

УДК 616.92/93

О ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

А.В. Пермякова, И.И. Львова, А.Ю. Дерюшева*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

ON AGE PECULIARITIES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

A.V. Permyakova, I.I. Lvova, A. Yu. Deryusheva*

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Определение возрастных особенностей инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у госпитализированных детей.

Материалы и методы. На основании 50 историй болезни детей, госпитализированных в детское отделение ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» г. Перми в 2015 г. с диагнозом инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, проведен ретроспективный клинико-статистический анализ.

Результаты. С помощью математического прогностического моделирования возрастных особенностей инфекционного мононуклеоза, индуцированного вирусом Эпштейна–Барр, установлена прямая корреляционная зависимость между возрастом детей и развитием гепатита с синдромом цитолиза. Создана логистическая классификационная модель оценки вероятности риска. Показано, что дети в возрасте старше 3 лет, несмотря на заболевание средней тяжести, госпитализируются достоверно позже, чем дети раннего возраста, что может иметь неблагоприятные последствия из-за запоздалой терапии гепатита.

Выводы. Созданная логистическая классификационная модель оценки вероятности риска развития гепатита с синдромом цитолиза при инфекции Эпштейна–Барр в зависимости от возраста показала его увеличение в 1,5 раза при достижении ребенком возраста 5,5 лет.

Ключевые слова. Инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна–Барр, возрастные особенности, гепатит, дети.

Aim. To determine the age peculiarities of infectious mononucleosis (IM), caused by Epstein-Barr virus, in hospitalized children.

Materials and methods. On the basis of case histories of 50 children with infectious mononucleosis, caused by Epstein-Barr virus, who were hospitalized to children's unit of Perm Regional Clinical Infectious Hospital in 2015, retrospective clinicostatistical analysis was carried out.

Results. By means of mathematical prognostic modeling of age peculiarities of infectious mononucleosis, induced by Epstein-Barr virus, direct correlation dependence between children' age and development of hepatitis with cytolysis syndrome was stated. To assess the probability of risk, a logistic classification model was developed. It was indicated that children over 3, despite moderately severe disease, are usually hospitalized reliably later, than younger children that can have unfavorable consequences due to late therapy of hepatitis.

© Пермякова А.В., Львова И.И., Дерюшева А.Ю., 2017

тел. +7 902 474 04 80

e-mail: derucheva@mail.ru

[Пермякова А.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Львова И.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней; Дерюшева А.Ю. – студентка педиатрического факультета].

Conclusions. The created logistic classification model for assessment of age-dependent probability of risk for the development of hepatitis with cytolysis syndrome in Epstein-Barr infection indicated its growth by 1.5 times in children, reaching the age of 5.5 years.

Key words. Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, age peculiarities, hepatitis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ), у детей обусловлена повсеместным его распространением, разнообразием клинической симптоматики [1, 2], трудностями клинической диагностики. Вирус Эпштейна–Барр представляет собой вирус герпеса человека с уникальными биологическими свойствами. Он способен сохраняться в памяти В-лимфоцитов практически каждого человека в течение всей его жизни. Первичная ЭБВ-инфекция, особенно в раннем детском возрасте, обычно протекает бессимптомно.

Инфекционный мононуклеоз является одним из вариантов инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, при котором в 90 % случаев в патологический процесс вовлекаются печень и селезенка, что сопровождается увеличением органов в объеме с изменением функциональной активности. Вирус Эпштейна–Барр, не считается непосредственно цитотоксическим. В то же время ряду исследователей с использованием моноклональных антител удалось доказать прямое поражение печени вирусом [1].

При инфекционном мононуклеозе инфицированные ЭБВ и активированные CD8+ Т-клетки могут накапливаться в тканях, вызывая гепатоспленомегалию. Продукты инфицированных ЭБВ CD8+ Т-клеток или инфильт-

рирующих цитотоксических Т-лимфоцитов индуцируют печеночное воспаление [6]. При гистологическом исследовании печени у больных инфекционным мононуклеозом выявляется определенное сходство с изменениями, свойственными вирусному гепатиту, а также лимфомоноцитарная инфильтрация печеночной ткани. Структура органа при этом сохранена [3].

Гиперферментемия при ИМ обычно меньше пятикратного верхнего предела нормального уровня. В большинстве случаев гепатит по течению и прогнозу является доброкачественным и спонтанно разрешается в течение 5 недель. Осложнения, такие как холестатический тяжелый гепатит и фатальная печеночная недостаточность, встречаются редко. В ряде исследований установлено, что степень поражения печеночной ткани увеличивается с возрастом и степенью тяжести заболевания, причины данной особенности пока остаются неизвестными [7, 8].

