Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

УДК 616-002.195:616-002.197:576.08:616.071:616-022.7:616-00:616-094

Х.П. Клименко, О.Б. Надрага

Синдром тонзиліту у дітей з гострою Епштейн—Барр вірусною інфекцією

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):52-56; doi 10.15574/SP.2019.104.52

For citation: Klymenko Kh, Nadraga A. (2019). Tonsilitis syndrome in children with acute Epstein-Barr viral infection. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 52-56. doi 10.15574/SP.2019.104.52

Гостра Епштейн—Барр вірусна (ЕБВ) інфекція – інфекційний мононуклеоз (ІМ) — характеризується гарячкою, спленомегалією, збільшенням лімфатичних вузлів, гепатитом. У 85,8% пацієнтів з ІМ виявляється тонзиліт, етіологія і клінічне значення якого тривалий час дискутуються.

Мета: встановити клінічні і лабораторні особливості перебігу ІМ, спричиненого ЕБВ, що супроводжувався тонзилітом та колонізацією слизової піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами; з'ясувати чинники, пов'язані з цим процесом.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 67 дітей віком від 1 до 18 років з діагнозом ІМ. До групи 1 увійшло 43 дитини, у яких посів слизу із зіва виявив патогенну факультативно аеробну мікрофлору; до групи 2 було включено 24 пацієнти, у яких результати бактеріологічних досліджень слизу зіва були негативними або виявлено мікроорганізми, що відносять до резидентної нормофлори.

Результати. Перебіг ІМ у групі пацієнтів з гострим тонзилітом бактеріальної етіології був важчим, переважно внаслідок виразного гіпертермічного синдрому. Вміст у крові С-реактивного протеїну, антистрептолізину О та аланінамінотрансферази у цих пацієнтів був достовірно вищим Статистичний аналіз підтвердив пріоритетний внесок у процес колонізації слизової оболонки піднебінних мигдаликів у пацієнтів з ІМ таких чинників, як жіноча стать, пора року, вік та перебіг хвороби з виразною гепатомегалією, гіпертермією та високим вмістом атипових мононуклеарів у периферичній крові.

Висновки. Встановлено важчий перебіг ІМ у групі пацієнтів з гострим тонзилітом бактеріальної етіології. Чинниками, які пов'язані з колонізацією слизової оболонки піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами, є жіноча стать, пора року, вік, гепатомегалія, гіпертермія та високий вміст мононуклеарів у крові.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, Епштейн—Барр вірус, інфекційний мононуклеоз, синдром тонзиліту.

Tonsilitis syndrome in children with acute Epstein—Barr viral infection

Kh. Klymenko, A. Nadraga

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Objective. To study the clinical particularities of infectious mononucleosis (IM) in the children caused by Epstein—Barr virus with tonsilites and with colonized pathogenic microorganisms mucous membranes of the tonsils.

Materials and methods. The medical records of 67 inpatient children up to 18 years of age who were treated with a diagnosis IM. Children were divided into 2 groups: with pathogenic microorganisms (group 1) and patients with negative results of bacteriological screening (group 2).

Results. A more severe course of the disease was observed in children with IM with colonized mucous membranes of the tonsils by pathogenic microorganisms. According to the results of a laboratory blood test, C-reactive protein, Antistrepolisin-O, Alaninaminotransferase levels were higher in the patients of group 1.

Conclusions. More severity of the disease was in the group of patients with acute tonsillitis of bacterial etiology. Factors associated with colonization of the tonsils by the pathogens are female sex, time of year, age, hepatomegaly, hyperthermia, and high levels of mononuclear cells in the blood.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, Epstein—Barr virus, infectious mononucleosis, tonsillitis.

Синдром тонзиллита у детей с острой Епштейн—Барр вирусной инфекцией

Х.Л. Клименко, О.Б. Надрага

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Острая Эпштейн—Барр вирусная (ЭБВ) инфекция — инфекционный мононуклеоз (ИМ) — характеризуется лихорадкой, спленомегалией, увеличением лимфатических узлов, гепатитом. У 85,8% пациентов с ИМ наблюдается тонзиллит, по поводу этиологии и клинического значения которого длительное время ведутся дискуссии.

