

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Пархоменко В.П., Виноградов А.Ф.

ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Росздрава»

РЕЗЮМЕ Представлены результаты клинико-лабораторного обследования 288 больных инфекционным мононуклеозом (ИМ) в возрасте от года до 7 лет. Клиническая картина заболевания характеризуется отчетливой фазностью и включает три основные фазы острого периода: 1) манифестации; 2) стихания клинических проявлений и 3) репарации. Гендерные различия клинической картины проявляются более длительным течением заболевания с выраженным поражением печени и лимфопролиферативной системы у девочек. Возрастные особенности характеризуются преобладанием катаральных симптомов, экзантемы и значительным увеличением селезенки у детей раннего возраста. В лечении ИМ рекомендуется использовать противовирусные средства (виферон) и гепатопротекторы (фосфоглив) и учитывать фазы инфекционного процесса, возраст и пол детей, обращая особое внимание на фазу репарации, в которой решается прогноз заболевания. Целесообразно проводить диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими ИМ, в течение 3 лет и более.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, дети, фазы, пол, лечение, диспансеризация.

Важность проблемы изучения ИМ обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя (вируса Эпштейна-Барра — ВЭБ) к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней диагностики и дифференциальной диагностики, особенностями течения инфекции у детей на разных этапах онтогенеза, отсутствием средств специфической профилактики и этиотропной терапии [4, 6].

В работах В.Ф. Учайкина [9], Л.А. Гульман с соавт. [1] и С. Berger [13] достаточно полно описаны свойства возбудителя, пожизненно сохраняющегося в В-лимфоцитах; эпидемиология; особенности иммунных процессов, сопровождающихся длительной персистенцией иммунных комплексов; традиционная периодизация развития инфекционного процесса с выделением продромального периода, периодов развернутой клинической картины и реконва-

Parkhomenko V.P., Vinogradov A.F.

PECULIARITIES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS COURSE IN CHILDREN NOWADAYS

ABSTRACT Results of clinical laboratory examination of 288 patients with infectious mononucleosis ranging in age from 1 to 7 years are presented. Clinical picture of the disease is characterized by distinctive phases presence and includes 3 main phases of the infectious mononucleosis acute period: 1) manifestation phase; 2) clinical manifestations subsidence phase; 3) reparation phase. Gender distinctions of clinical picture are manifested by longer course of the disease with marked liver and lymphoproliferative system injury in girls. Age peculiarities are characterized by catarrhal symptoms, exanthesis and significant spleen enlargement in early aged children. Treatment for infectious mononucleosis needs the administration of antiviral agents (Viferon) and hepatoprotectors (Phosphogliv). Also it is of great importance to take into consideration the infectious process phases, age and gender of children. Special attention should be paid to reparation phase when the prognosis of the disease is solved. It is advisable during 3 years and more to carry out prophylactic medical examination of children who had infectious mononucleosis.

Key words: infectious mononucleosis, children, phases, gender, treatment, prophylactic medical examination.

лесценции и посиндромная терапия острого периода ИМ.

В предыдущие годы считалось, что ИМ у детей протекает преимущественно доброкачественно и кратковременно [7, 11]. По мнению В.В. Ивановой с соавт. [3], М.Н. Ebell [14], заболевание может иметь затяжное и хроническое течение, однако изменений в тактике диспансерного наблюдения не произошло.

Имеется отчетливая необходимость более углубленного изучения особенностей клинической картины заболевания, лечебных и коррекционных мероприятий на всех этапах инфекционного процесса в зависимости от формы заболевания и возраста детей. Особого внимания заслуживает изучение гендерных отличий ИМ, которые редко становятся предметом исследования при анализе течения инфекционных заболеваний.

Исходя из вышеизложенного, цель работы — выявить особенности динамики клинической картины у детей с ИМ для совершенствования медицинского обеспечения больных на разных этапах инфекционного процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 288 детей с ИМ в возрасте от года до 7 лет, из них 62 ребенка (21,5%) — с легкой формой заболевания, 185 (64,2%) — со среднетяжелой и 41 больной (14,2%) — с тяжелой формой. При постановке диагноза ИМ применялась клиническая классификация Н.И. Нисевич [7].

