

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Л. В. Крамарь, О. А. Карпукхина, А. А. Арова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ*

Проведена этиологическая расшифровка мононуклеозоподобного синдрома у детей, показана его этиологическая неоднородность. Установлена клиническая эффективность рекомбинантного альфа-2b интерферона в свечах («Виферона») в лечении инфекционного мононуклеоза у детей.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейн-Барр вирус, альфа-2b интерферон.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME IN CHILDREN

L. V. Kramar, O. A. Karpukhina, A. A. Arova

The authors performed a study of mononucleosis-like syndrome etiology in children and showed its etiological heterogeneity. Clinical effectiveness of recombinant alpha-2b interferon in suppositories («Viferon») in therapy of infectious mononucleosis in children was established.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, alpha-2b interferon.

В педиатрической практике совокупность симптомов, таких как лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, изменение белой крови в виде лимфоцитоза и появления атипичных мононуклеаров, носит название «мононуклеозоподобный синдром» [2, 6]. Эпштейн-Барр вирусная инфекция [инфекционный мононуклеоз (ИМ)] является главной, хотя и не единственной причиной развития мононуклеозоподобного синдрома у детей. Вирус, вызывающий ИМ (ЭБВ, EBV), относится к семейству герпесвирусов [7].

В литературе имеются указания на то, что выраженность иммунологических нарушений находится в прямой корреляции с тяжестью заболевания, при этом болезнь может затрагивать как клеточное, так и гуморальное звено, что позволяет некоторым авторам отнести ИМ к болезням иммунной системы [4, 8]. Все это делает проблему современной диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за больными ИМ весьма актуальной.

Специфическое лечение ИМ не разработано, назначение ацикловира практически не влияет на тяжесть и длительность течения заболевания. Вот почему наиболее перспективными в настоящее время представляются генно-инженерные рекомбинантные α -интерфероны, которые обладают антивирусным, антибактериальным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием [3, 7].

В настоящее время внимание практических врачей привлекает отечественный препарат «Виферон». Входящий в его состав рекомбинантный интерферон альфа-2b обладает выраженной антивирусной и иммуномодулирующей активностью. Он оказывает элиминационное действие на возбудителя, предупреждая развитие осложнений, и способствует нормализации иммунного статуса пациентов [1, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить этиологическую структуру мононуклеозоподобного синдрома у детей; оценить эффективность

использования рекомбинантного альфа-2b интерферона («Виферона») в комплексной терапии больных инфекционным мононуклеозом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 211 человек в возрасте от 3 до 7 лет, поступивших в клинику детских инфекционных болезней (ГБУЗ ВОДКИБ) с клиническими симптомами мононуклеозоподобного синдрома. Верификацию этиологии осуществляли с помощью молекулярно-генетического (ПЦР) метода исследования. После уточнения диагноза среди детей, переносящих ИМ, методом простой случайной выборки было сформировано 2 группы наблюдения. Критериями отбора в группы было: среднетяжелое течение ИМ; длительность симптомов не более 5 дней; отрицание использования иммуномодулирующих препаратов в течение последнего месяца. В комплексную терапию детей 1-й группы (40 человек) был включен отечественный препарат «Виферон-1», представляющий собой рекомбинантный альфа-2b интерферон в свечах. Его назначали по стандартной схеме — по одной свече 2 раза в день в течение 5 дней. Дети второй контрольной группы (20 человек) получали только симптоматическое лечение.

Всем больным опытной и контрольной групп проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование. Уровни α -интерферона в сыворотке крови устанавливали методом иммуноферментного анализа (ИФА) 3-кратно: в день поступления, на 5-е и 10-е сутки от момента госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью верификации этиологии лимфопролиферативного синдрома было проведено исследование носоглоточной слизи и сыворотки крови 211 детей, имевших типичную клиническую картину, методом ПЦР.

Полученные данные показали, что на долю классического ИМ, вызванного ЭБВ, приходилось только 1/2 всех случаев (49,3 %), тогда как у половины детей синдром был обусловлен другими возбудителями: в 33,6 % — респираторными вирусами (адено-, парагриппа, гриппа), в 6,2 % — цитомегаловирусом (ЦМВ, CMV), в 5,7 % — микст-инфицированием CMV и EBV, у 5,2 % детей этиологию заболевания установить не удалось.