Цель исследования – определение возрастных особенностей инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у госпитализированных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании 50 историй болезни детей, госпитализированных в детское отделение ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» г. Перми в 2015 г. с диаг-

нозом инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, проведен ретроспективный клинико-статистический анализ.

Диагноз был установлен на основании типичной клинической картины заболевания, обнаружения в периферической крови атипичных мононуклеаров более 10 % и иммуноглобулина М к капсидному антигену (VCA) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Стандартное обследование, кроме ИФА, включало общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Критерии включения в исследование: диагноз ЭБВ-инфекции (ЭБВИ) в форме ИМ, возраст от 1 года до 10 лет.

Критерии исключения: ИМ другой этиологии, возраст старше 10 лет.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста. Младшую группу составили 27 (54 %) детей в возрасте 1–3 лет (средний возраст – $1,9 \pm 0,15$, доверительный интервал (ДИ) (1,6; 2,2)), старшую группу – 23 (46 %) ребенка от 3 до 10 лет (средний возраст – $7,7 \pm 0,7$, ДИ (6,3;9,2)), $p = 0,00$. Для сравнительного анализа были выбраны следующие клинико-лабораторные характеристики: поражение носо- и ротоглотки (аденоидит и ангина), увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия, спленомегалия (лимфопролиферативный синдром); наличие атипичных мононуклеаров в количестве более 10 %, лимфоцитоз; повышение уровня печеночных ферментов АЛТ и АСТ до 2 норм

и более (синдром цитолиза при гепатите) и IgM+ к VCA ЭБВ.

Обработку полученных данных проводили традиционными методами математической статистики с использованием прикладных программ Biostat, Excel 2010. При обработке данных учитывался тип распределения показателей, определялось среднее арифметическое и его ошибка ($M \pm m$). Критическое значение уровня значимости составляло 0,05. Сравнение долей проводилось при помощи критерия χ^2 . Рассчитывался коэффициент корреляции r .

Математическое моделирование возрастных особенностей определялось как задача бинарной классификации Data mining, когда модель прогнозирует вероятность того, что наблюдение относится к одному из двух классов, с помощью метода логистической регрессии [4]. Положительными считаются значения вероятности, близкие к единице. В работе приведены коэффициенты регрессии в экспоненциальной форме, трактуемые как отношения рисков (ОР), их доверительные интервалы. Отношение рисков, равное единице, означает, что риск отсутствует. При $ОР > 1$ имеется повышенный риск, а $ОР < 1$ указывает на пониженный риск. Доверительные интервалы, приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95$ %.

Оценка прогностической достоверности модели проведена с помощью ROC-анализа путем построения графика с характеристической кривой, на которой определена точка отсечения (cut-of-point), показывающая, после какого значения вероятности один класс сменяется другим. Анализ данных

выполняли с помощью программы Deductor Studio, входящей в аналитическую платформу Deductor Lite, разработанную в фирме Base Group Labs [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты переносили типичный ИМ, вызванный ЭБВ, в среднетяжелой форме, что и послужило причиной госпитализации. У всех детей на фоне интоксикации имел место лимфопрлиферативный синдром, ангина была описана в 60 % случаев, гепато- и спленомегалия – в 82 и 46 %, соответственно. При сравнении выраженности клинических синдромов в разных возрастных группах достоверных различий получено не было, однако старшая группа характеризовалась значительно более поздней госпитализацией: на $(10 \pm 1,7)$ -й день заболевания ($(4,4 \pm 0,5)$ -й день в младшей группе, $p = 0,001$).

Диагноз был установлен лабораторными методами у 60,0 % (16/27) детей младшей возрастной группы, в старшей – у 70,0 % (16/23).

В младшей возрастной группе IgM к VCA ЭБВ были обнаружены у 18,5 % (5/27) детей, в старшей – у 39,1 % (9/23), $p = 0,19$. Атипичные мононуклеары (более 10 %) выявлены у 22,2 % (6/27) детей младшей группы, в старшей – у 13,0 % (3/23), $p = 0,6$. Сочетание IgM к VCA ЭБВ и атипичных мононуклеаров имело место у 18,5 % (5/27) детей младшей группы, в старшей – у 17,4 % (4/23), $p = 0,8$.

Лимфоцитоз отмечен в 40,7 % случаев (11/27) у детей младшей возрастной группы и у 8,7 % (2/23) старшей группы, $p = 0,02$.

Повышение уровня печеночных ферментов до 2 норм (АЛТ $80,8 \pm 11,4$ ЕД, АСТ $79,3 \pm 8,2$ ЕД) на фоне нормального уровня билирубина ($7,04 \pm 0,86$ ммоль/л) выявлялось достоверно чаще в 3,3 раза у детей старшей группы: 60,8 % (14/23) против 18,5 % (5/27) в младшей группе, $p = 0,005$.

