

НОВОКУЗНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Попова Оксана Александровна

**ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Зинаида Александровна Хохлова

Новокузнецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ. | 4 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. | 13 |
| 1.1 Особенность эпидемиологии и статистического учета инфекционного мононуклеоза в России. | 13 |
| 1.2 Иммунопатогенез инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии | 18 |
| 1.3 Классификация инфекционного мононуклеоза. | 22 |
| 1.4 Клинические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии. | 25 |
| 1.5 Терапия инфекционного мононуклеоза. | 31 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. | 37 |
| 2.1 Общая характеристика обследуемого контингента. | 39 |
| 2.2 Лабораторные методы исследования. | 43 |
| 2.3 Оценка состояния системы иммунитета. | 43 |
| 2.4 Инструментальные методы исследования. | 44 |
| 2.5 Статистические методы исследования. | 44 |
| ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И В КАТАМНЕЗЕ. | 45 |
| 3.1 Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей в Томской области за 2005–2017 гг. | 45 |
| 3.2 Методика определения степени тяжести заболевания. | 49 |
| 3.3 Клинико-лабораторные показатели у детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза при госпитализации. | 52 |
| 3.4 Сравнение динамики клинико-лабораторных показателей в остром периоде заболевания на фоне разных схем лечения. | 61 |
| 3.5 Изменения иммунологических показателей у детей в остром периоде заболевания и в катамнезе. | 83 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4 ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ. | 95 |
| 4.1 Алгоритм динамического наблюдения реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза. | 95 |
| 4.2 Определение стадии Эпштейна – Барр вирусной инфекции у реконвалесцентов. | 100 |
| 4.3 Заболеваемость детей, перенесших инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии, в катамнезе. | 105 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. | 122 |
| ВЫВОДЫ. | 133 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. | 135 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. | 136 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. | 138 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. | 166 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное). | 170 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное). | 171 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза у детей младшей подгруппы. | 172 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза у детей старшей подгруппы. | 174 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) Динамика показателей клеточного иммунитета в младшей подгруппе ($X \pm m$). | 176 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное) Динамика показателей клеточного иммунитета в старшей подгруппе ($X \pm m$). | 177 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (справочное) Лист динамического наблюдения лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз. | 178 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ И (справочное) Клинико-лабораторные показатели у детей через 1 год после выписки из стационара ($X \pm m$). | 180 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Изучение инфекционного мононуклеоза (ИМ) Эпштейна – Барр вирусной этиологии (ЭБВЭ) является актуальной проблемой. Не до конца изученный иммунопатогенез [69, 182, 216], а также многочисленные последствия заболевания [139, 211] привлекают внимание врачей разных специальностей. Вопросы единой классификации заболевания, подходы к лечению в остром периоде и периоде реконвалесценции остаются все еще не решенными [17, 124, 126, 198, 213].

Не однозначна эффективность использования при остром ИМ ЭБВЭ препаратов с прямым противовирусным действием: ацикловира, валацикловира, ганцикловира [157, 164, 213, 221]. Это создает предпосылки для поиска других медикаментозных средств. Российские исследователи показывают эффективность применения некоторых иммуномодуляторов при всех степенях тяжести ИМ [126, 146, 148], тогда как в работах зарубежных авторов встречаются рекомендации о применении иммуномодулирующих и противовирусных препаратов только при тяжелой форме [209].

Наиболее частым следствием инфицирования вирусом Эпштейна – Барр является развитие иммунной недостаточности и аутоиммунных заболеваний, что связано со способностью вируса вызывать «латентную инфекцию» и длительно персистировать в дифференцированных клетках иммунной системы, вызывая нарушения на хромосомном и генном уровне [123, 216]. Сроки возникновения и манифестации этих процессов могут значительно варьировать (от нескольких месяцев до нескольких лет). Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ИМ рекомендуется проводить в течение 12 месяцев, что может оказаться недостаточным для выявления последствий, развивающихся в отдаленном периоде.

Степень разработанности темы диссертации

Основанием для проведения диссертационного исследования стала недостаточная изученность периода поздней реконвалесценции ИМ ЭБВЭ у детей. Длительное непрерывное исследование динамики клинико-лабораторных показателей у реконвалесцентов ИМ не проводилось. В работах Потарской Е. В., 2006; Шведовой Н. М., 2011; Тимченко В. Н., Хмилевской С. А., 2017, посвященных изучению состояния здоровья реконвалесцентов ИМ, подчеркивается необходимость длительного наблюдения пациентов после острого периода заболевания с целью предупреждения развития последствий и коррекции иммунодефицитных состояний, но не указаны четкие критерии снятия с диспансерного наблюдения.

Исследования по применению иммуномодулирующих средств в остром периоде ИМ у детей проведены многими авторами [109, 114, 117, 120, 137, 170]. Но результаты оценки эффективности и обоснованности применения изучаемых препаратов противоречивы. В литературе отсутствуют данные о влиянии применения иммуномодулирующих и противовирусных препаратов в остром периоде заболевания на развитие хронического течения, частоту возникновения реинфекций. Таким образом, не до конца изученные вопросы лечения, диспансерного наблюдения и предупреждения осложнений ИМ ЭБВЭ у детей определили актуальность исследования и цель данной работы.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза вызванного вирусом Эпштейна – Барр, у детей в разные периоды заболевания и оптимизировать программу диспансерного наблюдения.

Задачи исследования

1. Провести анализ динамики заболеваемости детей инфекционным мононуклеозом в Томской области за 2005–2017 гг.
2. Изучить клинико-лабораторные проявления и показатели клеточного

иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии средней степени тяжести.

3. Оценить эффективность разных схем терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии в остром и отдаленном периодах.

4. Оптимизировать на основе полученных результатов программу диспансерного наблюдения за реконвалесцентами острого инфекционного мононуклеоза.

Научная новизна

Впервые проведен анализ динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом у детей в Томской области за 2005–2017 гг.

Впервые разработан алгоритм оценки клинико-лабораторных симптомов инфекционного мононуклеоза у детей, позволяющий уже в день обращения установить степень тяжести заболевания.

Впервые изучены клинико-лабораторные и иммунологические показатели у реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, в течение 6-летнего проспективного наблюдения, установлены частота и структура исходов после разных схем терапии в остром периоде заболевания.

Выявлено, что в периоде реконвалесценции у больных, находившихся на стандартной терапии, длительно сохраняются лимфопролиферативный синдром, гематологические изменения, персистенция ДНК вируса Эпштейна – Барр (до 3 лет), специфические IgM антитела (до 3 лет). Нарушения в клеточном звене иммунитета в ранний период реконвалесценции характеризуются снижением содержания CD4+, CD20+, повышением CD3+, CD8+, CD16+, CD25+, а также неспецифических IgG, IgM. Изменения в иммунограмме могут сохраняться до 5 лет после перенесенного острого инфекционного мононуклеоза. Показано, что клинические проявления иммунной недостаточности развиваются чаще в течение первых двух лет наблюдения, характеризуются частыми острыми

респираторными вирусными инфекциями, формированием хронического тонзиллита, пиелонефрита. В том же периоде могут формироваться аллергические реакции вплоть до бронхиальной астмы, а также анемия. На основании полученных результатов обоснована целесообразность дифференцированного подхода диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Впервые представлена сравнительная оценка клинической эффективности, динамики иммунологических показателей у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне стандартной терапии и при включении в терапию препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в остром периоде и в катамнезе до 6 лет. Доказано, что применение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в остром периоде болезни уменьшает частоту остаточных клинических проявлений, сокращает продолжительность вирусной персистенции, уменьшает частоту формирования вторичной иммунной недостаточности.

Впервые обоснована целесообразность диспансерного наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза продолжительностью более 1 года и разработан алгоритм клинико-лабораторного наблюдения (унифицированная форма), предложены критерии снятия с диспансерного учета.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение алгоритма оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей в день обращения позволяет уменьшить субъективный фактор при постановке диагноза.

Включение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза приводит к сокращению острого периода заболевания и сроков пребывания больных в стационаре, а также к уменьшению риска развития хронических форм инфекции и иммунной недостаточности в отдаленном периоде.

Разработанный алгоритм динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза позволяет своевременно выявлять формирование

иммунной недостаточности, переход в хроническую форму и проводить их коррекцию.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе использовался системный подход, базирующийся на принципах доказательной медицины. Для достижения цели и решения поставленных задач разработан и реализован план выполнения этапов диссертационной работы. В него вошли, в частности: критерии выбора объектов обследования, подбор адекватного комплекса современных методов исследования, разработка форм учета и анализа оцениваемых параметров, выбор способа и методов статистической обработки результатов.

Исследование проводилось в три этапа.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ многолетней заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Томской области, анализ возрастной структуры с использованием официальной документации (данные Федеральной службы государственной статистики и Роспотребнадзора и истории болезни (по Томской области).

На втором и третьем этапах проведено открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное, клиническое исследование результатов лечения (стандартная терапия, стандартная терапия + препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием) в остром (2-й этап) и отдаленном (3-й этап) периодах.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом детей до 14 лет в Томской области ниже среднероссийских показателей, носит волнообразный характер, регистрируется преимущественно у детей дошкольного возраста.

2. Клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести у детей имеют возрастные особенности и могут длительно сохраняться после стандартной терапии.

3. Включение в комплексную терапию детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием сокращает продолжительность клинических проявлений, изменений лабораторных показателей и частоту иммунной недостаточности.

4. Разработанная программа диспансеризации реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза позволяет своевременно выявить формирование хронической активной ВЭБ-инфекции, соматических и аллергических заболеваний, определить тактику ведения и продолжительность диспансерного наблюдения.

Степень достоверности

Степень достоверности полученных результатов исследования основана на использовании фактического архивного материала (1 403 истории болезни), официальных документов, на формировании репрезентативной выборки (187 детей с верифицированным диагнозом острого инфекционного мононуклеоза среднетяжелой формы, 20 детей – группа практически здоровых детей для контроля лабораторных показателей), на применении современных методов диагностики и подтверждении достоверности полученных результатов на заданном уровне значимости методами статистического анализа. Все этапы обследования и наблюдения пациентов отражены в разработанной автором «Индивидуальной регистрационной карте больного» и «Листке динамического наблюдения реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза». Лабораторные исследования пациентов проводились в клинической лаборатории ОГБУЗ «Детская инфекционная больница им. Г. Е. Сибирцева» г. Томск, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б. А. Альперовича» г. Томск, Медицинско-диагностического центра НПО «Вирион» г. Томска.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на:

Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы вирусных инфекций» (Томск, 2011); научно-практической конференции «Актуальные вопросы вирусных инфекций» (Томск, 2015); межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекционные болезни. Междисциплинарные аспекты», посвящённой 90-летию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (Новокузнецк, 2017); 4-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2017); 4-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфектологии. Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Чита, 2018); 5-м Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018); 5-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2018); 10-м Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедры инфекционных болезней, педиатрии с курсом неонатологии, оториноларингологии, фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк, 2019) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по теме: «Влияние перинатальной патологии, нарушений пищевого программирования и инфекционных факторов в раннем

детстве на дальнейшее состояние здоровья детей», номер государственной регистрации АААА-А17-117100340006-3.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, внедрены в практику работы инфекционного отделения Северской клинической больницы медицинского центра № 1 (СКБ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России г. Северск) и поликлиники ООО «Частная клиника № 1» (г. Томск).

Получен патент на изобретение № 2673073 от 22.11.2018 «Способ оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей» (соавтор Хохлова З. А.).
Получен патент на изобретение № 2703705 от 21.10.2019 «Способ оценки качества реконвалесценции при инфекционном мононуклеозе у детей» (соавторы Хохлова З. А., Чуйкова К. И.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 патента на изобретение и 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного

материала и приложений. Список литературы представлен 242 источниками, из которых 91 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 28 рисунков.

Личный вклад автора

Данные, представленные в работе, являются результатом собственных наблюдений течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей. Автором осуществлялась разработка первичных учетных документов, разработка дизайна исследования, отбор участников. Автором проведен анализ литературных данных, получение и обработка данных, проведение и систематизация материала, подготовка научных публикаций, докладов и написание диссертации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности эпидемиологии и статистического учета инфекционного мононуклеоза в России

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) относится к инфекциям, вызываемым, преимущественно, вирусами из группы герпесов. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ 10) выделяют ИМ, вызванный вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусный мононуклеоз, ИМ другой этиологии, ИМ неуточненный (МКБ 10). По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа выявляются у 70–100 % взрослого населения земного шара, к ВЭБ – у 95 %, цитомегаловирусу (ЦМВ) – у 60 %, вирусу герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа – у 80–100 % [26, 27, 48, 51, 86, 87, 109, 112, 114, 115]. Исследования, проведенные в Москве, показали, что в возрасте до 2 лет антитела к капсидному антигену ВЭБ определялись у 62,5 % детей, старше двухлетнего возраста – от 82 до 100 % [44, 58, 109, 111, 115].

В последнее время все чаще встречаются работы, где авторы описывают полиэтиологичность ИМ [129]. Цитомегаловирусный мононуклеоз и ИМ любой другой этиологии может протекать как моноинфекция, а также на фоне ВЭБ и/или инфекции вызванной ВГЧ6. Моноинфекция встречается только в 27–30 % случаев, чаще имеет место клиническое проявление ИМ, обусловленное ассоциацией герпетических вирусов и других оппортунистических микроорганизмов [11, 12, 27, 52, 53, 79, 137].

По данным, представленным С. А. Михеевой и соавторами, в период с 2000 по 2016 гг. показатель заболеваемости ИМ среди совокупного населения в РФ составляет в среднем 59,3 на 100 тыс. населения. В структуре заболевших наибольший удельный вес (более 70 %) – дети до 14 лет, средние показатели заболеваемости у которых за период с 2000 до 2016 гг. примерно 78 на 100 тыс. населения [15, 44].

Высокая распространенность герпесвирусов в тоже время сочетается с

недостатком доступной и актуальной информации о заболеваемости ИМ, в частности, в России. В первую очередь, это связано с особенностями и сложностью организации статистического учета. Зарегистрированные случаи заболевания ИМ являются, как правило, данными стационаров. Учет ведется только количественный, без регистрации этиологии, не выделяются острая, хроническая формы и реинфекция заболевания, также не учитываются инаппарантные и легкие формы инфекции, когда врачи клинически не ставят диагноза ИМ [45, 70].

В таком случае, практическая ценность существующего статистического учета ИМ, фиксирующего, по сути, мононуклеозоподобные состояния средней и тяжелой степеней тяжести, снижена и не отражает полную фактическую картину реальных клинических проявлений, что, вероятно, нуждается в корректировке.

Анализ заболеваемости ИМ по доступным источникам показал следующую картину.

В сводном итоговом сборнике «Здравоохранение в России. 2015» данных по ИМ нет [100].

«Российский статистический ежегодник – 2015 г.» приводит данные по заболеваемости отдельными инфекционными болезнями (раздел 8.18) за восемь лет: 1990 год, 2000, 2005 и с 2010 по 2014 включительно, но данные по ИМ в нем также отсутствуют [115].

На сайте Роспотребнадзора (<http://rosпотребнадзор.ru>) по результатам поиска по ключевым словам «инфекционный мононуклеоз» некоторые данные найти удалось. В частности:

- обзор эпидемиологической ситуации в Пензенской области за январь – июль 2015 года отмечает: «Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в период январь – июль 2015 года имеет выраженную тенденцию к росту (21,7 на 100 тысяч населения; + 79,3 % к аналогичному уровню 2014 года). Из заболевших инфекционным мононуклеозом 81,0 % – это дети до 14 лет (показатель заболеваемости – 131,1 на 100 тысяч; + 66,6 % к уровню 7 мес. 2014 года)» [102];

- обзор «Об инфекционной и паразитарной заболеваемости на территории Рязанской области за 5 месяцев 2015 года» констатирует снижение заболеваемости по инфекционному мононуклеозу как по одной из 13-ти нозологических форм, по которым отмечена аналогичная тенденция [100]. Правда, по итогам года «Об инфекционной и паразитарной заболеваемости на территории Рязанской области в 2015 году» отмечается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом без приведения показателей, как и в предыдущем случае [100].

В то же время статья «Инфекционная заболеваемость на территории Тамбовской области в январе 2015 года» помещает ИМ в число заболеваний, по которым не выявлено ни одного случая [39].

Использование запроса по тем же ключевым словам с добавлением слова «Роспотребнадзор» через поисковую строку браузера дало дополнительные данные.

Роспотребнадзор по Воронежской области в декабре 2016 г. отметил, что «На уровне аналогичного периода прошлого года зарегистрирована заболеваемость дизентерией, инфекционным мононуклеозом», не приводя, однако при этом, конкретных данных. (Об инфекционной и паразитарной заболеваемости населения Воронежской области в декабре 2016 г.) [101].

«Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Республике Марий Эл в 2014 году»: в 2014 году в Республике Марий Эл зарегистрирован 391 случай заболевания инфекционным мононуклеозом. По сравнению с предшествующим годом в 2014 году произошло снижение заболеваемости на 15 %, однако зафиксирован рост на 3,8 % в разрезе показателей среднемноголетнего уровня. Из 391 случая заболеваемости инфекционным мононуклеозом 341 – дети до 14 лет (87,2 %). Среди детей заболеваемость в 2014 году ниже, чем в 2013 году на 17 % и ниже среднемноголетнего уровня на 1,9 %. Заболеваемость на 100 тыс. населения составила 56,8. Выше показатели только в городах Волжск (123,9), Козьмодемьянск (105,7), Йошкар-Ола (81,5). Показатель заболеваемости – 289,6. Выше этого значения показатели также отмечены в городах Волжск (637,2),

Козьмодемьянск (545,4), Йошкар-Ола (449,3) [34].

Таким образом, анализ данных, публикуемых Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации об ИМ в открытом доступе, представляет сложность для объективной оценки эпидемиологического состояния заболеваемости ИМ по следующим причинам:

- публикуются нерегулярно;
- публикуются без указания абсолютных и/или относительных цифр (например, со ссылкой на данные предыдущих периодов, по которым, в свою очередь, значения не представлены);
- без сопоставления с данными предыдущих периодов.

Между тем, форма федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (Приказ Росстата от 28.01.2014 № 52 «Об утверждении статистического инструментария для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками») включает в себя строку об ИМ (№ строки 82, шифр по МКБ X – B27), которую должны заполнять соответствующие ФБУЗы и учреждения.

Также нужно учитывать, что даже исходные данные, подаваемые в форме федерального статистического наблюдения № 2, сами по себе могут не в полной мере отражать действительное состояние ситуации по заболеванию. Это может быть связано со следующими причинами:

- необходимость участия в постановке диагноза ИМ врача-инфекциониста;
- необходимость качественной лабораторной диагностики, проведенной с учетом различных факторов, оказывающих возможные влияния на конечный результат анализа.

Кроме того, форма федерального статистического наблюдения № 2 не позволяет интерпретировать данные в разрезе возможности оценки распределения

заболевания по группам (кроме ограниченно пригодных для этой цели отдельных отчетов).

Из этого следует, что в настоящий момент не существует точных, подтвержденных с позиции доказательной медицины данных о ИМ в России; любая отдельно приведенная информация может быть не вполне корректна для сопоставления, не пригодна для анализа и даже тенденциозна.

Не реализован простой, интуитивно понятный доступ к имеющимся данным на специализированных ресурсах, кроме того, их данные не совпадают между собой.

Отсутствие полноценных первичных данных и временные разрывы в представленных для ознакомления материалах делают невозможными точный прогноз эпидемиологического состояния по полу и возрастным группам, а также оценку отдаленных последствий заболевания.

Изучение статистического учета ИМ по регионам в научной литературе представлено работами Кан Н. Ю. (2017); Постановова Н. О., Софронова Л. В., Фельдблюм И. В., Рысинской Т. К. (2017); Меньшиковой О. П. (2017). В исследованиях отмечается рост заболеваемости ИМ, что авторы связывают с улучшением диагностики и, вероятно, появлением настороженности врачей в отношении ИМ. Это подтверждает необходимость дальнейшей разработки и исследования данной проблемы.

Важным моментом также является оценка экономического ущерба, нанесенного заболеванием. Рейтинговый анализ величин экономического ущерба, нанесенного отдельными инфекционными болезнями в 2007–2017 гг., показал, что наиболее значимое снижение экономического ущерба за десятилетие достигнуто по краснухе, вирусному гепатиту В, гриппу, дифтерии, дизентерии [15].

Согласно официальным данным по РФ, ИМ с 2007 года входит в 10 заболеваний, приносящих наибольший экономический ущерб, а с 2014 года ИМ занимает стабильно 6-е положение, что также подчеркивает актуальность проблемы ИМ и диктует необходимость продолжать изучение данной инфекции [15].

1.2 Иммунопатогенез инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии

Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (2005) ВЭБ относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Gammaherpes-virinae, роду Lymphocryptovirus, является вирусом герпеса человека IV типа [17]. В настоящее время выделяют два основных штамма ВЭБ – 1(А) и 2(В). Другие штаммы встречаются редко и отличаются друг от друга последовательностью экспрессии вирусных генов, онкогенезом, географическим распространением [127, 226]. ВЭБ относится к ДНК-содержащим вирусам. Изменчивость вируса зависит от расположения пар нуклеотидов в ДНК. В геноме вируса найдено до 20 таких повторов [152, 225, 226]. Вирус может продуцировать короткие цепи нетранслируемых мРНК, так называемых EBERs (Epstein – Barr virus Encoded RNAs) – EBER-1 и EBER-2. Несмотря на их структурное сходство, EBER-1 и EBER-2 имеют разные функции в латентно инфицированных лимфобластоидных клетках. В частности, EBER-2, но не EBER-1, способствует эффективной трансформации роста В-клеток. [238, 241]. EBERs ответственны за злокачественные фенотипы клеток лимфомы Беркитта, включая резистентность к апоптозу. Обнаружено, что EBERs взаимодействуют с клеточными белками, которые играют ключевую роль в антивирусном врожденном иммунитете. Они связывают РНК-зависимую протеинкиназу (PKR) и ингибируют ее активацию, что приводит к резистентности к PKR-опосредованному апоптозу. EBER индуцируют экспрессию интерферона типа I (IFN). EBERs способствуют опосредованному ВЭБ онкогенезу [195]. Важной особенностью ВЭБ является широкий тканевой тропизм и способность к длительной персистенции в организме человека [52, 126, 128, 155, 200].

При репликации вирус экспрессирует более 70 специфических белков, из них выделена группа иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекционного процесса. Early antigen (EA) – ранний антиген; Epstein – Barr nuclear antigen (EBNA-1) – ядерный антиген

(указывает на возможность размножения ВЭБ); Viral capsid antigen (VCA) – капсидный антиген; Latent membrane protein (LMA) – латентный мембранный белок [109].

После попадания в верхние дыхательные пути происходит внедрение вируса в эпителиальные клетки, лимфоидную ткань рото- и носоглотки, В-лимфоциты [143, 146, 169, 173]. В тонзиллярных криптах инфицированные вирусом клетки могут выделяться во внешнюю среду с орофарингеальной слизью и слюной, также происходит распространение вируса в организме лимфогенным и гематогенным путем [226].

Природа эпителиальных клеток благоприятна для литической репликации, позволяющей амплифицировать вирус и передавать его далее. Первоначальный перенос ВЭБ из В-клеток в эпителиальные клетки требует перехода В-клетки в состояние, которое индуцирует реактивацию вируса. Существует предположение о специфических сигналах инициирования реактивации, на роль которых претендует семейство микро РНК miR-200, способствующие репликации липопротеинов ВЭБ. Так, подтверждено высокое содержание miR-200 в оральном и тонзиллярном эпителии (ОКФ6) и в слюне, а также способность этих клеток активно выделять экзосомы с высокой концентрацией miR-200. Кокультура ВЭБ-положительных В-клеток с клетками ОКФ6 индуцирует вирусную реактивацию [163, 169, 184, 226].

Таким образом, весьма вероятно, что экзосомы оральных и тонзиллярных эпителиальных клеток могут служить в качестве специфического сигнала, который иницирует передачу вируса из сохраняющих его периферийных В-клеток в оральный эпителий, что облегчает амплификацию и распространение вируса [186, 227].

В настоящее время доказано, что инфицируются не только В-лимфоциты и клетки эпителия носоглотки, но и клетки желудочно-кишечного тракта, эпителиоциты сосудов, Т-лимфоциты, нейтрофилы, дендритные клетки, которые имеют на своей поверхности рецептор CD21 [8, 22].

Через рецептор CD21 в В-лимфоцитах происходит встраивание ДНК вируса

в геном и трансформация клеток в атипичные мононуклеары [13, 21, 41, 85, 170, 221]. Вирус Эпштейна – Барр снижает способность В-лимфоцитов к гибели через апоптоз и, в тоже время, вызывает гибель Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, что, вероятно, является одним из основных факторов иммуносупрессии при ЭБВИ [161, 189, 193, 207, 208, 209, 219, 224].

