

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, РБ.

Цель работы – оценить эффективность и оправданность включения в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза антибиотиков и глюкокортикостероидов. Было проанализировано лечение 100 детей (от 7 месяцев до 16 лет) с инфекционным мононуклеозом.

Применение ГКС при лечении ИМ у детей достоверно сокращает длительность лихорадки, аденоидита, пленчатого фарингита и лимфоаденопатии. Применение антибиотиков у больных инфекционным мононуклеозом целесообразно только в случае доказанного присоединения бактериальной инфекции. При неосложненном течении ИМ назначение АБ увеличивает продолжительность пленчатого фарингита.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, лечение, антибиотики, глюкокортикостероиды.

V. I. Spiridovich, S. V. Kastusik, A. P. Kudin

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF DIFFERENT METHODS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS THERAPY AT CHILDREN.

The purpose of work was to estimate efficiency and correctness of inclusion in complex therapy infectious mononucleosis antibiotics and glucocorticosteroids. Treatment of 100 children (from 7 months till 16 years) with infectious mononucleosis has been analysed.

Application of glucocorticosteroids at treatment by infectious mononucleosis at children authentically reduces duration of a fever, an adenoiditis, a pharyngitis and lymphadenopathy. Application of antibiotics for patients with infectious mononucleosis is expedient only in case of the proved connection of a bacterial infection. At not complicated current by infectious mononucleosis purpose antibiotics increases duration of a pharyngitis.

Key words: infectious mononucleosis, treatment, antibiotics, glucocorticosteroids.

Инфекционный мононуклеоз (желтеющая лихорадка, болезнь Филатова) – это острое инфекционное заболевание, характеризующееся: лихорадкой; ангиной; увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки; аденоидитом; появлением в периферической крови атипичных мононуклеаров (АМ) и гетерофильных антител. Заболевание впервые было описано в 1885 году Н.Ф. Филатовым под названием «идиопатическое воспаление шейных желез». Термин «инфекционный мононуклеоз» принадлежит американским ученым Спранту (Sprunt T.) и Эвансу (Evans F.), которые в 1920 году подробно описали это заболевание.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) является полиэтиологичным заболеванием и может вызываться различными лимфотропными инфекциями. В соответствии с МКБ 10 выделяют ИМ, вызванный гамма-герпесвирусом (вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) или герпесвирусом 4-го типа), цитомегаловирусный ИМ, ИМ другой этиологии (на фоне аденовирусной инфекции, токсоплазмоза; инфекции, вызванной герпесвирусом 6-го или 7-го типа; в острую стадию ВИЧ-инфекции и т.д.) и ИМ неуточненной этиологии (в тех случаях, когда у пациентов с клиническими признаками ИМ не удается обнаружить ни один из известных возбудителей данного заболевания). Однако, как правило, если отдельно вопрос этиологии ИМ не оговаривается, это заболевание связывают с ВЭБ-инфекцией (ВЭБИ). Считается, что более 80-95% всех случаев типичного ИМ ассоциировано с ВЭБИ [13, 15, 20, 21].

ВЭБ обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2 – рецептор для С3d компонента системы комплемента) [4, 8, 10, 12, 18]. Кроме В-лимфоцитов, поражается эпителий слизистой носоглотки [9, 15, 18] и протоков слюнных желез [24]. ВЭБ не обладает прямым цитолитическим действием на инфицированные им клетки (возможно, за исключением эпителиоцитов слизистой ротоглотки). Более того, вирус «заинтересован» в том, чтобы клетка-хозяин жила как можно дольше и чтобы вирус воспроизводился

вместе с ней. Оказалось, что некоторые вирусные белки способны подавлять программу апоптоза ВЭБ(+) В-лимфоцитов, индуцируя феномен «клеточного бессмертия» [5, 22]. Поэтому главное, что следует помнить про патогенез ИМ – в основе развития заболевания лежит индуцированное вирусом иммунное воспаление (иммуно-патологический процесс), протекающее с поражением ВЭБ-инфицированных клеток [13, 14, 20, 21], в первую очередь В-лимфоцитов и эпителиоцитов слизистой небных миндалин.

