

**Л. В. Крамарь, А. А. Арова, Ю. О. Хлынина, А. Б. Невинский**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра детских инфекционных болезней

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

УДК 616.988.55

В статье представлены данные клинического течения инфекционного мононуклеоза у 227 пациентов в возрасте от 1 до 14 лет, проживающих на территории г. Волгограда и Волгоградской области. Установлено, что на современном этапе заболевание сохраняет все клинические особенности течения. Изучение эффективности терапии рекомбинантным интерфероном  $\alpha$ -2 $\beta$  проведено на 153 пациентах. Установлена клиническая эффективность 5-дневного курса терапии, проявляющаяся в уменьшении длительности лихорадки, выраженности лимфопролиферативного синдрома, более быстром купировании синдрома цитолиза.

*Ключевые слова:* дети, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), инфекционный мононуклеоз, рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$ .

**L. V. Kramar, A. A. Arova, Yu. O. Khlynina, A. B. Nevinskiy**

## **FEATURES AND CLINICAL COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN LIVING IN THE VOLGOGRAD REGION AND THE EXPERIENCE OF USING RECOMBINANT INTERFERONS FOR TREATMENT**

The article presents data on the study of the clinical course of infectious mononucleosis in 227 patients aged 1 to 14 years living in the Volgograd city and in the region. It has been established that at the present days the disease retains all characteristic clinical features and signs. A study of the effectiveness of recombinant interferon  $\alpha$ -2 $\beta$  therapy was carried out in 153 patients. The clinical efficacy of a 5-day course of therapy has been established. The effectiveness of treatment was manifested by a decrease in the duration of fever, lymphoproliferative syndrome, more rapid relief of cytotoxic syndrome.

*Key words:* children, Epstein-Barr virus (EBV), infectious mononucleosis, recombinant interferon  $\alpha$ -2 $\beta$ .

В структуре инфекционной патологии детского возраста Эпштейна – Барр вирусный инфекционный мононуклеоз (ИМ) занимает одно из ведущих мест [3]. У подавляющего числа пациентов заболевание носит доброкачественный характер и заканчивается выздоровлением, однако вирус продолжает пожизненную персистенцию в организме переболевшего. У небольшого количества детей вирус может выступать триггером развития таких тяжелых состояний и заболеваний, как лимфопролиферативный синдром, онкологической патологии, синдрома хронической усталости, гемофагоцитарного синдрома и др. [7, 8].

В настоящее время известно, что этиологическим фактором ИМ не всегда является вирус Эпштейна – Барр (вирус герпеса IV типа), на долю которого приходится 90–95 % всех случаев острого ИМ, но и ряд других вирусов: вирус иммунодефицита человека, аденовирус, цитомега-

ловирус, вирусы герпеса VI типа и т. д. [2]. В МКБ-10 различают ИМ, вызванный ВЭБ-инфекцией (B27.0), цитомегаловирусный (ЦМВ) (B27.1); инфекционный мононуклеоз другой этиологии (B27.8); ИМ неуточненной этиологии (B27.9) в случаях, если у пациентов с характерными клиническими симптомами не удалось установить этиологическую причину заболевания.

Этиотропная терапия мононуклеоза не разработана. В острый период ИМ лечение направлено на подавление репродукции ВЭБ, а также на формирование адекватного иммунного ответа [4, 6].

В последнее время внимание большого количества исследователей привлекают препараты интерферонов, обладающих многокомпонентным влиянием на весь механизм противовирусной защиты. В исследованиях была доказана эффективность препаратов рекомбинантных интерферонов в острый период ИМ [5].