Основными клетками защиты иммунной системы при ЭБВИ являются специфические цитотоксические Т-лимфоциты – CD8+, а также НК-клетки, Т-хелперы – CD4+ лимфоциты и система интерферона [4, 23, 12, 45]. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный тип иммунных реакций, а В-лимфоциты – гуморальный тип иммунного ответа.

В литературе нет единого мнения об изменениях уровня контролируемых показателей в системе иммунитета при ИМ ЭБВЭ.

Для острого ИМ ЭБВЭ характерны лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз с увеличением числа лимфоцитов всех субпопуляций (в том числе CD25+, CD95+), повышение концентраций IgM, IgA и IgE, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержания интерлейкинов-8 (ИЛ-8), интерферонов- γ (ИФН- γ) и рецепторного антагониста ИЛ-1, увеличение соотношения ИФН- γ / ИЛ-4. Рецидив ИМ проявляется снижением показателей как клеточного (по уровню ИФН- γ , количеству CD4+, CD8+ и CD25+ Т-лимфоцитов), так и гуморального (по уровню IgA, IgE, ЦИК, титру IgG к EA) звеньев иммунитета, но отмечается повышение продукции фактора некроза опухоли (ФНО) [55, 60].

Ряд исследователей отмечают у детей, больных ИМ средней степени тяжести, в острый период увеличение относительного и абсолютного числа зрелых CD3+, снижение процентного содержания CD4+, а также увеличение в 2 раза CD8+ по сравнению с показателями здоровых детей. Авторы отмечают, что нарушение процентного соотношения CD4+ / CD8+ в периферической крови приводит к снижению индекса дифференцировки. Изменения в гуморальном звене иммунитета проявляются повышением концентраций IgA, M и G в сыворотке крови [71, 73, 148]. По данным Бикбаевой Т. В., в период разгара заболевания отмечается увеличение (по сравнению с нормой) CD4+, CD8+,

CD16+, снижение CD3+. В период ранней реконвалесценции процентное соотношение CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов в крови полностью восстанавливается, абсолютное их число проявляет тенденцию к нормализации [6].

Хроническое течение ИМ проявляется снижением абсолютного количества субпопуляций CD3+, CD8+, CD4+ и CD20+ клеток по сравнению с возрастной нормой, уменьшением численности основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, и не наблюдается повышения количества клеток с маркерами активации CD25+ и CD95+ [60]. Так Сорокина Е. В. и Манина И. В. отмечают у больных с признаками активации латентной ВЭБ-инфекции недостаточность клеточного звена иммунитета, что проявлялось в снижении CD3+, CD8+, CD16+ и CD25+ [112].

Диагностика этиологии и стадии заболевания ИМ ЭБВЭ базируется на определении ДНК ВЭБ и специфических антител к ВЭБ. При первичном инфицировании образуются нейтрализующие антитела класса IgM к VCA, которые также определяются при обострении латентно протекающей инфекции. VCA IgM могут циркулировать в крови более 3 месяцев (до нескольких лет) [54, 63, 119]. Иммуноглобулины класса G (VCA IgG) к капсидному антигену в 50 % случаев появляются в крови в острый период заболевания [48, 52, 96, 119, 126], часто (в 80 % случаев) их определяют в поздний период реконвалесценции, они могут сохраняться пожизненно (рисунок 1).

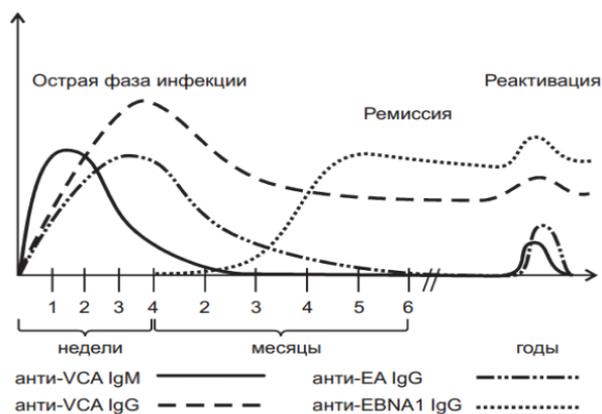


Рисунок 1 – Динамика выработки антител к различным группам иммуногенных белков в организме [48, 110, 119, 126, 132]

Антитела к ядерному антигену (EBNA IgM и EBNA IgG) появляются, в основном, в поздний период реконвалесценции и сохраняются пожизненно [85, 110]. Самостоятельного значения в диагностике ИМ ЭБВЭ антитела не имеют, а оцениваются в совокупности с другими специфическими маркерами [25, 62].

Многочисленные исследования и неоднозначность зарегистрированного иммунного ответа при ЭБВИ говорят о необходимости дальнейшего изучения реакций клеточного и гуморального звеньев иммунитета при разных вариантах течения заболевания.

1.3 Классификация инфекционного мононуклеоза

Единой классификации ИМ в настоящее время не существует.

Согласно международной классификации болезней X пересмотра (МКБ 10) инфекционный мононуклеоз имеет шифр В 27 и классифицируется: мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом; цитомегаловирусный мононуклеоз; другой инфекционный мононуклеоз; инфекционный мононуклеоз неуточненный.

В 2006 году были выделены (Ершов Ф. И.) клинические формы заболеваний герпетической этиологии при первичном инфицировании: инфекционный мононуклеоз, саркома мышц, энцефалит у новорожденных. При реактивации:

ЭБВ – ассоциированный лимфопролиферативный синдром, ЭБВ – обусловленная лимфома центральной нервной системы.

Савенникова М. С. (2016) классифицирует ЭБВИ по следующим признакам:

- по механизму поражения: приобретенная (первичная), рецидивирующая (вторичная), врожденная;
- по форме течения: латентная, локализованная, распространенная, генерализованная;
- по локализации поражений: кожа, слизистые, дыхательные пути, глаза, внутренние органы, нервная система (ЦНС, периферическая нервная система);
- по тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая [70].

Кусельман А. И. и соавторы дополняют в классификацию ЭБВИ по механизму возникновения – посттрансфузионную инфекцию, по форме течения – генерализованную форму с поражением нескольких органов и систем и вирусно-бактериальную [70].

Наиболее полно клинический диагноз ЭБВ ИМ можно отразить по классификации Тимченко В. Н. [127]. Схожая классификация предлагается в «Клинических рекомендациях по лечению ИМ у детей» от 2013 года, которая предлагает ИМ делить по типу, тяжести и течению [60].

По типу выделяют:

- типичные, с основными симптомами: атипичные мононуклеары, увеличение лимфатических узлов, ангина, гепато- и спленомегалия;
- атипичные, проявляются в виде стертых, бессимптомных и висцеральных форм.

Для стертой формы характерны слабо выраженные симптомы.

При бессимптомной (субклинической) форме клинические проявления болезни отсутствуют.

Висцеральная форма – это тяжелая форма болезни с высокой вероятностью летального исхода.

В зависимости от тяжести течения ИМ ЭБВЭ, выделяют течение: легкое, среднетяжелое, тяжелое.

По течению ИМ ЭБВЭ может быть гладким, неосложненным и осложненным.

По литературным данным возможны следующие варианты исхода ИМ: выздоровление, бессимптомное вирусоносительство, хроническая рецидивирующая инфекция, развитие онкологического процесса, развитие аутоиммунных заболеваний (при этом две последние группы заболеваний могут развиваться через большой промежуток времени после инфицирования) [3, 17].

Исследователями рассматривается роль ЭБВ как этиологического фактора в развитии синдрома хронической усталости, системных васкулитов, специфического колита, рассеянного склероза и системной красной волчанки [108, 128, 134].

Обсуждается возможное влияние ВЭБ на возникновение аллергических заболеваний:

- в острый период: токсико-аллергической реакции на фоне приема антибиотиков (не является аллергической реакцией немедленного типа) [112, 134, 201];

- в период реконвалесценции: хронической рецидивирующей крапивницы, многоморфной экссудативной эритемы, гиперчувствительности к укусам комаров и световой оспы [108, 128]. Частые респираторные заболевания, протекающие на фоне ЭБВИ, рассматриваются в качестве триггерного фактора в развитии обострений у больных бронхиальной астмы [134, 167, 223].

В качестве возможных последствий называют идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, апластическую анемию, гемолитическую анемию, гемофагоцитарный синдром, лимфопролиферативные заболевания [108, 212, 220].

В хроническом течении инфекции выделяют:

- а) хроническая активная ВЭБ – инфекция по типу хронического ИМ;
- б) генерализованная форма хронической активной ВЭБ – инфекции с поражением ЦНС, миокарда, почек и др.;
- в) ВЭБ – ассоциированный гемофагоцитарный синдром;

г) стертые или атипичные формы ВЭБ-инфекции: длительный субфебрилитет неясного генеза, клиника вторичного иммунодефицита – рецидивирующие бактериальные, грибковые, часто микст-инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, фурункулез и другие проявления [138, 142].

При этом мнение о хронической форме инфекционного мононуклеоза (ХИМ) Эпштейна – Барр вирусной этиологии также окончательно не сложилось и остается предметом дискуссии. Cohen J. I. и соавт. (2011) дают определение тяжелой форме хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции на основании наличия повышенного уровня ЭБВ в крови и инфильтрации тканей ЭБВ-позитивными лимфоцитами. Jaffe E. S. и соавт. (2016) предлагают устанавливать хроническую форму заболевания уже через 3 месяца после перенесенного острого заболевания. Kimura H. (2019) в своих работах говорит о хронической активной Эпштейна – Барр вирусной инфекции, как заболевании, длящемся не менее 6 месяцев с повышенным уровнем ЭБВ в крови или отсутствием других причин иммунодефицитного состояния.

Таким образом, в соответствии с современными классификациями, существует достаточно большое количество клинических форм для постановки диагноза ИМ ЭБВЭ, однако в практике могут возникать сложности как при установлении степени тяжести заболевания, так и при определении хронической формы. Выделены четкие синдромы заболевания, но не всегда все синдромы одинаково выражены и соответствуют одной определенной степени тяжести заболевания.

1.4 Клинические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии

Клиническая картина ИМ ЭБВЭ описана во многих монографиях, руководствах, статьях и клинических рекомендациях [8, 14, 51, 60]. Наряду с этим

все больше встречается работ, посвященных атипичному, рецидивирующему и хроническому течению ИМ ЭБВЭ [17, 37, 70, 71, 85].

Клинические проявления ИМ ЭБВЭ полиморфны и многообразны, что затрудняет диагностику данной патологии.

«Классический» симптомокомплекс при ИМ ЭБВЭ представляет собой совокупность основных симптомов – заложенность носа и гнусавость голоса, тонзиллит, лимфаденопатия (преимущественно шейной группы), увеличение печени и селезенки, наличие в крови атипичных мононуклеаров и лимфоцитоза, лихорадка.

Мононуклеозоподный синдром проявляется неполным симптомокомплексом и может встречаться при ангине, аденовирусной инфекции, псевдотуберкулезе, хламидиозе, ВИЧ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваниях [7, 10, 11, 12, 13, 43, 46, 77].

Инкубационный период ИМ ЭБВЭ длится от 4 до 15 дней. Для заболевания характерно острое начало с повышения температуры тела, в некоторых случаях заболевание начинается с увеличения лимфоузлов (ЛУ). Как правило, увеличиваются поднижнечелюстные и шейная группа ЛУ, возможно развитие мезаденита. Лимфаденопатия может сохраняться до нескольких месяцев и даже лет [1, 7, 25, 47, 51, 56, 70, 77, 79, 81, 116, 118, 140].

Тонзиллит также является одним из самых частых симптомов ИМ ЭБВЭ. Тонзиллит может быть катаральным, фолликулярным, пленчатым, язвенно-некротическим, иногда с перитонзиллитом (пленчатые налеты на миндалинах могут напоминать дифтерийные) [1, 25, 47, 51, 56, 70, 77, 79, 81, 116, 118, 140].

Одна из особенностей ИМ ЭБВЭ – это длительно сохраняющийся синдром астении от 3–4 недель до нескольких месяцев [112, 117, 118, 128].

При заболевании наблюдается лихорадка неправильного типа, может носить волнообразный характер, постоянная или субфебрильная, продолжительность, в среднем, 1–3 недели. ИМ ЭБВЭ может протекать и с нормальной температурой тела [3, 5, 17].

Высыпания на коже полиморфны, могут проявляться по типу скарлатинозных, коревых, геморрагических и т. д. Нередко ИМ ЭБВЭ протекает с синдромом желтухи [1, 25, 47, 56, 81, 116, 118, 140].

У некоторых пациентов преобладает поражение слизистых оболочек, что характеризуется: односторонним катаральным или гранулезным конъюнктивитом; афтозным или эрозивно-язвенным стоматитом, гингивитом. Описаны случаи везикулезного стоматита с высыпаниями на ладонях и подошвах (как при других герпетических инфекциях) [1, 16, 49, 51, 52, 72, 111].

На фоне ИМ ЭБВЭ описаны случаи менингита, менингоэнцефалита, энцефаломиелита, моно- и полирадикулоневрита. Менингеальный синдром обычно развивается на 3–4-й день болезни, отличается благоприятным течением [17, 23, 65].

При тяжелой степени тяжести ИМ ЭБВЭ возможно поливисцеральное поражение, может проявляться: миокардитом, пневмонией, гепатитом, нефритом и т. д. Наиболее тяжелые осложнения ИМ ЭБВЭ – разрыв селезенки, сепсис [10, 12, 32, 37, 65, 78, 126].

Эпштейна – Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) может протекать в атипичной форме. В большинстве случаев при атипичной форме ЭБВИ развиваются осложнения со стороны сердца в виде миокардита, коронарита, с формированием синдрома Кавасаки и возможным исходом во вторичную дилатационную кардиомиопатию [126, 128, 136]. Встречаются фебрильные формы ИМ без увеличения периферических ЛУ и поражения других органов, но с типичными для этой болезни изменениями в крови и серологических анализов [126, 128, 136, 137].

В публикациях, посвященных ИМ, значительное место отводится обсуждению новых способов диагностики и прогнозирования течения заболевания. Предложена диагностика тяжелых форм ИМ ЭБВЭ на основании распознавания специфических сывороточных иммунных комплексов. Оценивается увеличение активности экзогенного компонента при одновременном внесении его в реакцию со специфическими антителами (СИК-1)

или ВЭБ (СИК-2). Далее ведется расчет по формуле активности иммунных комплексов и проводится дифференцировка форм заболевания. Основанием для отнесения к тяжелым или легким формам является наличие в крови специфических иммунных комплексов (более 0,10 относительных единиц для СИК-1 или более 0,20 для СИК-2). Метод ограничен в применении из-за невозможности дифференцировать тяжелую и среднетяжелую формы заболевания [8, 105, 129].

Описан способ определения формы острого ИМ (ОИМ) ЭБВЭ у детей, основанный на уровне концентрации цитокинов в сыворотке крови. Определяют количество интерлейкина-1 (ИЛ-1) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РА ИЛ-1). При значении ИЛ-1 20 пг/мл и РА ИЛ-1 1197 пг/мл диагностируют среднетяжелую форму, при ИЛ-1 < 20 пг/мл и РА ИЛ-1 > 1197 пг/мл – тяжелую форму ОИМ ЭБВЭ [41, 114]. Способ ограничен необходимостью первоначального определения этиологического агента заболевания и диапазоном определения только среднетяжелой и тяжелой форм заболевания.

Другой способ диагностики тяжести ИМ ЭБВИ у детей по содержанию цитокинов в сыворотке крови базируется на определении уровня ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в начальный период заболевания или в период ранней реконвалесценции [14, 41, 136]. Метод ограничен в применении необходимостью наличия подтвержденного диагноза и не позволяет оценивать состояние пациента в момент обследования, имеет прогностический характер.

В основе описанных высокоэффективных методов определения степени тяжести ИМ лежит оценка показателей иммунологического звена. Специфика данных методов диагностики такова, что ее проводят после подтверждения этиологии заболевания. Получение результатов требует значительного времени.

В связи с этим в практике на первое место выступают клиничко-anamnestические критерии заболевания и базовая лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), выполняемая в течение первых суток после обращения.

Наиболее полные клинико-диагностические критерии оценки степени тяжести описаны в работах В. Н. Тимченко (2008). В них для каждой степени тяжести указана совокупность клинических проявлений. Например, для средней степени тяжести характерно повышение температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$, сохраняется в течение 2-х недель; характерны головная боль, снижение аппетита, недомогание. Носовое дыхание затруднено; отмечается отечность лица, значительное увеличение лимфатических узлов шеи, а также печени и селезенки. Жалобы на боль в горле при глотании. При осмотре выявляется лакунарный тонзиллит (гипертрофия небных миндалин II-III степени). Клинические проявления заболевания сохраняются в течение 3–4 недель и более. В данном методе отсутствуют четкие клинические критерии, что затрудняет объективно выставить степень тяжести заболевания.

Описание каждого клинического симптома, характерного для той или иной степени тяжести, присутствует и в «Клинических рекомендациях по лечению ИМ у детей» [68, 79, 82, 136]. Их использование дает возможность быстрой диагностики и прогнозирования заболевания при типичном течении ИМ, но затруднено при атипичном течении и/или не полном комплексе симптомов ИМ.

В настоящее время все чаще встречаются работы, посвященные изучению хронической формы ИМ. Хроническая форма заболевания, как правило, диагностируется по наличию в анализе крови ранних и поздних специфических иммуноглобулинов к ВЭБ [115, 126, 148].

| № варианта | Стадия ВЭБ-инфекции | Результаты серологического исследования | | | | |
|------------|--|---|------------|----------|---------|-------------------|
| | | VCA IgG | EBNA-1 IgG | EA-D IgG | VCA IgM | Гетерофильные IgM |
| 1. | Нет ВЭБ-инфекции | - | - | - | - | - |
| 2. | | - | - | - | + | - |
| 3. | Первичная острая | + | - | - | + | - |
| 4. | | - | - | + | + | - |
| 5. | | - | - | - | + | + |
| 6. | | + | - | - | - | + |
| 7. | | + | - | + | + | - |
| 8. | Первичная острая | + | - | - | + | + |
| 9. | | - | - | + | + | + |
| 10. | | + | - | + | - | + |
| 11. | | + | - | + | + | + |
| 12. | Первичная острая | + | + | - | - | - |
| 13. | | - | + | + | - | - |
| 14. | Латентная | + | - | - | - | - |
| 15. | Реактивация | + | + | + | - | - |
| 16. | Латентная | - | + | - | + | - |
| 17. | | + | - | - | + | - |
| 18. | | - | + | + | + | - |
| 19. | | - | + | - | - | + |
| 20. | | + | + | - | - | + |
| 21. | | - | + | + | - | + |
| 22. | | + | + | + | + | - |
| 23. | | + | + | - | + | + |
| 24. | | - | + | + | + | + |
| 25. | | + | + | + | - | + |
| 26. | Латентная | + | + | + | + | + |
| 27. | Необходимы дополнительные исследования | - | - | + | - | - |
| 28. | | - | - | - | - | + |
| 29. | | - | + | - | - | - |
| 30. | | + | - | + | - | - |
| 31. | | - | - | + | - | + |
| 32. | | - | + | - | - | + |

Рисунок 2 – Интерпретация результатов серологического исследования [62, 203]

Однако на практике этого может оказаться недостаточно. Так, из рисунка 2 видно, что только по результатам серологического метода невозможно однозначно оценить стадию ВЭБ-инфекции, что требует не только дополнительного использования метода ПЦР, но и сопоставления клиники и анамнеза заболевания. Выявление ДНК ВЭБ методом ПЦР проводится в крови и других биологических жидкостях (слюне, мазках из зева и т. д.) [149]. Kimura H. (2019) в своих работах показывает, что для хронической ЭБВИ определение ДНК ВЭБ в крови является более специфичным, чем повышение уровня антител к ВЭБ.

Из выше перечисленного следует, что диагностика хронических форм ИМ ЭБВЭ достаточно сложна и носит неоднозначный характер. Требуется длительное проспективное наблюдение за реконвалесцентами и комплексная оценка всех клинико-лабораторных и иммунологических показателей в динамике. Развитие осложнений спустя 10–15 лет после острой ЭБВИ обычно не связывают с перенесенным в прошлом заболеванием. Однако способность ЭБВ кодировать суперантиген, а также лимфотропность вируса, может приводить к элиминации клонов лимфоцитов у детей старше 15 лет и взрослых, что не позволяет

развиваться продуктивному иммунному ответу [68].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что ИМ ЭБВЭ может иметь различные клинические формы и течение, однако даже при наличии «классических» симптомов заболевания возникают сложности при определении степени тяжести и стадии болезни. Результаты лабораторных исследований также не всегда информативны. Наличие множества не до конца ясных аспектов диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

1.5 Терапия инфекционного мононуклеоза

Эффективное лечение ИМ ЭБВЭ является основной задачей, стоящей перед врачами и исследователями, поэтому неудивительно, что в литературе этому уделяется значительное внимание. На сегодняшний день отсутствуют четкие патогенетически обоснованные рекомендации по лечению ИМ ЭБВЭ, как в острый период, так и в период реконвалесценции.

Базовой терапией ИМ в настоящее время является симптоматическая [3, 8, 60].

Учитывая высокую вероятность активации микробной флоры, развивающуюся иммунную недостаточность, особенно у детей раннего возраста, при тяжелых и среднетяжелых формах ИМ назначают антибактериальную терапию. Хотя и в этом вопросе мнения авторов о необходимости применения антибактериальных средств при катаральной форме тонзиллита противоречивы. По мнению Gershburg E. (2005), тонзиллит при ИМ часто асептический, и назначение антибактериальной терапии не оправдано [169].

Назначение антибактериальной терапии обоснованно при наложении вторичной бактериальной инфекции. Выбор препарата зависит от чувствительности микрофлоры на миндалинах больного к антибиотикам и возможных побочных реакций со стороны органов и систем [17]. На клинические проявления ИМ антибактериальные препараты не влияют [12].

Большую дискуссию в литературе вызывает применение противовирусных

и иммуномодулирующих препаратов при ИМ ЭБВИ.

По мнению ряда исследователей, лечение ИМ ЭБВЭ не требует назначения специфической противовирусной терапии [8, 19, 21, 51]. В настоящее время нет препарата со специфическим действием на ЭБВ. Использование препаратов с прямым противовирусным действием (ацикловир, валацикловир, ганцикловир и др.) показало свою эффективность против ЭБВИ *in vitro*, а также для предупреждения посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства (ЭБВИ является одним из основных факторов риска его развития). Однако, ни FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), ни ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) не одобрили эти препараты для лечения ЭБВИ [195].

Активное изучение патогенеза заболевания и ВЭБ-индуцированной иммуносупрессии позволило обосновать применение иммуномодулирующих препаратов при ЭБВИ.

По опубликованным данным, механизм ВЭБ-индуцированной иммуно-супрессии обусловлен выработкой цитокинов, ингибирующих выработку ИФН- γ , снижающих концентрацию колониестимулирующего фактора (КСФ) и угнетающих мобилизацию из депо стволовых клеток. В острую фазу заболевания в крови у пациентов отмечается повышение уровня цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6 ИЛ-8 и ИФН- γ , снижение количества интерферона- α (ИФН- α). В основе процессов иммуносупрессии, дающих вирусу возможность «ускользания от иммунитета», лежит нарушение цитокиновой регуляции, что реализуется за счет синтеза вирусных белков, гомологичных нормальным цитокинам, и изменения лимфокин-продуцирующей функции инфицированных клеток [73, 83, 109, 114, 125].

Перспективным в данном направлении считается поиск препаратов, воздействующих на систему интерферонов [120].

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место отводится ИФН, которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, повышают активность

лимфоцитов, ингибируют рост злокачественных клеток. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов, вызывающих деградацию чужеродной генетической информации. ИФН формируют защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунитета, стимулируя клеточную резистентность, делая клетки непригодными для размножения вирусов [168, 182, 192].

Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α и ИФН- β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные – у ИФН- γ . Посредством реализации этих свойств, при сочетании их с функциями ингибирования основных клеточных репродуктивных процессов, достигается высокая эффективность и универсальность ИФН как факторов, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов (вирусы, микроорганизмы, грибы) [61, 144]. Продуцентами ИФН- γ являются активированные Т-лимфоциты (Th1) и естественные киллеры (НК-клетки). ИФН- γ является специализированным индуктором активации макрофагов, индуцирует и стимулирует продукцию противовоспалительных монокинов (ФНО, ИЛ-1, 6) [122].

Есть работы, в которых оценивается эффективность лечения ИМ с применением ИФН. Опубликованы данные о положительном опыте лечения острого ИМ рекомбинантным альфа2b-интерфероном. Авторы отмечают достоверные положительные клинико-гематологические изменения на фоне лечения препаратом по сравнению с группой детей, не получавших иммуномодулирующую терапию [65].