Цель: установить клинические и лабораторные особенности течения ИМ у больных с колонизированной патогенными микроорганизмами слизистой небных миндалин; изучить факторы, которые связаны с этим процессом.

Материалы и методы. На стационарном лечении с диагнозом ИМ под наблюдением находились 67 детей в возрасте от года до 18 лет. В группу 1 вошли 43 ребенка, у которых посев слизи из зева выявил патогенную факультативно аеробную микрофлору; в группу 2 были включены 24 пациента, у которых результаты бактериологических исследований слизи зева были негативными или выявлены микроорганизмы, относящиеся к резидентной нормофлоре.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Результаты. Течение ИМ в группе пациентов с острым тонзиллитом бактериальной этиологии было тяжелее, в основном из-за выраженного гипертермического синдрома. По результатам лабораторных исследований установлено, что содержание в крови С-реактивного протеина, антистрептолизина О и аланинаминотрансферазы было достоверно выше у пациентов группы 1. Статистический анализ подтвердил приоритетный вклад в процесс колонизации слизистой оболочки небных миндалин у пациентов с ИМ таких факторов, как женский пол, время года, возраст и течение болезни с выраженной гепатомегалией, гипертермией и высоким содержанием атипичных мононуклеаров в периферической крови.

Выводы. Установлено, что более тяжелое течение ИМ наблюдалось в группе пациентов с острым тонзиллитом бактериальной этиологии. Факторами, которые связаны с колонизацией слизистой оболочки небных миндалин патогенными микроорганизмами, является женский пол, время года, возраст, гепатомегалия, гипертермия и высокий уровень атипичных мононуклеаров в крови.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, Епштейн—Барр вирус, инфекционный мононуклеоз, синдром тонзиллита.

Вступ

Інфікованість молодого населення планети герпесвірусною інфекцією сьогодні сягає 90% [3]. До найбільш поширених патогенів з цієї групи відносять вірус герпесу 4-го типу (Епштейн—Барр вірус, ЕБВ). Гостра ЕБВ-інфекція — інфекційний мононуклеоз (ІМ) — характеризується гарячкою, спленомегалією, збільшенням лімфатичних вузлів, гепатитом. У 85,8% пацієнтів з ІМ виявляється тонзиліт [4,5], щодо етіології і клінічного значення якого триває дискусія.

Тонзиліт при ІМ вперше був описаний у 1922 р. Schultz та Baader та отримав назву «мононуклеарна ангіна» [6]. Оскільки «вхідними воротами» при даній нозології є епітеліальні клітини верхніх дихальних шляхів, відповідно перша лінія захисту — це кільце Пирогова—Вальдер'єра, переважно піднебінні мигдалики та глотковий мигдалик. За рахунок приєднання вторинної мікробної флори виникає тонзиліт, що є об'єктивною скаргою при зверненні пацієнта до лікаря первинної ланки медичної допомоги. Оскільки у поєднанні з лімфаденопатією тонзиліт є єдиною видимою ознакою, саме це часто спричиняє помилки при встановленні первинного діагнозу та виборі тактики лікування. Мікробіом ротогорла може включати грампозитивні коки (стрептококи, пептострептококи, стафілококи) — 50%, грамнегативні коки (*Neisseria spp., Veillonela spp.*) — 5–10%, грампозитивні паличкоподібні (дифтероїди, лактобацили, *Actinomyces spp.*), грамнегативні паличкоподібні (*Pseudomonas*, коліморфні бактерії), *Spirochetes*, міцелярні та дріжджоподібні гриби, віруси, найпростіші [1,3].

Метою дослідження було встановити клінічні та лабораторні особливості перебігу ІМ із синдромом бактерійного тонзиліту та колонізацією слизової піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами та з'ясувати чинники, які пов'язані з цим процесом.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 67 дітей віком від 1 до 18 років, що перебували на стаціонарному лікуванні з підтвердженим діагнозом ІМ. Хворих було розподілено на дві групи. До групи 1 увійшли 43 дитини, у яких посів слизу із зіва на момент госпіталізації виявив патогенну факультативно-аеробну мікрофлору з доведеною здатністю викликати запальні процеси в тканинах організму (*Str. pyogenes, Staf. aureus, Str. pneumoniae*) у концентрації, що перевищувала 4,0 lg КУО/мл. До групи 2 було включено 24 пацієнти, у яких результати бактеріологічних досліджень слизу із зіва були негативними або виявлялись мікроорганізми, що належать до резидентної нормофлори слизових оболонок піднебінних мигдаликів, — коагулазонегативні стафілококи, стрептококи групи *viridans*, непатогенні нейсерії та інші.