Актуальность ИМ связана с широкой распространенностью этого заболевания среди детского населения и возможностью (хотя и редкой) развития осложнений и неблагоприятных исходов, а также – перехода инфекции в хроническую форму. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом среди детского населения в РБ составила в 2009-2010г.г. 1169 случаев (65,3 на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет) и 1330 случаев (74,4 на 100 тыс. детей) соответственно. По этому показателю ИМ уступает только ОРВИ, ОРЗ и ветряной оспе. Из возможных неблагоприятных исходов ВЭБИ следует отметить ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) [7], аутоиммунные заболевания (иммунные цитопении, рассеянный склероз и некоторые другие) [6, 11, 13, 16, 17], В-клеточную лимфопролиферативную болезнь (нередко проявляющейся малигнизацией, особенно у людей с исходным иммунодефицитом) [8, 22, 23]. ВЭБ-ассоциированными более чем в половине случаев являются лимфома Беркитта (в странах Африки), назофарингеальная карцинома, смешанно-клеточная лимфома Ходжкина, ряд опухолей у больных со СПИД-ом (лимфомы головного мозга, гладко-мышечная опухоль, плазмобластная лимфома, ходжкинская лимфома и др.), внеузловая НК/Т-лимфома, НК-лейкемия и др. [15].

К сожалению, до настоящего времени существует некоторое расхождение в определении подходов к лечению инфекционного мононуклеоза (ИМ) в русскоязычной учебной и зарубежной

Клинико-лабораторные данные у пациентов различных групп.

Критерии	АБ	ГКС	Без лечения	АБ + ГКС
Длительность температуры, дни	3,96 ± 0,39	1,6 ± 0,58*	1,9 ± 0,94**	2,32 ± 0,35 ***
Длительность налетов, дни	5,86 ± 0,31	3,63 ± 0,65*	4,0 ± 1,0	4,14 ± 0,49***
Длительность затрудненного носового дыхания, дни	5,07 ± 0,45	1,6 ± 0,67*	1,1 ± 0,74**	3,52 ± 0,54 ***
Увеличение Л/У, дни	4,38 ± 0,49	2,67 ± 0,71*	4,2 ± 0,87	2,96 ± 0,62
Увеличение печени, дни	1,73 ± 0,38	3,0 ± 0,87	4,3 ± 0,89	2,6 ± 0,63
Увеличение селезенки, дни	0,6 ± 0,22	1,1 ± 0,57	4,5 ± 0,95	1,48 ± 0,53
Лейкоцитоз, дни	5,49 ± 0,44	3,6 ± 0,93	4,5 ± 0,7	4,68 ± 0,59
Сдвиг лейкоцитограммы влево, дни	3,45 ± 0,46	3,3 ± 0,86	4,1 ± 0,84	3,08 ± 0,51
Повышение СОЭ, дни	4,29 ± 0,49	1,7 ± 0,92*	3,2 ± 1,03	3,36 ± 0,64

* - достоверное отличие показателя в 1-й и 2-й группах пациентов ($p < 0.05$),

** - достоверное отличие показателя в 1-й и 3-й группах пациентов ($p < 0.05$),

*** - достоверное отличие показателя в 1-й и 4-й группах пациентов ($p < 0.05$).

справочной литературе [2, 3, 13, 21]. Поэтому целью нашей работы было оценить эффективность и оправданность включения в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза антибиотиков и глюкокортикостероидов.

В данной работе авторы проанализировали истории болезни 100 детей в возрасте от 7 месяцев до 16 лет (61 мальчиков и 39 девочек), находившихся на лечении в УЗ «ГДИКБ» г. Минска в 2011 году с диагнозом инфекционный мононуклеоз. Было выделено 4 группы детей. В 1-ю группу вошло 55 детей (55%), у которых проводилась терапия антибиотиками (АБ), во 2-ю группу - 10 детей (10%), лечение которых включало назначение глюкокортикостероидов (ГКС), в 3-ю группу - 10 детей (10%), которые не получали АБ или ГКС, и в 4-ю группу вошло 25 больных (25%), у которых комбинированная терапия проводилась с применением антибиотиков и глюкокортикостероидов (АБ + ГКС). Кроме того, все дети получали симптоматическую терапию.

Наиболее часто в стационаре у детей с ИМ применялись цефалоспорины (ЦС) - у 58 пациентов (цефтриаксон - у 50 детей, цефуроксим - у 6, цефотаксим - у 2). Кроме того, в 9 случаях использовались макролиды (мидекамицин, азитромицин, спирамицин, кларитромицин), в 6 - линкомицин, в 4 - аминопенициллины (амоксциллин, амоксилав), в 3 - метронидазол. Препараты назначались в стандартных возрастных дозировках.