Рядом исследователей при лечении острого ИМ терапия дополнялась применением препарата рИФН- α в виде ректальных суппозиторий [24, 54, 109, 116], либо суппозиторий и геля для наружного применения [82]. Результатом стало достоверно быстрое исчезновение симптомов ИМ по сравнению с группой детей, получавших только симптоматическую терапию. Используемый авторами препарат в основе представляет собой интерферон- α 2b и обладает

иммуномодулирующими (модулирует клеточный и гуморальный иммунитет), противовирусными (подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов) и антипролиферативными свойствами. Его введение в организм человека восполняет недостаток эндогенного ИФН- α , а входящие в его состав природные антиоксиданты (витамины Е и С) стабилизируют клеточные мембраны и усиливают действие ИФН [8, 51, 69].

В литературе также встречаются работы по применению для лечения ИМ индукторов интерферонов. Индукторы эндогенных интерферонов – это группа противовирусных препаратов, в которую входят высокомолекулярные и низкомолекулярные соединения природного и синтетического происхождения. Спектр их действия не ограничивается только противовирусной активностью, а распространяется на различные бактериальные и внутриклеточные инфекции, иммунопатологические состояния. Преимущества использования индукторов интерферона авторы обосновывают выработкой эндогенных ИФН и отсутствием негативных эффектов, присущих препаратам экзогенных ИФН. Синтез индуцированных ИФН в организме сбалансирован и подчинен контрольно-регуляторным механизмам (репрессор трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН. Однократное введение в организм индуктора ИФН обеспечивает относительно долгую циркуляцию эндогенных ИФН [19, 24].

При затяжном течении ИМ после лечения ИФН, а также в качестве монотерапии при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания, используют синтетический низкомолекулярный индуктор синтеза эндогенного α -ИФН, обладающий также иммунокоррегирующим, противовоспалительным и противовирусным свойствами. Положительный клинический эффект усиливается при обработке налетов на небных миндалинах 5 % линиментом α -ИФН 2 - 3 раза в сутки. Его использование снижает в 5 раз потребность в дополнительной антибактериальной терапии [5, 6, 24, 60].

Положительный клинико-лабораторный эффект при среднетяжелых и тяжелых формах ИМ получен от терапии синтетическим высокомолекулярным

иммуномодулятором «азоксимера бромид», который, в отличие от аналогичных по действию препаратов, обладает еще детоксикационными и антиоксидантными свойствами [1, 7, 60]. Эффективность терапии азоксимера бромидом при ИМ ЭБВЭ показана в работах Левиной А. С. (2006). Описано сокращение продолжительности клинических симптомов в острый период заболевания, но при этом влияние препарата на развитие рецидивов не описаны [73].

К индукторам эндогенных α - и γ -ИФН относится препарат афинно очищенных антител к γ -интерферону (в релиз-активной форме). Эти антитела оказывают специфическое модифицирующее действие на антиген, к которому они выработаны, вызывая конформационные изменения в молекуле ИФН- γ . Кроме того, релиз-активные антитела к ИФН- γ (Р-А АТ к ИФН- γ) усиливают взаимодействие ИФН- γ с его рецептором и изменяют аффинность взаимодействия ИФН- γ с антителами к ИФН- γ . Противовирусное (по отношению к РНК- и ДНК-содержащим вирусам) и иммуностропное действие реализуется за счет влияния на функциональную активность естественных факторов иммунной защиты (клеточный, гуморальный иммунный ответ, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов). В результате происходит снижение концентрации вирусов в пораженных тканях, индуцируется образование эндогенных «ранних» ИФН α/β и ИФН- γ [77, 139].

Положительный эффект при лечении ИМ препаратом Р-А АТ к ИФН- γ отражен в работах российских исследователей. С 2013 года данный препарат включен в «Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом» [28, 120, 121, 126, 137, 139]. Сравнительная оценка эффективности препаратов в этих работах проводилась у пациентов с ИМ разной степени тяжести и разной этиологии, что создает сложности в сопоставлении и учете всех возможных факторов. Данные об эффективности проведенной терапии в катамнезе не приводятся.

По данным наблюдения Тимченко В. Н, Хмелевской С. А (2017) в течение года за детьми, которым назначался препарат Р-А АТ к ИФН- γ после перенесенного первичного ИМ Эпштейна – Барр вирусной этиологии, отмечалось

более быстрое купирование остаточных явлений, гладкое течение восстановительного периода, уменьшение рецидивов заболевания. Авторы рекомендуют препарат в качестве средства реабилитации данных пациентов [112].

Применение индукторов ИФН и других иммуномодуляторов, как правило, хорошо сочетается с различными медикаментозными средствами, традиционно применяемыми в клинике, обеспечивая при комбинированном использовании потенцирующий эффект.

Таким образом, в настоящее время не существует утвержденных схем лечения инфекционного мононуклеоза у детей. Имеется определенный положительный опыт применения в лечении ИМ в острый период заболевания иммуномодулирующих препаратов, как производных ИФН, так и индукторов ИФН. Нет исследований, показывающих отдаленные результаты лечения, проведенного в острый период заболевания с включением данных препаратов. Это не позволяет оценить влияние терапии на развитие осложнений, рецидивирующего течения и хронизации ИМ, что требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, выполнено на базе ОГБУЗ «Детская инфекционная больница им. Г. Е. Сибирцева» (г. Томск) и инфекционного отделения ОГАУЗ Городской клинической больницы № 3 им. Б. А. Альперовича» (г. Томск).

Исследование проводилось в три этапа (рисунок 3).

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ многолетней заболеваемости инфекционным мононуклеозом в г. Томске и Томской области, анализ возрастной структуры и клинических форм заболевания, с использованием официальной документации (данные Федеральной службы государственной статистики и Роспотребнадзора).

На втором и третьем этапах проведено открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное, клиническое исследование результатов лечения в остром (2-й этап) и отдаленном (3-й этап) периодах детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

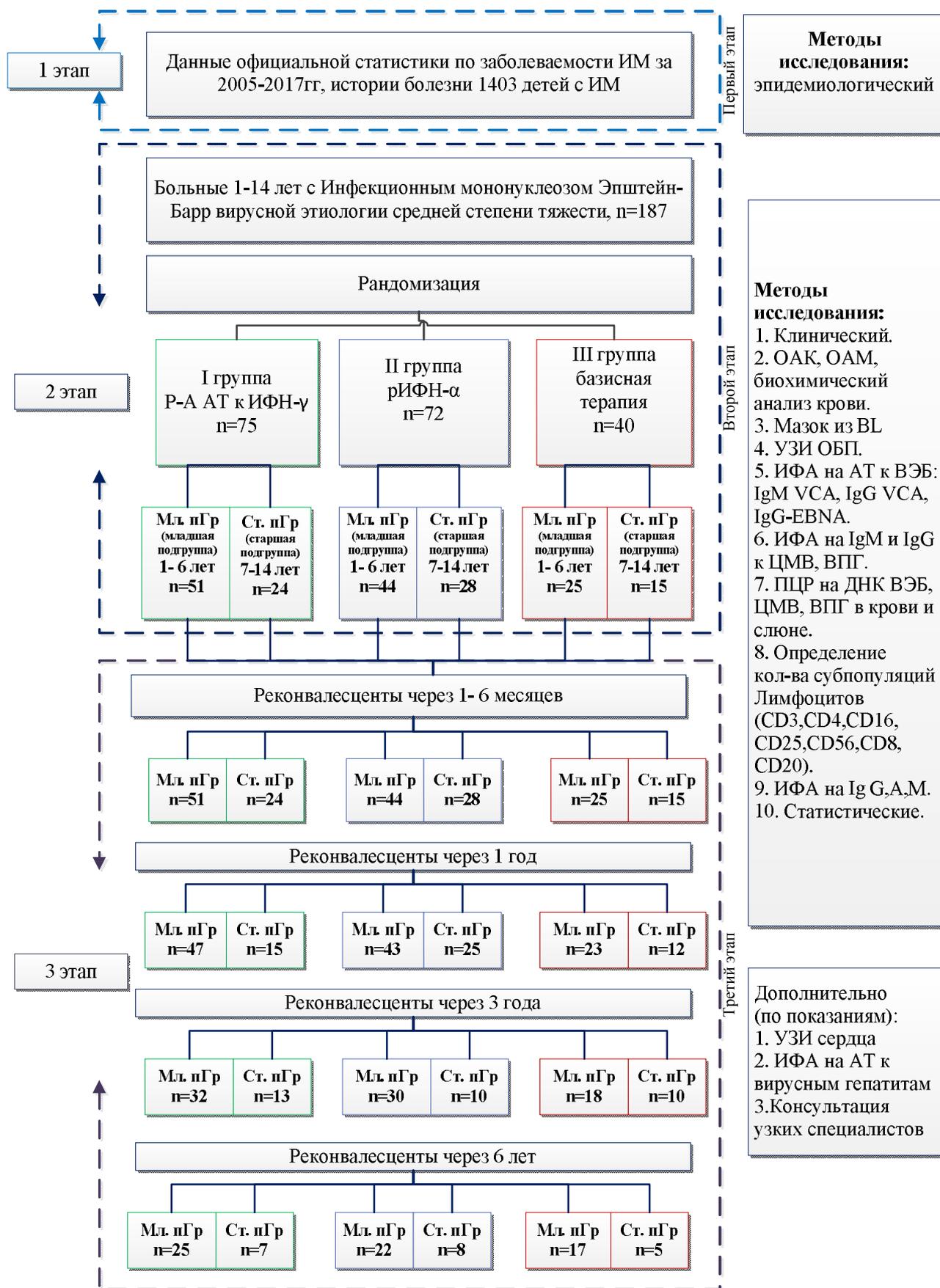


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.1 Общая характеристика обследуемого контингента

В клинико-лабораторное обследование вошли 187 детей с ИМ ЭБВ этиологии средней степени тяжести, находившиеся на лечении в ОГБУЗ «Детская инфекционная больница им. Г. Е. Сибирцева» (г. Томск) и в инфекционном отделении ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б. А. Альперовича» (г. Томск). Отбор пациентов проводился по мере их поступления в стационар. Выборочная совокупность была репрезентативна, количество наблюдений достаточно для применения методов статистической обработки данных.

Пациенты методом случайной рандомизации были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, срокам поступления, тяжести заболевания, исходным клинико-лабораторным и иммунологическим параметрам.

Группы сравнения составили:

I группа (n = 75): пациенты, получавшие в острый период заболевания стандартную терапию и препарат Р-А АТ к ИФН- γ ;

II группа (n = 72): пациенты, получавшие в острый период заболевания стандартную терапию и препарат рИНФ- α ;

III группа (n = 40): пациенты, получавшие в острый период заболевания только стандартную терапию.

Стандартная терапия включала в себя патогенетическую (лечение антибактериальными и десенсибилизирующими препаратами) и симптоматическую терапию (полоскание полости рта антисептическими растворами, орошение слизистой ротоглотки препаратом гексэтидин и др., капли в носовые ходы – оксиметазолин, сульфациетамид и другие). Пациенты не получали дополнительно стимуляторов интерферона и глюкокортикостероидов.

Препарат Р-А АТ к ИФН- γ назначался (регистрационный номер N000372/01–061009) сублингвально по схеме: в первые сутки 8 таблеток (по 0,003) каждые 30 минут, затем 3 таблетки до конца дня через равные промежутки времени, со второго дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Курс лечения составлял 14 дней.

Препарат рИФН-α (регистрационный номер № Р N000017/01) назначался в форме суппозитория, ректально. Детям до 7 лет в дозе 150 000 МЕ, старше 7 лет – 500 000 МЕ, два раза в день через 12 часов, в течение 10 дней.

Группу для контроля лабораторных показателей (n = 20) составили практически здоровые дети. В течение 3-х месяцев, предшествовавших обследованию, дети не болели инфекционными заболеваниями, не состояли на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний, не получали профилактических прививок, иммуномодулирующих препаратов.

Возраст обследуемых в группах составил от 1 года до 14 лет (таблица 1).

Таблица 1 – Состав групп сравнения по возрасту и полу

| Показатель | I группа n = 75 | | II группа n = 72 | | III группа n = 40 | |
|--------------------|-----------------|---------|------------------|---------|-------------------|---------|
| | мальчики | девочки | мальчики | девочки | мальчики | девочки |
| от 1 года до 6 лет | 29 | 22 | 24 | 20 | 13 | 12 |
| от 7 до 14 лет | 10 | 14 | 12 | 16 | 9 | 6 |

Анализ гендерной структуры показал, что заболевание чаще регистрировалось у мальчиков.

При госпитализации проводился сбор анамнеза заболевания, жалоб, общеклинический осмотр. По совокупности клинико-лабораторных показателей устанавливался диагноз и степень тяжести ИМ.

С целью снижения влияния субъективного фактора при определении формы заболевания использовался разработанный нами алгоритм оценки степени тяжести ИМ ЭБВЭ у детей (таблица 3). Всем пациентам с ИМ, поступавшим в стационары, проводилось определение баллов по разработанной форме, что позволило исключить попадание в исследование пациентов с легкой и тяжелой степенью тяжести заболевания. Так, из 263 пациентов с ИМ ЭБВЭ в группу наблюдения вошли 187 детей.

Данные осмотра заносились в истории болезни и карты наблюдения пациентов.

Наблюдение за больными с разными схемами лечения осуществлялось как в

острый период, так и в течение 6 лет после выписки из стационара. Контрольные точки для клинического и лабораторного исследования: в острый период болезни – при поступлении в стационар, при выписке; в последующем – через 1 месяц, 6 и 12 месяцев, 3 и 6 лет после выписки.

Через 1 и 6 месяцев после выписки из стационара количество пациентов в исследуемых группах оставалось прежним. После первого года наблюдения количество обследуемых в группах начало сокращаться в силу разных причин.

Таким образом, через 1 год после выписки в I-й группе наблюдалось 62 ребенка, во II-й – 68, и в III-й – 35. Через 3 года после выписки I-ю группу составили 45 детей, II-ю – 40, и III-ю – 28. Через 6 лет после выписки в I группе – 32 ребенка, во II-й – 30, в III-й – 22 ребенка.

Пациенты включались в группу исследования с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения:

- инфекционный мононуклеоз средней степени тяжести;
- возраст больного от 1 до 14 лет;
- положительные результаты теста в ПЦР на ДНК к ВЭБ;
- наличие IgM VCA в сыворотке крови;
- полученный полноценный курс терапии препаратом P-A AT к ИФН- γ , рИФН- α , либо лечение без интерферонов и их индукторов;
- отсутствие хронических заболеваний;
- информированное согласие родителей пациентов.

Критерии не включения:

- пациенты с тяжелой и легкой формой ИМ;
- пациенты в возрасте до 1 года и старше 14 лет;
- наличие IgG VCA, IgG EBNA в сыворотке крови;
- наличие микст-инфекции;
- ВИЧ-инфекция;
- предшествующий прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, глюкокортикостероидов в течение последних 6 месяцев до

поступления в стационар;

- наличие других хронических соматических заболеваний и вирусных инфекций или паразитарной инвазии.

При диспансерном наблюдении у пациентов оценивалась вероятность формирования хронической активной формы ЭБВИ (ХА ЭБВИ) на основании критериев, выделенных из литературных данных (таблица 2).

Таблица 2 – Критерии хронической активной Эпштейна – Барр вирусной инфекции

| Признак | Наличие/отсутствие признака |
|---|------------------------------|
| <i>Обязательные признаки через 6 месяцев после впервые выявленного ОИМ ЭБВЭ</i> | |
| ДНК ВЭБ в крови /и слюне | + (без периодов негативации) |
| IgM VCA | +/- |
| IgG VCA | +++ |
| IgG EBNA | +/- |
| Лимфоаденопатия | + |
| Гепато/и спленомегалия | + |
| В ОАК: лимфоцитоз, атипичные мононуклеары | + |
| Жалобы на слабость, вялость, быструю утомляемость, головную боль, нарушение сна, потливость, высыпания на коже, изменение стула | + |
| Частые ОРВИ | + |
| Нарушение клеточного и гуморального иммунитета разной степени выраженности | + |
| <i>Дополнительные признаки</i> | |
| Субфебрильная температура | +/- |
| В ОАК: повышенная СОЭ, лейкоцитоз/лейкопения, моноцитоз | +/- |
| Гепатит | +/- |
| Лимфопролиферативные заболевания | +/- |

2.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторные обследования проводились всем пациентам, в количестве 7 раз: 2 раза при нахождении в стационаре, 5 раз после выписки, в период динамического наблюдения.

Оценивалась динамика следующих лабораторных показателей:

- общий анализ крови (количество лейкоцитов в периферической крови, эритроцитов, количество лимфоцитов и лейкоцитарная формула), подсчёт производился на автоматическом анализаторе;
- скорость оседания эритроцитов по Панченкову (1972);
- стандартные биохимические исследования включали определение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, тимоловой пробы, общего белка, щелочной фосфатазы; определялись с использованием автоматического анализатора;
- общий анализ мочи (количество эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, бактерий) проводили на анализаторе UF-100 фирмы «SYSMEХ» (Япония).

Определение маркеров к вирусу Эпштейна – Барр

Определение сывороточных антител к ВЭБ проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Определяли маркеры: IgM VCA, IgG VCA, IgG EBNA.

ДНК ВЭБ в крови и слюне определяли методом ПЦР с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Россия).

2.3 Оценка состояния системы иммунитета

Фенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (МАТ) («Сорбент», Россия), позволяющих идентифицировать следующие популяции лимфоцитов: общие Т-клетки (CD3), Т-лимфоциты (CD25), Т-хелперы (CD4), Т-киллеры/супрессоры

(CD8), натуральные киллеры (CD16), общие NK клетки (CD56), общие В-клетки (CD20).

Для определения количества субпопуляций лимфоцитов использовали иммунофлюоресцентный метод с фиксированными лимфоцитами (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990).

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M определяли иммуноферментным методом с использованием сертифицированных наборов («Вектор-Бест», Россия).

2.4 Инструментальные методы исследования

Проводились ультразвуковое исследование органов брюшной полости и электрокардиография. УЗИ сердца по показаниям.

2.5 Статистические методы исследования

Результаты исследований подвергались статистической обработке с помощью критерия Манна – Уитни, χ^2 -квадрат. Нормальность распределения данных внутри группы проверялась по критерию Шапиро – Уалка. Для непараметрически распределенных данных использовался параметрический метод Scheirer Ray Hare test. Критерием достоверности «отвергания нулевой гипотезы» служил уровень $p < 0,05$. При нормальном распределении использовали методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ Пирсона. При сравнении нескольких факторов использовался двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) с эффектом взаимодействия. Результаты исследования обрабатывались с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel (2010), пакета прикладных программ Statistica 6.1 и программной среде вычислений R.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И В КАТАМНЕЗЕ

3.1 Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей в Томской области за 2005–2017 гг.

Одним из направлений исследования была оценка динамики заболеваемости ИМ у детей в Томской области. Анализировались данные официальной статистики за период с 2005 по 2017 гг.

Форма отчетности не предусматривает выделение этиологии заболевания. В этиологической структуре встречаются ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, микст инфекция. Лидирующее место среди причин развития ИМ занимает ЭБВИ [87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97].

Ретроспективный анализ заболеваемости ИМ у детей в возрасте до 14 лет включительно по Томской области с 2005 по 2017 гг. (рисунок 4) показал цикличность с периодами подъёма и снижения показателя заболеваемости.



Рисунок 4 – Динамика заболеваемости детей до 14 лет инфекционным мононуклеозом в Томской области за 2005–2017 гг. (на 100 тысяч населения)

Абсолютный прирост заболеваемости за анализируемый период составил 54,6 на 100 тыс. населения и был зарегистрирован в 2012 году, практически на этом же уровне заболеваемость ИМ зарегистрирована в 2007 и 2008 гг. (53,9 и 53,9 на 100 тыс. населения). Самый низкий порог заболеваемости ИМ наблюдался в 2009 г. и составлял 30,39 на 100 тыс. населения. С 2015 года отмечался ежегодный подъём заболеваемости, в 2017 году заболеваемость зарегистрирована выше среднегодового уровня значений по Томской области.

Полученные данные по изучаемому региону отличаются от данных, представленных С. А. Михеевой по РФ [44, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97]. Авторы показывают динамику постоянного роста заболеваемости ИМ у детей, с повышением эпидемического порога в 2010 году (свыше 73,9 на 100 тыс. населения). Более низкие значения интенсивного показателя заболеваемости по Томской области могут быть следствием неполной регистрации случаев заболевания в районах области, возможно, из-за качества диагностики, либо по другим причинам.

Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии является достаточно экономически затратным, и об этом свидетельствует дорогостоящее обследование и лечение. Среднетяжелая и тяжелая формы заболевания требуют лечения в условиях стационара.

В государственных докладах «О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области» данные об экономическом ущербе от инфекционного мононуклеоза даются только до 2010 года (см. таблицу 3).

Таблица 3 – Экономический ущерб от инфекционного мононуклеоза в Томской области

| Год | Количество заболеваний | Экономический ущерб на 1 случай (тыс. руб.) | Экономическая значимость (тыс. руб.) |
|------|------------------------|---|--------------------------------------|
| 2006 | 337 | 33,88 | 11 417,56 |
| 2007 | 490 | 45,30 | 22 197,00 |
| 2008 | 338 | 60,70 | 20 517,276 |

Продолжение Таблицы 3

| Год | Количество заболеваний | Экономический ущерб на 1 случай (тыс. руб.) | Экономическая значимость (тыс. руб.) |
|------|------------------------|---|--------------------------------------|
| 2009 | 309 | 93,36 | 28 848,14 |
| 2010 | 440 | 93,36 | 41 078,26 |

Из данных, представленных в таблице 3, видно, что несмотря на снижение количества заболевших с 2007 по 2010 гг., экономический ущерб возрастает, что возможно, связано с ростом затрат как на лекарственные препараты, так и на лабораторную диагностику заболевания.

Изучение структуры ОИМ ЭБВЭ у детей по степени тяжести, возрасту и полу проведено на основании анализа 1 403 историй болезни госпитализированных пациентов в инфекционные стационары Томска за период с 2005 по 2009 год (рисунок 5).

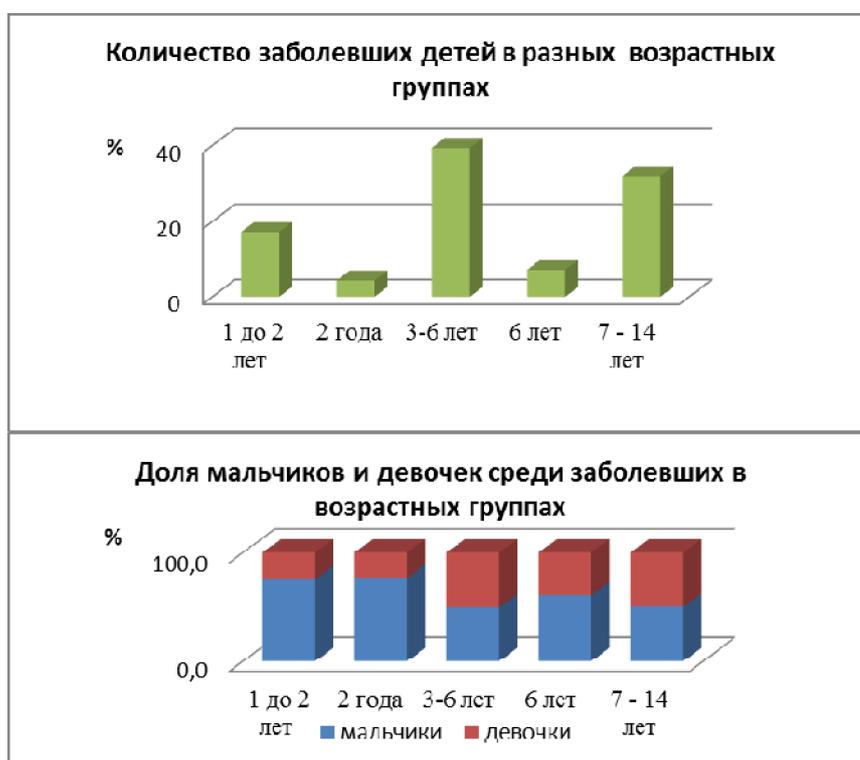


Рисунок 5 – Распределение заболевших инфекционным мононуклеозом детей с учетом пола и возраста, по архивным данным

Преимущественно регистрировалась средняя степень тяжести – у 67,9 % (954 чел.). Тяжелая степень заболевания была в 31 % случаев (435 чел.), ИМ легкой степени тяжести наблюдался у 0,9 % детей (14 чел.). Данное распределение можно объяснить тем, что пациенты с легкой формой ИМ обычно получают лечение амбулаторно.

Возрастная характеристика пациентов: 46 % составили дети в возрасте от 3 до 6 лет, дети до 2-х летнего возраста – 38 %, и дети школьного возраста – 14 % (от 7 до 14 лет). Доля детей в возрасте до 1 года была наименьшей – 5,3 %.

Дети возрастной группы от 3 до 6 лет в 75,9 % посещали детские дошкольные учреждения, где существует высокая вероятность контакта с больными ИМ, когда диагноз не верифицирован, а также чаще контакты с носителями ВЭБ.