Таким образом, сравнительный анализ лабораторных критериев выявил следующие достоверные возрастные отличия: синдром цитолиза чаще встречался у детей старшей группы ($p = 0,005$); лимфоцитоз – у детей младшей группы ($p = 0,02$). Корреляционный анализ подтвердил наличие двух разнонаправленных возрастных тенденций: между возрастом детей и развитием синдрома цитолиза имеется прямая корреляционная зависимость средней силы ($r = 0,6$); между возрастом детей и развитием лимфоцитоза имеется обратная корреляционная зависимость средней силы ($r = -0,58$).

Учитывая частое развитие безжелтушных форм гепатита, определяющего тяжелую форму ИМ [3], индуцированного ЭБВ, проведена оценка относительного риска развития данного состояния в зависимости от возраста ребенка. Использовался метод логистической регрессии, тип модели – одномерная, моделируемое событие (зависимая переменная) – синдром цитолиза (гепатит), независимая переменная – возраст.

Математическая модель логистической регрессии представлена в виде зависимости логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации факторных переменных (в нашем случае – возраста):

$$p = \frac{e^{-2,48+0,45x}}{1+e^{-2,48+0,45x}},$$

где p – вероятность прогнозируемого события; e – математическая константа 2,72; переменная x – возраст, лет. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ гипотеза о незначимости модели отвергается. В нашем случае $\chi^2 = 17,8$, $p = 0,0038$. Вычисленное отношение рисков (ОР = 1,57 (ДИ 1,2; 2,04)) указывает на увеличенный риск развития гепатита в связи с возрастом для лиц возрастной группы от 0 до 10 лет.

Получена таблица частот, рассчитанных с помощью модели, определены чувствительность и специфичность классификации: чувствительность составила 0,73, специфичность – 0,70. Прогностическую достоверность модели оценивали с помощью ROC-анализа: строили график зависимости вероятности развития гепатита с синдромом цитолиза от возраста ребенка, на котором определили так называемую «точку отсечения», соответствующую возрасту 5,5. Качество полученной модели на основании AUC = 0,81 оценено как хорошее.

Выводы

1. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у госпитализированных детей сохраняет типичность, независимо от возраста, при достоверных лабораторных отличиях в развитии синдрома цитолиза чаще у детей старше 3 лет ($p = 0,005$) и лимфоцитоза – у детей младшего возраста ($p = 0,02$).

2. Между возрастом детей при ИМ средней тяжести и развитием гепатита с синдромом цитолиза существует прямая корреляционная зависимость средней силы ($r = 0,6$) и обратная корреляционная зависимость средней силы между возрастом и лимфоцитозом ($r = -0,58$).

3. Созданная логистическая классификационная модель оценки вероятности риска развития гепатита с синдромом цитолиза при ЭБВ-инфекции в зависимости от возраста показала его увеличение в 1,5 раза при достижении ребенком возраста 5,5 лет.

4. Дети старше 3 лет, несмотря на ЭБВ-индуцированный ИМ средней тяжести, госпитализируются достоверно позже, чем дети раннего возраста, что может иметь неблагоприятные последствия из-за запоздалой терапии гепатита.

Библиографический список

1. Баранова И.П. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки 2012; 22 (2): 26–32.

2. Львова И.И., Гирева Т.В., Батракова Г.В. Диагностика инфекционного мононуклеоза в детской инфекционной больнице. Материалы научной сессии 2007 года ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. Пермь 2007; 52–54.

3. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Изменение функционального состояния печени при Эпштейна-Барр-вирусном мононуклеозе у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 4: 572–577.

4. Авива Петри. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 168.

5. Base Group Labs – профессиональный поставщик программных продуктов и решений в области анализа данных; available at: <http://www.basegroup.ru/company/about/>.

6. *Banko A, Lazarevic I, Stevanovic G.* Analysis of the variability of Epstein-Barr virus genes in infectious mononucleosis: Investigation of the Potential Correlation with biochemical parameters of hepatic involvement. *Journal of Medical Biochemistry* 2016; 35 (3): 337–346. DOI:10.1515/jomb-2015-0021

7. *Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H.* Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2011; 24 (1): 193–209. DOI:10.1128/CMR.00044-10

8. *Wang Y., Li J., Ren Y., Zhao H.* The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clinical and molecular hepatology* 2013; 19 (4): 382–388. DOI:10.3350/cmh.2013.19.4.382

Материал поступил в редакцию 19.08.2017