Верификация диагноза у детей с ИМ осуществлялась с помощью тест-модифицированной реакции связывания компонента с определением антигена ВЭБ, циркулирующих комплексов с антигеном и антителами, свободных антител (27 больных); латекс-теста (55 больных); иммуноферментного анализа (ИФА) с выявлением иммуноглобулинов к раннему, ядерному и капсидному антигенам (155 больных), полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением ДНК ВЭБ в соскобах со слизистой ротоглотки (41 ребенок).

Исследование факторов, определяющих здоровье, выявило наличие отягощенного биологического анамнеза до заболевания ИМ у 73,7%, социально-средового — у 56,6% детей. Оценка критериев, характеризующих здоровье, позволила установить, что дети до

заболевания относились к I и II группам здоровья, больные с III группой (имеющие хронические заболевания, врожденные пороки развития) в разработку не включены.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере типа «Pentium IV» с использованием пакета программы MATLAB с применением описательной статистики, дисперсионного параметрического (ANOVA) и непараметрического (Kruskal-Waltes) анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Началом работы было исследование клинической картины ИМ на большом контингенте детей (288 больных) в различные периоды заболевания и на разных этапах постнатального онтогенеза, позволившее установить варибельность клинической картины, ее зависимость от тяжести заболевания, возраста и пола детей. Детальное рассмотрение клинико-лабораторных признаков заболевания сделало возможным выявление отчетливой фазности острого периода с выделением фазы манифестации, фазы стихания клинических проявлений и фазы репарации. Острое начало заболевания наблюдалось у 63,2% больных, постепенное — у 36,8%.

Основными клиническими симптомами продромального периода заболевания являлись катаральные симптомы (более выраженные у детей раннего возраста), умеренные проявления лимфопролиферативного синдрома (гиперплазия миндалин, увеличение подчелюстных лимфатических узлов). Продолжительность продромального периода в среднем составила 3,5 дня и зависела от пола — длительнее она была у девочек по сравнению с мальчиками ($p < 0,05$).

Фаза манифестации острого периода ИМ характеризовалась выраженными симптомами интоксикации, лимфопролиферативным синдромом, тонзиллитом и гематологическими изменениями. Длительность ее колебалась от 6 до 23 дней (в среднем — 14,3 дня).

Лимфопролиферативный синдром у больных ИМ проявлялся увеличением лимфатических узлов до 2—3 см у 98,9% детей, генерализованной лимфаденопатией — у 65% больных, отеком над лимфатическими узлами — у 25% детей и значительным увеличением узлов (до 4—5 см) в виде конгломератов — у

12,2%. Чаще определялась умеренная болезненность лимфатических узлов при пальпации (у 31,6% детей) и реже — выраженная (11,7%). Увеличение печени в разгар заболевания установлено у 88,4% больных; печень выступала из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии на 2—3 см (68,4%). Селезенка более значительно увеличивалась у детей младшего возраста (до 3 лет) — 64,2%. Наличие лимфопролиферативного синдрома свидетельствует о системности поражения и о лимфотропности вируса и в дальнейшем коррелирует с формированием затяжного течения заболевания.

Одним из ранних симптомов заболевания явилось поражение ротоглотки, которое наблюдалось практически у всех больных. Островчатые налеты определялись у 85% пациентов; пленчатые, легко снимающиеся шпатель — у 10%, а у 5% детей миндалины были чистыми, что совпадает с данными Ф.И. Чумакова [12], М. Papesch и R. Watkins [15]. Налеты исчезали в среднем через 5—7 дней. Затруднение носового дыхания являлось ранним признаком ИМ (особенно у детей до 3 лет) и выявлено у 72,3% больных ИМ. Лимфоидная инфильтрация миндалин, слизистой носа, аденоидов может быть расценена как один из признаков вторичного иммунодефицита, приводящего к развитию хронического исхода ИМ [2].