Мальчиков среди пациентов с ОИМ ЭБВЭ было 782 человека, и 621 человек – девочки. Как показано на рисунке 5, до 3-х летнего возраста заболевание несколько чаще регистрировалось у мальчиков (66 %), тогда как после 3-х летнего возраста соотношение между мальчиками (42,5 %) и девочками (57,5 %) было практически одинаковым, различие было статистически не значимым.

Таким образом, заболеваемость детей ИМ в Томской области носит волнообразный характер с периодами подъема и спада и сохраняется ниже среднероссийского уровня. Максимальный показатель заболеваемости наблюдался в 2012 г. (54,6 на 100 тыс. населения), минимальный – в 2009 г. (30,39 на 100 тыс. населения).

Острый инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии чаще регистрировался у детей в возрасте от 3 до 6 лет (46,6 %). До 3-х летнего возраста чаще болели мальчики, после 3-х летнего возраста гендерных различий не отмечалось. Преимущественно диагностировалась средняя степень тяжести ОИМ ЭБВЭ, что и определило критерий включения в дальнейшее исследование именно этой категории пациентов.

3.2 Методика определения степени тяжести заболевания

Клинический диагноз ИМ средней степени тяжести ставился по совокупности эпидемиологических, клинических, лабораторных данных. Для уточнения формы заболевания и рандомизации пациентов в группы наблюдения только со средней степенью тяжести применялся разработанный нами алгоритм оценки (таблица 4).

Диагностика осуществлялась следующим образом.

Таблица 4 – Критерии балльной оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей

| Признак/оценка | 0,5 балла | 1 балл | 2 балла | Балл |
|--------------------------|------------------------------------|---|--|------|
| Аппетит | не нарушен | снижен | отсутствует | |
| Вялость | Активность сохранена, играет | Быстро устает, больше лежит | Не активный, отказывается играть, в основном лежит | |
| Беспокойство | Практически не выражено, жалоб нет | Беспокоится, капризничает, жалобы на головную боль, недомогание | Капризничает, жалобы на сильную слабость, недомогание, головную боль | |
| Нарушение сна | Не нарушен, сон спокойный | Часто просыпается | Спит урывками, беспокоится | |
| Наличие рвоты | Нет | Однократно | Множественная | |
| Тахикардия | Нет | Есть | Выраженная | |
| Приглушение тонов сердца | Нет | Есть | Выраженное | |
| Температура тела в °С | до 38,0 °С | 38,0 °С до 39,0 °С | выше 39,0 °С | |
| Лимфоузлы переднешейные | до 1,0–1,5 см | 2,0–2,5 см, в виде «цепочек» | 2,5 см и более, в виде «пакетов» | |
| Лимфоузлы заднешейные | 0,5–1,0 см | 1,5–2,0 см, в виде «цепочек» | 2,5 см и более, в виде «пакетов» | |

Продолжение таблицы 4

| Признак/оценка | 0,5 балла | 1 балл | 2 балла | Балл |
|---|--|---|---|------|
| Лимфоузлы Внутрибрюшные | Нет | Единичные | Множественные в виде «цепочек»/«пакетов» | |
| Носовое дыхание | Несколько затруднено | Затруднено, «храпящее» дыхание | Полностью затруднено, дышит ртом | |
| Гиперемия в ротоглотке | Слабо выражена | Сильно выражена, дужек, миндалин | Яркая гиперемия дужек, миндалин, неба | |
| Миндалины | I степени | II степени | III степени | |
| Изменения в ротоглотке | Катаральные изменения или с островчатыми тонкими налетами | Воспалительные изменения с лакунарными налетами, обильные | Обильные налеты, ложно-пленчатые, возможны некротические | |
| Отечность лица | Нет | Есть | Выражена | |
| Экзантема | Нет | На руках, ногах, туловище, лице | По всей поверхности тела с зудом, элементы сливные; сыпь на лице, отечностью лица | |
| Гепатомегалия | 1,0–1,5 см ниже края реберной дуги | 2,0–2,5 см ниже края реберной дуги | 3 см ниже края реберной дуги | |
| Спленомегалия | 0,5 см ниже края реберной дуги | 1,0–1,5 см ниже края реберной дуги | 2 см ниже края реберной дуги | |
| Нарушение реполяризации по ЭКГ | Нет | Есть | Выражена | |
| Лейкоцитоз в ОАК (Л – лейкоциты; Лим – лимфоциты; Мц – моноциты) | Л до 5×10^9 /л, Лим до 50 %, М до 12 % | Л до 25×10^9 /л, Лим до 60 %, М до 15 % | Л > 25×10^9 /л, Лим > 60 %, М > 15 % | |
| Повышение трансаминаз (АЛТ) | До 60 ед/л | До 250 ед/л | Более 250 ед/л | |

Окончание таблицы 4

| Признак/оценка | 0,5 балла | 1 балл | 2 балла | Балл |
|---|-----------|----------------------|-------------------|------|
| Билирубин | Норма | От 17 до 20 мкмоль/л | Более 20 мкмоль/л | |
| Наличие АМ в формуле крови | До 10 % | До 20 % | Более 20 % | |
| $\text{ЯИИ} = \frac{\text{Мц} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{Сегм.}}$ | 0,05–0,08 | 0,3–1,0 | более 1,0 | |
| Баллы | До 14 | От 15 до 28 | Свыше 29 баллов | |

В момент обращения к врачу у пациента проводился сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр. Инструментально-лабораторное обследование включало забор анализов крови, мочи, проведение ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости.

Далее с учетом результата осмотра и полученных результатов исследования в разработанной в ходе выполнения настоящей работы таблице отмечался соответствующий клинический признак.

Для объективного сравнения изучаемых показателей они переводились в измеримые величины. Показатели оценивались отнесением определенного значения по оценочной шкале в соответствии с предпочтением по оцениваемым признакам, в интервалах от 0 до 14, от 15 до 28 и от 29 и более, что позволяет провести оценку итогового результата.

Каждому признаку, в зависимости от степени его выраженности, соответствует определенное количество баллов. При легкой степени выраженности признак оценивают в 0,5 балла, при средней степени – 1,0 балл, при тяжелой – 2,0 балла. После оценки каждого признака все баллы суммируют, в зависимости от количества полученной суммы баллов определяют степень тяжести заболевания. Особенностью предлагаемого метода является выделение симптомов, что делает оценку по предложенному алгоритму менее зависящей от полной совокупности симптомов, характерных для определенного синдрома, и значительно уменьшает вероятность ошибок субъективного характера, особенно при не полностью выраженных проявлениях синдрома.

Разработанная форма позволяет максимально точно установить степень тяжести любому практикующему врачу, в том числе – не имеющему клинического опыта в диагностике ИМ, как в условиях поликлиники, так и в условиях стационара.

3.3 Клинико-лабораторные показатели у детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза при госпитализации

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести у детей при поступлении

Пациенты поступали в стационар с 1-го по 6-й день заболевания, в среднем на $(4 \pm 1,7)$ день. Из находившихся под наблюдением 187 детей с ОИМ ЭБВЭ средней степени тяжести 84,4 % (158 чел.) были дети из организованных коллективов, посещающие детский сад или школу. Во всех случаях заболевание начиналось остро.

До начала заболевания у 68,9 % (129 чел.) был контакт с заболевшими ОРВИ, а 20,8 % (39 чел.) контактировали с лихорадящими больными.

При поступлении у пациентов в 100 % случаев (187 чел.) наблюдался синдром интоксикации, который проявлялся лихорадкой, адинамией, слабостью, головной болью, снижением аппетита.

Практически во всех случаях у детей отмечалось снижение аппетита – 96,7 % (181 чел.), бледность кожных покровов – 100 % (187 чел.), сонливость – 79,68 % (149 чел.). В 69,52 % (130 чел.) отмечалась головная боль, в 97,3 % (182 чел.) – вялость. Боли в мышцах и суставах отмечались лишь в 6,95 % (13 чел.) и 4,3 % (8 чел.), соответственно.

В 100 % случаев (187 чел.) наблюдалась лихорадка, в среднем температура при поступлении была $(38,7 \pm 0,04)$ °С.

Заложенность носа отмечалась у 95,2 % детей (178 чел.).

У всех пациентов диагностировался синдром острого тонзиллита, который проявлялся гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, дужек, задней стенки

глотки, зернистостью мягкого неба и дужек, налетом на миндалинах. Гипертрофия миндалин определялась у всех пациентов, в 52,4 % случаев (98 чел.) увеличение было II степени, у 34,2 % (64 чел.) – III, и у 13,3 % (25 чел.) – I степени. Лакунарная форма тонзиллита выявлялась у 69,5 % (130 чел.) заболевших, гнойно-некротическая форма наблюдалась у 3,2 % (6 чел.), а катаральная форма – у 12,3 % детей (23 чел.).

Лимфопролиферативный синдром характеризовался увеличением нескольких групп лимфоузлов, гепатомегалией и спленомегалией. Лимфоаденопатия у пациентов проявлялась увеличением следующих групп ЛУ: шейных – 100 % (187 чел.), подчелюстных – 100 % (187 чел.), подмышечных – 86,6 % (162 чел.), паховых – 80,7 % (151 чел.). Увеличение трех и более указанных групп лимфоузлов наблюдалось в 89,8 % (168 чел.) случаев. Увеличение размеров печени определялось в 100 % (187 чел.) случаев. Спленомегалия при поступлении была выявлена у 91,4 % (171) пациентов. Гепато- и спленомегалия были подтверждены данными ультразвукового исследования.

Увеличение в размерах печени характеризовало не только лимфопролиферативный синдром, но и являлось проявлением инфекционного гепатита. У пациентов определялись повышенная тимоловая проба и цитолиз в 29,9 % случаев (56 чел.) (подтверждался повышением активности АЛТ и АСТ). Гипербилирубинемия наблюдалась в 5,3 % (10 чел.), клинически появлялась субэктеричностью склер, не выраженной желтушностью кожных покровов и темно-желтой окраской мочи. При пальпации край печени безболезненный, мягко-эластичной консистенции.

Почти у половины пациентов наблюдались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы функционального характера: приглушенность сердечных тонов – 47 % (88 чел.) и тахикардия – 45,4 % (85 чел.).

В 9 % (17 чел.) отмечалось нарушение стула, проявляющееся секреторной диареей легкой и средней степени тяжести.

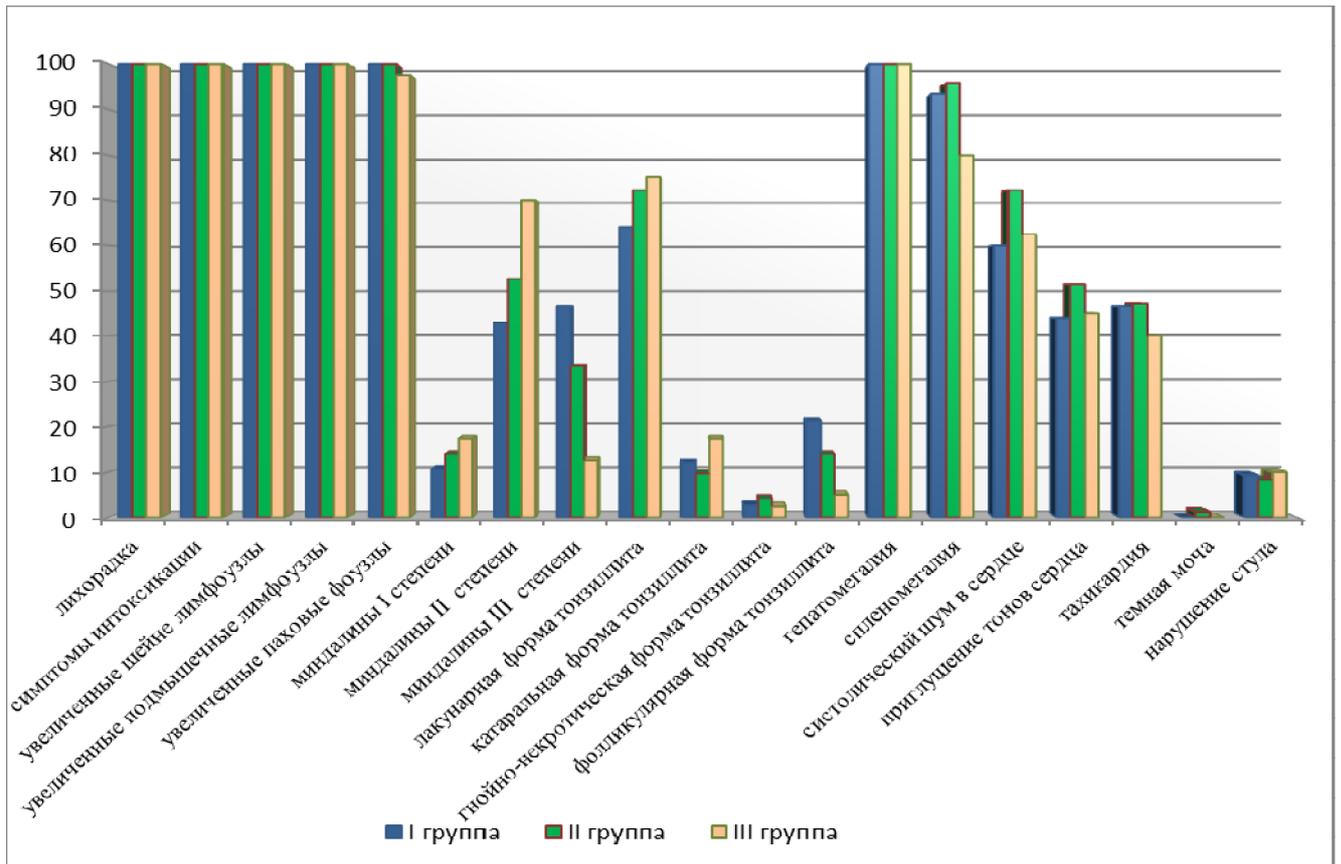


Рисунок 6 – Клинические симптомы при поступлении у детей с ИМ средней степени тяжести при межгрупповом сравнении, %

При межгрупповом сравнении (рисунок 6) статистически значимых различий в проявлении основных клинических симптомов, определявшихся в начале заболевания, обнаружено не было ($p \geq 0,05$).

Таким образом, клинические проявления инфекционного мононуклеоза ЭБВЭ средней степени тяжести в обследуемых группах носили типичный характер: острое начало заболевания, лихорадка, полилимфоаденопатия с преимущественным увеличением лимфоузлов шейной группы, острый тонзиллит с преобладанием лакунарной формы, гепато- и спленомегалия, синдром гепатита.

Особенность клинических проявлений инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести при поступлении в разных возрастных подгруппах

При анализе клинических проявлений ИМ с учетом возрастного критерия было выявлено следующее (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические проявления инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести при поступлении

| Частота встречаемости признака | От 1 до 6 лет n = 120 | От 7 до 14 лет n = 67 | P 1–2 |
|--|--------------------------|--------------------------|----------|
| Средний возраст, лет | 3,4 ± 1,4 | 9,8 ± 1,8 | — |
| Средние показатели температуры, градус | 38,9 ± 0,6 | 38,3 ± 0,4 | P ≥ 0,05 |
| Синдром интоксикации | | | |
| Снижение аппетита, % | 100 ± 0 | 91 ± 3,5 | p ≥ 0,05 |
| Бледность кожных покровов, % | 100 ± 0 | 100 ± 0 | p ≥ 0,05 |
| Сонливость, % | 87,5 ± 3,02 | 65,7 ± 2,5 | p < 0,01 |
| Головная боль, % | 65,8 ± 4,33 | 76,1 ± 3,1 | p < 0,05 |
| Тошнота, % | 15,8 ± 3,33 | 38,1 ± 2,45 | p < 0,01 |
| Вялость, % | 98,3 ± 1,71 | 95,5 ± 0,1 | p ≥ 0,05 |
| Боли в суставах, % | 2,5 ± 1,43 | 4,5 ± 0,4 | p < 0,05 |
| Боли в мышцах, % | 1,7 ± 1,17 | 8,9 ± 2,1 | p < 0,01 |
| Приглушение тонов сердца, % | 46,7 ± 4,55 | 47,7 ± 1,47 | p ≥ 0,05 |
| Систолический шум, % | 64,2 ± 4,38 | 67,2 ± 1,15 | p ≥ 0,05 |
| Судороги, % | 100 ± 0 | 100 ± 0 | p ≥ 0,05 |
| Синдром тонзиллита | | | |
| Гипертрофия миндалин I степени, % | 14,2 ± 3,18 | 11,9 ± 3,1 | p < 0,01 |
| Гипертрофия миндалин II степени, % | 55,8 ± 4,53 | 46,3 ± 2,4 | p < 0,05 |
| Гипертрофия миндалин III степени, % | 30 ± 3,95 | 41,8 ± 1,01 | p < 0,05 |
| Катаральная форма тонзиллита, % | 12,5 ± 3,02 | 11,9 ± 2,4 | p ≥ 0,05 |
| Лакунарная форма тонзиллита, % | 85,8 ± 4,22 | 82,1 ± 1,02 | p < 0,05 |
| Гнойно–некротическая форма тонзиллита, % | 1,7 ± 1,17 | 5,9 ± 2,21 | p < 0,01 |
| Лимфопролиферативный синдром | | | |
| Увеличенные шейные лимфоузлы, % | 100 ± 0 | 100 ± 0 | p ≥ 0,05 |
| Увеличенные подчелюстные лимфоузлы, % | 100 ± 0 | 100 ± 0 | p ≥ 0,05 |

Продолжение таблицы 5

| Частота встречаемости признака | От 1 до 6 лет n = 120 | От 7 до 14 лет n = 67 | P 1–2 |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Увеличенные подмышечные лимфоузлы, % | 95,8 ± 1,82 | 91 ± 1,1 | p ≥ 0,05 |
| Увеличенные паховые лимфоузлы, % | 95,8 ± 1,82 | 88 ± 1,02 | p < 0,05 |
| Гепатомегалия, % | 100 ± 0 | 100 ± 0 | p ≥ 0,05 |
| Спленомегалия, % | 89,2 ± 2,84 | 95,5 ± 0,23 | p < 0,01 |
| Синдром экзантемы | | | |
| Экзантема, % | 20,9 ± 6,7 | 25 ± 4,9 | p < 0,05 |
| Клинические проявления гепатита | | | |
| Желтушность кожных покровов, % | 4,2 ± 1,82 | 7,5 ± 3,21 | p < 0,01 |
| Темная моча, % | 0,8 ± 0,14 | 0 ± 0 | p < 0,05 |
| Поражение желудочно-кишечного тракта | | | |
| Нарушение стула, % | 12,5 ± 3,02 | 3 ± 2,08 | p < 0,01 |

У детей младшей возрастной подгруппы (1–6 лет) синдром интоксикации проявлялся вялостью и сонливостью, тогда как в старшей возрастной подгруппе (7–14 лет) дети чаще жаловались на головную боль, тошноту, рвоту, боли в мышцах и суставах.

В старшей возрастной подгруппе в основном диагностировалась гипертрофия миндалин II (46,3 %) и III (41,8 %) степени.

Следует отметить, что лимфопролиферативный синдром ярче проявлялся в младшей возрастной подгруппе. Средний диаметр лимфоузлов у детей в возрасте от 1 до 6 лет составлял (2,5 ± 0,9) см, в старшей возрастной подгруппе – (2,0 ± 0,6) см. У детей младшего возраста лимфоузлы шейной группы чаще пальпировались в виде «пакетов», тогда как у детей от 7 до 14 лет лимфоузлы определялись в виде «цепочек». Пастозность лица и шеи была более выражена в младшей возрастной подгруппе, что приводило к увеличению и более выраженной деформации шеи.

Если гепатомегалия при поступлении в 100 % была в обеих подгруппах, то спленомегалия чаще регистрировалась в старшей возрастной подгруппе (см. таблицу 5). Желтушность кожных покровов легкой степени и потемнение

мочи в обследуемых подгруппах наблюдались в единичных случаях.

Экзантема проявлялась в виде точечной и макулопапулезной сыпи, возникала после самостоятельного приема в домашних условиях жаропонижающих и антибиотиков (амоксциллин, азитромицин). В младшей возрастной подгруппе с синдромом экзантемы поступило 25 % (30 чел.), в старшей подгруппе – 20,9 % (14 чел.).

Нарушение стула не было характерным проявлением заболевания, чаще выявлялось у детей от 1 года до 6 лет (12,5 %), в старшей подгруппе – в 3 % случаев.

Таким образом, выявлен ряд возрастных особенностей начального периода ОИМ. У детей младшей возрастной подгруппы синдром интоксикации в основном проявлялся жалобами на вялость и сонливость, был выраженный лимфопролиферативный синдром, проявляющийся большим размером лимфоузлов с выраженной отечностью окружающих их тканей, по сравнению с детьми старшей возрастной подгруппы. У детей старшей возрастной подгруппы достоверно чаще регистрировались жалобы на головную боль, боли в мышцах и суставах, чаще определялась спленомегалия.

Лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести у детей при поступлении

Забор материала для лабораторных исследований проводился всем больным в первый день госпитализации.

Клинический анализ крови в начале заболевания у большинства детей характеризовался повышенной СОЭ и наличием атипичных мононуклеаров (АМ). У многих пациентов регистрировался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (таблица 6). Как в младшей возрастной подгруппе, так и в старшей, среднее количество палочкоядерных лейкоцитов (ПяЛ) было значимо выше показателя здоровых. Уровень сегментоядерных лейкоцитов (СяЛ) также был повышен в обеих возрастных подгруппах.

Таблица 6 – Состояние параметров общего анализа крови при поступлении

| Изучаемые показатели | Пациенты от 1 до 6 лет | Группа контроля от 1 до 6 лет | Пациенты от 7 до 14 лет | Группа контроля от 7 до 14 лет |
|---|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Всего обследовано, чел. | 120 | 10 | 67 | 10 |
| Гемоглобин г/л | 120,5 ± 25,2 | 124 ± 9,6 | 127,2 ± 11,9 | 129,8 ± 6,1 |
| Эритроциты × 10 ¹² | 4,0 ± 2,6 | 3,8 ± 0,3 | 4,14 ± 0,36 | 3,99 ± 0,2 |
| Лейкоциты, г/л | ↑9,9 ± 4,4 | 6,1 ± 1,3 | ↑8,9 ± 3,4 | 7,3 ± 1,3 |
| Лимфоциты, % | 36,9 ± 16,3 | 36,1 ± 5,4 | 35,6 ± 14,1 | 48,6 ± 5,1 |
| Базофилы, % | ↑0,008 ± 0,01* | 0 | ↑0,8 ± 0,07* | 0 |
| Палочкоядерные, % | ↑7,9 ± 7,3* | 0,4 ± 0,6 | ↑5,8 ± 3,7* | 0,2 ± 0,6 |
| Сегментоядерные, % | 40,9 ± 17,3 | 36,1 ± 4,1 | 42,6 ± 16,3 | 39,4 ± 4,0 |
| Эозинофилы, % | 2,03 ± 3,8 | 3,6 ± 1,5 | 1,2 ± 1,5 | 3,1 ± 1,3 |
| Моноциты, % | 7,2 ± 5,2 | 5,8 ± 2,5 | 6,8 ± 4,2 | 6,7 ± 1,6 |
| АМ, % | ↑12,5 ± 5,3* | 0 | ↑10,4 ± 6,2* | 0 |
| СОЭ, мм/ч | ↑21,4 ± 12,8* | 10,7 ± 1,3 | ↑19,9 ± 9,82* | 9,2 ± 2,1 |
| Примечание: * – достоверность различий соответствующих значений с контролем (p < 0,05). | | | | |

Средний уровень лейкоцитов в обеих возрастных группах был выше уровня здоровых. Содержание лейкоцитов у детей младшей возрастной подгруппы составляло $(9,9 \pm 4,4) \times 10^9/\text{л}$ (max $17,4 \times 10^9/\text{л}$; min $4,3 \times 10^9/\text{л}$), а в старшей возрастной подгруппе $(8,9 \pm 3,4) \times 10^9/\text{л}$ (max $15,9 \times 10^9/\text{л}$; min $3,5 \times 10^9/\text{л}$). Лейкоцитоз определялся в младшей подгруппе значительно реже, чем в старшей подгруппе (рисунок 7).