У детей 2-й группы ГКС назначались на 3-6 дней (обычно - 4-5 суток). В одном случае это был метилпреднизолон 1 мг/кг/сут, внутрь, на 3 дня с последующей постепенной отменой в течение 3 суток. У остальных детей этой группы применялся дексаметазон, парентерально (в основном, в/вено): первые 2-4 дня в дозе 0,5-1,3 мг/кг/сут, затем доза постепенно снижалась вплоть до отмены препарата.

В группе детей, получавших АБ + ГКС, глюкокортикоиды назначались всем детям парентерально (как правило, в/вено). Стартовая доза преднизолона составляла 0,5-4,0 мг/кг/сут, дексаметазона - 0,25-1,3 мг/кг/сут. После получения клинического эффекта доза ГКС постепенно снижалась вплоть до отмены (как правило, ежедневно на 50%). У 14 пациентов продолжительность лечения составила от 1 до 3 суток, у остальных детей этой группы - от 5 до 10 дней. (У некоторых больных имела место смена ГКС-терапии. Указанная длительность применения этих препаратов отражает общую продолжительность лечения глюко-

кортикоидами).

Таким образом, в этих двух группах пациентов с ИМ, получавших ГКС, длительность ГКС-терапии не превышала 3 суток у 15 из 35 детей (42,9%). Возможно, это были те больные, которые не нуждались в назначении данных препаратов, и, фактически, ГКС использовались у этих пациентов в качестве «жаропонижающих» препаратов и средств психотерапии родителей (температура нормализовалась - родители успокоились). Не исключено, что в некоторых ситуациях этот подход мог быть оправдан, но он не должен стать правилом.

Обследование детей включало общеклинические методы исследования (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимический анализ крови), мазок из зева на флору по стандартным методикам. Атипичные мононуклеары в периферической крови были обнаружены у 85% детей. У остальных детей в ОАК определялось увеличение уровня мононуклеарных клеток (лимфоциты, моноциты), количество которых обычно превышало 70%. В постановке диагноза ИМ также помогало обнаружение повышения уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) у 44% детей. Патогенная флора или повышенное (105 и более) содержание условно-патогенных микроорганизмов не были выявлены при проведении бактериологического обследования.

Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась в сравнении с возрастными нормами [1]. Обработка полученных данных производилась на компьютере с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Windows 2000 Microsoft Excel.

Классическая клиническая картина типичного ИМ включает в себя лихорадку, ангину (плеччатый тонзиллит), аденоидит (сопровождающийся заложенностью носа без насморка и часто - храпом во сне), генерализованную лимфоаденопатию (с преимущественным увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов), гепатолиенальный синдром. Как известно, реально на практике многие заболевания имеют некоторые отклонения от классической симптоматики той или иной нозологии. Не является исключением и ИМ. Поэтому не стоит ожидать проявления всех перечисленных симптомов у каждого больного с ИМ. Можно говорить лишь о вероятности появления различных признаков болезни. Так, по нашим данным, лихорадка отмечалась у 81% больных, плеччатый тонзиллит - у 67%, аденоидит - у 69%, лимфоадено-

□ В помощь практикующему врачу

патия – у 66%, гепатомегалия – у 44% и спленомегалия – только у 20%. В ОАК лейкоцитоз встречался у 84% пациентов, сдвиг лейкоцитограммы влево – у 64% (при этом, в абсолютном большинстве случаев – у 84% - количество молодых форм нейтрофилов не превышало 10%), повышение СОЭ отмечалось у 60% детей. У всех детей в крови определялись атипичные мононуклеары (АМ) и, часто, – лимфоцитоз (увеличение уровня мононуклеарных клеток – лимфоцитов, моноцитов, АМ – суммарное содержание которых обычно превышало 70%). Наличие у ребенка с ангиной лимфоцитоза в ОАК говорит о специфическом характере тонзиллита (часто – об ИМ) даже в отсутствие АМ.

Эффективность лечения в каждой группе оценивалась после начала терапии по следующим критериям: продолжительность сохранения лихорадки, налетов на миндалинах, затруднения носового дыхания, увеличения лимфоузлов (Л/У), длительность гепато- и спленомегалии, продолжительности сохранения изменений в ОАК. Полученные данные представлены в таблице.