Низкодозные препараты рекомбинантного  $\alpha 2$ -интерферона успешно применяются на территории нашей страны уже более 10 лет. Под действием интерферона в организме происходит стимуляция активности естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, фагоцитарной активности, интенсивности дифференцировки В-лимфоцитов, экспрессии антигенов I и II МНС типа.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать клинические особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей, проживающих в Волгоградском регионе; оценить возможности использования интерферонотерапии в различных возрастных группах.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Простое сравнительное, открытое, клиническое исследование проводилось в Волгоградской областной детской клинической инфекционной больнице в течение 2018–2019 гг. Под наблюдением находилось 227 пациентов, проходивших лечение по поводу инфекционного мононуклеоза. Критериями включения в исследование были: лабораторно верифицированный диагноз Эпштейна – Барр-вирусной инфекции; средняя степень тяжести течения болезни; возраст больных от 1 до 14 лет; отсутствие хронических и коморбидных заболеваний; отрицание приема иммуномодулирующих препаратов в течение последних 6 месяцев; информированное согласие законных представителей пациентов.

Критерии исключения: пациенты с тяжелой и легкой формой ИМ; дети в возрасте до 1 года и старше 14 лет; мононуклеозоподобный синдром другой (не Эпштейн – Барр этиологии), включая ВИЧ-инфекцию; указание на прием иммуномодуляторов различных групп в течение полугода; наличие хронических соматических заболеваний и вирусных инфекций.

Клинический диагноз базировался на наличии у пациентов температурной реакции и характерных клинических симптомов; гематологических изменений, включая лимфоцитарный лейкоцитоз и появление атипичных мононуклеаров; данных ИФ анализа сыворотки крови (определение антител класса IgM к вирусно-капсидному антигену с использованием стандартных тест-систем). Верификацию проводили методом ПЦР (ДНК ЭВВ в крови). Помимо этого, исследовали клинические анализы мочи, биохимические тесты. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование органов

брюшной полости, по показаниям – рентгенографию грудной клетки.

Лечение больных ИМ осуществляли в соответствии с клиническими протоколами ведения больных: назначалась дезинтоксикационная терапия, симптоматическая терапия, в ряде случаев, по показаниям, антибактериальная терапия. Все препараты назначались в стандартных возрастных дозировках.

С целью иммунокоррекции в план лечения больных включали рекомбинантные низкодозные интерфероны в рекомендованных возрастных дозах. Для оценки их эффективности использовались клинические критерии: оценка общего состояния больных, продолжительность и выраженность температурной реакции, время исчезновения симптомов интоксикации, лимфоаденопатии, тонзиллита, аденоидита, гепато- и спленомегалии, а также длительность сроков госпитализации.

Для статистической обработки полученных данных был применен пакет программ STATISTICA версия 6.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что ИМ имел выраженную сезонность, наиболее часто регистрируясь в зимние и весенние месяцы года (22,0 и 41,8 % соответственно), при этом в эпидемический процесс с небольшим преимуществом чаще вовлекались мальчики (57,3 против 42,7 % девочек).

В зависимости от возраста было сформировано 3 группы наблюдения: дети первых 3 лет жизни – 63 человека (27,7 %, I группа); дети с 3 до 7 лет – 123 (54,2 %, II группа); дети старше 7 лет – 41 (18,1 %, III группа).

Установлено, что интоксикация отмечалась у всех пациентов, при этом у большинства была умеренной. Температура тела колебалась в пределах от 37,5 до 38,8 С. Продолжительность лихорадки зависела от возраста детей и составляла в I группе ( $8,2 \pm 0,8$ ) дня, в II группе – ( $6,2 \pm 0,7$ ) дня, в III группе – ( $5,1 \pm 0,7$ ) суток соответственно ( $p < 0,05$ ). Синдром воспаления слизистых носо- и ротоглотки в I группе проявлялся затруднением носового дыхания (100 %), гиперемией слизистой полости рта (97,3 %), тонзиллитом (83,3 %). Во II группе симптомы распределялись следующим образом: у 96 (78,0 %) пациентов отмечалось затруднение носового дыхания, 92 (74,8 %) – гиперемия слизистой полости рта и у 89 (72,3 %) – явления тонзиллита. В III группе данные симптомы отмечались в 29,5, 43,2 и 22,5 % случаев соответственно.

