

О. Н. Лесина, Д. Ю. Курмаева

КАТАМНЕЗ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

Аннотация. Проведен анализ клинических особенностей инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусной (ЦМВ) и смешанной этиологии у 22 детей. Клинически персистенция вирусов ВЭБ и ЦМВ проявлялась хроническим течением заболевания с развитием стертых и атипичных форм болезни или рецидивирующим течением симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза. Заболевание сопровождалось формированием стойкой иммунной недостаточности у 59 % больных. Доказана эффективность комбинированной дифференцированной иммунотерапии при реабилитации пациентов с персистирующей ВЭБ, ЦМВ и микст-инфекцией.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, иммуномодулирующая терапия, катамнез.

Abstract. Are carried out the analysis of the clinical special features of infectious mononucleosis, caused by virus Epstein-Barr (VEB), cytomegalovirus (CMV) and mixed etiologies in 22 children. Clinically persistent of viruses VEB and CMV was manifested by the chronic course of disease with the development of the effaced and atypical forms of disease or by the relapsing course of the symptom complex of infectious mononucleosis. Disease was accompanied by the formation of steadfast immune insufficiency in 59 % of patients. It was proven the effectiveness of the combined differentiated immunotherapy with the rehabilitation of patients with persisting VEB, CMV and by mixt- infection.

Keywords: children, infectious mononucleosis, the immunomodulating therapy, catamnesis.

Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – полиэтиологичное заболевание, вызываемое вирусами семейства герпетических (Эпштейн-Барр-вирус, цитомегаловирус, вирус простого герпеса I типа, герпесвирус человека VI типа). Известно, что наибольшее значение в этиопатогенезе заболевания имеют Эпштейн-Барр-вирус (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ).

Актуальность проблемы инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом, обусловлена широкой циркуляцией возбудителей среди населения, 80–90 % которого инфицированы ВЭБ и ЦМВ [1]. Инфекционный мононуклеоз может протекать как в острой, так и в хронической форме. По данным литературы, у больных, перенесших ИМ, в 15–20 % случаев формируется затяжное или хроническое рецидивирующее течение заболевания, характеризующееся выраженными нарушениями в иммунном статусе [2–6]. В настоящее время недостаточно изучены клинические особенности первичного инфицирования ВЭБ и ЦМВ, протекающего с синдромом ИМ и иммунопатогенетические основы индивидуальных различий течения инфекции. Ряд исследователей связывают процесс хронизации с нарушением баланса между популяциями CD4+T-лимфоцитов I и II типов и из-

менением соотношения вырабатываемых ими цитокинов [7–9]. Однако особенности иммунных изменений, являющихся следствием формирования вторичной иммунной недостаточности на фоне персистенции ВЭБ и ЦМВ и проявляющихся частыми воспалительными заболеваниями, изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз; выявить особенности иммунологических нарушений и оценить эффективность иммунореабилитации.

1. Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 22 ребенка, перенесших в анамнезе инфекционный мононуклеоз. Верификация заболевания осуществлялась определением в крови маркеров Эпштейн-Барр-вирусной инфекции (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, авидность, ДНК – EBV) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность, ДНК-СМV) методами ИФА и ПЦР; проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Оценивали иммунологические показатели, в том числе: уровни Ig A, M, G (по Манчини), CD4, CD8 (методом моноклональных антител), функциональную активность лимфоцитов (реакция бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), фагоцитарную активность лейкоцитов (тест с нитросиним тетразолием – НСТ-тест). Критерии включения пациентов в исследование: перенесенные частые и длительные инфекционно-воспалительные заболевания, инфекционный мононуклеоз в анамнезе, в том числе ВЭБ, ЦМВ или микстэтиологии (ВЭБ+ЦМВ). Из исследования исключались пациенты с первичными иммунодефицитами и тяжелыми соматическими заболеваниями в периоде обострения. Для оценки эффективности дифференцированной иммунотерапии выделена группа сравнения, в состав которой вошли часто и длительно болеющие дети без ИМ в анамнезе и сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы ($n = 20$). Иммуномодулирующие препараты (лечебные вакцины рибомунил или бронхомунал, полиоксидоний, липоксид, тимоген) применялись в возрастных дозах по схемам, предложенным в аннотациях. Полученные цифровые данные обработаны методами математического анализа согласно законам вариационной статистики и использованием персонального компьютера с прикладными программами.

