

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ЭТИОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА И СПОСОБ ИХ КОРРЕКЦИИ

А. В. Гордеев, О. Г. Савина, С. Н. Бениова, А. А. Черникова¹

Представлены клинические варианты течения инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии возбудителя инфекции: ВЭБ вирус, ЦМВ, а также моно- и микст-форм заболевания. Исследованный цитокиновый профиль свидетельствует об однотипности изменений сывороточных цитокинов в острый период заболевания вне зависимости от этиологических факторов. Показана клиническая и иммунологическая целесообразность включения иммуномодулятора циклоферона в комплексную терапию различных вариантов инфекционного мононуклеоза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусный мононуклеоз, сывороточные цитокины, циклоферон

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в нашей стране отмечен рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, что обусловлено как истинным его увеличением, так и внедрением современных методов диагностики, которые позволили выявить, что вирус Эпштейна-Барр является не единственным возбудителем инфекционного мононуклеоза [2, 4, 7]. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) различают Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз, цитомегаловирусный (ЦМВ) мононуклеоз. Кроме того, имеется в классификации формулировка — инфекционный мононуклеоз неуточненный [1, 6]. Соответственно имеет место широкий диапазон клинических проявлений болезни. ВЭБ-инфекция, как и остальные герпесвирусные возбудители инфекционного мононуклеоза, относятся к условно-патогенным, оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых связаны с недостаточностью иммунной системы, а успех лечебных мероприятий зависит от обязательной иммунотерапии [1].

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось изучение клинических вариантов и иммунологических параметров при инфекционном мононуклеозе (ИМ) у детей в зависимости от этиологии и методов лечения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе выполнения работы проведено клинико-лабораторное обследование 122 больных детей с различными формами ИМ, которые поступили в дет-

ское инфекционное отделение № 2 ГКБ № 2 г. Владивостока в период 2004 – 2006 гг. Возраст обследованных детей — от 4 до 12 лет.

Все пациенты при поступлении в стационар подвергались тщательному клиническому обследованию. Лабораторные методы включали клинический, биохимический анализ крови. Для подтверждения диагноза и уточнения этиологической структуры ИМ использовали ИФА и ПЦР.

У 48 пациентов в комплексную терапию был включен циклоферон — индуктор интерферона смешанного типа производства ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”. Препарат назначали в таблетках в дозах: детям 4 – 7 лет — по 150 мг (1 таблетка), 7 – 10 лет — 300 мг (2 таблетки), 10 – 14 лет — 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день за 30 мин до еды по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й день болезни. Дети группы сравнения (74 ребенка) получали только “традиционное” лечение, включающее патогенетическую, симптоматическую и антибактериальную терапию. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и группам здоровья.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз был у 62 (50,8 %) детей, у 32 (26,2 %) — цитомегаловирусный мононуклеоз. Сочетанная форма инфекционного мононуклеоза (микст-инфекция) была выявлена у 28 (23 %) больных.

При сравнении клинических данных Эпштейна-Барр вирусного мононуклеоза с микст-инфекцией (таблица) было установлено, что у большинства больных заболевание начиналось остро с развитием всех симптомов в первые 1 – 3 дня заболевания. В то же время, при микст-инфекции в 57,1 ± 9,3 % случаев отмечалось подострое начало, что было чаще ($p < 0,001$)

¹ Кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлиники и детских инфекционных болезней (зав. — проф. С. Н. Бениова) ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2.

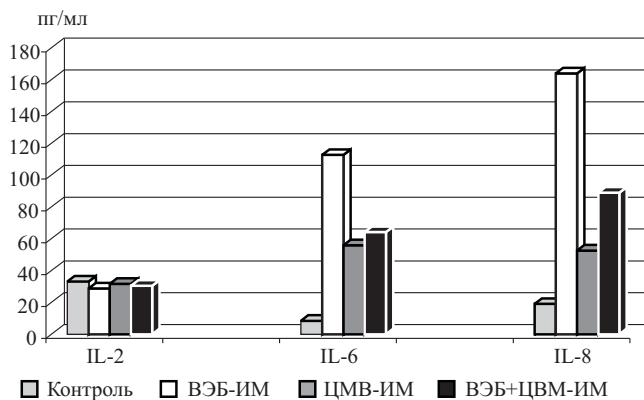


Рис. 1. Уровень сыровоточных цитокинов у больных инфекционным мононуклеозом различной этиологии в острый период.