Высыпания на коже регистрировались у 19,0 % пациентов в I группе, у 38,2 % детей – во II группе и 7,3 % – в III группе. Сыпь чаще сопровождала заболевание у детей, получавших антибиотики пенициллиновой группы, име-

ла пятнисто-папулезный характер с выраженным экссудативным компонентом и редко с геморрагическим пропитыванием. У большинства детей она появлялась на 5–8 сутки болезни на фоне сохраняющегося фебрилитета (рис. 1).

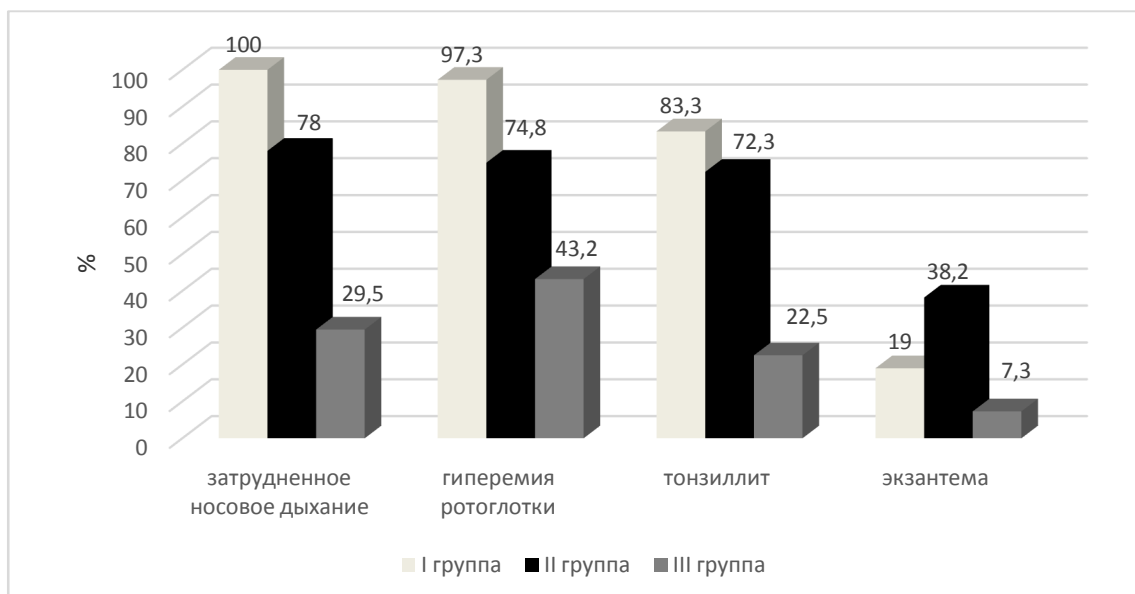


Рис. 1. Выраженность клинических симптомов инфекционного мононуклеоза у больных различного возраста (%)

Лимфаденопатия регистрировалась у детей во всех группах, при этом с наибольшей частотой у пациентов II группы (47,1 %). В патологический процесс наиболее часто вовлекались шейные и тонзиллярные узлы, реже – подчелюстные. У половины детей лимфаденопатия носила умеренный характер (рис. 2). Гепатомегалия также наблюдалась у пациентов всех

трех групп; наибольший процент больных с увеличением печени отмечался в I группе наблюдения (98,4 %), при этом у 80,9 % детей отмечали увеличение АЛТ, что свидетельствовало о развитии специфического Эпштейна – Барр-вирусного гепатита. Спленомегалия обнаруживалась у 1/2 пациентов в независимости от возраста.