Було проаналізовано симптоми хвороби, результати клінічних і лабораторних досліджень, бактеріологічних посівів.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету. На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів, батьків дітей або їхніх опікунів.

Статистичний аналіз включав методи описової та порівняльної статистики, факторний аналіз, логістичну регресію і був проведений з використанням MS Excel 2007, IBM SPSS v.23.

Результати досліджень та їх обговорення

Діагноз ІМ встановлений за симптомами захворювання, їх динамікою, результатами лабо-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Таблиця 1

Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей

Показник	Група 1 (n=43)			Група 2 (n=24)		
	M	-95% CI	+95% CI	M	-95% CI	+95% CI
Вік (міс).	76,34	58,42	94,26	72,41	52,83	91,99
Тривалість хвороби (вдома + стаціонар, дні)	15,41	9,22	17,39	15,17	11,30	17,81
Тривалість гарячки (дні)	8,54*	7,69	9,38	7,31	5,85	8,76
Частота симптомів						
Гіпертермія (t>38,5° C)	32 (71,4%)*			11 (49,8%)		
Утруднене носове дихання	27 (62,8%)			14 (53,8%)		
Ринолалія	38 (88,3%)			20 (83,3%)		
Наліт на мигдаликах	31 (70,1%)			18 (75,0%)		
Екзантема	7 (16,3%)			3 (12,5%)		

Примітка: * — p<0,05.

раторних обстежень і підтверджений позитивними результатами дослідження крові на наявність IgM до антигенів ЕБВ. Приблизно у половини пацієнтів (у 42,3% з групи 1 і 56,5% з групи 2) спостерігалося одночасне виявлення IgM до ЕБВ і цитомегаловірусу, у цих хворих діагностували ІМ, зумовлений коінфекцією цих вірусів.

У дітей групи 1 переважали *Str. pneumoniae* (28 випадків,65,1%), рідше виявлялися *Staf. aureus* (14 випадків, 32,6%), *Str. pyogenes* (10 випадків, 23,3%), *Klebsiella pneum.* (1 випадок 2,3%); у майже половини хворих цієї групи виявлено також гриби роду *Candida* (18 хворих, 44,9%).

Хворі обох груп достовірно не відрізнялись за віком (середній вік у групі 1 становив 6,3 року, у групі 2–6 років), тривалістю хвороби (в середньому 15,5 дня). Однак серед хворих групи 1 достовірно частіше відмічено перебіг хвороби з виразним гіпертермічним синдромом, ці діти гарячкували більш тривало (у середньому 8,54 дня), а у 71,4% пацієнтів температура перевищувала 38,5°С (табл.1).

Інші симптоми, що притаманні ІМ, — утруднене носове дихання, тонзиліт, висипання на шкірі — виявлялися практично з однаковою частотою у дітей обох груп.

Утруднене носове дихання та ринолалія зустрічалися майже з однаковою частотою у дітей, у яких зі слизової мигдаликів було виділено патогенну мікрофлору, та у пацієнтів з колонізацією мигдаликів факультативною флорою. Нашарування на мигдаликах були виявлені у більшості дітей обох груп. Частота екзантеми теж була однаковою. Лімфаденопатію, за якої спостерігалося одночасне збільшення шийних і підщелепних лімфатичних вузлів, виявлено у 75,2% дітей групи 1 та 81,1% хворих групи 2. Інша закономірність виявлена при визначенні розмірів селезінки, яка була збільшена у середньому на 3,8 см у пацієнтів групи 2 та на 2,4 см у хворих групи 1.