Как видно из представленных данных, применение ГКС (во 2-й и 4-й группе пациентов) достоверно уменьшает продолжительность лихорадки, длительность сохранения затрудненного носового дыхания и сохранения налетов. Кроме того, продолжительность лимфоаденопатии у детей 2-й группы также достоверно снижается, а лабораторные признаки воспаления (по данным ОАК) достоверно не отличаются у пациентов разных групп. Влияние ГКС на течение заболевания было бы, очевидно, более заметным, если бы эти препараты назначались более продолжительным курсом, а не в виде эпизодического применения (на 1-3 суток). В последнем случае нередко (у 28,6% детей) отмечался синдром отмены ГКС, который проявлялся через день после прекращения введения препарата повторным подъемом температуры тела до фебрильного уровня.

Несмотря на эффективность применения ГКС при ИМ, они должны назначаться только при тяжелом течении инфекционно-мононуклеоза, в первую очередь протекающем с обструкцией верхних дыхательных путей, цитопениями или при поражении ЦНС. ГКС не должны использоваться только для снижения температуры (фактически, как жаропонижающие), т.к. отдаленные последствия их применения не всегда можно предсказать. В связи с потенциально онкогенными свойствами ВЭБ, иммуносупрессивным действием ГКС и неясными последствиями действия двух этих факторов на организм каждого конкретного больного, в настоящее время от применения ГКС при неосложненном течении ИМ рекомендуют воздерживаться [13, 21].

Хочется обратить внимание, что по нашим данным, не найдено достоверного отличия по исследованным показателям в 1-й (получавших АБ) и 3-й группе больных (получавших только симптоматическое лечение). Более того, оказалось, что применение АБ увеличивало продолжительность сохранения явлений пленчатого фарингита (фактически, того симптома ИМ, из-за которого эти препараты и назначались)! Любопытно, что у 32 пациентов из этих двух групп (40%) в ОАК не было воспалительных изменений, а у большинства остальных – эти изменения были не выраженными (молодые нейтрофилы составляли менее 10%, количество лейкоцитов превышало показатели здоровых детей менее чем на 25%). Это означает, что назначение АБ этим больным было не обоснованным. Кроме того, у 23 из 33 детей (69,7%), получавших амоксициллин (4 человека в стационаре и 19 детей на дому), развилась типичная пятнисто-папулезная экзантема (что совпадает с литературными данными [13, 19]). Хотя хорошо известно, что применение амоксициллинов при ИМ противопоказано, не всегда удается сразу правильно поставить диагноз, что, во многом, и определило назначение этих препаратов почти у каждого третьего ребенка, получавших АБ.

Интересно, что 18,8% детей с ангиной получали АБ терапию более 10 дней, что трудно понять, т.к. в большинстве случаев банального стрептококкового тонзиллита или фарингита уже через 2-3 дня эффективной терапии состояние больного ребенка, практически, нормализуется. Поэтому необычно упорное течение вроде бы обычной ангины должно расцениваться как специфический тонзиллит, и в большинстве случаев это будет связано с небактериальной этиологией заболевания. Кроме того, непонятным является назначение АБ у детей с ИМ, у которых вообще не было налетов на миндалинах. Таких больных оказалось 23 из

80 пациентов (28,8%), вошедших в 1-ю и 4-ю группы.

Таким образом, применение ГКС при лечении ИМ у детей достоверно облегчает течение заболевания за счет сокращения длительности лихорадки, аденоидита, пленчатого фарингита и лимфоаденопатии. Однако, несмотря на это, назначать препараты данной группы не следует всем больным с ИМ, т.к., с одной стороны, это заболевание в большинстве случаев протекает циклично и заканчивается самовыздоровлением, а с другой стороны, невозможно предсказать отдаленные последствия применения иммуносупрессивных препаратов при лечении патологии, связанной с потенциально онкогенным вирусом. Показания к применению ГКС должны ограничиваться выраженной обструкцией дыхательных путей за счет увеличения лимфоидной ткани в носу и ротоглотке (изолированное затруднение носового дыхания можно лечить местнодействующими ГКС), различные цитопении и поражение нервной системы [13, 21], а также, на наш взгляд, резко выраженный ССВО (что потенциально может привести к гемафагоцитарному синдрому).

Отсутствие эффекта от адекватной этиотропной терапии пленчатого тонзиллита через 48-72 часа от ее начала, ставит под сомнение бактериальную природу заболевания и должно заставить врача задуматься о возможном специфическом характере ангины (наиболее вероятно - об инфекционном мононуклеозе). Если у больного с ангиной есть изменения в лейкоцитограмме (лейкоцитоз за счет увеличения мононуклеарных клеток), увеличение трансаминаз, это должно навести на мысль об инфекционном мононуклеозе.