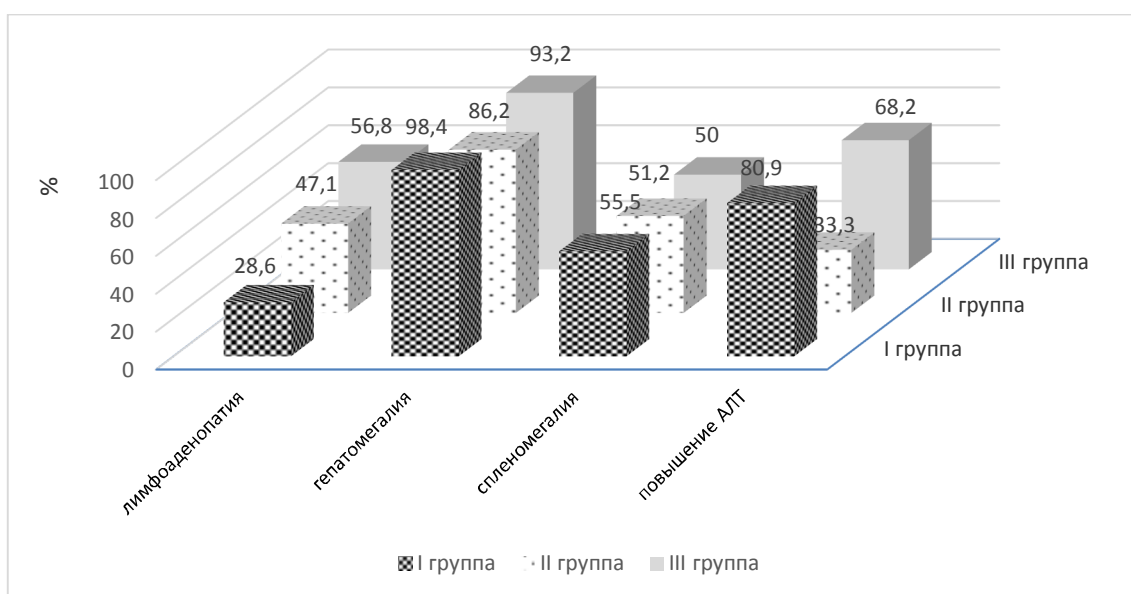


Рис. 2. Симптомы поражения лимфоидной ткани у пациентов групп сравнения (%)

Следующей задачей нашего исследования было изучение эффективности препаратов низкодозных интерферонов для лечения ИМ. С этой целью были сформированы III группы пациентов. В I группу вошли 78 человек, получавших в качестве противовирусной терапии рекомбинантный интерферон альфа-2b (препарат Виферон, производства ООО «ФЕРОН», Россия) в дозе для детей младше 7 лет 150 тыс. ЕД 2 раза в сутки, и 500 тыс. МЕ для пациентов старше 7 лет.

Дети II группы (75 больных) получали интерферон альфа-2b в комбинации с бензокаином и таурином (препарат Генферон® Лайт,

ЗАО Биокад, Россия) в дозе 125 тыс. МЕ для детей младше 7 лет, и 250 тыс. МЕ для пациентов от 7 до 14 лет.

Оба препарата назначались в виде ректальных суппозиторий 2 раза в сутки, курс лечения в обеих группах составил 5 дней.

Пациенты III контрольной группы (74 человека) получали только патогенетическую и симптоматическую терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Контрольные точки наблюдения – 1-й день поступления в стационар (до начала лечения) и 7-й день терапии. Полученные данные представлены в таблице.