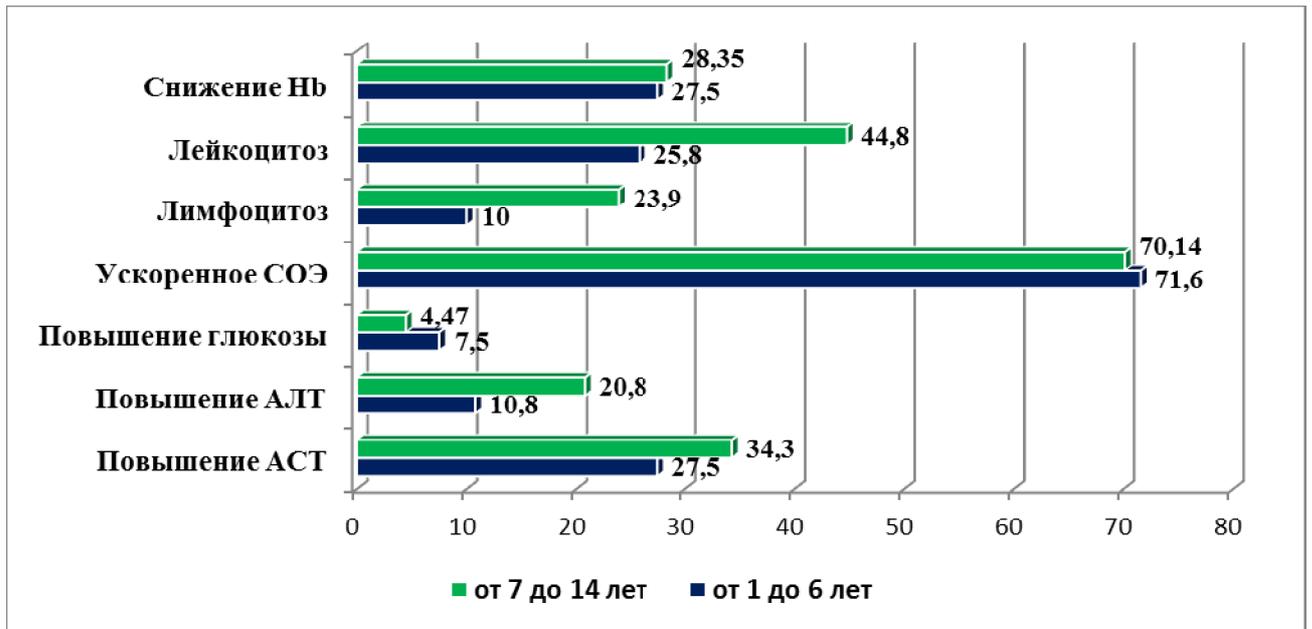


Рисунок 7 – Количество выявленных отклонений от референсных значений в лабораторных показателях в разных возрастных подгруппах при поступлении, %

Среднее содержание лимфоцитов на момент поступления при сравнении между возрастными подгруппами не имело статистически значимых различий и составляло $(6,9 \pm 16,3) \%$ (max 74 %; min 12 %) и $(35,6 \pm 14,1) \%$ (max 64 %; min 15 %) соответственно. Относительный лимфоцитоз зарегистрирован в младшей подгруппе более чем в два раза реже, по сравнению со старшей подгруппой.

Среднее значение гемоглобина в группах статистически не отличалось от показателей здоровых, при этом в младшей подгруппе число детей с количеством гемоглобина ниже референсных значений составило 27,5 % (33 чел.), в старшей – 28,4 % (19 чел.), соответственно. Анемия регистрировалась только легкой степени тяжести (min 90; max 102 г/л).

Повышение трансаминаз, как проявление инфекционного гепатита, в большем проценте случаев регистрировалось в старшей возрастной подгруппе: АСТ (min 56; max 208) у 34,3 % (23 чел.) детей, АЛТ (min 49; max 189) – у 20,8 % (14 чел.), в младшей подгруппе процент выявления цитолиза был ниже:

повышение АСТ (min 48; max 116) регистрировалось в 27,5 % (33 чел.), АЛТ (min 48; max 110) – в 10,8 % (13 чел.) случаев.

Средние показатели общего билирубина соответствовали норме, однако в 1,5 % (5 чел.) детей младшей подгруппы и в 4,1 % (5 чел.) старшей отмечался повышенный уровень билирубина (max 42) (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели биохимических параметров при поступлении

| Исследуемые показатели | Пациенты 1–6 лет | Группа контроля 1–6 лет | Пациенты 7–14 лет | Группа контроля 7–14 лет |
|--|---------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Всего обследовано, чел. | 120 | 10 | 67 | 10 |
| Общий белок, г/л | 70,8 ± 0,8** | 81,8 ± 0,56 | 72,9 ± 4,01** | 76,9 ± 2,9 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,3 ± 6,6 | 4,6 ± 0,04 | 4,4 ± 0,5 | 4,0 ± 0,36 |
| АСТ, ЕД/л | 41 ± 32,5* | 32 ± 0,39 | 36,7 ± 18,7* | 31,2 ± 0,36 |
| АЛТ, ЕД/л | 28,3 ± 18,5* | 30 ± 0,26 | 30,9 ± 20,02* | 28 ± 0,31 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 7,3 ± 12,3 | 7,4 ± 1,74 | 7,3 ± 16,5 | 9,1 ± 1,28 |
| Тимоловая проба, мл | 3,2 ± 2,3* | 2,1 ± 1,54 | 3,3 ± 1,8* | 2,5 ± 2,98 |
| Примечания: * – достоверность различий соответствующих значений с группой контроля (p < 0,05); ** – достоверность различий соответствующих значений с группой контроля (p < 0,01). | | | | |

Тимоловая проба является одним из биохимических маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома; средние значения показателя оказались достоверно выше уровня здоровых в обеих возрастных группах. У пациентов младшей подгруппы средний уровень был 3,2 ± 2,3 (min 1,0; max 11,9), у пациентов старшей подгруппы – 3,3 ± 1,8 (min 1,5; max 9,1). Высокий показатель тимоловой пробы в младшей подгруппе определялся у 47,5 % (57 чел.), в старшей – 53,7 % (36 чел.).

При поступлении у некоторых пациентов не отмечалось выраженных изменений в биохимических показателях крови, что повлияло на средние показатели в группах наблюдения, однако в динамике, при контроле

лабораторных показателей на 7–10 день с момента поступления, наблюдалось нарастание цитолиза и тимоловой пробы.

Повышенный уровень глюкозы в младшей подгруппе определялся в 7,5 % (9 чел.), показатель составлял $(6,8 \pm 0,80)$ ммоль/л, в старшей подгруппе – в 4,47 % (3 чел.), регистрировались значения $(7,1 \pm 0,25)$ ммоль/л. Средний показатель уровня глюкозы не имел статистически значимых отличий между младшей и старшей подгруппами.

Таким образом, у детей с ИМ ЭБВЭ средней степени тяжести, при поступлении, в крови отмечалось повышение АМ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышенное СОЭ. Лейкоцитоз и лимфоцитоз регистрировались значительно чаще в возрасте от 7 до 14 лет. Снижение количества гемоглобина в подгруппах наблюдалось с одинаковой частотой. Гепатит проявлялся повышением трансаминаз, тимоловой пробы и, в единичных случаях, повышением уровня билирубина. Гепатит чаще регистрировался в старшей возрастной подгруппе пациентов.

3.4. Сравнение динамики клинико-лабораторных показателей в остром периоде заболевания на фоне разных схем лечения

Динамика клинических проявлений в остром периоде заболевания

Эффективность разных схем лечения в остром периоде оценивалась по динамике клинических симптомов при попарном сравнении групп (таблицы 8 и 9).

Таблица 8 – Динамика клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в остром периоде заболевания в младшей подгруппе ($X \pm m$)

| Изучаемые показатели | I младшая подгруппа (p ₁) | II младшая подгруппа (p ₂) | III младшая подгруппа (p ₃) | P _i |
|---|--|---|--|--|
| Общее количество, чел | 51 | 44 | 25 | — |
| Продолжительность лихорадочного периода, дни | 7,1 ± 2,9 | 10,4 ± 0,51 | 7,6 ± 0,41 | p ₁₋₂ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Снижение аппетита сохранялось, дни | 9,1 ± 0,83 | 10,4 ± 0,34 | 10,3 ± 1,35 | p ₁₋₂₋₃ ≥ 0,05 |
| Недомогание сохранялось, дни | 7,6 ± 0,49 | 13,2 ± 0,44 | 8,5 ± 0,52 | p ₁₋₂ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Бледность кожных покровов сохранялась, дни | 10,1 ± 1,18 | 12,7 ± 1,19 | 13,2 ± 1,35 | p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05 |
| Продолжительность заложенности носа, дни | 10,2 ± 0,93 | 13,9 ± 0,99 | 10,9 ± 1,35 | p ₁₋₂ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Продолжительность острого тонзиллита, дни | 8,4 ± 2,46 | 10,2 ± 0,65 | 8,5 ± 0,41 | p ₁₋₂ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Продолжительность лимфаденопатии, дни | 16,5 ± 1,21 | 16,9 ± 1,45 | 12,7 ± 3,5 | P ₁₋₂ ≥ 0,05 p ₁₋₃ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Сохранение увеличенных лимфоузлов на 14 день заболевания, % | 96,1 ± 0,72 | 100 ± 0,0 | 96 ± 0,65 | p ₁₋₂₋₃ ≥ 0,05 |
| Продолжительность гепатомегалии, дни | 12,4 ± 0,76 | 11 ± 0,75 | 19,6 ± 1,19 | p ₁₋₃ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Гепатомегалия сохранялась на 14 день заболевания, % | 98,5 ± 1,84 | 97,5 ± 1,14 | 100 ± 0,0 | p ₁₋₂₋₃ ≥ 0,05 |
| Продолжительность спленомегалии, дни | 10,4 ± 0,9 | 19,6 ± 1,02 | 10,9 ± 1,45 | p ₁₋₂ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01 |
| Спленомегалия сохранялась на 14 день заболевания, % | 52,9 ± 2,14 | 75 ± 3,2 | 60 ± 2,05, | p ₁₋₂ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,05 |

В острый период заболевания во II младшей возрастной подгруппе (см. таблицу 8) дольше всего сохранялась лихорадка, симптомы острого

тонзиллита, недомогание и заложенность носа, по сравнению с I и III младшими подгруппами наблюдения. Медленней во II младшей возрастной подгруппе начиналась нормализация размеров селезенки, по сравнению с I и III младшими подгруппами. В то же время размеры печени начинали нормализоваться медленней всего в III младшей подгруппе.

У детей старшей возрастной подгруппы наблюдалась иная динамика клинических проявлений (см. таблицу 9) Продолжительность лихорадочного периода, острого тонзиллита, заложенности носа не имела статистически значимых различий в подгруппах.

Нормализация размеров печени медленней всего начиналась в III группе старшей подгруппы детей; тенденция к нормализации размеров селезенки во всех группах сравнения старшей возрастной подгруппы не имела статистически значимых различий.

Таблица 9 – Динамика клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в острый период заболевания в старшей подгруппе ($X \pm m$)

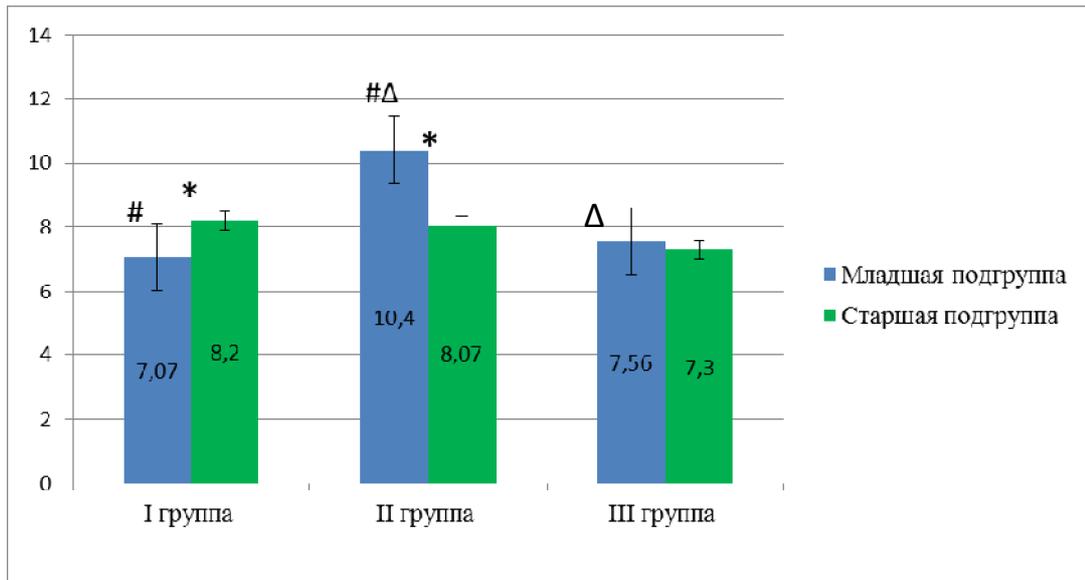
| Изучаемые показатели | I старшая подгруппа | II старшая подгруппа | III старшая подгруппа | P_i |
|--|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|
| Общее количество, чел. | 24 | 28 | 15 | — |
| Продолжительность лихорадочного периода, дни | $8,2 \pm 0,38$ | $8,07 \pm 0,71$ | $7,3 \pm 1,9$ | $p \geq 0,05$ |
| Снижение аппетита сохранялось, дни | $8,9 \pm 0,9$ | $10,3 \pm 0,47$ | $9,1 \pm 0,3$ | $p \geq 0,05$ |
| Недомогание сохранялось, дни | $9,3 \pm 0,74$ | $10,6 \pm 0,62$ | $9,6 \pm 0,3$ | $p \geq 0,05$ |
| Бледность кожных покровов сохранялась, дни | $11,7 \pm 1,65$ | $13,2 \pm 1,67$ | $9,9 \pm 2,23$ | $p_{1-2} < 0,05,$ $p_{1-3} < 0,01,$ $p_{2-3} < 0,01$ |
| Продолжительность заложенности носа, дни | $13,2 \pm 1,65$ | $11,1 \pm 1,38$ | $13,7 \pm 1,61$ | $p_{1-2} < 0,05,$ $p_{2-3} < 0,05$ |
| Продолжительность острого тонзиллита, дни | $10,4 \pm 0,8$ | $9,4 \pm 0,57$ | $9,4 \pm 0,38$ | $p \geq 0,05$ |

Продолжение таблицы 9

| Исследуемые показатели | I старшая подгруппа | II старшая подгруппа | III старшая подгруппа | P _i |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Продолжительность лимфаденопатии, дни | 10,3 ± 1,65 | 10,7 ± 2,05 | 14,1 ± 1,84 | p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01 |
| Сохранение увеличенных лимфоузлов на 14 день заболевания, % | 87,5 ± 6,75 | 100 ± 0 | 93,3 ± 6,44 | p ₁₋₂ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 |
| Продолжительность гепатомегалии, дни | 11,2 ± 1,7 | 14,8 ± 1,04 | 20,7 ± 2,08 | p ₁₋₂ < 0,01, p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01 |
| Гепатомегалия сохранялась на 14 день заболевания, % | 37,5 ± 9,88 | 50 ± 9,45 | 100 ± 0 | p ₁₋₂ < 0,01, p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01 |
| Продолжительность спленомегалии, дни | 12,3 ± 2,9 | 15,3 ± 1,52 | 13,4 ± 2,15 | p ≥ 0,05 |
| Спленомегалия сохранялась на 14 день заболевания, % | 45,8 ± 10,17 | 67,9 ± 8,83 | 60 ± 12,65 | p ₁₋₂ < 0,01, p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01 |

Для оценки взаимодействия факторов терапии и возраста проводился двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA), подтвердивший статистически значимое влияние на результат. Для выявления статистически и практически значимых отличий проводилось попарное сравнение всех групп (Приложение А).

Анализ влияния вида терапии на продолжительность клинических симптомов, в разных возрастных подгруппах, показал следующие результаты.



Примечания:

* – достоверные различия между старшей и младшей подгруппами в группе ($p < 0,05$);

Δ – достоверные различия между младшей подгруппой II группы и младшей подгруппой III группы ($p < 0,05$);

– достоверные различия между младшей подгруппой I группы и младшей подгруппой II группы ($p < 0,05$).

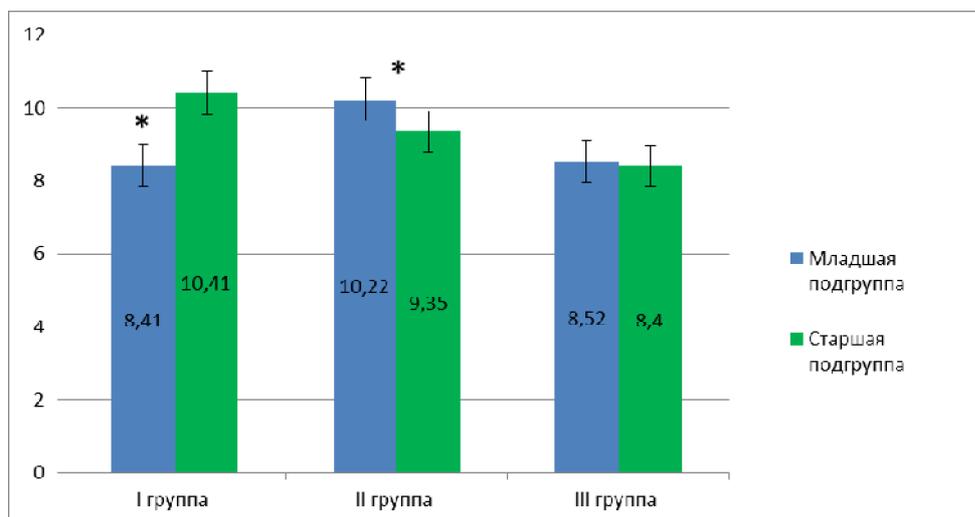
Рисунок 8 – Сроки нормализации температуры в трех группах сравнения (дни)

Из данных, представленных на рисунке 8, следует, что сроки нормализации температуры в группах сравнения зависят от возраста и вида терапии. Так, в I группе у детей младшей подгруппы нормализация температуры наступала на 1 день раньше, чем в старшей подгруппе ($p < 0,05$). Во II группе сравнения у детей младшей подгруппы температура нормализовалась на 2 дня позже, чем в старшей подгруппе ($p < 0,05$). В III группе сравнения различий между подгруппами не выявлено ($p \geq 0,05$).

Установлено, что у детей младшей подгруппы I группы сравнения температура нормализовалась на 3 дня быстрее, чем у детей младшей подгруппы II группы ($p < 0,05$). Также и у детей младшей подгруппы III группы лихорадочный период был на 3 дня короче, чем у детей младшей подгруппы II группы ($p < 0,05$).

Таким образом, продолжительность периода лихорадки в обследуемых группах составляла 8 дней. Дольше всего повышенная температура сохранялась в младшей подгруппе II группы, тогда как в I и III группах длительность лихорадочного периода была одинаковой (рисунок 8). У детей старшей подгруппы достоверных различий по срокам нормализации температуры в исследуемых группах не установлено.

Динамика исчезновения симптомов острого тонзиллита в обследуемых группах представлена на рисунке 9. При проведении двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA) не было обнаружено достоверно значимых отличий (см. Приложение А).



Примечание: * – достоверные различия между младшей подгруппой I группы и младшей подгруппой II группы ($p < 0,05$).

Рисунок 9 – Сроки исчезновения симптомов острого тонзиллита в группах сравнения (дни)

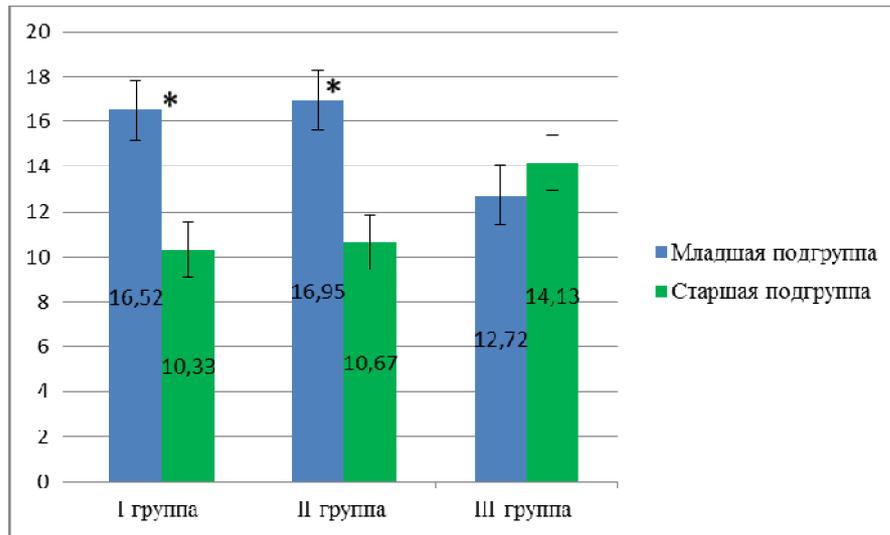
Отсутствие статистически значимого результата еще не говорит об отсутствии практического эффекта, поэтому выводы и практические решения принимались, учитывая и наблюдаемый эффект, и статистическую значимость. Дополнительно была проведена непараметрическая проверка гипотезы, которая

показала статистически значимое ($p = 0,0212$) отличие в сроках исчезновения симптомов острого тонзиллита в младшей подгруппе между I-й и II-й группами.

У детей в возрасте от 1 до 6 лет в I группе на 2 дня раньше проходили симптомы острого тонзиллита по сравнению с детьми II группы ($p < 0,0212$). У детей младшей подгруппы III группы симптомы тонзиллита в среднем сохранялись до 8 дней, что было сравнимо с I группой и на 2 дня быстрее, чем во II группе ($p \geq 0,05$).

У детей в возрасте от 7 до 14 лет симптомы острого тонзиллита в I группе проходили на 1 день раньше, чем у детей II группы и на 2 дня быстрее, чем – в III группе ($p \geq 0,05$) (см. рисунок 9). Сроки исчезновения симптомов острого тонзиллита соотносились с динамикой и сроками нормализации температуры тела.

Изменение размеров лимфоузлов происходило следующим образом: в I группе у детей старшей подгруппы положительная динамика (уменьшение размеров лимфоузлов) начиналась на 5 дней раньше, чем у детей младшей подгруппы ($p < 0,05$); во II группе прослеживалась аналогичная картина, сокращение лимфоузлов у детей старшей подгруппы наступало на 5 дней раньше, чем в у пациентов младшей подгруппы ($p < 0,05$). В III группе в обеих подгруппах сокращение размеров лимфатических узлов начиналось в среднем на 13 день заболевания, различий между подгруппами обнаружено не было ($p \geq 0,05$) (рисунок 10).



Примечание: * – достоверные различия между старшей и младшей подгруппами в группе ($p < 0,05$).

Рисунок 10 – Сроки начала сокращения размеров лимфатических узлов в остром периоде заболевания в трех группах сравнения (дни)

На 14-й день от начала заболевания увеличенные лимфоузлы сохранялись у большинства детей во всех трех группах сравнения (рисунок 11). Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась у детей старшей подгруппы I группы ($87,5 \% \pm 6,75$), между II и III группами разница составляла не более 5 %.

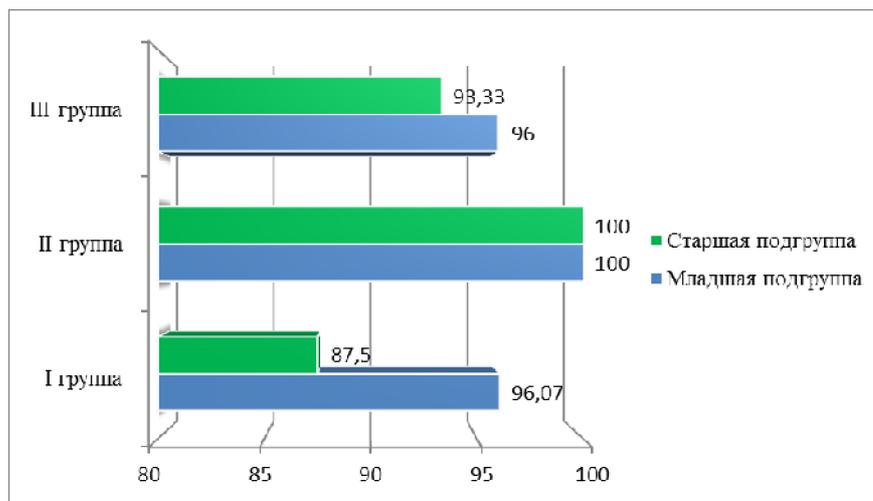
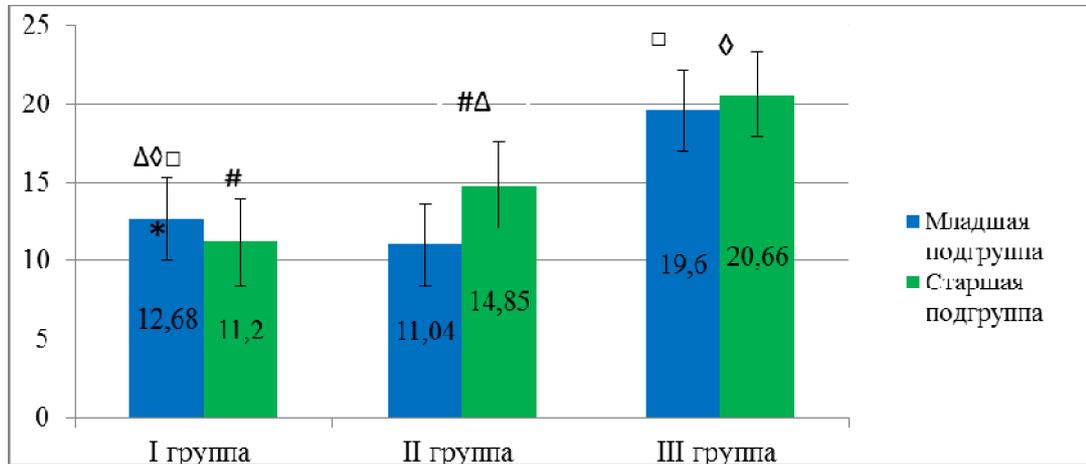


Рисунок 11 – Количество детей с симптомами лимфоаденопатии на 14 день заболевания в трех группах сравнения, в %

Анализ динамики размеров печени (аналогичен анализу лимфоаденопатии): у 65 пациентов из 187 к концу острого периода нормализация размеров печени не наблюдалось.