В клинической картине наиболее часто регистрировали синдром тонзиллита: признаки лакунарной ангины отмечали в 84,6 % случаев при инфекционном мононуклеозе Эпштейн-Барр вирусной этиологии, в 76,9 % при ЦМВ-инфекции, и в 64,6 % при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Катаральный синдром у больных ОРВИ был выявлен в 38 % случаев и проявлялся затруднением носового дыхания, умеренным отделяемым из носа. У детей с ИМ и ЦМВ-инфекцией он отмечался в 56,7 и в 47,2 % соответственно и выражался заложенностью носа и появлением храпа во сне.

Лимфаденопатию выявляли у 98,1 % больных ИМ ЭБВ-этиологии, у 69,2 % пациентов с ЦМВ-инфекцией, у 100 % — с микст-инфекцией (ЭБВ+ЦМВ) и у 81,7 % больных ОРВИ. При ИМ, особенно смешанной этиологии, чаще регистрировалась генерализованная лимфаденопатия, при этом размер лимфатических узлов достигал 2,5—3 см в диаметре, тогда как при ОРВИ увеличение регионарных лимфоузлов (подчелюстных) было не столь выраженным, в среднем составляя $(0,6 \pm 0,2)$ см [при ИМ — $(2,1 \pm 0,2)$ см, $p < 0,05$].

Симптомы гепато- и спленомегалии обнаруживались в 77,9 и 32,7 % при ИМ Эпштейн-Барр вирусной этиологии. При ЦМВ-инфекции увеличение печени определялось в 61,5 % случаев, а селезенки — в 15,4 %. В 100 % случаев гепатолиенальный синдром регистрировался в группе детей с микст-инфекцией, а при ОРВИ только в 38 % случаев. В среднем при герпетических инфекциях край печени выступал из-под реберной дуги по средне-ключичной линии на $(1,7 \pm 0,2)$ см, селезенки — на $(1,8 \pm 0,2)$ см.

Изучение корреляции между выявленными симптомами и этиологической принадлежностью заболевания показало ее наличие только для гепатолиенального синдрома в паре ОРВИ — ЭБВ ($r = 0,72$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что диагностика мононуклеозоподобного синдрома на основании только клинических данных сложна и должна проводиться с использованием современных методов диагностики, основным из которых является ПЦР.

Из детей с подтвержденным ИМ нами было сформировано 2 группы наблюдения. В комплексную терапию 1-й группы (40 человек) был включен отечественный препарат «Виферон-1», представляющий собой рекомбинантный альфа-2b интерферон в свечах. Дети контрольной группы (20 человек) получали только симптоматическое лечение.

Анализ динамики клинических проявлений ИМ показал, что основные симптомы заболевания быстрее

купировались при назначении рекомбинантного интерферона. Так, у 62,5 % больных нормализация температуры наступала к второму-третьему дню терапии, у 37,5 % совпадала с окончанием курса лечения. Средняя длительность лихорадочной реакции составила $(2,2 \pm 0,4)$ дня, что было достоверно меньше, чем в контрольной группе $(3,7 \pm 0,3)$, $p < 0,05$). Одновременно с этим улучшалось состояние и самочувствие больных, которое в 40 % случаев наступало уже ко 2—3-му дню терапии, в 25 % — к 4—5-му дню. В группе сравнения эти показатели составили 21,6 и 48,2 % соответственно.

У 52,5 % больных опытной группы уменьшение лимфаденопатии начиналось со 2—3-го дня пребывания в стационаре, у 47,5 % — все дни терапии сохранялась без динамики. В группе контроля нормализация размеров лимфатических узлов наступала позже и в среднем совпадала с 6—7-м днем госпитализации. На фоне применения виферона-1 уменьшение гиперемии, отека в ротоглотке и гнойных наложений на миндалинах происходило быстрее — через 2—3 дня у 57,5 % больных, через 4—5 дней — у 40 %, позже — у 2,5 %. Сокращение размеров печени у 62,5 % детей опытной группы начиналось уже со 2—3-го дня пребывания в стационаре. Нормализация размеров селезенки в первые 3 дня лечения происходила у 27,5 % больных, у остальных (10 %) — совпадала с окончанием 5-дневного курса терапии. В контрольной группе улучшение начиналось позже — на 5—6-й день госпитализации.

Аналогичные данные были получены при сравнении показателей периферической крови: нормализация числа тромбоцитов, лейкоцитов, уменьшение скорости оседания эритроцитов и исчезновение атипичных мононуклеаров у больных, получавших виферон, происходили в более короткие сроки.