### Динамика исчезновения симптомов инфекционного мононуклеоза у пациентов в ходе лечения

Симптом	Группа I, n = 78		Группа II, n = 75		Группа III, n = 74	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Купирование лихорадки к 7-му дню лечения	73	93,6	68	90,4	60	81,1
Достоверность различий I–III группа: критерий $\chi = 0,020$ , $p < 0,05$ II–III группа: критерий $\chi = 0,093$ , $p > 0,05$						
Проявления тонзиллита	53	67,9	40	53,3	21	28,3
Достоверность различий I–III группа: критерий $\chi < 0,001$ , $p < 0,05$ II–III группа: критерий $\chi = 0,002$ , $p < 0,05$						
Восстановление носового дыхания	66	84,6	62	82,7	46	62,2
Достоверность различий I–III группа: критерий $\chi = 0,002$ , $p < 0,05$ II–III группа: критерий $\chi = 0,040$ , $p < 0,05$						
Лейкоцитоз (свыше $12 \cdot 10^6$ в 1 мкл)	27	34,6	34	45,3	38	51,3
Достоверность различий I–III группа: критерий $\chi = 0,038$ , $p < 0,05$ II–III группа: критерий $\chi = 0,463$ , $p > 0,05$						
Спленомегалия	6	8,6	6	8,0	11	14,9
Достоверность различий I–III группа: критерий $\chi = 0,161$ , $p > 0,05$ II–III группа: критерий $\chi = 0,188$ , $p > 0,05$						
Нормализация АЛТ	70	89,7	65	86,7	40	54,0
Достоверность различий I–III группа: критерий $\chi < 0,001$ , $p < 0,05$ II–III группа: критерий $\chi < 0,001$ , $p < 0,05$						

Анализ представленных в таблице данных свидетельствует, что оба препарата положительно влияли на течение ИМ, приводя к более быстрому купированию тонзиллита и исчезновению признаков носовой обструкции ( $p < 0,05$ ). Не было установлено достоверных различий по выраженности интоксикации (снижению температуры) у пациентов, получавших генферон, и контрольной группы, тогда как при приеме виферона температура купировалась достоверно быстрее ( $p < 0,05$ ).

На фоне приема интерферонов быстрее исчезали лейкоцитоз, спленомегалия ( $p < 0,05$ ). Особенно значимым оказался эффект купирования цитолитического синдрома. Так, у пациентов I группы к 7-му дню терапии нормализация АЛТ происходила в 89,7 % наблюдений, во II группе – в 86,7%, тогда как в контрольной группе – только в 54,0 % случаев ( $p < 0,05$ ).

Длительность пребывания в стационаре детей, получавших рекомбинантные интерфе-

роны, была  $7,9 \pm 0,6$ ,  $9,0 \pm 0,7$  в I и II группах соответственно, тогда как без противовирусных препаратов – ( $9,8 \pm 0,8$ ) дня ( $p < 0,05$ ) соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено положительное влияние низкодозного интерферона альфа-2b на течение инфекционного мононуклеоза.

1. Инфекционный мононуклеоз на современном этапе сохраняет все клинические особенности течения. Основными проявлениями заболевания являются температурная реакция, полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия.
2. Установлено положительное влияние на тяжесть и продолжительность течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии препаратов интерферона альфа-2b. Их назначение в острый период болезни приводит к сокращению сроков лихорадки, выраженности тонзиллярного синдрома, купированию спленомегалии и цитолитического синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционный мононуклеоз у детей – Текст : непосредственный / М. В. Краснов, И. А. Стекольщикова, М. Г. Боровкова, Л. В. Андреева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 24 – 26.
2. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4 и 5 типов / Е. Б. Касьмова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, С. Ж. Неталиева // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 44 – 47. – Текст : непосредственный.
3. Крамарь, Л. В. Герпетическая инфекция и мононуклеозоподобный синдром у детей / Л. В. Крамарь, О. А. Карпущина. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. – 292 с. – Текст : непосредственный.
4. Крамарь, Л. В. Комплексная терапия Эпштейна – Барр-вирусной инфекции у детей – Текст : непосредственный / Л. В. Крамарь, О. А. Карпущина // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 1 (3). – С. 25 – 29.
5. Хохлова, З. А. Инфекционные мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии – Текст : непосредственный / З. А. Хохлова, О. А. Попова, К. И. Чуйкова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 67 – 74.
6. Шестакова, И. В. Лечить или не лечить Эпштейна – Барр-вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик – Текст : непосредственный // Инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 12 – 23.
7. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting. – Direct text / J. I. Cohen, H. Kimura, S. Nakamura [et al.] // Ann Oncol. – 2009. – № 20 (9). – P. 1472 – 1482.
8. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis. – Direct text / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // NEJM. – 2010. – Vol. 362 (21). – P. 1993 – 2000.