Зміни гемограми хворих групи 1 в гострий період захворювання характеризувалися лейкоцитозом (у 77,6%), лімфоцитозом (у 33,3%), моноцитозом (у 27,2%), появою атипових мононуклеарів (у 48,5%), анемією (у 9,7%), прискореною ШОЕ (у 78,9%). Аналіз абсолютних показників показав статистично достовірно нижчий рівень гемоглобіну у дітей групи 1 порівняно з групою 2 (114,51 г/л [109,65–128,70]) та достовірно вищу загальну кількість лейкоцитів периферичної крові — 17,87x10^9/л [9,97–25,78], однак відмінностей

Таблиця 2

Результати лабораторних досліджень крові дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз

Показник	Група 1 (n=33)			Група 2 (n=76)		
	M	-95% CI	+95% CI	M	-95% CI	+95% CI
Гемоглобін (г/л)	114,51*	109,65	128,70	123,88	120,05	129,22
Лейкоцити (x109/л)	17,87*	9,97	25,78	13,21	10,98	15,45
ШОЕ (мм/год)	13,61	10,84	16,37	14,39	8,99	19,79
Атипові мононуклеари (%)	10,92	5,82	16,01	11,67	5,71	17,62
С-реактивний протеїн (мг/л)	19,79*	7,94	31,65	9,41	4,71	14,11
Антистрептолізин О (МО/мл)	289,87*	174,55	405,19	192,50	88,79	296,21
АЛТ (Од/л)	40,27*	3,45	83,99	8,92	3,34	21,18

Примітка: * — p<0,05.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Таблиця 3

Загальна дисперсія змінних

Приципіальна компонента	Загальне значення	% Варіації	Кумулятивний %
1	3,036	33,733	33,733
2	2,133	13,704	47,437
3	1,608	7,868	55,305
4	1,042	5,577	60,882
5	0,540	4,996	65,878
6	0,358	3,972	69,850
7	0,196	2,183	72,032
8	0,087	0,967	73,000
9	0,030	0,001	73,001
Extraction Method: Principal Component Analysis.			

Таблиця 4

Фактори можливих ризиків у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом

Компонента	Фактор 1	Фактор 2
Сезон	-0,794	-0,135
Вік	0,831	0,144
Стать	0,863	-0,277
Температура тіла на час госпіталізації	-0,290	0,800
Гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів	-0,003	0,590
Спленомегалія	0,572	0,188
Гепатомегалія	0,129	0,862
Мононуклеари у периферичній крові	0,017	0,745
ШОЕ	0,484	-0,017

щодо кількості атипових мононуклеарів або ШОЕ між групами не виявлено (табл. 2).

Із біохімічних показників, що аналізували, наведено лише декілька, які відрізнялись у пацієнтів залежно від колонізації слизової мигдаликів зіва, зокрема рівень антистрептолізину О (АСЛО) у групі 1 становив в середньому 289,87 МО/мл [174,55–405,19] і достовірно перевищував цей показник у дітей групи 2; підвищений рівень АСЛО виявлено у 38,5% дітей, які перебували під спостереженням. Вміст С-реактивного протеїну також був достовірно вищим у пацієнтів групи 1 — 19,79 мг/л [7,94–31,65] і у 49,4% хворих цієї групи перевищував вікову норму (табл. 2).

Синдром гепатиту, що супроводжувався виразною гепатомегалією та підвищеним рівнем амінотрансфераз, особливо аланінамінотрансферази (АЛТ), частіше спостерігався у пацієнтів 1 досліджуваної групи і становили в середньому 40,27 Од/л, що у 4,5 разів перевищували аналогічні показники у досліджуваній групі 2 (8,92 Од/л).

Щоб встановити чинники, які ймовірно пов'язані з колонізацією слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами, було застосовано метод факторного аналізу. Підбір факторних комплексів здійснено за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методу ортогонального обертання Varimax. Також було визначено факторне навантаження показників, а значущими факторами вважали такі, у яких показник факторного навантаження перевищував 0,7. Міра адекватності вибірок була перевірена тестом Кайзера—Маєра—Олкіна (КМО) і виявилась досить високою — 0,117 (>0,5). Нульова гіпотеза не підтверджується, про що свідчить критерій сферичності Барлета, який становить 78,12 за 36 ступеня свободи, а значущість визначається на рівні 0,002. Отже, обрані дані підходять до проведення факторного аналізу. Методом головних компонент розрахували матриці факторних навантажень чинників колонізації слизових мигдаликів патогенною мікрофлорою (табл. 3,4).

