviridae. Этот ДНК-содержащий вирус тропен к В-лимфоцитам и способен длительно персистировать в клетках хозяина в латентной форме. Источниками инфекции выступают больные и вирусоносители. Передача вируса происходит воздушно-капельным, контактным и контактно-бытовым

путями. После ИМ формируется пожизненный нестерильный иммунитет, хотя возможны реактивация вируса и рецидивы, особенно у ВИЧ-инфицированных лиц [4].

ВЭБ внедряется в организм через ротоглотку, затем размножается в В-лимфоцитах. Происходит трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки, сопровождающаяся поликлональной продукцией иммуноглобулинов. Контроль инфекции обеспечивается активацией Т-супрессоров и естественных киллеров [4]. Инкубационный период колеблется от 4 до 50 дней [4]. Инфекционный мононуклеоз проявляется лихорадкой, тонзиллитом и лимфаденопатией, часто сопровождается инфекционным токсикозом, отеком глаз и кожной сыпью. Возможны увеличение печени и селезенки, изменения в составе крови [5]. Боль в горле — частая жалоба при инфекционном мононуклеозе, вызванным вирусом Эпштейна-Барр [6].

При подозрении на ИМ важна неспецифическая лабораторная диагностика. В ОАК характерен лейкоцитоз, лимфоцитоз, появление атипичных мононуклеаров (реактивные лимфоциты). Частота тромбоцитопении достигает 29,7%. В биохимическом анализе крови характерно повышение печеночных ферментов (АСТ, АЛТ). Для специфической диагностики в настоящее время применяются ПЦР (в том числе с определением вирусной нагрузки) и ИФА с определением специфических антител класса А, М, G.

Лечение включает полупостельный режим, диету №5, обильное питьё, полоскание ротоглотки антисептиками, приём НПВП и симптоматическую терапию. Антибактериальное лечение (фторхинолоны или макролиды) применяется при некрозах на миндалинах, ампициллин противопоказан. Глюкокортикоиды показаны только при тяжёлых формах, обструкции дыхательных путей, гемолитической анемии и неврологических осложнениях. Эффективность этиотропной терапии в отношении длительности симптомов (ацикловир, интерферон альфа) остаётся недоказанной [4]. Важно изучать вирусологические маркеры для лечения ВЭБ-ассоциированных болезней [7]. Наиболее доступным методом детекции ВЭБ в клинической практике является полимеразная цепная реакция (ПЦР).

**Цель исследования** - изучение клинических особенностей инфекционного мононуклеоза у молодых взрослых и выявление возможной связи между тяжестью заболевания и уровнем вирусной нагрузки (ВН) вируса Эпштейна-Барр, определяемой методом ПЦР. Изучение влияния ацикловира на длительность симптомов ИМ.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В рамках исследования были проанализированы данные 47 пациентов (ретроспективный анализ историй болезни 1 инфекционного отделения ГАУЗ СО ГKB 40), среди которых 24 женщины и 23 мужчины. Средний возраст пациентов составил 22 года. В ходе исследования проводилась оценка достоверности полученных данных с использованием непараметрического метода - критерия Манна-Уитни, учитывая малую выборку.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Средняя длительность лечения в стационаре составила 6 дней. Наиболее частыми клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза у обследованных пациентов были лихорадка, тонзиллит и увеличение лимфатических узлов (93,6%-85,1%-72,3% соответственно). 20 пациентам выполнена ПЦР с определением ВН ВЭБ в крови: у 17 - положительный результат, у 3 - отрицательный.

Проведён анализ показателей гемограммы у 30 пациентов. Выявлена анемия легкой степени тяжести у 5 человек. В динамике отмечалась тенденция к нормализации уровня лейкоцитов с сохранением лимфоцитоза. Выраженный синдром цитолиза зафиксирован у двоих пациентов. В динамике наблюдалось снижение АСТ и АЛТ. Сохранение умеренных гематологических и биохимических изменений можно объяснить кратковременностью наблюдения (в среднем 6 дней стационарного лечения), особенностями заболевания (острое течение возможно до 3 месяцев) [8]. Вышеуказанные лабораторные отклонения не являются основанием для продолжения стационарного лечения. Динамика показателей общего и биохимического анализа крови на момент поступления и выписки из стационара представлена в таблице (Таблица 1).

Таблица 1.