Примечания:

* – достоверные различия между старшей и младшей подгруппами в группе I ($p < 0,05$);

Δ – достоверные различия между старшей подгруппой II группы и младшей подгруппой I группы ($p < 0,05$);

– достоверные различия между старшей подгруппой I группы и старшей подгруппой II группы ($p < 0,05$);

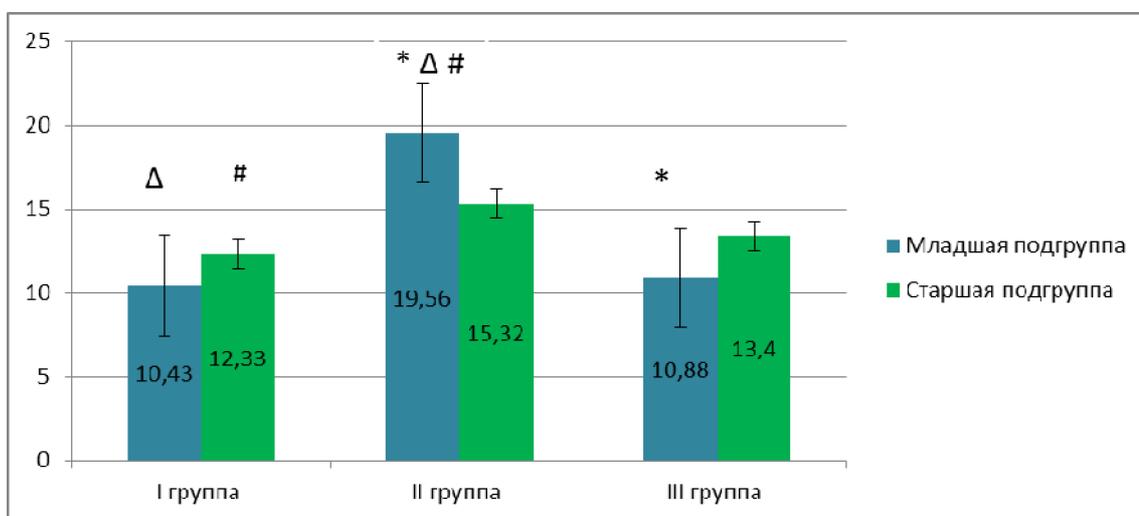
□ – достоверные различия между младшей подгруппой I группы и младшей подгруппой III группы ($p < 0,05$);

◇ – достоверные различия между старшей подгруппой III группы и младшей подгруппой I группы ($p < 0,05$).

Рисунок 12 – Динамика размеров печени в трех группах наблюдения, дни

В старшей возрастной подгруппе на 3 дня раньше регистрировалось начало сокращения размеров печени в I группе, по сравнению со II-й ($p < 0,05$), и на 9 дней раньше, по сравнению с III-й группой ($p \geq 0,05$) (рисунок 12). В младшей подгруппе II группы начало нормализации размеров печени наступало на 11 день, что на 1 день и 8 дней раньше, чем в I-й и II-й группах, соответственно ($p \geq 0,05$). Быстрее на 7 дней начиналось сокращение размеров в I группе сравнения, относительно III группы ($p < 0,05$). При сравнении между подгруппами выявлена

более быстрая динамика в младшей подгруппе I группы, по сравнению со старшей подгруппой II и III групп, на 2 и 8 дней соответственно ($p < 0,05$).



Примечания:

* – достоверные различия между младшей подгруппой II группы и младшей подгруппой III группы ($p < 0,05$);

Δ – достоверные различия между младшей подгруппой II группы и младшей подгруппой I группы ($p < 0,05$);

– достоверные различия между старшей подгруппой I группы и младшей подгруппой II группы ($p < 0,05$).

Рисунок 13 – Динамика размеров селезенки, дни

Анализ нормализации размеров селезенки проводился по той же схеме, что и анализ нормализации размеров печени. У 18 пациентов из 187 к концу острого периода тенденция к нормализации не наблюдалась.

Сокращение размеров селезенки достоверно раньше начиналось на 7 дней в старшей подгруппе I группы, по сравнению с младшей подгруппой II группы (рисунок 13). В младшей подгруппе у детей I и III групп сокращение размеров селезенки начиналось на 9 дней раньше, по сравнению со II группой ($p < 0,05$). Начало сокращения размеров селезенки между другими подгруппами было статистически не достоверно.

Таким образом, на фоне разных схем терапии в острый период заболевания

у детей в возрасте от 1 до 6 лет в I и III группах на два дня раньше, по сравнению со II группой, наступала нормализация температуры тела, купировались симптомы острого тонзиллита, заложенности носа. Размеры печени медленнее всего начинали нормализоваться в III группе, по сравнению с I и II группами наблюдения.

У детей в возрасте от 7 до 14 лет исчезновение симптомов интоксикации протекало примерно одинаково, и различие между группами не было статистически достоверным. Достоверно раньше начиналась нормализация размеров лимфоузлов в I и II группах, по сравнению с III группой наблюдения.

Острый период у пациентов младшей подгруппы характеризовался более выраженным лимфопролиферативным синдромом (размеры лимфоузлов были в 1,5–2 раза больше, чем в старшей подгруппе). Сокращение размеров лимфоузлов в младшей подгруппе начиналось достоверно позже, чем в старшей подгруппе.

Динамика лабораторных показателей в острый период заболевания

Данные по состоянию анализируемых лабораторных параметров представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Лабораторные показатели в младшей подгруппе наблюдения на 14 день от начала заболевания

| Показатели общеклинического анализа крови | I группа | II группа | III группа | p |
|---|-----------------|-----------------|------------------|--------------------------------------|
| p_i | p_1 | p_2 | p_3 | |
| Общее количество, чел. | 51 | 44 | 25 | — |
| Гемоглобин, г/л | $111,3 \pm 7,4$ | $126,8 \pm 5,9$ | $112,2 \pm 11,3$ | $p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, | $6,8 \pm 1,1$ | $8,6 \pm 1,5$ | $7,5 \pm 0,98$ | $p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ |
| Лимфоциты, %, | $54,2 \pm 7,7$ | $56,2 \pm 11,4$ | $52 \pm 8,7$ | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |
| Атипичные мононуклеары, % | $4,5 \pm 3,6$ | $2,7 \pm 3,3$ | $4,5 \pm 2,8$ | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |

Продолжение таблицы 10

| Показатели общеклинического анализа крови | I группа | II группа | III группа | p |
|---|-----------------|----------------|-----------------|--------------------------------------|
| p_i | p_1 | p_2 | p_3 | |
| СОЭ, мм/ч | $12,8 \pm 5,8$ | $17,7 \pm 6,7$ | $10,5 \pm 2,9$ | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |
| Биохимические показатели крови | | | | |
| Общий белок г/л | $70,4 \pm 5,5$ | $70,3 \pm 2,7$ | $72,2 \pm 2,6$ | $p \geq 0,05$ |
| Общий билирубин, мкмоль/л | $9,2 \pm 0,58$ | $9,5 \pm 0,36$ | $9,2 \pm 0,87$ | $p \geq 0,05$ |
| АЛТ, ЕД/л | $30,6 \pm 10,7$ | $29,2 \pm 6,4$ | $33,8 \pm 7,2$ | $p \geq 0,05$ |
| АСТ, ЕД/л | $35,9 \pm 12,5$ | $34,5 \pm 8,0$ | $39,2 \pm 11,1$ | $p \geq 0,05$ |
| Глюкоза, ммоль/л | $4,1 \pm 0,3$ | $4,3 \pm 0,2$ | $4,3 \pm 0,4$ | $p \geq 0,05$ |
| Тимоловая проба, ед. | $3,9 \pm 1,6$ | $3,4 \pm 0,4$ | $2,8 \pm 0,8$ | $p \geq 0,05$ |

Таблица 11 – Лабораторные показатели в старшей подгруппе наблюдения на 14 день от начала заболевания

| Показатели общеклинического анализа крови | I группа | II группа | III группа | P |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| Общее количество, чел. | 24 | 28 | 15 | |
| Гемоглобин, г/л | $125,3 \pm 6,3$ | $127,3 \pm 6,7$ | $117,3 \pm 1,8$ | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, | $6,8 \pm 0,94$ | $5,7 \pm 0,73$ | $6,5 \pm 0,5$ | $p \geq 0,05$ |
| Лимфоциты, %, | $48,9 \pm 6,9$ | $50,3 \pm 6,2$ | $50,8 \pm 5,5$ | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ |
| Атипичные мононуклеары, % | $9,9 \pm 2,5$ | $1,4 \pm 1,4$ | $4,1 \pm 1,2$ | $p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ |
| СОЭ, мм/ч | $12,8 \pm 3,6$ | $13,9 \pm 2,5$ | $11,8 \pm 2,9$ | $p \geq 0,05$ |
| Биохимические показатели крови | | | | |
| Общий белок г/л | $71,4 \pm 1,8$ | $72,1 \pm 3,3$ | $73,9 \pm 2,04$ | $p \geq 0,05$ |
| Общий билирубин, мкмоль/л | $12 \pm 0,35$ | $12,3 \pm 0,46$ | $7,3 \pm 0,45$ | $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |
| АЛТ, ЕД/л | $27,6 \pm 5,1$ | $25,5 \pm 5,7$ | $28,8 \pm 4,2$ | $p \geq 0,05$ |

Продолжение таблицы 11

| Показатели общеклинического анализа крови | I группа | II группа | III группа | P |
|---|-------------|------------|------------|---|
| АСТ, ЕД/л | 33,5 ± 12,8 | 27,8 ± 5,1 | 40,1 ± 8,9 | p ₁₋₂ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 |
| Глюкоза, ммоль/л | 3,7 ± 0,3 | 3,8 ± 0,3 | 4,5 ± 0,4 | p ≥ 0,05 |
| Тимоловая проба, ед. | 5 ± 1,4 | 3 ± 0,8 | 3,2 ± 0,7 | p ≥ 0,05 |

Анемия (Hb – 98–106 г/л) в основном регистрировалась в младшей возрастной подгруппе (I группа – у 20 % (10 чел.); II группа – у 7 % (3 чел.); III группа – у 32 % (8 чел.), тогда как в старшей возрастной подгруппе анемия была зарегистрирована только в I группе у 1 ребенка (4 %), 7-летнего возраста. Анемия хорошо корректировалась препаратами железа.

На 14 день от начала заболевания, во всех подгруппах определялись АМ, самый высокий процент выявления был в I группе старшей подгруппы (рисунок 14).

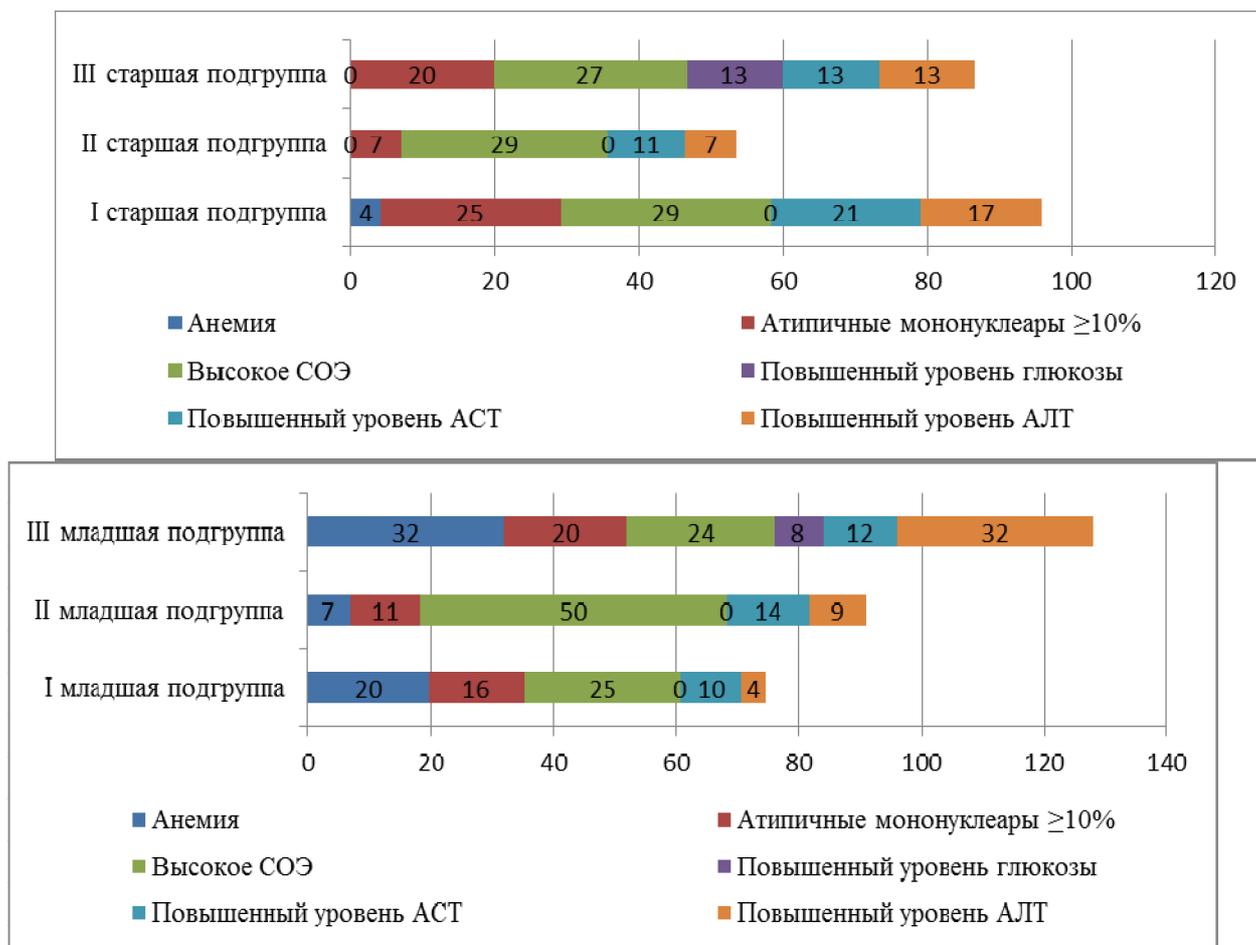


Рисунок 14 – Доля выявленных отклонений в анализах крови у пациентов старшей и младшей подгрупп на 14 день наблюдения, %

Повышенная СОЭ (min – 19 мм/ч; max – 42 мм/ч) определялась на 14 день от начала заболевания, у детей всех групп наблюдения. В старшей возрастной подгруппе повышенный уровень СОЭ выявлялся в I-й группе – у 29 % (6 чел.), во II группе – у 29 % (8 чел.), в III группе – у 27 % (4 чел.) детей. В младшей возрастной подгруппе высокий показатель СОЭ чаще выявлялся во II группе наблюдения – у 50 % (22 чел.), в I-й группе – у 25,5 % (13 чел.), а в III группе – у 24 % (6 чел.) пациентов ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} \geq 0,05$).

Повышенный уровень трансаминаз наблюдался во всех группах сравнения. В старшей возрастной подгруппе у пациентов I группы повышенный уровень АСТ определялся чаще (21 %), по сравнению со II (11 %) и III (13 %) группами ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} \geq 0,05$). У пациентов младшей возрастной подгруппы

достоверных различий между группами не было. Умеренное повышение АСТ (от 2 до 3 норм) наблюдалось в I группе у 2 (3,9 %) детей младшей подгруппы и у 1 (4,1 %) ребенка старшей подгруппы; во II группе – у 2 (4,5 %) младшей подгруппы и 2 (7,2 %) пациентов старшей подгруппы; а в III группе – у 3 (12 %) пациентов младшей возрастной подгруппы и 2 (13,3 %) старшей возрастной подгруппы. Выраженное увеличение АСТ (до 4 норм) было зарегистрировано в I группе у одного (1,9 %) ребенка младшей подгруппы.

Повышенный уровень АЛТ в старшей возрастной подгруппе чаще определялся в I группе детей – у 17 %, в III группе – у 13 %, реже регистрировался во II группе – у 7 % ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} \geq 0,05$). В младшей возрастной подгруппе высокий уровень АЛТ регистрировался чаще у пациентов III группы – у 32 %, в I – у 4 % и во II группе – у 9 % ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-2} \geq 0,05$). Повышенные показатели (от 2 до 3 норм) наблюдались в младшей подгруппе в I группе у 2 (3,9 %) детей и в III группе у 1 (4 %) ребенка. У остальных детей уровень АЛТ не превышал 2-х норм.

Таким образом, на 14 день болезни доля пациентов с отклонениями в лабораторных показателях в младшей подгруппе была ниже в I и II группах, по сравнению III. А старшей подгруппе – во II группе, чем у пациентов I и III групп.

Динамика клинико-лабораторных показателей в группах сравнения в катамнезе

Симптомы астении (быстрая утомляемость, снижение аппетита, головная боль) сохранялись у детей младшего возраста до 6 лет наблюдения (Приложение В). У детей старшей возрастной подгруппы на шестом году наблюдения жалобы на утомляемость отмечались у 1 (20 %) ребенка III группы, других жалоб у обследуемых детей не было.

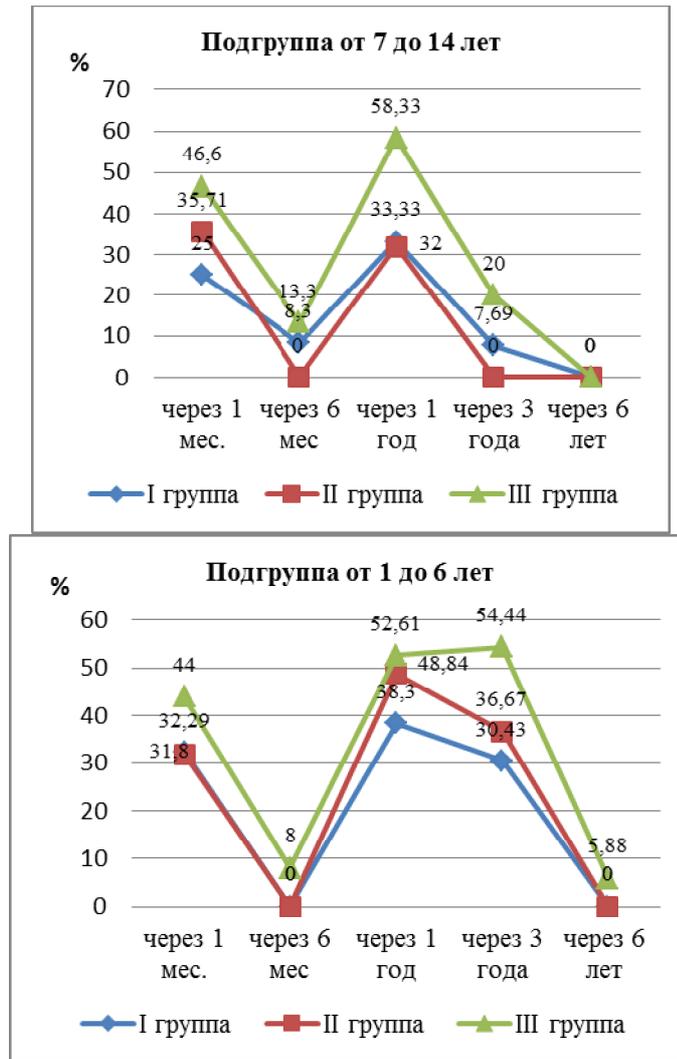


Рисунок 15 – Доля пациентов с субфебрильной температурой в разные периоды наблюдения

Субфебрильная температура определялась у части пациентов на протяжении шести лет наблюдения, в основном, регистрировалась после перенесенных ОРЗ и сохранялась до 1–1,5 месяцев, других симптомов (катаральных, изменений в анализах крови, мочи, биохимическом анализе крови) на фоне субфебрильной температуры не наблюдалось.

Через шесть лет наблюдения субфебрильная температура в младшей возрастной подгруппе выявлялась у 1 (5,88 %) ребенка III группы (рисунок 15).

В старшей возрастной подгруппе через 3 года субфебрильная температура определялась у 1 (7,69 %) ребенка I группы и у 2 (20 %) – III группы.

В обеих возрастных подгрупп доля детей с субфебрильной температурой была выше в III группе, по сравнению с пациентами I и II групп.

Систолический шум в сердце и приглушение тонов у детей определялись при аускультации в остром периоде заболевания, в динамике нарастание и изменение характера шума не выслушивалось. Грубых нарушений по результатам ЭКГ и УЗИ сердца обнаружено не было, изменения носили функциональный характер.

У большинства детей, перенесших ИМ ЭБВЭ, в динамике, на фоне частых ОРВИ, развивалась гипертрофия миндалин III степени (Приложения В и Г), и был диагностирован хронический тонзиллит (рисунок 16).

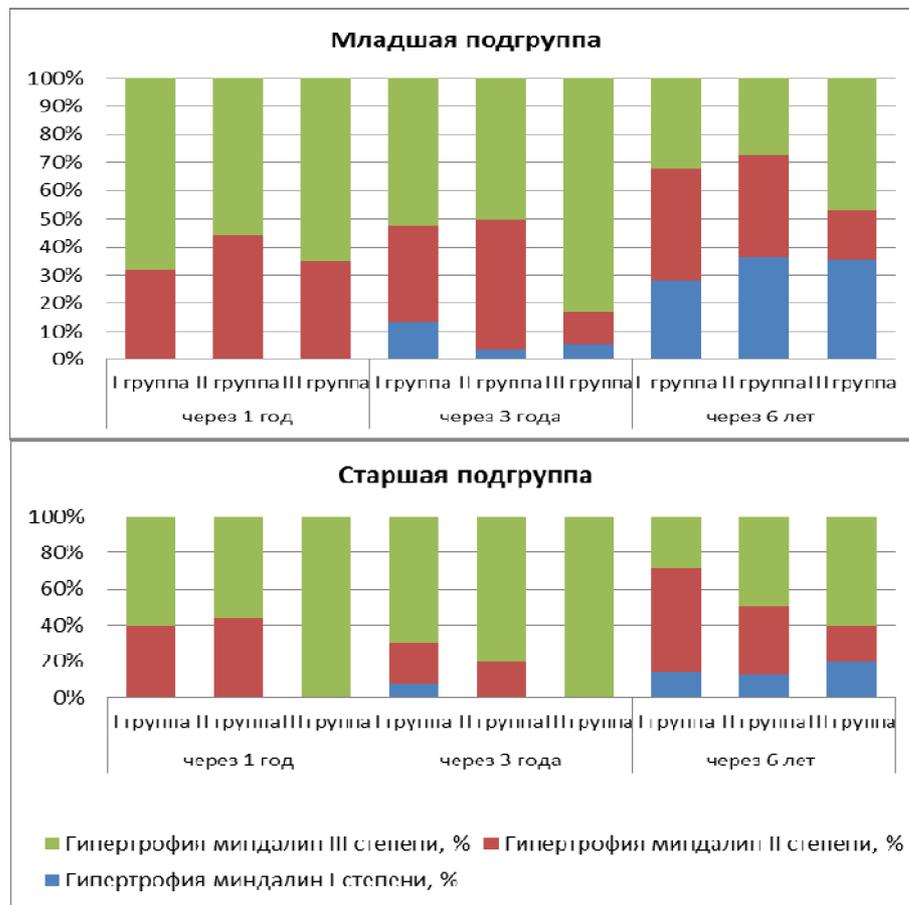


Рисунок 16 – Доля пациентов с гипертрофией миндалин в катамнезе

К году наблюдения, в обеих возрастных подгруппах размеры миндалин соответствовали второй и третьей степени, а в III группе старшей подгруппы регистрировалась только третья степень гипертрофии тонзиллярных миндалин, что отмечалось и через 3 года наблюдения. Положительная динамика, проявляющаяся в виде сокращения размеров миндалин, во всех группах отмечалась через 6 лет наблюдения.