Дані фактори описували 64,2% загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші три головні компоненти становили майже половину (55,3%) сумарного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину предикторів хворих з ІМ, які перебували під спостереженням.

Згідно з отриманими даними, у колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 35,4% загальної дис-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Таблиця 5

Відношення шансів у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом

Показник	Вік	Температура тіла	Гепатомегалія	Мононуклеари у периферичній крові	Стать	Сезон
Odds ratio	1,10	1,63	1,27	1,05	2,15	0,93
-95% CI	0,99	0,43	0,32	0,93	0,67	0,31
+95% CI	1,15	6,24	1,82	1,07	6,90	1,90

персії і включав три компоненти з високим факторним навантаженням: пора року, у яку виникнуло захворювання (факторне навантаження 0,79), жіноча стать (факторне навантаження 0,86), вік (факторне навантаження 0,83). Умовно цей фактор був позначений «преморбідний». У структуру другого фактора, що був позначений як «особливості перебігу хвороби» і становив 32,5% загальної дисперсії, увійшли такі предиктори, як кількість атипових мононуклеарів у крові (факторне навантаження 0,75) і наявність у пацієнтів гепатомегалії (факторне навантаження 0,86), гіпертермія на час госпіталізації (факторне навантаження 0,80) (табл.4).

Відношення шансів (OR, odds ratio) дозволяє порівнювати вплив факторів ризику на стан колонізації слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенною мікрофлорою. Аналіз даних показав, що лише у компоненти «сезон захворювання» показник співвідношення шансів у дітей групи 1 є меншим від одиниці (OR=0,93). Згідно з отриманими даними, ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів був вищим у дітей жіночої статі (OR=2,15), дітей старших 10-річного віку (OR=1,1), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом (OR=1,63), з гепатомегалією (OR=1,27) та у пацієнтів, у яких виявлено понад 10 мононуклеарів у мазку крові (OR=1,05) (табл. 5).

Висновки

1. Перебіг ІМ у групі пацієнтів з гострим тонзилітом бактеріальної етіології був важчим і характеризувався більш виразним гіпертермічним синдромом, лейкоцитозом, підвищеним рівнем гострофазових показників (С-реактивного протеїну, АСЛО), АЛТ.

2. Розвиток гострого бактерійного тонзиліту у дітей з ІМ відбувається в динамічній взаємодії цілої низки факторів.

3. Статистичним аналізом встановлено чинники, які пов'язані з колонізацією слизової оболонки піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами: жіноча стать, пора року, вік, а також перебіг хвороби з виразною гепатомегалією, гіпертермією та високим вмістом атипових мононуклеарів у крові.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. Journal of oral and maxillofacial pathology. JOMFP.23(1): 122–128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
2. Fabrega-Ferrer M, Zhou D et al. (2019). Atomic structure of the Epstein—Barr virus portal. Nat Commun. 10: 3891. doi: 10.1038/s41467-019-11706-8
3. Gomez A, Nelson KE. (2017). The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. Microbial ecology.73(2): 492—503. doi: 10.1007/s00248-016-0854-1
4. Greydanus D, Merrick J. (2019). Infectious mononucleosis: be aware of its lethality! International Journal of Adolescent Medicine and Health. 31(1). doi: 10.1515/ijamh-2018-0284
5. Klein R. (2019). Infections of the Oropharynx Matthew. Emerg Med Clin N Am. 37 (2019): 69—80. https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.002
6. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C et al. (2019). Primary Epstein—Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. PLoS ONE 14(12): e0226436. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436Mach?n

Відомості про авторів:

Клименко Христина Петрівна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. https://orcid.org/0000-0003-4131-8720

Надрага Олександр Богданович — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького.
Адреса: м. Львів, вул. Пекарська 69. https://orcid.org/0000-0002-3688-6179

Стаття надійшла до редакції 29.07.2019 р., прийнята до друку 07.12.2019 р.