2. Результаты исследования

Средний возраст больных, перенесших ИМ в анамнезе и обратившихся по поводу частых заболеваний, составил 4,3 года, в том числе 1–3 лет – 10 детей (45,5 %), 3–9 лет – 12 (54,5 %). Из них мальчиков было 14 (63,6 %), девочек – 8 (36,4 %). Длительность наблюдения составила от трех месяцев до двух лет после перенесенного ИМ. У 13 пациентов (59 %) диагностирован ИМ ВЭБ этиологии, у трех (13,6 %) ЦМВ-мононуклеоз, у шести больных (27,3 %) ИМ смешанной этиологии (ВЭБ и ЦМВ). Частота заболеваний при обращении к врачу составила у восьми человек (36,4 %) – 5–6 раз в год, а у 13 (59 %) – ежемесячно с необходимостью применения антибактериальной терапии. Ангины с лихорадкой и интоксикацией наблюдались у восьми пациентов (36,4 %) и преимущественно после перенесенной микст-инфекции или ЦМВ-мононуклеоза (шести детей), фарингиты с фебрильной лихорадкой при отсутствии катаральных проявлений в виде насморка и кашля – у 11 больных

(50 %). При анализе анамнестических данных у 12 пациентов (54,5 %) выявлены факторы отягощенного акушерского анамнеза (токсикоз, угроза прерывания беременности, анемия, пиелонефрит, затяжные роды, кесарево сечение), на искусственном вскармливании находилось 12 детей (54,5 %), лимфатический диатез отмечался у четырех (18,2 %), церебральная ишемия – у пяти (22,7 %), хроническая анемия – у одного, гемартрома – у одного, атопия – у двоих детей.

При анализе течения инфекционного мононуклеоза выявлены следующие клинические особенности: атипично с поздним развертыванием симптомокомплекса ИМ, на фоне нормальной температуры, с отсутствием гепатоспленомегалии или лакунарной ангины заболевание протекало у пяти пациентов (22,7 %). Стертые формы отмечались у пяти больных (22,7 %), позднее появление антител выявлено у трех человек (13,6 %), затяжное течение мононуклеоза обнаружено у трех детей (13,6 %). Манифестные формы протекали с лейкоцитозом 10–21 тыс. в 1 мл и палочкоядерным сдвигом до 9–15 %. Атипичные мононуклеары более 10 % встречались у семи детей (31,8 %) как при типичных формах инфекции, так и при атипично протекающем ИМ. Персистирующее течение инфекции (ВЭБ, ЦМВ или микст-ВЭБ+ЦМВ) обнаружено у 13 человек (59 %) и проявлялось рецидивами ангин с появлением в крови положительных специфических IgG к ЕА ВЭБ и атипичных мононуклеаров – у двух человек (9 %), тонзиллитами с увеличением шейных лимфатических узлов и печени – у трех (13,6 %), тонзиллитами с увеличением шейных лимфатических узлов и рецидивами стоматита – у двух (9 %), рецидивами инфекционного мононуклеоза – у трех (13,6 %), длительным субфебрилитетом с лимфаденопатией – у двух (13,6 %), длительным обнаружением атипичных мононуклеаров в крови до 8–30 % в течение шести месяцев после перенесенной инфекции – у одного больного. Гипертрофия небных миндалин II–III степени выявлена у 11 детей (50 %), лимфаденопатия – у 19 (86,4 %), увеличение печени на 1–3 см из-под края реберной дуги – у 15 (68,2 %), рецидивы стоматита – у шести (27,3 %).

При иммунологическом исследовании обнаружены отклонения иммунологических параметров у 13 человек (59 %). При анализе иммунных изменений выявлены нарушения в гуморальном звене с преимущественной недостаточностью IgA у семи пациентов (31,8 %), снижение фагоцитарной активности лейкоцитов – у семи (31,8 %), нарушения клеточного звена иммунитета (снижение количества СД8-лимфоцитов – в 18,2 % случаев, нарушение активности лимфоцитов в РБТЛ – в 13,6 % случаев, изменение иммунорегуляторного индекса – в 31,8 % случаев) – у восьми детей (36,4 %); сочетанные нарушения в иммунной системе отмечены у 12 пациентов (54,5 %).

Для оценки клинической эффективности дифференцированной комбинированной иммунотерапии у детей с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями после перенесенного ИМ выделена основная группа пациентов ($n = 22$), которые получали терапию поливалентными лечебными вакцинами в сочетании с другими иммуномодуляторами. Последние назначались в соответствии с обнаруженными иммунологическими нарушениями. Так, при снижении показателей фагоцитоза назначался ликолипид, при выявлении гипогаммаглобулинемии – полиоксидоний [10], а при дисбалансе СД4, СД8-лимфоцитов – тимоген. Вторым курсом у всех больных при-

менялся рибомунил или бронхомунал (рибомунил – до шести месяцев, бронхомунал – три курса по 10 дней). В группе сравнения у часто и длительно болеющих детей ($n = 20$) применялись только поливалентные лечебные вакцины. Анализ эффективности иммунотерапии проводился по следующим показателям: частота заболеваний в год до и после лечения, средняя продолжительность одного эпизода заболевания до и после лечения, длительность антибактериальной терапии в течение года до и после лечения иммуномодулирующими препаратами. Эффективность дифференцированной комбинированной иммунотерапии при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, отражена в табл. 1.