Экзантема определялась у 25% детей с данным диагнозом в возрасте до 3 лет и у 4% — дошкольного возраста ($p < 0,01$).

Количество лейкоцитов в крови больных составило $11,05 \pm 0,2 \times 10^9$ /л, атипичных мононуклеаров — $22,4 \pm 0,8\%$. Выявлено умеренное повышение активности аминотрансфераз: АлАТ — $0,92 \pm 0,1$ ммоль/л, АсАТ — $0,81 \pm 0,05$ ммоль/л. Полное развертывание клинической картины ИМ заканчивалось в среднем к 6—8 дню болезни.

Анализ зависимости клинической картины от тяжести течения заболевания показал, что у больных с тяжелой формой отмечалась более выраженная интоксикация, размеры печени превышали возрастную норму на 4—5 см (85%), лимфатические узлы в виде конгломератов с отеком и болезненностью пальпировались у 45% детей. Длительность лихорадки в среднем составила 11,5 дня, пленчатые налеты на миндалинах определялись у 55% детей и сохранялись 7—9 дней, в периферической крови выявлялся высокий процент атипичных

мононуклеаров (59,6%). Легкая форма характеризовалась слабой общей интоксикацией, субфебрильной температурой у 95% больных, умеренным увеличением лимфатических

узлов и печени (88%), среднее количество атипичных мононуклеаров в периферической крови составило 12,5%.

Гендерные различия клинико-лабораторных показателей у детей с ИМ представлены в табл. 1. У девочек по сравнению с мальчиками достоверно больше длительность лихорадки, продолжительность периода манифестации, ярче выражено нарушение функционального состояния печени (больше размеры органа и показатели АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы). У девочек отмечалось более низкое чем у мальчиков, значение коэффициента де Ритиса (АсАТ/АлАТ) — соответственно 0,57 и 0,94, что свидетельствует о большей выраженности у них повреждения гепатоцитов.

У мальчиков в более ранние сроки появлялись клинические симптомы манифестации, способствующие поступлению в стационар на 6-й день болезни, в то время как девочки были госпитализированы в среднем на 9 день. Более ранняя госпитализация с назначением адекватной терапии может объяснить меньший процент атипичных мононуклеаров в общеклиническом анализе крови у мальчиков.

Выявленные гендерные отличия можно связать с различием в гормональном статусе, меньшим проявлением адаптационных реакций, большей уязвимостью лимфоидной системы у девочек по сравнению с мальчиками, что совпадает с мнением С.Б. Ходжаева и И.А. Соколовой [10].

С помощью параметрического (ANOVA) и непараметрического (Kruskal-Wallis) дисперсионного анализа установлена высокая зависимость длительности острого периода, лихорадки и количества атипичных мононуклеаров от возраста у девочек, результатов тимоловой пробы и содержания АлАТ — у мальчиков, что обуславливает необходимость приоритетного внимания к вышеперечисленным показателям для прогнозирования и оптимизации терапии у детей разного пола.

Фаза стихания клинических проявлений характеризовалась уменьшением симптомов интоксикации (субфебрильная температура,

улучшение аппетита), основных проявлений заболевания у 84% больных. Характерно, что нормализация размеров лимфатических уз-

лов, печени и селезенки установлена только у 16% детей. Продолжительность фазы стихания составила в среднем 8,5 дня.

Таблица 1. Гендерные различия клинико-лабораторных показателей у больных среднетяжелой формой ИМ в возрасте от года до 7 лет ($M \pm m$)

Показатели	Девочки n = 59	Мальчики n = 126	Достоверность различий — p
Длительность лихорадки, сут	6,91 ± 0,24	5,28 ± 0,21	< 0,001
Длительность фазы Манифестации, сут	15,7 ± 0,54	13,6 ± 0,51	< 0,01
Размеры печени, см (превышение возрастной нормы)	2,97 ± 0,11	2,64 ± 0,11	< 0,05
Атипичные мононуклеары в клин. анализе крови, %	24,89 ± 0,71	19,9 ± 0,76	< 0,001
Результаты тимоловой пробы, ед.	4,25 ± 0,15	3,4 ± 0,14	< 0,001
АлАТ, ммоль/л	1,7 ± 0,12	0,83 ± 0,04	< 0,001
АсАТ, ммоль/л	0,97 ± 0,05	0,78 ± 0,03	< 0,01