чем у детей с моно-инфекцией ($9,7 \pm 3,7\%$). Повышение температуры выявлялось почти у всех больных. При моно-инфекции преобладала лихорадка свыше $39,5^\circ\text{C}$, в то время как при микст-инфекции она не превышала $37,5^\circ\text{C}$. Длительность температурного синдрома при ВЭБ-инфекции составило $7,7 \pm 1,3$ дня, в то время как при микст-инфекции $4,2 \pm 1$ дня. В обеих группах ведущим являлся катаральный синдром, который проявлялся нарушением носового дыхания, зернистостью задней стенки глотки, гнойными налетами на миндалинах. Однако при микст-инфекции в $67,8 \pm 8,8\%$ случаев регистрировался афтозный стоматит слизистых ротовой полости, что не выявлялось при ВЭБ-ИМ. Пастозность лица наблюдалась у 25 ($40,3 \pm 5,8\%$) детей при инфекционном мононуклеозе, вызванном ВЭБ-инфекцией, а при микст-инфекции данный симптом отсутствовал. Лимфопролифератив-

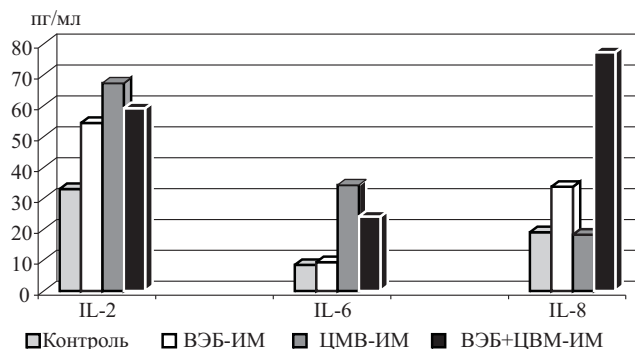


Рис. 2. Уровень сыровоточных цитокинов у больных инфекционным мононуклеозом на фоне лечения циклофероном.

ный синдром наблюдался в обеих группах, но увеличение тонзиллярных лимфоузлов достоверно чаще ($p < 0,001$) регистрировалось у больных с микст-инфекцией, а подмышечные и паховые лимфоузлы пальпировались лишь у детей с ВЭБ-ИМ. Гепатомегалия достоверно чаще выявлялась у детей с ВЭБ-ИМ ($p < 0,001$), а спленомегалия регистрировалась в обеих группах с одинаковой частотой.

Проведя сравнительный анализ клинических симптомов цитомегаловирусного мононуклеоза (ЦМВ-ИМ) и микст-инфекции (таблица), мы выявили, что клинические проявления у всех больных с инфекционным мононуклеозом были типичны: гипертермия, общая слабость, снижение аппетита, головная боль. При инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии лихорадка регистрировалась у 27 ($96,4 \pm 3,6\%$) детей и максимально достигала $38,5^\circ\text{C}$, а при цитомегаловирусном мононуклеозе температура регистрировалась в $90,6 \pm 5,1\%$ случаев, но выше

Клинические симптомы инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии ($n = 122$)

Симптомы	ИМ-ВЭБ ($n = 62$)		ИМ-ЦМВ ($n = 32$)		ИМ-ЦМВ + ВЭБ ($n = 28$)		p_1	p_2
	Абс.	$P \pm mp\%$	Абс.	$P \pm mp\%$	Абс.	$P \pm mp\%$		
Повышение температуры	62	$100,0 \pm 0,0$	29	$90,6 \pm 5,1$	27	$96,4 \pm 3,6$	$> 0,05$	$> 0,05$
Пастозность лица	25	$40,3 \pm 5,8$	17	$53,1 \pm 8,8$	0	—	—	—
Нарушение носового дыхания	62	$100,0 \pm 0,0$	5	$15,6 \pm 6,3$	21	$75,0 \pm 9,6$	$< 0,01$	$< 0,001$
Афтозный стоматит	0	—	20	$62,5 \pm 8,4$	19	$67,8 \pm 8,8$	—	$> 0,05$
Зернистость задней стенки	14	$22,6 \pm 5,2$	0	—	14	$50,0 \pm 9,4$	$> 0,05$	—
Гнойные налеты на миндалинах	62	$100,0 \pm 0,0$	0	—	12	$42,8 \pm 9,3$	$< 0,001$	—
Увеличение лимфатических узлов:								
тонзиллярные	40	$64,5 \pm 6,0$	6	$18,8 \pm 6,9$	28	$100,0 \pm 0,0$	$< 0,001$	$< 0,001$
шейные	42	$67,7 \pm 5,9$	26	$81,2 \pm 6,8$	14	$50,0 \pm 9,4$	$> 0,05$	$> 0,05$
подмышечные	22	$35,5 \pm 6,0$	2	$6,2 \pm 4,3$	0	—	—	—
паховые	20	$32,2 \pm 5,8$	30	$93,7 \pm 4,4$	0	—	—	—
Увеличение печени	62	$100,0 \pm 0,0$	31	$96,8 \pm 3,1$	10	$35,7 \pm 9,0$	$< 0,001$	$< 0,01$
Увеличение селезенки	42	$67,7 \pm 6,0$	11	$34,3 \pm 8,3$	19	$67,8 \pm 8,8$	$> 0,05$	$< 0,05$

p_1 — достоверность различий между ВЭБ-мононуклеозом и микст-инфекцией.

p_2 — достоверность различий между цитомегаловирусным мононуклеозом и микст-инфекцией.