Нарушение стула проявлялось кашицеобразной консистенцией до 4–5 раз в сутки, сопровождалось урчанием по ходу кишечника, при пальпации легкой болезненностью. В анализе кала на микрофлору обнаруживался дисбиоз, преимущественно за счет снижения лакто- и бифидобактерий. В младшей возрастной подгруппе нарушение стула у части пациентов определялось до трех лет наблюдения, у пациентов старшей возрастной подгруппы через 3 года жалоб на нарушение стула не было (Приложения В и Г). В младшей возрастной подгруппе, во все периоды наблюдения, самый большой процент выявления детей с нарушением стула был в III группе (см. Приложение В).

В старшей подгруппе нарушение стула достоверно чаще регистрировалось через 1 месяц после выписки из стационара в III группе, через 6 месяцев во II группе пациентов. Через 1 год процент выявления симптома был достоверно ниже в I группе детей, по сравнению со II и III группами (см. Приложение Г).

Изменение характера стула могло быть обусловлено несколькими факторами: приемом антибактериальных препаратов, частыми респираторными заболеваниями, поражением лимфоидного аппарата на фоне ЭБВ инфекции, а также проявлением иммунной недостаточности.

Лимфоаденопатия – один из длительно сохраняющихся синдромов после перенесенного ОИМ. Динамика размеров ЛУ оценивалась с начала заболевания и в течение всего периода наблюдения (рисунок 17).

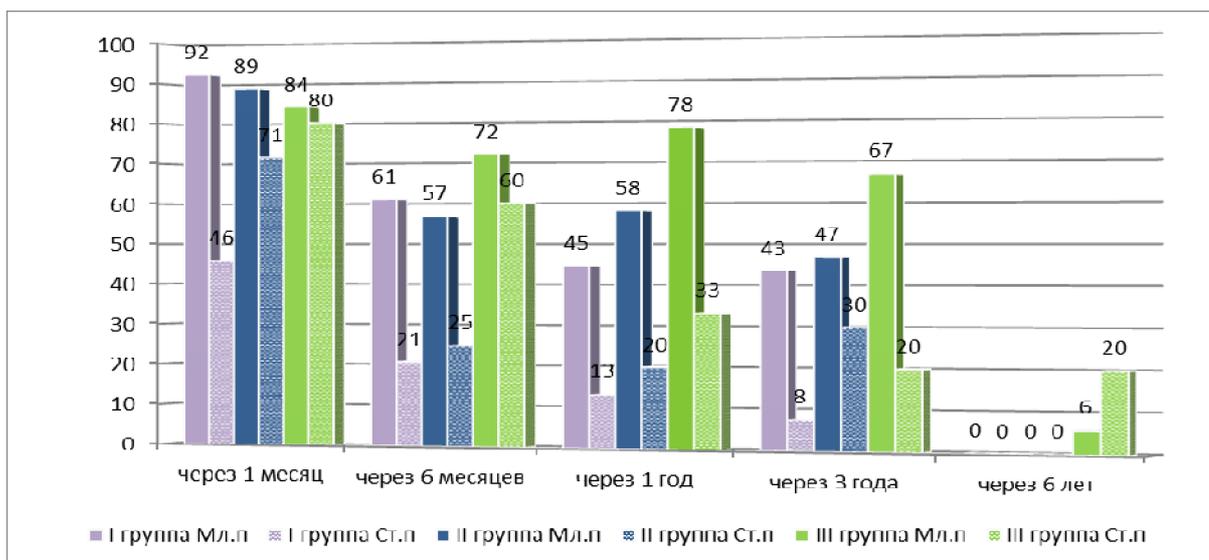


Рисунок 17 – Доля пациентов с симптомами лимфоаденопатии в разные периоды в трех группах сравнения, в %

После выписки из стационара у пациентов определялись увеличенные шейные ЛУ, реже – подмышечные и паховые. В последующем увеличенные в размерах ЛУ чаще регистрировались в младшей подгруппе III группы пациентов. Через 6 лет в I и II группах лимфоаденопатии не наблюдалось, в то время как в III группе увеличенные лимфоузлы сохранялись у 1 (20 %) ребенка старшей подгруппы и 1 (6 %) ребенка младшей подгруппы.

Таким образом, лимфоаденопатия чаще наблюдалась у детей младшей возрастной подгруппы во всех группах. В старшей возрастной подгруппе лимфоаденопатия реже регистрировалась в I группе по сравнению со II и III группами ($p < 0,05$) (см. рисунок 17).

На рисунке 18 представлено, что I группа имеет наименьшую долю пациентов с увеличенной печенью в обеих возрастных подгруппах. Увеличение доли пациентов с гепатомегалией через 12 месяцев, особенно в младшей подгруппе, можно объяснить выбыванием части пациентов из группы наблюдения, при этом абсолютное количество детей с признаком осталось прежним.

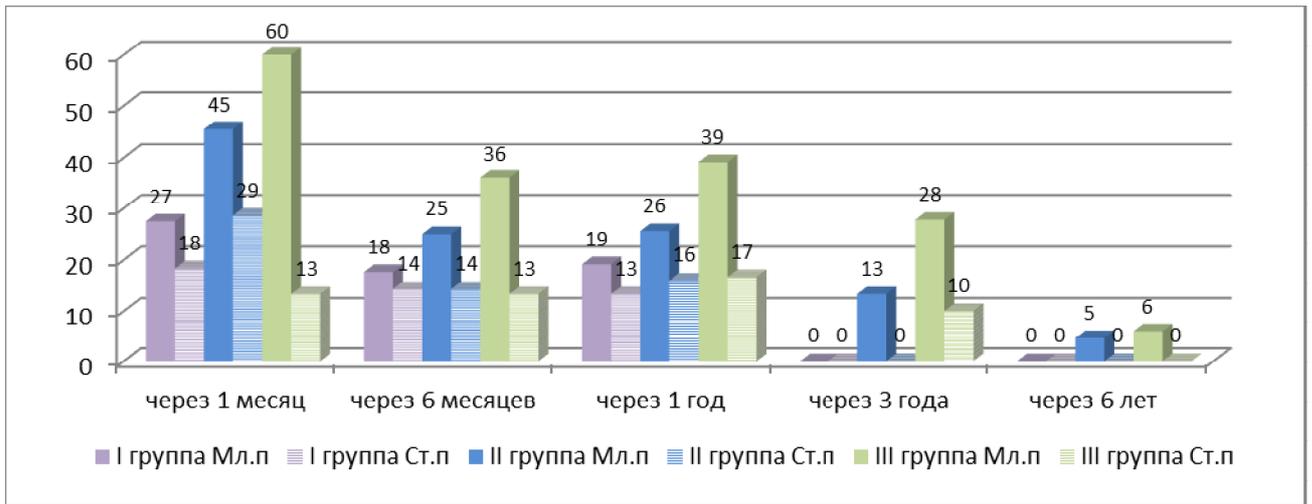


Рисунок 18 – Доля пациентов с гепатомегалией в разные периоды в трех группах сравнения

На диаграмме (рисунок 18) отчетливо прослеживается, что во все периоды наблюдения в младшей подгруппе III группы выше доля пациентов с гепатомегалией, по сравнению с другими подгруппами ($p < 0,05$). Через три года только у детей из I группы не регистрировалось увеличение печени.

Динамика частоты спленомегалии в группах представлена на рисунке 19. Прослеживается достоверно лучшая динамика (меньше доля выявления пациентов с признаком) в младшей подгруппе I группы, а также в старшей подгруппе I и II групп сравнения ($p < 0,05$).

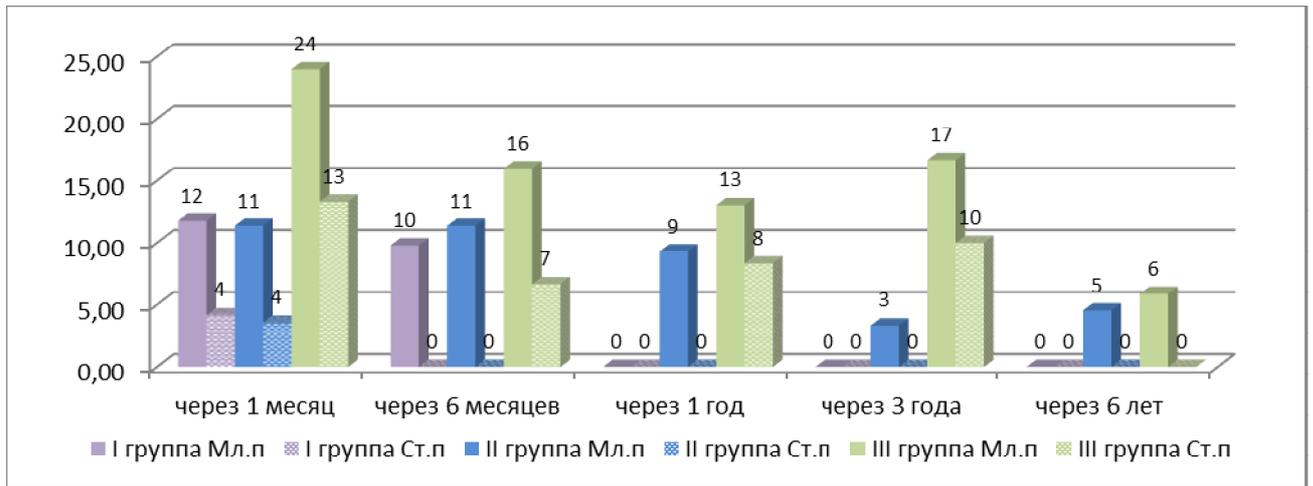


Рисунок 19 – Доля пациентов со спленомегалией в разные периоды в трех группах сравнения

К 6 месяцам наблюдения в старшей подгруппе I и II групп размеры селезенки нормализовались. Через год размеры селезенки были в пределах нормы в I группе.

Таким образом, у детей младшей подгруппы был более выраженный лимфопролиферативный синдром, который проявлялся увеличением лимфоузлов до большего диаметра, и сохранялся до 3 лет в I и II группах, а в III группе до 6 лет наблюдения. Гепато- и спленомегалия также были более выражены у детей младшей подгруппы. После года наблюдения прослеживается лучшая динамика в I и II группах пациентов обеих подгрупп.

Динамика лабораторных показателей в группах сравнения в катамнезе

Динамика лабораторных показателей в группах наблюдения хорошо прослеживается на рисунке 20.

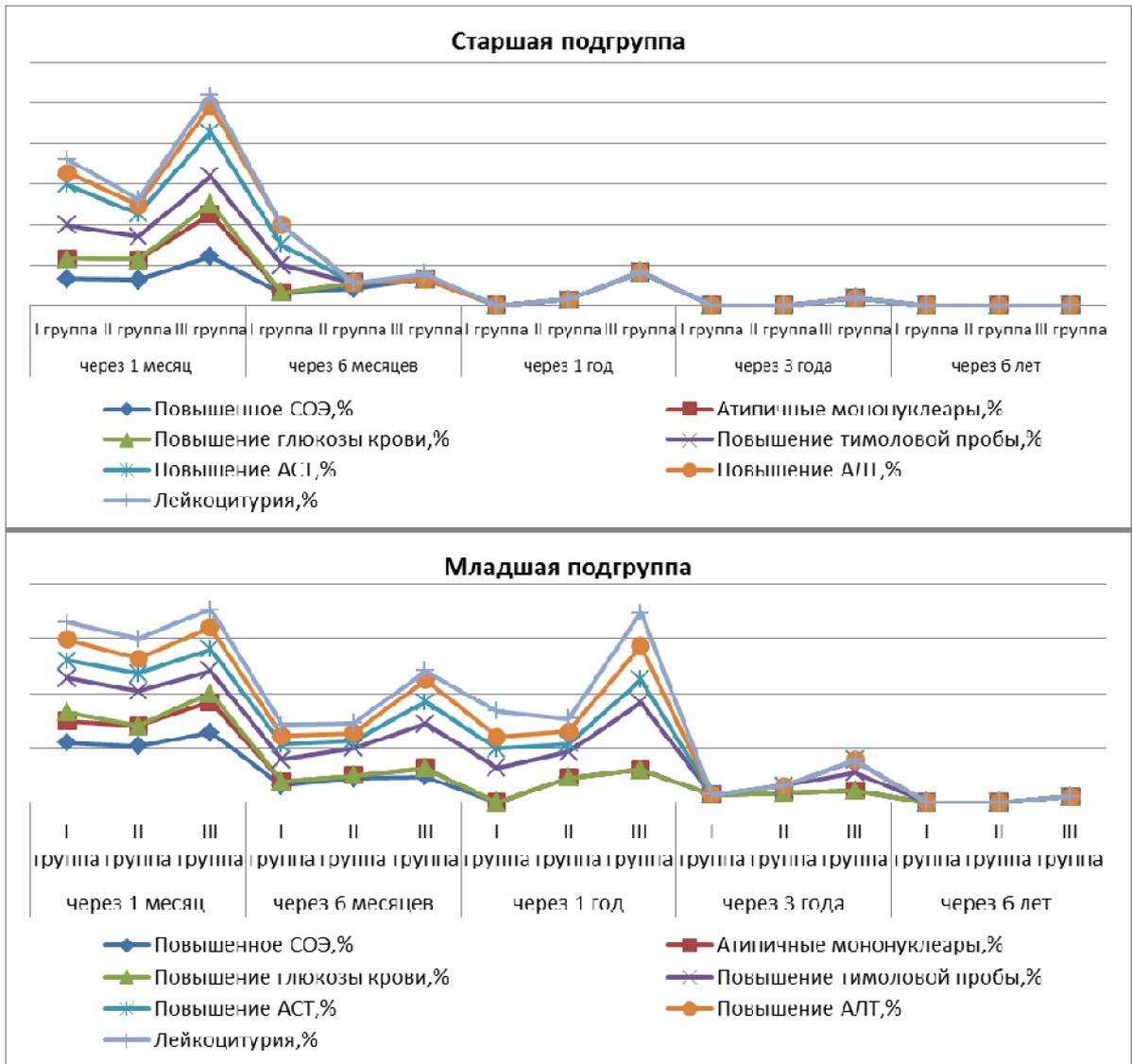


Рисунок 20 – Доля детей с выявленными отклонениями в лабораторных показателях в разные периоды наблюдения

В старшей возрастной подгруппе, за исключением единичных случаев, нормализация лабораторных показателей происходила к 1 году наблюдения, в то время как в младшей возрастной подгруппе отклонения в анализах у большинства детей наблюдалось до трех лет после выписки из стационара (см. Приложения В и Г).

Как в старшей, так и младшей возрастных подгруппах, больший процент с изменениями в лабораторных показателях отмечался в III группе (рисунок 20).

Наиболее длительно сохранялась повышенная СОЭ у детей старшего возраста. Через 1 год повышенный уровень СОЭ зарегистрирован у 41,7 % (5 чел.)

в III группе и у 8 % (2 чел.) во II группе детей, а через 3 года только в III группе у 10 % (1 чел.).

У детей младшей возрастной подгруппы медленнее всего происходила нормализация СОЭ, тимоловой пробы, АСТ. Изменения в лабораторных показателях наблюдались до 3 лет наблюдения.

Таким образом, в младшей возрастной подгруппе отклонения в лабораторных показателях от референсных значений сохранялись дольше, чем у пациентов старшей возрастной подгруппы. Динамика лабораторных показателей была хуже в III группе, по сравнению с I и II группами наблюдения.

3.5 Изменения иммунологических показателей у детей в остром периоде заболевания и в катамнезе

Состояние анализируемых параметров системы иммунитета у пациентов в группах сравнения

Исходно в начале заболевания у пациентов младшей и старшей возрастных подгрупп уровень иммуноглобулинов класса IgG и IgM был достоверно выше по сравнению с контролем. Содержание IgA было сниженным у детей только младшей подгруппы, но статистически значимо не отличалось от показателей группы контроля (таблица 12).

Таблица 12 – Исходное состояние гуморального звена иммунитета в исследуемых группах ($\bar{x} \pm m$)

| Изучаемые показатели | Пациенты от 1 до 6 лет | Контрольная группа от 1 до 6 лет | Пациенты от 7 до 14 лет | Контрольная группа от 7 до 14 лет |
|----------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| IgG (г/л) | $\uparrow 19,3 \pm 4,9^*$ | $14,9 \pm 2,1$ | $\uparrow 17,9 \pm 8,6^*$ | $10,2 \pm 0,9$ |
| IgM (г/л) | $\uparrow 2,3 \pm 0,7^*$ | $0,9 \pm 0,2$ | $\uparrow 2,1 \pm 0,6^*$ | $0,9 \pm 0,2$ |
| IgA (г/л) | $0,9 \pm 0,3$ | $1,3 \pm 0,3$ | $1,2 \pm 0,31$ | $1,0 \pm 0,6$ |

Уровень IgG у детей в возрасте от 1 до 6 лет во всех группах исследования нормализовался через 1 месяц после выписки и сохранялся в пределах возрастной нормы на протяжении всего периода наблюдения (Приложение Д).

У детей старшей возрастной подгруппы через месяц после выписки показатель IgG регистрировался в пределах возрастной нормы во всех группах исследования, различий между группами не наблюдалось ($p \geq 0,05$). При дальнейшем наблюдении отклонений уровня IgG от референсных значений не выявлялось.

Нормализация содержания IgM в младшей подгруппе во всех трех группах происходила через 1 год наблюдения, статистически значимых различий между группами не наблюдалось (см. Приложение Д).

У детей в возрасте от 7 до 14 лет нормализация показателей IgM зарегистрирована через 1 месяц после выписки из стационара, и в дальнейшем они не отличались от показателей практически здоровых детей в течение 6 лет ($p \geq 0,05$) (Приложение Е).

Таким образом, при исследовании гуморального звена иммунитета в начале заболевания наблюдалось достоверное повышение содержания IgG и IgM в обеих возрастных подгруппах относительно группы контроля. Значение IgA у всех пациентов было в пределах показателей практически здоровых детей. Нормализация показателя IgG во всех группах наблюдения происходила через 1 месяц. Уровень IgM в младшей возрастной подгруппе оставался повышенным до 1 года наблюдения. В старшей возрастной подгруппе уровень IgM нормализовался через 1 месяц после выписки из стационара.

Показатели клеточного звена иммунитета в разные периоды наблюдения

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов венозной крови в обеих возрастных подгруппах при поступлении показал рост Т-лимфоцитов и доли среди них CD8+, CD25+ (таблица 13).

Таблица 13 – Исходное состояние субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в исследуемых группах ($\bar{x} \pm m$)

| Исследуемые показатели, % | Пациенты от 1 до 6 лет | Контрольная группа от 1 до 6 лет | Пациенты от 7 до 14 лет | Контрольная группа от 7 до 14 лет |
|---|------------------------|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Т-лимфоциты CD3+ | ↑67,5 ± 8,6* | 60,1 ± 3,3 | ↑63,5 ± 5,02* | 57,73 ± 3,6 |
| Т-хелперы CD4+ | ↓20,3 ± 4,8* | 35,64 ± 1,7 | ↓21,0 ± 3,7* | 45,64 ± 4,2 |
| Т-киллеры/супрессоры CD8+ | ↑42,8 ± 4,3* | 28,64 ± 1,9 | ↑52,5 ± 3,9* | 28,64 ± 2,7 |
| Соотношение CD4+/CD8+ у. е. | ↓0,47 ± 0,75* | 1,24 ± 0,68 | ↓0,4 ± 1,2* | 1,59 ± 0,41 |
| В-лимфоциты CD20+ | ↓16,4 ± 2,1* | 18,45 ± 3,1 | ↓14,2 ± 1,7* | 16,05 ± 2,1 |
| НК-клетки CD16+ | ↑24,9 ± 3,2* | 15,27 ± 2,68 | ↑18,9 ± 2,5* | 12,27 ± 0,8 |
| Т клетки CD25+ | ↑20,32 ± 6,5* | 18,54 ± 1,14 | ↑25,07 ± 5,9* | 19,32 ± 1,47 |
| НК лимфоциты CD56+ | 9,39 ± 2,97 | 9,54 ± 3,4 | ↓10,37 ± 3,8* | 12,54 ± 0,78 |
| Примечание: * – достоверные различия по сравнению с показателями практически здоровых детей (p < 0,05). | | | | |

В то же время отмечалось снижение CD4+-лимфоцитов, что закономерно привело к снижению иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Также отмечался рост НК-клеток (CD16+) как в младшей, так и старшей возрастных подгруппах относительно показателей группы контроля. Уровень CD56+ при поступлении был снижен у пациентов старшей подгруппы, тогда как у детей младшего возраста он был в пределах возрастной нормы. Было выявлено умеренное снижение В-лимфоцитов CD20+, что может быть обусловлено тропностью ВЭБ к В-клеткам крови.

Восстановление показателей клеточного иммунитета у пациентов младшей возрастной подгруппы происходило следующим образом (рисунок 21).

Уровень CD3+ клеток в I группе восстановился с повышенных значений при поступлении до возрастной нормы через 1 месяц после выписки. Во II группе CD3+ нормализовался через 6 месяцев, а в III группе уровень CD3+ нормализовался через 1 год после выписки. После нормализации количество CD3+ сохранялось в группах сравнения в пределах референсных значений в дальнейшем до 6 лет наблюдения (см. Приложение Д).

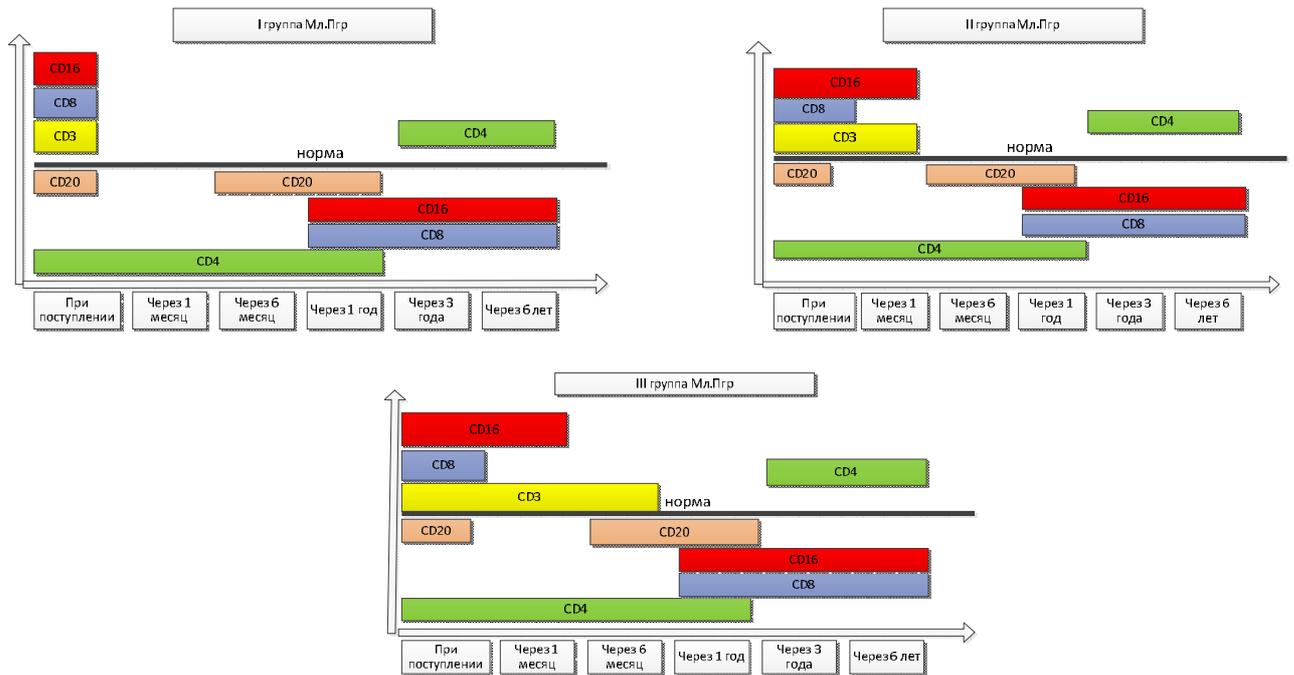


Рисунок 21 – Профиль распределения показателей клеточного иммунитета по отклонению от нормы в младшей подгруппе

Сниженный уровень CD4+ клеток во всех трех группах сохранялся в течение 1 года после выписки из стационара. Через 3 года во всех группах количественный показатель CD4+ клеток превышал норму (см. Приложение Д).

Через 1 месяц после выписки из стационара уровень CD8+ клеток снизился до нормальных показателей (см. Приложение Д). Через 1 год и в течение 6 лет наблюдения во всех трех группах обследуемых отмечалось умеренное снижение уровня CD8+ клеток, по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Статистически значимых межгрупповых отличий не было.

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4+/CD8+ при поступлении и до трех лет после выписки из стационара был снижен во всех трех группах наблюдения. Через 3 года у пациентов во всех группах наблюдалось повышение ИРИ, показатель был в пределах референсных значений, различий между группами не было ($p > 0,05$).