Таблица 1

Эффективность дифференцированной комбинированной иммунотерапии при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей

Признак	Основная группа, $n = 22$	Группа сравнения, $n = 20$	Достоверность различий p
Частота заболеваний в год до лечения	$10,5 \pm 0,8$	$8,7 \pm 1,1$	$> 0,05$
Частота заболеваний в год после лечения	$2,9 \pm 0,8$	$5,5 \pm 0,9$	$< 0,05$
Средняя продолжительность одного эпизода заболевания до лечения (дни)	$13,2 \pm 1,2$	$11,6 \pm 2,4$	$> 0,05$
Средняя продолжительность одного эпизода заболевания после лечения (дни)	$7,8 \pm 2,6$	$7,6 \pm 1,4$	$> 0,05$
Длительность антибактериальной терапии до лечения (дни)	$38,9 \pm 7,2$	$24,1 \pm 6,9$	$< 0,05$
Длительность антибактериальной терапии после лечения (дни)	$11,6 \pm 2,4$	$15,4 \pm 3,3$	$< 0,05$

Примечание. p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Из табл. 1 видно, что частота заболеваний в год на фоне дифференцированной комбинированной иммунотерапии у пациентов основной группы уменьшилась в 3,6 раза (в группе сравнения – в 1,6 раза), средняя продолжительность одного эпизода инфекционно-воспалительного заболевания сократилась в 1,7 раза (в группе сравнения – в 1,5 раза), а длительность назначения антибактериальной терапии – в 3,4 раза (в группе сравнения – в 1,7 раза). Получены достоверные различия в эффективности терапии у пациентов основной группы и группы сравнения по критериям «частота заболеваний в год» и «длительность антибактериальной терапии» после иммунореабилитации.

Заключение

Клинические особенности перенесенного инфекционного мононуклеоза (атипичные и стертые формы), этиологический фактор (микст-инфекция и цитомегаловирусный мононуклеоз), а также неблагоприятный преморбидный фон способствуют формированию персистирующих форм инфекции.

Персистенция вирусов ВЭБ и ЦМВ проявляется преимущественно хроническим течением заболевания с развитием стертых и атипичных форм болезни (длительный субфебрилитет, клиника вторичной иммунной недостаточности с рецидивами ангины, стоматитов, частыми респираторными заболеваниями) или рецидивирующим течением симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза.

У 59 % больных с клиникой хронического течения инфекционного мононуклеоза (ВЭБ, ЦМВ или микст-инфекцией) выявлены изменения иммунологических параметров, преимущественно смешанного характера с поражением гуморального, клеточного звеньев иммунитета и фагоцитоза.

Дифференцированный подход к назначению иммуномодулирующих препаратов (исходя из характеристики иммунологического дисбаланса) у часто болеющих детей повышает эффективность иммунореабилитации, позволяет сократить частоту повторных заболеваний и длительность антибактериальной терапии.

Список литературы

1. **Wakigucni, L.** Overview or Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan / L. Wakigucni // H. Crit Rev Oncol Hematol. – 2002. – Des. – V. 44 (3). – P. 193–202.
2. EBV infects and induces apoptosis in human neutrophils / B. Larochelle [et al.] // Blood. – 1998. – V. 92. – № 1. – P. 291–299.
3. **Симованьян, Э. Н.** Эффективность комплексной реабилитации детей с острой Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Э. Н. Симованьян // Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2006. – С. 64.
4. **Харламова, Ф. С.** Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф. С. Харламова // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 3–10.
5. **Малашенкова, И. К.** Клинические формы хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 23–27.
6. **Гребенкина, Л. И.** Комплексная оценка исходов инфекционного мононуклеоза у детей / Л. И. Гребенкина // Инфекционные заболевания у детей – проблемы, поиски, решения : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2004. – С. 47.
7. **Железникова, Г. Ф.** Иммунологический прогноз течения ВЭБ-инфекции у детей / Г. Ф. Железникова // Иммунология. – 2004. – В. 9. – Т. 1. – С. 188.
8. **Иванова, В. В.** Состояние клеточного и гуморального иммунитета при инфекциях у детей и его регуляция с помощью иммуномодуляторов / В. В. Иванова // Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста : сборник научных статей / под ред. М. Г. Романцова, Т. В. Сологуб. – М., 2006. – С. 4–18.
9. **Краснов, В. В.** Инфекционный мононуклеоз, клиника, диагностика, современные методы лечения / В. В. Краснов. – СПб. ; Н. Новгород, 2003. – 56 с.
10. **Александрова, В. А.** Эффективность полиоксидония у детей с вторичной иммунной недостаточностью / В. А. Александрова // Терра Медицина. – 2004. – № 4. – С. 17.

Лесина Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра инфекционных болезней,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: olesinasampe@mail.ru

Lesina Olga Nikolaevna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of infectious
diseases, Penza Institute of advanced
medical studies

Курмаева Джамиля Юсуповна
аспирант, Пензенский институт
усовершенствования врачей
E-mail: olesinasampe@mail.ru

Kurmaeva Dzhamilya Yusupovna
Postgraduate student, Penza Institute
of advanced medical studies

УДК 616-053.2-9-155.33-08

Лесина, О. Н.

Катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз и эффективность иммунореабилитации / О. Н. Лесина, Д. Ю. Курмаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 2 (14). – С. 63–68.