38,0 °C была лишь у 15 (46,9 ± 8,8 %) больных. В 42,8 ± 9,3 % случаях при микст-инфекции были выявлены налеты на миндалинах в виде гнойных фолликулов, при сочетанной инфекции наблюдался также афтозный стоматит на слизистой ротовой полости и дужках миндалин — в 67,8 ± 8,8 % случаев. Яркая, разлитая гиперемия и отсутствие налетов на миндалинах были характерны для цитомегаловирусного мононуклеоза. При сочетанных формах инфекционного мононуклеоза достоверно чаще ($p < 0,001$) выявлялось увеличение тонзиллярных лимфоузлов в сравнении с ЦМВ-ИМ. Для ЦМВ-ИМ было характерно увеличение подмышечных, паховых лимфоузлов (6,2 ± 4,3 и 93,7 ± 4,4 % соответственно), как и при ВЭБ-ИМ, в сравнении с микст-инфекцией, при которой увеличение указанных лимфоузлов у больных не выявлялось. Гепатомегалия достоверно чаще ($p < 0,01$) регистрировалась при цитомегаловирусном мононуклеозе. Увеличенная селезенка при микст-инфекции пальпировалась в 67,8 ± 8,8 % случаев, а при цитомегаловирусном мононуклеозе в 34,3 ± 8,3 % случаев ($p < 0,05$). Аллергическая сыпь наблюдалась у детей обеих этиологических групп: при микст-инфекции — в 46,4 ± 9,4 % случаев, цитомегаловирусном мононуклеозе — в 28,1 ± 8 % случаев. У большинства детей кожные проявления появлялись на 3–5-й день заболевания, характеризовались ярко-розовыми пятнисто-папулезными высыпаниями, располагались на туловище и конечностях, сопровождалась кожным зудом.

При исследовании цитокинового профиля (рис. 1) в остром периоде ВЭБ-ИМ уровень цитокина ИЛ-2 был снижен и составлял 28,7 ± 5,2 пг/мл, против 32,1 ± 2,3 пг/мл у здоровых детей ($p < 0,001$). При цитомегаловирусном мононуклеозе и сочетанной форме ИЛ-2 находился в пределах показателей здоровых детей 31,7 ± 4,9 пг/мл и 30,4 ± 3,6 пг/мл соответственно, достоверных отличий не выявлено ($p > 0,05$). Было отмечено также повышение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в острой фазе ВЭБ-инфекции в 13 раз в сравнении с показателями здоровых детей (112,7 ± 24,6 пг/мл против 8,4 ± 0,7 пг/мл, $p < 0,001$).

Иная картина наблюдалась при сравнении ИЛ-6 у больных цитомегаловирусным и сочетанным мононуклеозом: ИЛ-6 повышался до 64,1 ± 13,8 пг/мл и 55,8 ± 10,2 пг/мл соответственно, что оказалось выше контроля в 7,6 и 6,6 раз. Уровень сывороточного ИЛ-8 в острый период заболевания повышался независимо от возбудителя болезни. Так, его показатели при инфекционном мононуклеозе, вызванном ВЭБ-инфекцией, были в 8 раз выше (163,9 ± 25,1 пг/мл против 19 ± 0,8 пг/мл, $p < 0,001$). При цитомегаловирусном мононуклеозе ИЛ-8 нарастал, превышая уровень контрольных показателей в 2,8 раза, достигая 52,6 ± 3,8 пг/мл ($p < 0,001$). При сочетанной форме

инфекционного мононуклеоза он увеличивался в 4,6 раза и составил 88,9 ± 9,7 пг/мл ($p < 0,001$).

В целом положительный опыт использования иммуномодуляторов при ИМ [3, 5] оставлял нерешенным вопрос о влиянии отдельных препаратов в зависимости от этиологии указанной инфекции. Циклоферон нами включен в комплексную терапию ВЭБ-ИМ у 25 детей, что привело к сокращению продолжительности основных симптомов болезни. Так, гипертермия в исследуемой группе детей регистрировалась в среднем 5,2 ± 1,3 дня, ангина 4,8 ± 0,8 дней, нарушение носового дыхания — 5,3 ± 0,9 дней. В контрольной группе лихорадка сохранялась 9,8 ± 1,6 дней, ангина — 7,2 ± 1,3 дня, нарушение носового дыхания — 7,9 ± 0,9 дней ($p < 0,01$). Отмечалась положительная динамика при спленомегалии, тенденция к уменьшению размеров органа наблюдалась на 4,2 ± 0,8 день ($p < 0,01$), в то время как в контрольной группе на 6,4 ± 1,2 день. Динамика таких клинических признаков, как лимфаденопатия и гепатомегалия существенно не менялась в зависимости от варианта терапии.