Таблица 2. Фазовая характеристика терапии у детей со среднетяжелой формой ИМ

Фаза заболевания	Схема лечения
Фаза манифестации	Базисная терапия: жаропонижающие и десенсибилизирующие препараты, антисептики для купирования местного процесса, поливитамины, желчегонные средства. Интенсификация терапии: антибиотики (при осложнениях), кортикостероиды, противовирусные препараты (виферон).
Фаза стихания клинических проявлений	Поливитамины, гепатопротекторы (эссенциале, фосфоглив), противовирусные лекарства (виферон).
Фаза репарации	1. Виферон до 3 месяцев в возрастной дозировке, гепатопротекторы (эссенциале, фосфоглив) + витаминно-минеральный комплекс (витрум, мультитабс) в течение 3 месяцев 2 раза в год, нестероидные анаболические препараты (оротат калия), адаптогены, биогенные стимуляторы (апилак, иммунал, метилурацил) — 2 раза в год курсом по 10—14 дней. 2. Рациональное питание, закаливание, лечебная физкультура.

Таблица 3. Сроки и методика диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими ИМ

Сроки	Периодичность	Специалисты	Лабораторные исследования	Лечение
1-й год после стихания клинических проявлений заболевания	В 1, 3, 6, 12 месяцев	Педиатр, инфекционист, гематолог, иммунолог, (отоларинголог и кардиолог по показаниям)	Клинический анализ крови + атипичные лимфоциты, АлАТ, АсАТ, тимоловая проба, липидный спектр крови, маркеры ВЭБ.	В фазу репарации продолжить лечение вифероном, циклофероном в комплексе со средствами, улучшающими функциональное состояние печени (фосфоглив), с витаминно-минеральным комплексом (витрум, мультитабс), с биогенными стимуляторами (апилак, иммунал), с нестероидными анаболическими препаратами (оротат калия) курсами по 3 месяца 2 раза в год.
2-й и 3-й годы наблюдения	2 раза в год			

После исчезновения интоксикации у детей с ИМ длительное время сохранялись признаки лимфопролиферативного синдрома в виде увеличения размеров лимфатических узлов, печени, селезенки, миндалин, что явилось ос-

новой для выделения фазы репарации, продолжительность которой, по нашим данным, колебалась от 3 месяцев до 6 лет, демонстрируя возможность затяжного, рецидивирующего и хронического течения. В доступной нам

литературе не обнаружено описания данной фазы заболевания, поэтому мы вынуждены были самостоятельно выделить ее.

Данные катанеза 150 больных среднетяжелой формой ИМ показали у 35% детей острое течение заболевания, у 65% — пролонгированное с длительной генерализованной лимфаденопатией и с четкими половыми различиями: через 6 лет после острого периода увеличение лимфатических узлов определялось у 37,5% девочек и у 8,5% мальчиков ($p < 0,001$). Через год от начала заболевания размеры печени были увеличены на 2 см у 33,3% девочек и у 11,9% мальчиков ($p < 0,001$). Симптомы астенизации выявлены у 45% детей в срок от 3 до 6 месяцев после манифестации, в течение года в периферической крови определялись атипичные мононуклеары (в среднем 6,9%) у 37% больных.

После исчезновения основных симптомов ИМ диагностировался период клинической реконвалесценции, который не имеет отчетливых границ начала и завершения и может сопровождаться обострениями основного заболевания и тенденцией к лабильности метаболических процессов, повышенной уязвимости лимфоидной системы, неустойчивости иммунного статуса, особенно в критические периоды детства.

Выявленная фазовая характеристика клинических изменений диктует необходимость аналогичного подхода и к терапии, а именно к комплексному лечению с учетом фаз острого периода.