Назначение АБ не улучшает течения ИМ и не сокращает сроки лечения таких пациентов. Более того, нормализация клинико-лабораторных данных в этой группе детей наступала позже, чем в других группах (включая детей, находившихся только на симптоматической терапии). Поэтому применение АБ у больных с ИМ целесообразно только в случае доказанного присоединения бактериальной инфекции. Косвенным признаком этого (с определенными оговорками) можно считать выраженные воспалительные изменения в ОАК и резкое повышение острофазовых белков (СРБ более 70-100 мг/л, прокальцитонина более 2 нг/мл).

Литература

1. Записная книжка практического врача №4. Педиатрия в цифрах и фактах. Важнейшие физиологические критерии здорового ребенка (по материалам справочной литературы) / Медицинские новости. 1997. №12. В приложение. С. 1–6.
2. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под. Ред. проф. В. Н. Тимченко, - 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2008. – С. 224–230.
3. Учайкин, В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – С. 262–274.
4. Хаитов, Р. М. Иммунология: Учебник. / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатова, И. Г. Сидорович – М.: Медицина, 2000. 432 с.
5. Activation of Epstein-Barr virus latent genes protects human B cells from death by apoptosis / C. Gregory [et al.] // Nature. 1991. Vol. 349. P. 612.
6. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis / A. E. Handel [et al.] // PLoS One. 2010. Vol. 5, № 9. e. 12496.
7. Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis / W. I. Lee [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. 2009. Vol. 28, № 1. P. 30–34.
8. Crawford, D. H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus / D. H. Crawford // Philos Trans R Soc Lond B Biol sci. 2001. Vol. 356, № 1408. P. 461–473.
9. Detection of Epstein-Barr virus in saliva and throat washings in healthy adults and children / K. Ikuta [et al.] // Microbes Infect. 2000. Vol. 2, № 2. P. 115–120.
10. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells / G. Niedobitek [et al.] // J Pathol. 1997. Vol. 182, № 2. P.151–159.
11. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / R. M. Lucas [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2011. Vol. 82. P. 1142–1148.
12. Epstein-Barr virus latency in blood mononuclear cells: analysis of viral gene transcription during primary infection and in the carrier state / R. J. Tierney [et al.] // J Virol. 1994. Vol. 68, № 11. P. 7374–7385.
13. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 6th Edition. Vol. 2 / [edited by] R.D. Feigin [et al.]. 2009. P. 2043–2071.
14. Gershburg, E. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J.S. Pagano // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 56, № 2. P. 277–281.

В помощь практикующему врачу

15. Gulley, M. L. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease / M. L. Gulley, Tang W. // J. Mol. Diagn. 2008. Vol. 10. P. 279–292.

16. High-dose dexamethasone therapy for severe thrombocytopenia and neutropenia induced by EBV infectious mononucleosis / Y. Kagoya [et al.] // Int. J. Hematol. 2010. Vol. 91. P. 326–327.

17. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI / R. A. Farrell [et al.] // Neurology. 2009. Vol. 73, № 1. P. 32–38.

18. Kasahara, Y. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection / Y. Kasahara, A. Yachie // Crit Rev Oncol Hematol. 2002. Vol. 44, №3. P. 283–294.

19. Leung, A. K. C. Eruption associated with amoxicillin in a patient with infectious mononucleosis / A. K. C. Leung, M. Rafaat // Int. J. Dermatol. 2003.

Vol. 42. P. 553–555.

20. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J.L. Sullivan // NEJM. 2010. Vol. 362, № 21. P. 1993–2000.

21. Nelson textbook of pediatrics, 18-th Edition. / [edited by] R.M. Kliegman [et al.]. 2008. P. 1372–1377.

22. Ohga, S. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection / S. Ohga, A. Nomura, H. Takada // Crit Rev Oncol Hematol. 2002. Vol. 44, № 3. P. 203–215.

23. Paludan, C. CD4+T cell responses in the immune control against latent infection by Epstein-Barr virus / C. Paludan, C. Munz // Cur. Mol. Med. 2003. Vol. 3, № 4. P. 341–347.

24. Practical Guide to Clinical Virology / Edited by L. R. Haaheim, J. R. Pattison and R. J. Whitley. – Copyright © 2002 John Wiley & Sons, Ltd. – p. 157–165.

Поступила 19.06.2012