На фоне применения циклоферона в комплексном лечении цитомегаловирусного мононуклеоза у 13 детей динамика улучшения состояния была несколько быстрее, чем в группе сравнения. Достоверно укорачивалась продолжительность лихорадки — 4,2 ± 0,4 дня, в то время как в группе сравнения она длилась 6,5 ± 0,8 дней, афты эпителизировались на 3,7 ± 0,5 день, размеры селезенки нормализовались на 3,4 ± 0,5 день. Длительность этих симптомов в контрольной группе составила 5,5 ± 0,8 и 4,6 ± 0,6 дней соответственно ($p < 0,01$). Динамика обратного развития таких симптомов как лимфаденопатия наблюдалась на 3,8 ± 0,4 сутки, печени — на 4,7 ± 0,7 день.

При лечении микст-инфекций циклофероном наибольший клинический эффект замечен при исследовании динамики общеинтоксикационного и тонзиллярного синдромов. Так, лихорадка в исследуемой группе детей регистрировалась в течение 4 ± 1,5 ($p < 0,01$) дней при среднетяжелых формах болезни, ангина — 4,2 ± 0,9 дней ($p < 0,01$). Длительность лечения афтозного стоматита составляла 3,3 ± 0,5 дня, в то время как у детей, не получавших циклоферон, 5,3 ± 0,9 дня ($p < 0,01$).

Включение циклоферона в терапию больных инфекционным мононуклеозом (рис. 2) привело к более быстрому повышению показателей содержания сывороточного ИЛ-2 и снижению ИЛ-6 и ИЛ-8, что указывает на подавление Th2 иммунного ответа и активацию цитокинов Th1 клеточного ответа.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанные формы цитомегаловирусной и ВЭБ-инфекции отличаются от моно-ВЭБ-инфекции отсутствием пастозности лица и наличием афтозного

стоматита у большинства больных. От цитомегаловирусного мононуклеоза они отличаются отсутствием воспалительных проявлений задней стенки глотки и гнойных наложений на миндалинах.

2. Направленность динамики сывороточных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 при инфекционном мононуклеозе в основном не зависят от этиологического фактора. У больных инфекционным мононуклеозом наблюдается умеренное снижение цитокина Th1 ответа в острый период заболевания.

3. Включение циклоферона в терапию различных вариантов инфекционного мононуклеоза способствует более выраженной положительной динамике клинических симптомов, приводит к восстановлению баланса цитокиновых показателей, т.е. подавлению Th2 иммунного ответа и активации цитокинов Th1 клеточного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Д. Черноусов, Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева и др., *Детские инфекции*, № 3, 6 – 11 (2005).
2. В. В. Иванова, О. В. Радионова, А. А. Букина и др., *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, № 1, 43 – 48 (2001).
3. В. В. Краснов, *Инфекционный мононуклеоз: Клиника, диагностика, современные принципы лечения*, Б. К., Нижний Новгород (2003).
4. Е. И. Краснова, А. В. Васюнин, Н. А. Никифорова, А. С. Поздняков, *Рос. педиатрич. журн.*, № 5, 57 – 59 (2004).
5. Л. Г. Горячева, В. В. Ботвиньева, М. Г. Романцов, *Применение циклоферона в педиатрии*, М.: СПб. (2004).
6. Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, В. П. Бойцов, В. Ф. Учайкин, *Дальневосточный журн. инфекц. патологии*, № 7, 41 (2005).
7. Н. Е. Новосад, О. В. Шамшева, Н. Д. Львов и др., *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России*, Москва, 135 (2005).

Поступила 09.06.11

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS: ETIOLOGY, IMMUNOLOGICAL VARIANTS, METHODS OF CORRECTION

A. V. Gordeets, O. G. Savina, S. N. Beniova, and A. A. Chernikova

Vladivostok State Medical University, ul. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

Clinical options of infectious mononucleosis course depending on infecting agent etiology are presented for Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), mono and mixed forms of the disease. Examined cytokine profiles demonstrate analogous changes of serum cytokines in the acute stage of the disease irrespective of etiological factors. Data show that it is important and useful clinically and immunologically to include immunomodulators – in particular, cycloferon – into a complex therapy of different types of mononucleosis.

Key words: Infectious mononucleosis, Epstein – Barr virus, cytomegalovirus, serum cytokines, cycloferon