

Е.В. Потарская, А.П. Помогаева, О.И. Уразова

Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск

Клинические особенности течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей, перенёсших инфекционный мононуклеоз

В РАБОТЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, ПЕРЕБОЛЕВШИМИ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У БОЛЬШИНСТВА ИЗ НИХ ИМЕЮТ МЕСТО КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА α -2b СПОСОБСТВУЕТ СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, ОДНАКО НЕ ВСЕГДА ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ВОЗНИКНОВЕНИЕ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ИНТЕРФЕРОН α -2b.

Контактная информация:

Помогаева Альбина Петровна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой
детских инфекционных болезней
Сибирского государственного
медицинского университета
Адрес: 634050, Томск,
Московский тракт, д. 2,
тел. (3822) 64-78-94
Статья поступила 05.06.2006 г.,
принята к печати 18.09.2006 г.

Инфекционный мононуклеоз — доброкачественное лимфопролиферативное заболевание, возбудителем которого у 90% больных является вирус герпеса 4-го типа — вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [1–3]. В настоящее время примерно 80–90% населения инфицировано ВЭБ. Возбудитель способен вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма: изменение количества и свойств отдельных популяций лимфоцитов и гранулоцитов, нарушение функциональной активности моноцитов и макрофагов, дисбаланс продукции интерферонов и других цитокинов [4–8]. В последние годы для лечения острого инфекционного мононуклеоза применяются препараты рекомбинантного интерферона (ИФН) и его индукторы. Показанием к терапии препаратами ИФН являются среднетяжелая и тяжелая формы инфекционного мононуклеоза. Известно, что применение препарата интерферона α -2b сокращает продолжительность интоксикационного синдрома, ангины, гепатомегалии [9, 10].

Целью исследования явилось выявить клинические особенности течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз и оценить влияние препарата интерферона α -2b на выраженность симптомов заболевания в различные его периоды.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное популяционное динамическое исследование было включено 100 детей (62 мальчика и 38 девочек) в возрасте от 1 до 14 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза, вызванным ВЭБ. Организованные дети составили 84%, неорганизованные — 16%. Все дети находились под наблюдением в течение острого периода болезни. Повторные осмотры проводились через 3, 6, 9, 12, 14–20 мес, 2–3,5 года и через 5 лет после перенесенного заболевания. Контрольную группу составили 25 условно здоровых детей (группа здоровья II A).

Ye.V. Potarskaya, A.P. Pomogayeva, O.I. Urazova

Siberian State Medical University, Ministry of Public Health
of the Russian Federation, Tomsk

**Clinical peculiarities
of Epstein-Barr viral infection
among children, who
underwent glandular fever**

THE WORK DEALS WITH THE FINDINGS OF THE 5-YEAR OBSERVATION AFTER CHILDREN, WHO HAVE UNDERGONE GLANDULAR FEVER. THE RESEARCHERS HAVE FOUND OUT THAT AMONG THE MAJORITY OF THEM THERE ARE CLINICAL AND HEMATOLOGICAL ABNORMALITIES OF VARIOUS DEGREE OF MANIFESTATION. THE APPLICATION OF α -2b INTERFERON CONTRIBUTES TO THE REDUCTION OF THE ACUTE PERIOD OF GLANDULAR FEVER, ALTHOUGH IT DOESN'T ALWAYS WARN ABOUT THE APPEARANCE OF CLOSEST AND DISTANT MANIFESTATIONS.

KEY WORDS: CHILDREN, GLANDULAR FEVER, α -2b INTERFERON.

Для оценки влияния терапии препаратами интерферона на выраженность симптомов заболевания, в период разгара болезни детям назначался препарат рекомбинантного интерферона α -2b (Виферон, ООО «Ферон», Россия) в форме свечей. Дети младше 7 лет получали свечи Виферон-1 (150 000 МЕ интерферона α -2b), старше 7 лет — Виферон-2 (500 000 МЕ интерферона α -2b) по 1 суппозиторию 2 раза в сут с интервалом 12 ч в течение 10 дней. Диагноз инфекционного мононуклеоза устанавливали по наличию типичных клинических симптомов, изменений в общем анализе крови (повышение количества мононуклеарных лейкоцитов, появление атипичных мононуклеаров) и положительных результатов иммуноферментного анализа сыворотки крови (наличие антител класса IgM к вирусно-капсидному антигену (VCA-IgM), класса IgG к раннему антигену (EA-IgG) и к ядерному антигену (NA-IgG) вируса Эпштейна–Барр) с использованием стандартных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск.