Схема лечения больных исследуемой группы в разные фазы заболевания с применением виферона, эффективность которого в терапии мононуклеоза у детей доказана работами В.В. Ивановой с соавт. [5], А.П. Помогаевой с соавт. [8], приведена в таблице 2.

Исследования подтвердили необходимость проведения адекватной терапии ИМ с учетом пола, возраста детей, фазы заболевания, обращая особое внимание на фазу репара-

ции, в которой решается прогноз заболевания.

Длительная фаза репарации, выявленная у обследованных больных, ставит вопрос о возможности затяжного и хронического течения ИМ и, следовательно, об удлинении сроков диспансерного наблюдения до 3 лет и более, об изменении методики наблюдения.

Наши рекомендации не расходятся с мнением В.В. Ивановой с соавт. (2003) о необходимости осуществления диспансерного наблюдения в течение 2 лет. Сроки и методика диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими ИМ, представлены в таблице 3.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина ИМ характеризуется отчетливой фазностью и включает 3 фазы острого периода: 1) фазу манифестации; 2) фазу стихания клинических проявлений; 3) фазу репарации.
2. Гендерные различия клинической картины проявляются более длительным течением заболевания с выраженным поражением печени и лимфоидной системы у девочек. Возрастные особенности характеризуются преобладанием катаральных симптомов, экзантемы и значительным увеличением селезенки у детей раннего возраста.
3. Терапию ИМ целесообразно проводить с применением противовирусных препаратов (виферон) и гепатопротекторов (фосфоглив) с обязательным учетом фазы инфекционного процесса, возраста и пола детей, обращая особое внимание на фазу репарации, в которой решается прогноз заболевания.
4. Необходимо проводить диспансерное наблюдение за больными, перенесшими ИМ, в течение 3 лет и более с участием педиатров, инфекционистов, иммунологов, гематологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гульман Л.А., Куртасова Л.М., Андреева А.А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. — 2004. — № 3. — С. 27—30.
2. Зайцева И.А., Хмилевская С.А., Бережнова И.А. Инфекционный мононуклеоз у детей // Детские инфекции. — 2004. — № 3. — С. 65—68.
3. Иванова В.В., Камальдинова Э.Г., Левина А.С. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с негладким течением заболевания: Информационное письмо для педиатров. — СПб. — 2004. — 24 с.
4. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А., Аксенов О.А., Железникова Г.Ф. Инфекцион-

- ный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 1. — С. 43—48.
5. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В. Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей // Рос. вестн. Перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 2. — С. 49—53.
 6. Краснов В.В., Шиленок А.И., Кузенкова Л.А., Кубышева Н.И. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. — СПб.—Н. Новгород, 2003. — 44 с.
 7. Нисевич Н.И., Казарин В.С., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз у детей. — М.: Медицина, 1975. — 180 с.
 8. Помогаева А.П., Потарская Е.В., Уразова О.И. Эффективность применения препарата «Виферон» у детей, больных инфекционным мононуклеозом // Материалы III Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». — М., 2004. — С. 195.
 9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 824 с.
 10. Ходжаев Ш.Х., Соколова И.А. Менингококковая инфекция. — Ташкент: Медицина УзССР, 1986. — 373 с.
 11. Царькова С.А., Гаспарян М.О., Загребина Е.Б. Инфекционный мононуклеоз: Руководство. — Тюмень, 2000. — С. 661—686.
 12. Чумаков Ф.И. Инфекционный мононуклеоз (клинико-оториноларингологический аспект) // Врач. — 2000. — № 9. — С. 25—27.
 13. Berger C. Infectious mononucleosis // Ther. Umsch. — 2003. — № 60(10). — P. 625—630.
 14. Ebell M.H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Am. Fam. Physician. — 2004. — № 70 (7). — P. 1279—1287.
 15. Papesch M., Watkins R. Epstein-Barr virus infections mononucleosis // Clin. Otolaryngol. — 2001. — № 26 (1). — P. 3—8.

Поступила 16.10.2006 г.