## Динамика гематологических и биохимических показателей

ОАК	Показатели	Отклонение	На момент поступления в стационар	На момент выписки из стационара
	Лейкоциты	Лейкоцитоз	73,33%	18,52%
		Лейкопения	6,67%	3,7%
		Норма	20%	77,78%
	Моноциты	Моноцитоз	14,8%	3,85%
		Монопения	3,7%	
		Норма	81,5%	96,15%
	Лимфоциты	Лимфоцитоз	58,62%	66,67%
		Лимфопения	31,03%	25,93%
		Норма	10,35%	7,41%
		Атипичные мононуклеары	4,26%	4,26%
Биохимический анализ крови	АЛТ	Гиперферментемия	80%	81,82%
		Норма	10%	18,18%
	АСТ	Гиперферментемия	76%	63,64%
		Норма	24%	36,36%
	Билирубин	Гипербилирубинемия	26,32%	45,45%
		Норма	73,68%	45,45%
	СРБ	Повышение	80,95%	38,89%
		Норма	19,05%	61,11%

Проведено сравнение длительности симптомов у 17 пациентов с разной вирусной нагрузкой ВЭБ в крови (метод ПЦР). Мы разделили пациентов в зависимости от величины вирусной нагрузки на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с вирусной нагрузкой менее  $3 \cdot 10^5$  копий/мл ( $n=12$ ), во вторую группу — пациенты с нагрузкой выше  $3 \cdot 10^5$  копий/мл ( $n=5$ ). Различия в группах представлены на диаграмме (Рис. 1).



Рис. 1. Длительность симптомов ИМ в зависимости от вирусной нагрузки

При статистическом анализе выявлены достоверные различия при вирусной нагрузке  $\leq 3 \cdot 10^5$  копий/мл и  $> 3 \cdot 10^5$  копий/мл для следующих симптомов: длительность лихорадки (U-статистика: 0.0, p-значение:  $2.384191322188076e-05$ ); длительность тонзиллита (U-статистика: 16.0, p-значение: 0.0028); длительность гепатомегалии (U-статистика: 0.0, p-значение: 0.002); длительность синдрома цитолитизиса (U-статистика: 22.0, p-значение: 0.027).

Различия отклонений в гемограмме оказались статистически не значимыми для следующих показателей: длительность лейкоцитоза (U-статистика: 24.0, p-значение: 0.468); длительность лимфоцитоза (U-статистика: 29.0, p-значение: 0.244); длительность моноцитоза (U-статистика: 30.0, p-значение: 0.083).

Проведено сравнение длительности симптомов у пациентов, получавших и не получавших ацикловир (Рис. 2).



Рис. 2. Длительность симптомов у пациентов в зависимости от приема ацикловира

При статистическом анализе выявлены значимые различия между длительностью лимфоцитоза в виде большей его длительности в группе пациентов, получавших ацикловир. Полученные р-значения меньше стандартного уровня значимости ( $\alpha = 0.05$ ) (U-статистика: 30.0, р-значение: 0.045).

Для других показателей разница оказалась не значимой: длительность лихорадки (U-статистика: 156.0, р-значение: 0.494); длительность тонзиллита (U-статистика: 140.0, р-значение: 0.472); длительность гепатомегалии (U-статистика: 40.0, р-значение: 0.905); длительность синдрома цитолиза (U-статистика: 58.0, р-значение: 0.569); длительность лейкоцитоза (U-статистика: 65.0, р-значение: 0.841); длительность моноцитоза (U-статистика: 52.0, р-значение: 0.857).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного ретроспективного анализа медицинских карт 47 молодых пациентов с инфекционным мононуклеозом было установлено, что самую высокую частоту встречаемости имеют следующие симптомы: лихорадка (93,6%), тонзиллит (85,1%) и увеличение лимфатических узлов (72,3%). При оценке гемограммы и биохимического анализа мы видим, что наблюдается тенденция к нормализации уровня лейкоцитов и трансаминаз уже за непродолжительное время лечения в стационаре. ПЦР-диагностика ВЭБ в крови количественным методом показывает, что больных, имеющих вирусную нагрузку выше  $3 \cdot 10^5$  копий/мл, симптомы ИМ сохраняются дольше (достоверно для лихорадки, тонзиллита, гепатомегалии и синдрома цитолиза). Применение ацикловира не оказало положительного влияния на длительность симптомов и динамику лабораторных показателей. Отсутствие клинического эффекта в данном исследовании можно объяснить назначением препарата в поздние сроки болезни (в среднем на 11 день), что может повлиять на достоверность результатов.

### ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина ИМ у молодых пациентов является достаточно типичной, наиболее постоянными симптомами являются лихорадка, тонзиллит и лимфаденопатия.

2. Лабораторные отклонения в гемограмме и биохимическом анализе крови у молодых пациентов с ИМ также типичны (лейкоцитоз, лимфоцитоз, синдром цитолиза). Отсутствие полной нормализации анализов в течение 3-6 дней также характерно при ИМ. Это не является препятствием к выписке из стационара, но требует диспансерного наблюдения и лабораторного контроля.