Работа одобрена этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета, как не противоречащая этическим нормам. Обязательным было получение информированного согласия на участие пациента в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние детей в разгар болезни было средней степени тяжести за счёт интоксикации и мононуклеозного синдрома. Синдром интоксикации характеризовался лихорадкой, общей слабостью, вялостью, бледностью кожных по-

кровов, орбитальным цианозом, снижением или полным отсутствием аппетита. Интоксикация отмечалась у всех детей, у большинства была умеренной, длительность её составляла $10,2 \pm 0,7$ сут. Продолжительность лихорадки составляла $7,4 \pm 0,8$ сут, средняя температура тела составляла $37,9 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

Затруднение носового дыхания регистрировали у всех детей. У большинства из них оно было умеренным. Почти у половины детей оно сочеталось с необильным слизистым отделяемым. Храпящее дыхание во сне отмечали более чем у половины детей.

У всех детей определяли яркую разлитую гиперемию зева. У 71,5% больных устанавливали ангину, чаще лакунарную, чем фолликулярную. Увеличение небных миндалин от 1 до 3 степени наблюдали у 96,4% детей.

Пастозность подкожной клетчатки лица и шеи, в том числе над лимфатическими узлами наблюдали почти у половины детей. Лимфаденопатию в разгар болезни выявляли у всех детей. Увеличение заднешейных лимфатических узлов не было преобладающим. Затылочные узлы увеличивались до 0,5–1 см у 92,9% больных. Заднешейные, подчелюстные, тонзиллярные узлы увеличивались до 1–4 см у всех детей. Подмышечные лимфатические узлы достигали 1–5 см, паховые — 1–2 см у всех пациентов.

У всех больных печень выступала из-под края рёберной дуги по среднеключичной линии на 1–5 см. Её консистенция определялась как эластичная, так и как плотноэластичная. Почти у половины обследованных детей пальпировали нижний полюс селезенки на 0,5–4 см ниже рёберной дуги плотноэластичной консистенции.

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ

ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп. А
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи РАМН
Тел./факс: (495) 193-3060, 193-5558, 190-7656
E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.com

Оптовые поставки:

Тел./факс: (495) 193-4332, (812) 327-5213

 ферон



Синдром экзантемы регистрировали у одной трети больных. Антибактериальная терапия способствовала развитию токсико-аллергического дерматита у 6 детей в возрасте до 3-х лет и у 3 детей старше 3-х лет. У 4 детей полиморфная сыпь (точечная, пятнистая, папулезная) довольно яркая появилась на 3–7 сут от начала приёма амоксициллина. Она располагалась по всему телу, сопровождалась умеренным зудом и исчезала через 10–17 сут. Пигментация наблюдалась у одного ребёнка. У 3-х человек на 2–4 сут лечения ампициллином возникла точечная и папулезная экзантема на лице, туловище, конечностях, которая исчезла через 5–14 сут. Необильная пятнистая сыпь на туловище с шелушением в центре отмечалась на 2 сут внутримышечного введения цефазолина у 1 ребёнка и сохранялась в течение 6 сут. Пятнистая экзантема на тыле кистей и стоп появилась на 7 сут внутримышечного применения линкомицина также у 1 больного и сохранялась в течение 4 сут. У всех детей сыпь сопровождалась зудом.

Период ранней реконвалесценции у большинства детей начинался с конца второй — начала третьей недели. В эти сроки исчезли симптомы интоксикации. Носовое дыхание восстановилось более чем у половины детей. У остальных детей степень затруднения его была умеренной. Исчезли храпящее дыхание, отделяемое из носа, гиперемия зева и налёты на миндалинах. Уменьшились размеры миндалин: 1-я и 2-я степень увеличения выявлялась у одинакового числа детей.

Выраженность лимфаденопатии также изменилась: до 0,5–3 см сократились заднешейные лимфатические узлы, у большинства детей увеличились подчелюстные лимфатические узлы до 3–4 см. Затылочные лимфатические узлы не сократились. Размеры и характеристики других групп лимфоузлов соответствовали нормам. Размеры печени уменьшились, и её край эластичной консистенции пальпировался не более чем на 3 см из-под края рёберной дуги. Край селезёнки пальпировался у 1/3 детей. Лишь у одного ребёнка она пальпировалась на 4 см ниже рёберной дуги.

Через 3 мес у 18,75% переболевших инфекционным мононуклеозом имела место лёгкая интоксикация в виде бледности кожных покровов, умеренного орбитального цианоза. Выраженное затруднение носового дыхания отмечалось более чем 2/3 пациентов, необильное слизистое отделяемое — у 1/3 из них. Храп во сне отмечали родители более трети наблюдавшихся детей. Увеличение нёбных миндалин регистрировалось у 62,5% детей, а умеренная разлитая гиперемия зева у трети детей. Выраженность лимфаденопатии уменьшилась незначительно. Степень гепатомегалии уменьшилась. Спленомегалия сохранялась у одной трети детей.