Определение альфа-интерферона (α -ИНФ) проводили 3-кратно: в день поступления, на 5-е и 10-е сутки терапии. Предварительно проведенное исследование уровня α -ИНФ у 20 здоровых детей показало, что его содержание было крайне низким. Так, у 13 человек он не определялся используемым методом, у 5 — его концентрация достигала $(8,2 \pm 1,4)$ пг/мл, у 2 — $(19,1 \pm 2,3)$ пг/мл сыворотки крови. Среднее содержание α -ИНФ у здоровых детей составило $(1,36 \pm 0,2)$ пг/мл.

Было установлено, что уровни α -интерферона в сыворотке крови у больных обеих групп до лечения колебались от 2,1 до 215,9 пг/мл, при этом средний показатель не имел достоверных различий, составляя $(35,2 \pm 6,8)$ и $(34,9 \pm 9,8)$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Через 5 дней от начала терапии он увеличивался у всех детей, однако максимальные значения были зарегистрированы у пациентов, получавших виферон $[(78,6 \pm 7,4)$ против $(43,9 \pm 5,8)$ пг/мл; $p < 0,05$]. Далее уровни α -интерферона снижались в опытной группе и продолжали нарастать в контрольной — $[(39,8 \pm 3,4)$ против $(66,4 \pm 4,6)$ пг/мл; $p < 0,05$]. Более высокое нарастание концентрации α -ИНФ после 5-дневного курса терапии свидетельствовало об активации системы иммунитета на фоне

применения виферона, а его снижение к 10-му дню пребывания указывало на окончание острого периода ИМ и подтверждало об эффективности проводимого лечения. Высокие уровни α -ИНФ, установленные на 10-й день наблюдения в контрольной группе, имели прямую достоверную корреляцию с большей длительностью ИМ у детей, не получавших виферон (рис.).

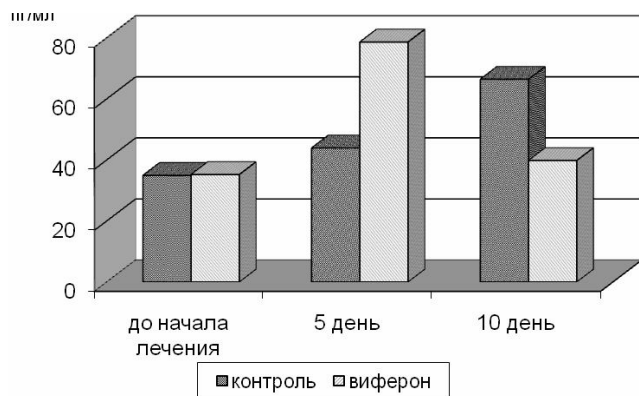


Рис. Уровни α -ИНФ в сыворотке крови при ИМ у детей, пг/мл

Таким образом, полученные данные говорят о том, что использование в комплексной терапии больных инфекционным мононуклеозом рекомбинантного интерферона альфа-2b «Виферона» имеет целесообразность, подтвержденную клиническими и лабораторными данными. Препарат показал не только высокую эффективность, но и хорошую переносимость: в процессе лечения ни у одного больного не было отмечено никаких побочных действий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мононуклеозоподобный синдром объединяет в себя большую группу вирусных заболеваний, диагностика которых возможна только с использованием современных серологических и/или вирусологических методов.

2. Рекомбинантный интерферон альфа-2b «Виферон» приводит к более быстрому купированию симптомов ИМ, нормализации лабораторных показателей. Он хорошо сочетается с симптоматической терапией, отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью.

3. Исследуемый препарат положительно влияет на течение заболевания и может быть рекомендован для комплексного лечения ВЭБ-инфекции у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арова А. А., Крамарь Л. В., Карпукшина О. А. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 26—31.
2. Герпесвирусная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Методические рекомендации / Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, Н. Т. Рыбалкина и др. — М., 2007. — 42 с.
3. Крамарь Л. В., Арова А. А., Карпукшина О. А. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 21—24.
4. Крамарь Л. В., Хлынина Ю. О. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 2. — С. 9—13.
5. Фомин В. В., Удилова Е. Е., Бейкин Я. Б. и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 23—26.
6. Хмилевская С. А., Зайцева И. А., Михайлова Е. В. // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 2 — С. 30—35.
7. Mossman K. L., Ashkar A. A. // Viral Immunol. — 2005. — Vol. 18, № 2. — P. 267—281.
8. Randall R. E., Goodbourn S. // J. Gen. Virol. — 2008. — Vol. 89. — P. 41—47.

Контактная информация

Крамарь Любовь Васильевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail lubov-kramar@yandex.ru