3. Количественная ПЦР-диагностика имеет важное прогностическое значение, так как высокая вирусная нагрузка соответствует более длительному течению болезни. Представляет интерес дальнейшее применение этого метода (определение вирусной нагрузки в динамике, в разных возрастных группах, сопоставление с ИФА).

4. Ацикловир не продемонстрировал статистически значимого положительного влияния на длительность симптомов и динамику лабораторных показателей в нашем исследовании. Однако достоверность результатов этиотропной терапии под сомнением в силу неоднородности групп, малой выборки и поздних сроков поступления пациентов в стационар.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sylvester, J.E. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review / J.E. Sylvester, B.K. Buchanan, T.W. Silva // Am Fam Physician. – 2023. – P. 71-78.
2. Cai, X. Accuracy of Signs, Symptoms, and Hematologic Parameters for the Diagnosis of Infectious Mononucleosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Cai, M.H. Ebell, L.J. Haines // Am Board Fam Med. - 2021. – P. 1141-1156.
3. Naughton, P. Infectious mononucleosis: new concepts in clinical presentation, epidemiology, and host response / P. Naughton, F. Enright, B. Lucey // Curr Opin Infect. – 2024. – P. 157-163.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под редакцией Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 1104.
5. Leung, A.K.C. Infectious Mononucleosis: An Updated Review / A.K.C. Leung, J.M. Lam, B. Barankin // Curr Pediatr Rev. – 2024. – P. 305-322.
6. Kryukov, A.I. Infektsionnyi mononukleoz v praktike vracha-otorinolaringologa [Infectious mononucleosis in practice of otorhinolaryngologist] / A.I. Kryukov, T.P. Bessarab, G.Y. Tsarapkin, A.S. Tovmasian, A.Y. Kishinevskii, A.G. Agaev // Vestn Otorinolaringol. – 2021. – P. 79-85.
7. Lupo, J. Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases / J. Lupo, A. Truffot, J. Andreani, M. Habib, O. Epaulard, P. Morand, R. Germe // Viruses. - 2023. – P. 656.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Инфекционный мононуклеоз у взрослых». - 2014. – С. 74.

#### Сведения об авторах

Д.С. Шалагинова – студент

В.В. Пастухова\* – студент

С.А. Устюгова – ассистент кафедры

#### Information about the authors

D.S. Shalaginova – Student

V.V. Pastukhova\* – Student

S.A. Ustyugova – Department Assistant

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

valeriapastuhova28@gmail.com

УДК: 616.24-002.5

#### РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Шалагинова Дарья Сергеевна<sup>1</sup>, Пастухова Валерия Валерьевна<sup>1</sup>, Борисевич Анастасия Александровна<sup>1,2</sup>, Литовская Анна Дмитриевна<sup>1,2</sup>, Сабадаш Елена Венидиктовна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

#### Аннотация

**Введение.** Туберкулез (ТБ) остается важной проблемой здравоохранения. В стратегии ликвидации туберкулеза на период до 2035 г. предусмотрено снижение коэффициента заболеваемости на 90% и абсолютного числа смертей от ТБ на 95%. Генетический компонент вносит вклад в развитие туберкулеза, наследственные факторы определяют как устойчивость к развитию инфекции при воздействии *M. tuberculosis*, так и восприимчивость к ней. **Цель исследования** - определить влияние генетических детерминант на течение туберкулезного процесса.

**Материал и методы.** Проведен литературный обзор статей в период с 2008 - 2021 г., посвященный исследованиям Апт А.С. **Результаты.** Ген Rv2212 M контролирует активность и реактивации спящих бактерий туберкулеза. Ген H2-Ab1 класса II важен для контроля заболевания. Исследования показали важность генов OAS1, STAT1, STAT2, GBP5, SOCS1. Повышенная экспрессия отмечена у 16 генов, включая ANKRD22, APOL1, BAF3, FCGR1A, ETV7, GBP1-5, SCARF1, SEPT4, SERPING1, STAT1, TAP1, TRAFD1. Для диагностики активности туберкулеза изучали экспрессию FCGR1B, LTF, FCGR1A, GBP5, RAB33A. Другие исследования подчеркивали роль TNFRSF10C, EBF3, A2ML1, IFNG, PGM5. Гены Nramp1 (SLC11A1) и Irf1 подавляют рост микобактерий. Мутации в генах grf снижают вирулентность штамма *M. tuberculosis* H37Rv, тогда как мутация в cdd не влияет на его рост. **Выводы.** Уровень генетической восприимчивости к ТБ зависит от аллельного состава множества взаимодействующих генов.

**Ключевые слова:** туберкулез, Апт А.С., гены.