Через 6 мес более чем у 2/3 детей, переболевших инфекционным мононуклеозом, определялись симптомы интоксикации разной степени выраженности. Отмечались повышенная утомляемость и снижение аппетита. Температура тела у всех пациентов была нормальной. Носовое дыхание восстановилось у 87,5% детей. Изменения в ротоглотке не определялись у 87,5% детей. Величина подчелюстных лимфатических узлов уменьшилась, но размеры заднешейных и переднешейных увеличились по сравнению с предыдущим периодом наблюдения. Размеры печени восстановились у 87,5%, селезёнки — у 100% детей. К концу 9 мес наблюдения увеличение миндалин 1 степени выявлялась у 1/3 переболевших. Лишь у некоторых детей имело место умеренное увеличение затылочных и тонзиллярных лимфатических узлов.

Через 12 мес у большинства детей вновь появились лёгкие симптомы интоксикации (бледность кожи, орбиталь-

ный цианоз, снижение аппетита). Мононуклеозный синдром был представлен затрудненным носовым дыханием у 61,5% детей, неяркой разлитой гиперемией ротоглотки у половины переболевших, увеличением нёбных миндалин 1 и 2 степени у 46,16% детей. Это сопровождалось увеличением заднешейных узлов при отсутствии существенных изменений со стороны других периферических лимфатических узлов. У 77% детей вновь регистрировалось увеличение печени до 1 см.

Таким образом, на протяжении года наблюдения у большинства детей, переболевших инфекционным мононуклеозом, сохранялись симптомы острого периода, но степень проявления их была меньше. Эти изменения носили волнообразный характер. Наблюдавшиеся дети чаще, чем здоровые, болели острыми респираторными инфекциями, особенно через 6 и 12 мес.

Спустя 14–20 мес после острого периода инфекционного мононуклеоза симптомы интоксикации и мононуклеозный синдром не определялись. Однако у 72,7% переболевших детей они вновь появились через 2 года и у 90% — через 3,5 года. Степень выраженности мононуклеозного синдрома была больше, чем в предыдущие периоды наблюдения. У всех детей вновь отмечалось умеренное увеличение размеров печени, у 27,3% детей — селезёнки. Указанные изменения регистрировались и через 5 лет у большинства переболевших. Следовательно, дети, переболевшие инфекционным мононуклеозом, нуждаются в длительном, не менее 5 лет, диспансерном наблюдении. На протяжении всего периода наблюдения у больных отмечался лейкоцитоз. Повышение относительного и абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с таковым у здоровых детей выявлялось значительно чаще в течение пяти лет наблюдения. С третьего месяца после острого периода инфекционного мононуклеоза, отмечалась волнообразная динамика изменений относительного количества незрелых форм нейтрофилов в периферической крови.

Относительное количество лимфоцитов в период разгара заболевания снижалось, но к концу 3 мес наблюдения соответствовало таковому у здоровых. Абсолютное число лимфоцитов значительно возрастало к 6 мес и сохранялось весь период наблюдения. Относительное и абсолютное количество моноцитов увеличивалось в разгар болезни и оставалось повышенным в течение 5 лет только у детей младшего возраста. Величина СОЭ соответствовала нормальным значениям через 6 мес наблюдения.

Назначение больным интерферона α -2b привело к сокращению продолжительности симптомов интоксикации в 1,8 раза, лихорадки — в 2,4 раза, по сравнению с детьми, не получавшими препарат. Виферон оказал влияние на продолжительность мононуклеозного синдрома. Аденоидит и ангина исчезали в 1,4 раза быстрее по сравнению с детьми, не получавшими Виферон.

Выраженная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия исчезали быстрее в 1,2, 1,4 и в 1,3 раза соответственно. Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов [9, 10]. Так, в работе В.В. Ивановой и соавт. (2004) установлено, что большая частота, длительность специфических для инфекционного мононуклеоза симптомов и повышенная экспрессия антигенов ВЭБ в лимфоцитах обнаруживается у реконвалесцентов среднетяжёлой формы [11]. У больных среднетяжёлой и тяжёлой формами инфекционного мононуклеоза имеет место подавление клеточных механизмов иммунной защиты и нарушение процессов апоптоза.

В исследовании О.И. Уразовой (2002) установлены общие закономерности цитогенетических, структурно-ме-

таблических и функциональных нарушений мононуклеарных клеток периферической крови при инфекционном мононуклеозе, вызванном ВЭБ [12]. Вирус вызывает наиболее существенные и продолжительные изменения структурно-метаболических и функциональных свойств клеток лимфоцитарного ряда. Это проявляется стимуляцией В-звена иммунной системы и моноцитов, подавлением функциональной активности Т-лимфоцитов. Применение препарата интерферона α -2b в остром периоде инфекционного мононуклеоза уменьшает данный эффект ВЭБ, но не пролонгирует его. Частота отклонений в состоянии здоровья у детей, переболевших инфекционным мононуклеозом, лечившихся препаратом

интерферона α -2b в остром периоде болезни существенно не отличалась от такового у детей, не получавших препарат.

Таким образом, ближайшие (в течение первого года после болезни) и отдаленные (со 2-го по 5-й год после острого периода) проявления инфекционного мононуклеоза характеризуются клиническими и гематологическими нарушениями различной степени выраженности у большинства переболевших детей. Применение препарата интерферона α -2b (Виферон, ООО «Ферон», Россия) способствует сокращению продолжительности острого периода инфекционного мононуклеоза, однако не всегда предупреждает возникновение ближайших и отдаленных его проявлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нисевич Н.И. Инфекционный мононуклеоз у детей / Н.И. Нисевич, В.С. Казарин, М.О. Гаспарян. — М.: Медицина, 1975. — 176 с.
2. Руководство по инфекционным болезням у детей / под ред. В.Ф. Учайкина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 384 с.
3. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения / В.В. Краснов, А.И. Шиленок, Е.А. Кузнецова, Н.И. Кубышева. — СПб.; Н. Новгород, 2003. — 44 с.
4. Медуницын Н.В. Антигенпредставляющие клетки в иммунном ответе / Н.В. Медуницын // Иммунология. — 1986. — № 4. — С. 5–9.
5. Фролова О.Е. Морфофункциональная характеристика моноцитов. Значение исследования нуклеолярного аппарата / О.Е. Фролова // Клин. лаб. диагност. — 1998. — № 10. — С. 3–8.
6. Уразова О.И. Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей / О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.П. Помогаева. — Томск: изд-во Том. ун-та, 2003. — 166 с.
7. Кузнецов В.П. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических

8. Васюнин А.В. Роль нейроэндокринноиммунных изменений в патогенезе инфекционного мононуклеоза: подходы к диагностике и терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2005. — 34 с.
9. Букина, А.А. Клинико-этиологические аспекты и новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Букина. — СПб, 2000. — 22 с.
10. Клинико-иммунологические критерии тяжести течения инфекционного мононуклеоза у детей: пособие для врачей / В.В. Иванова, О.В. Родионова, О.А. Аксёнов и др. — СПб, 2001. — 11 с.
11. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, О.А. Аксёнов и др. // Инфекц. бол. — 2004. — Т.2, № 4. — С. 5–12.
12. Уразова, О.И. Типовые реакции мононуклеаров крови у детей при инфекционном мононуклеозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О.И. Уразова. — Томск, 2002. — 41 с.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины 2006 года

В 2006 г. исполняется 90 лет со дня рождения английского биофизика Мориса Хью Уилкинса. За открытие молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значение для наследственной передачи признаков и свойств организмов удостоен Нобелевской премии (1962).

Работая в Королевском колледже Лондонского университета, Уилкинс пытался найти методы, которые позволили бы установить сложную химическую структуру молекулы ДНК. Вначале для изучения структуры ДНК он применил ультрафиолетовую микрокопию. Позднее, изучая клеточный материал под микроскопом, он увидел «тонкую и почти незаметную нить ДНК... располагающуюся в виде волокна паутины». Вместе с Розалин Франклин, коллегой по Королевскому колледжу, Уилкинс подверг образцы ДНК рентгеновскому дифракционному анализу, используемому для определения химической структуры молекул. Полученные результаты показали, что молекула ДНК имеет форму двойной спирали, напоминающую винтовую лестницу.

Уилкинс и Франклин поделились своими данными с Фрэнсисом Криком и Джеймсом Уотсоном, двумя исследователями из

Кавендишской лаборатории Кембриджского Университета, которые пытались определить структуру ДНК. В 1953 г. эти ученые предложили трёхмерную структуру молекулы ДНК. Согласно их модели, двойная спираль молекулы ДНК состоит из двух цепей дезоксирибозофосфата (чередующихся единиц моносахарида и фосфата), соединенных парами азотистых оснований внутри спирали. Аденозин находится в паре с тиминном, гуанин — с цитозином, а основания соединены друг с другом водородными связями. Модель Крика–Уотсона позволила ученым объяснить процесс репликации самой ДНК. Две цепи молекулы ДНК отделяются друг от друга в местах водородных связей наподобие расстегивания застежки-молнии. Затем против каждой из исходных половин происходит синтез новой молекулы ДНК, при этом последовательность оснований выполняет функции кода для формирования новых молекул ДНК.

Уилкинс, Крик и Уотсон разделили Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1962 г. «за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значения для передачи информации в живой материи». В речи при награждении



М.Х. Уилкинс

А.В. Энгстрём из Каролинского института подчеркнул, что «открытие трёхмерной молекулярной структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты... событие чрезвычайной важности, т. к. даёт возможность для понимания в мельчайших деталях молекулярной конструкции, которая определяет общие и индивидуальные особенности живой материи».