Через месяц после выписки сохранялось повышенным количество CD16+

клеток во II и III группах ($22,45 \pm 1,86$ и $24,64 \pm 2,19$), а в I группе пациентов показатель нормализовался ($16,05 \pm 1,63$) ($p < 0,05$) (Приложение Ж). Во II и III группе количество CD16+ клеток уменьшилось до нормы через 6 месяцев. Через 1 год наблюдалось снижение количества CD16+ клеток ниже референсных значений у пациентов всех групп, низкий уровень CD16+ клеток сохранялся в течение 6 лет наблюдения (см. Приложение Д).

Уровень CD20+ клеток через 1 месяц после выписки у пациентов всех групп поднялся до показателей нормы. Через 6 месяцев и через год после выписки количество CD20+ клеток было несколько ниже нормы. Через 3 года отмечалась нормализация показателя во всех группах наблюдения (см. Приложение Д).

Уровень CD25+ клеток при поступлении был повышен и сохранялся выше референсных значений во всех группах наблюдения в течение 1 года (через 3 и 6 лет показатель не определяли).

Уровень CD56+ клеток при поступлении в группах обследования был в пределах нормы, однако через 6 месяцев и до года во всех трех группах количество клеток было выше показателей группы контроля (через 3 и 6 лет показатель не определяли).

У детей старшей подгруппы изменения в клеточном звене иммунитета происходили следующим образом (рисунок 22).

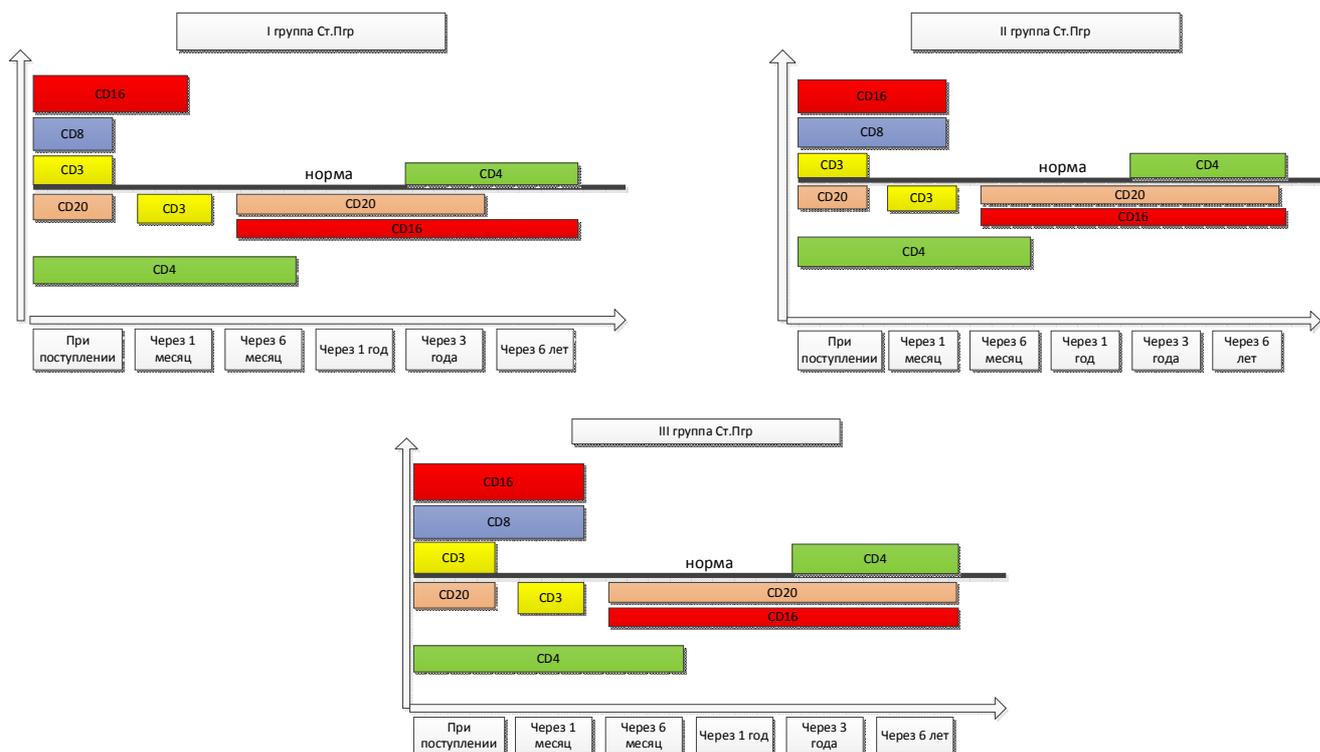


Рисунок 22 – Профиль распределения показателей клеточного иммунитета по отклонению от нормы в старшей подгруппе

Количество CD3+ клеток снизилось через 1 месяц и стало ниже показателей здоровых детей во всех группах наблюдения. Нормализация количества CD3+ клеток была зарегистрирована через 6 месяцев после выписки и оставалась в пределах нормы в течение 6 лет наблюдения, статистических различий между группами сравнения выявлено не было ($p \geq 0,05$) (см. Приложение Е).

Уровень CD4+ клеток сохранялся ниже нормы до 1 года после выписки. Через 1 год количество CD4+ клеток определялось в пределах нормы во всех группах. Через 3 года и до 6 лет количество CD4+ клеток было повышено по сравнению с показателями практически здоровых детей, при этом наиболее приближенным к норме оказалось количество CD4+ клеток в I группе, по сравнению со II и III группами пациентов (см. Приложение Е).

Количество CD8+ клеток через 1 месяц после выписки нормализовалось в I группе ($27,8 \pm 1,46$), во II и III группах количество CD8+ клеток снизилось, но оставалось выше, по сравнению с показателями практически здоровых детей

($30,4 \pm 2,39$ и $31,1 \pm 1,89$, соответственно) ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} \geq 0,05$) (см. Приложение Е). Через 1 год после перенесённого заболевания уровень CD8+ клеток у детей трех групп были в пределах возрастной нормы. Через 3 года и до 6 лет, после выписки из стационара, отмечалось умеренное снижение CD8+ клеток во всех группах наблюдения по сравнению с показателями практически здоровых детей ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между показателями в группах выявлено не было (см. Приложение Е).

Иммунорегуляторный индекс при поступлении и в течение одного года после выписки был снижен во всех группах наблюдения, через 1 год наблюдалось повышение ИРИ до нормальных показателей. В норме показатель сохранялся в течение 6 лет, статистических различий между группами не было.

Количество CD16+ клеток в течение месяца после выписки во всех трех группах было выше показателей здоровых детей ($p < 0,05$) (см. Приложение Е). Через 6 месяцев наблюдалось снижение уровня CD16+ клеток относительно нормы во всех трех группах. Низкий уровень CD16+ клеток сохранялся до 6 лет наблюдения, статистически значимых различий между группами не было ($p \geq 0,05$) (см. Приложение Е).

Уровень CD20+ клеток повысился через месяц после выписки и определялся в пределах референсных значений во всех трех группах. Через 6 месяцев и до 3 лет наблюдения количество CD20+ клеток было ниже, чем у практически здоровых детей ($p \geq 0,05$). Через 6 лет наблюдения снижение количества CD20+ клеток определялось только в III группе, в I и II группах показатель был в пределах возрастной нормы (см. Приложение Е).

Уровень CD25+ клеток при поступлении и до 1 года наблюдения был выше показателей группы контроля.

Количество CD56+ клеток при поступлении в стационар во всех группах наблюдения было снижено, но различия не были статистически значимы по сравнению с группой контроля. Через 1 месяц уровня CD56+ клеток во II и III группах отмечалось превышение уровня нормы ($p < 0,05$), сохраняющееся до 1 года наблюдения. В I группе повышение уровня CD56+ не было статистически

значимым, по сравнению с группой контроля.

Таким образом, в острый период ИМ ЭБВЭ средней степени тяжести у детей обеих возрастных подгрупп в периферической крови происходило повышение числа лимфоцитов за счет увеличения доли Т-лимфоцитов (CD3+), НК-клеток (CD16+), Т-активированных лимфоцитов (CD25+). Нарушение соотношения ИРИ (CD4+/CD8+) происходило за счет резкого увеличения в 2 раза Т-супрессоров (CD8+) и снижения Т-хелперов (CD4+). Уровень зрелых НК-клеток (CD56+) в острый период отличался в возрастных подгруппах, в младшей подгруппе количество зрелых НК-клеток (CD56+) определялось в пределах возрастной нормы, в старшей подгруппе – было ниже показателей практически здоровых детей.

В младшей возрастной подгруппе нормализация клеточного иммунитета происходила медленнее, чем у пациентов старшей подгруппы (нормализация через 3 года и через 1 год соответственно). Это, вероятно, связано с несформированным иммунным ответом у детей младшего возраста. Клинически у пациентов младшей подгруппы чаще регистрировались ОРЗ и аллергические заболевания.

Иммунологические изменения в клеточном иммунитете между группами носили схожий характер. В I группе наблюдения (как младшей, так и старшей подгрупп) нормализация клеточного иммунитета по некоторым показателям протекала несколько быстрее, чем во II и III группах наблюдения. Так, у пациентов младшей подгруппы количество Т-лимфоцитов (CD3+) и НК-клеток (CD16+) нормализовалось быстрее в I группе, по сравнению со II и III группами. У пациентов старшей подгруппы в I группе быстрее происходила нормализация Т-супрессоров (CD8+) и CD20+ клеток, по сравнению со II и III группами. В тоже время самая медленная динамика в нормализации показателей клеточного иммунитета наблюдалась в III группе пациентов (как младшей, так и старшей подгрупп).

Динамика ДНК ВЭБ и специфических антител

Изменение показателей ДНК ВЭБ и специфических антител в разных

возрастных подгруппах имело ряд отличий и представлено на рисунке 23.

Через 1 месяц от начала заболевания ДНК ВЭБ обнаруживалась в крови у детей младшего возраста реже во II группе (61,4 %), по сравнению с I (70,6 %) и III (68 %) группами наблюдения ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} \geq 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$) (см. рисунок 23).

У детей старшего возраста в III обследуемой группе процент детей с положительным результатом был значительно выше (93,3 %), чем в I (70,8 %) и II (64,3 %) группах ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$).

Через 6 месяцев в младшей подгруппе чаще всего ДНК ВЭБ регистрировалась в III группе (60 %), по сравнению с I (29,4 %) и II (34,1 %) ($p_{1-2} \geq 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$).

В старшей подгруппе также самый высокий процент регистрации положительного результата был в III группе детей (86,7 %), реже в I (50 %) и самый низкий – во II (32,2 %) группе ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$).

Через 1 год, как в старшей, так и в младшей возрастных подгруппах, ДНК ВЭБ чаще определялась в III группе. У детей в возрасте от 1 до 6 лет: в I группе – в 14,9 %, во II группе – в 9,3 %, в III группе – в 34,8 % ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). У детей в возрасте от 7 до 14 лет: в I группе – в 6,7 %, во II группе – в 8 %, в III группе – в 25 % ($p_{1-2} \geq 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$) (см. рисунок 23).

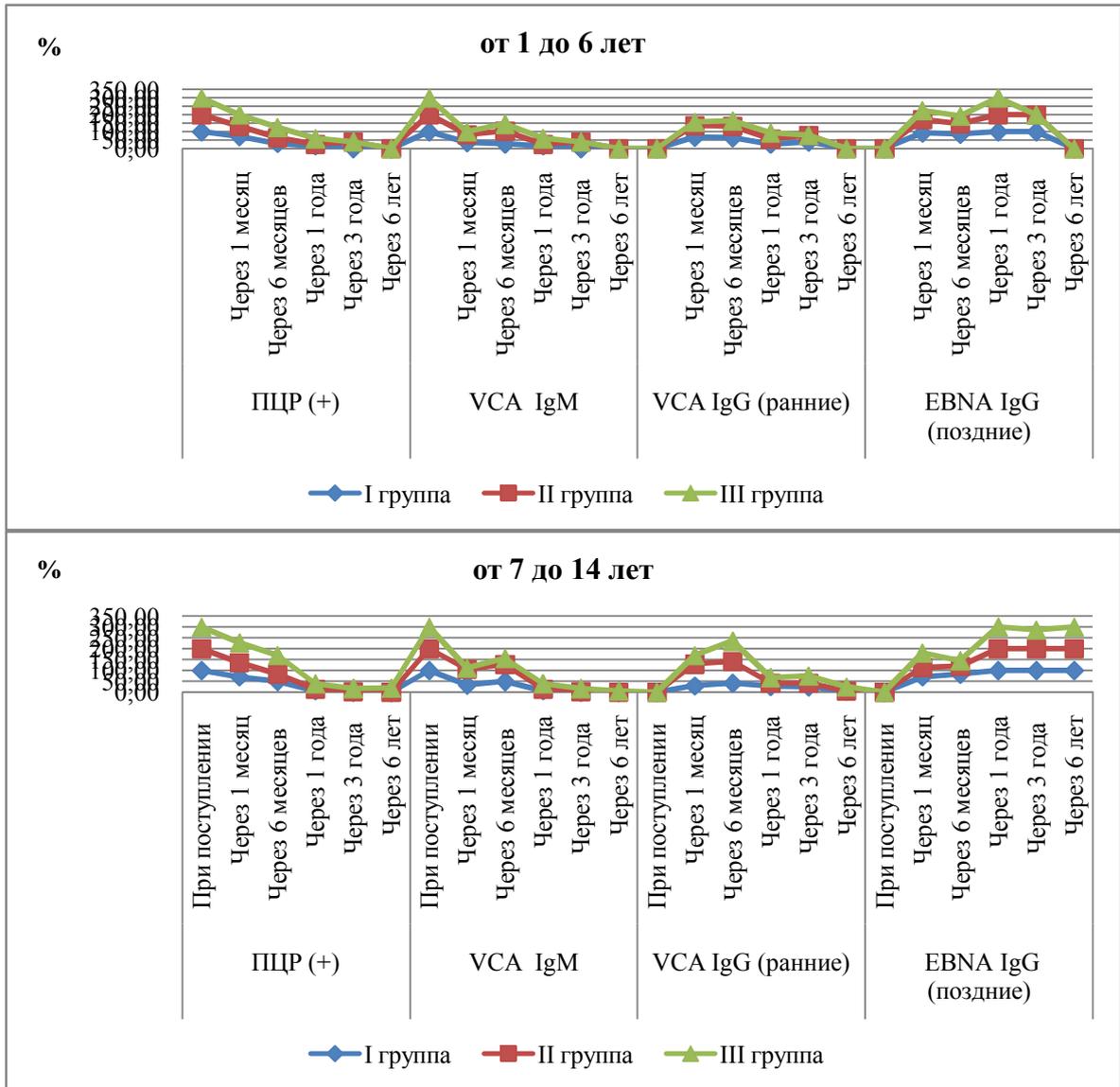


Рисунок 23 – Доля пациентов с положительными результатами ДНК ВЭБ в крови и специфических антител в разные периоды, %

Через 3 года в младшей подгруппе положительный результат ПЦР регистрировался только у 40 % детей II группы. В старшей подгруппе ДНК ВЭБ обнаружена во II группе – в 3,3 %, в III – в 14,3 % ($p_{2-3} < 0,05$).

Через 6 лет положительный анализ ПЦР регистрировался только в младшей подгруппе в III группе – у 18,2 % детей (см. рисунок 23).

Изменение показателей IgM VCA у детей в младшей и старшей возрастных подгруппах с момента поступления до трех лет наблюдения имело схожий характер проявления.

Через 3 года изменения показателей IgM VCA были аналогичны результатам ПЦР. У детей младшей подгруппы антитела регистрировались только во II группе наблюдения (40 %), у детей старшей подгруппы: во II группе – у 3,3 %, в III группе – у 14,29 % ($p_{2-3} < 0,05$).

Через 6 лет IgM VCA определялись только у детей младшей подгруппы в III группе наблюдения в 5,8 %.

IgG VCA, как младшей, так и в старшей возрастных подгруппах, стали регистрироваться через 1 месяц от начала заболевания. В младшей подгруппе ниже была частота положительного результата в III группе – 20 %, в I – 66,7 %, во II – 70,5 % ($p_{1-2} \geq 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). У детей старшего возраста в 100 % случаев ранние антитела IgG определялись во II группе обследуемых, в I группе – у 29,2 %, в III – 40 % детей ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$) (см. рисунок 23).

Через 6 месяцев после перенесенного заболевания в младшей подгруппе между группами соотношение частоты выявления показателя оставалось прежним. В старшей подгруппе самый низкий процент выявления был в I группе наблюдения – 41,62 %, тогда как во II – 93,3 % и в III – 100 % ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} \geq 0,05$).

Через 3 года у детей младшей возрастной подгруппы IgG VCA определялись только в I (38,5 %) и во II (40 %) группах наблюдения. Через 6 лет маркеры не выявлялись.

У детей от 7 до 14 лет через 3 года в III группе процент выявления IgG VCA был выше (32,14 %), чем в I (25 %) и II (18,18 %) группах ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). Через 6 лет IgG VCA также регистрировались только у детей старшей возрастной подгруппы: в I группе – у 3,13 %; во II группе – у 3,33 %; в III группе – у 18,18 % ($p_{1-2} \geq 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$).

Динамика показателя IgG EBNA была следующей. Поздние антитела к IgG у пациентов младшей подгруппы в 92,2 % регистрировались в I группе, что чаще по сравнению со II (79,6 %) и III (52 %) группами ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). У детей старшей подгруппы также самый высокий процент

положительных результатов наблюдался в I (70,9 %) группе, что выше, чем во II (42,9 %) и III (66,7 %) группах детей ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$).

Через 6 месяцев у детей младшего возраста соотношение частоты выявления IgG EBNA оставалось прежним: в I группе – 83,3 %, во II группе – 63,7 % и в III группе – 44 % ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). У пациентов в возрасте от 7 до 14 лет значительно выросла частота выявления антител в I группе – в 83,4 % и снизилась во II группе – в 35,8 % и III группе – в 26,7 % ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} \geq 0,05$). Через год IgG EBNA определялись в 100 % случаев у всех детей. Через 3 года IgG EBNA не определялись только у 4 детей в III группе сравнения. Через 6 лет вновь стали обнаруживаться у всех детей, находившихся под наблюдением (см. рисунок 23).

Таким образом, в III группе дольше всего в анализах крови сохранялись ДНК ВЭБ и IgM VCA, по сравнению со I и II группами, доля положительных результатов также была выше у пациентов III группы.

I группа характеризовалась равномерным снижением титра антител IgM VCA, отсутствием эпизодов выявления IgM VCA после трех лет наблюдения, более быстрым периодом наработки IgG EBNA с сохранением высокого титра на протяжении шести лет наблюдения.

Во II группе процент выявления ДНК ВЭБ в анализах крови был достоверно ниже, чем у пациентов III группы. Нароботка IgG VCA происходила быстрее, чем в I и II группах. Нароботка IgG EBNA происходила на том же уровне, как и у пациентов III группы, но высокий титр антител сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

При сравнении групп с учетом возраста, самый продолжительный период выявления ДНК ВЭБ и IgM VCA, а также низкий уровень наработки IgG EBNA отмечался в младшей подгруппе III группы. В течение 1 года наблюдения, как в старшей, так и в младшей подгруппах, самая низкая доля пациентов с выявленной ДНК ВЭБ была во II группе. Однако после года наблюдения самый низкий процент выявления ДНК ВЭБ отмечался в I группе обеих возрастных подгрупп. Нароботка IgG EBNA быстрее происходила в I группе младшей и старшей возрастных подгрупп.

ГЛАВА 4 ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

4.1 Алгоритм динамического наблюдения реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза

Нами разработана модель диспансерного наблюдения, позволяющая осуществлять мониторинг состояния реконвалесцентов ИМ с целью своевременного выявления возможных отклонений, и реализуется следующим образом.

Основная форма наблюдения представлена в виде «Лист динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза» (Чек-лист) (Приложение Ж).

«Лист динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза», содержит:

- периоды наблюдения, что позволяет планировать следующую контрольную дату приема;
- основные клинико-лабораторные показатели, которые необходимо провести пациенту для контроля состояния;
- данные о лекарственных средствах, назначенных пациенту;
- заключение узких специалистов, необходимое для контроля развития тяжелых состояний.

Диспансерное наблюдение осуществляется следующим образом: проводится сбор анамнеза и жалоб, клинический осмотр с оценкой состояния всех органов и систем, анализируются лабораторные и инструментальные показатели. Результаты вносятся в соответствующие графы Чек-листа.

Описание предложенных параметров наблюдения подробно представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Параметры наблюдения

| Оцениваемые параметры | Описание параметров наблюдения |
|--|---|
| Жалобы | Позволяют оценить состояние пациента, оценить выраженность астенического синдрома (по наличию жалоб на утомляемость, нарушение или снижение аппетита, усвоение нового материала и т. д.), функциональное состояние систем (жалобы на возникновение болей и т. д.) |
| Частота ОРВИ в год | Позволяет оценить состояние местного и гуморального иммунитета |
| Хронические заболевания | Позволяет оценить развитие осложнений, а также функциональное состояние органов и систем |
| Проявление аллергии | Является одним из осложнений ИМ, проявлением несостоятельности функционирования иммунной системы |
| Лимфоузлы | Позволяет оценить: клинические проявления ИМ, иммунная реакция организма, тяжесть заболевания, развитие осложнений. Предлагаем описывать средний размер лимфоузлов по топографическому расположению (шейная группа, тонзиллярные, паховые, подмышечные) |
| Печень | Размер печени. Позволяет косвенно оценить клинические проявления ИМ, иммунную реакцию организма, тяжесть заболевания, развитие осложнений. |
| Селезенка | Размер селезенки. Позволяет оценить клинические проявления ИМ, иммунная реакция организма, тяжесть заболевания. |
| ОАК (Hb, эритроциты, лейкоциты, моноциты, атипичные мононуклеары) | Позволяет оценить: клинические проявления ИМ, иммунная реакция организма, тяжесть заболевания, отследить развитие осложнений на ранних этапах. Предлагаем отражать патологические изменения. |
| БАК (Общий белок, глюкоза, тимоловая проба, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины) | Позволяет оценить: клинические проявления ИМ, тяжесть заболевания, отследить развитие осложнений на ранних этапах. Предлагаем отражать патологические изменения. |
| ОАМ (наличие белка, глюкозы, лейкоцитов, бактерий) | Позволяет оценить: клинические проявления ИМ, иммунную реакцию организма, тяжесть заболевания, отследить развитие осложнений на ранних этапах. Предлагаем отражать патологические изменения. |

Продолжение таблицы 14

| Оцениваемые параметры | Описание параметров наблюдения |
|--|--|
| ПЦР (к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ) | Позволяет оценить наличие вируса в организме в активной форме, предлагаем отражать наличие или отсутствие маркера, при возможности количество копий |
| ИФА к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ (IgM) | Позволяет оценить состоятельность иммунного ответа, предлагаем отражать наличие или отсутствие маркера, при возможности количество единиц |
| IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ (ранние) | Позволяет оценить состоятельность иммунного ответа. Предлагает отражать наличие или отсутствие маркера, при возможности количество единиц оптической плотности |
| IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ (поздние) | Позволяет оценить состоятельность иммунного ответа. Предлагает отражать наличие или отсутствие маркера, при возможности количество единиц |
| Кровь на ВИЧ | Позволяет исключить тяжелое осложнение. |
| Заключение данных ЭКГ | Позволяет оценить состояние сердечно-сосудистой системы, наличие осложнений. Предлагаем фиксировать только заключение. |
| Микробиологические нарушения, степень | Позволяет оценить микробиологическое состояние кишечника, что влияет на состояние местного и общего иммунитета. Предлагаем указывать степень выраженности микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника у детей (В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич) |
| Применение иммуномодуляторов | Позволяет оценить по совокупности данных эффективность применяемых иммуномодулирующих препаратов, схем лечения |
| Применение глюкокортикостероидов | Оценить тяжесть течения ИМ |
| Применение антибиотиков/противомикробных/противогрибковых препаратов | Оценить состоятельность иммунной системы |
| Заключение иммунолога | Позволяет оценить состояние иммунной системы, наличие осложнений. Предлагаем фиксировать только заключение, особенно при наличии патологий |

Чек-лист реконвалесцентов ИМ ЭБВЭ позволяет лечащему врачу своевременно в короткие сроки оценить динамику состояния ребенка в период реконвалесценции, выявить возникновение симптомов вторичной иммунной недостаточности, реактивации и хронического течения заболевания. Полная картина динамики клинико-лабораторных показателей позволяет определиться с вопросом о снятии с диспансерного наблюдения или продолжении наблюдения за состоянием здоровья пациента. Учитывая разный характер течения заболевания, критерием снятия с диспансерного наблюдения мы предлагаем считать не временной интервал, а нормализацию всех лабораторных и клинических показателей, сохраняющуюся в течение года. Нами разработана таблица «Критерии наблюдения и снятия с диспансерного наблюдения реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза ЭБВЭ» (рисунок 24).

| Оцениваемые показатели | Критерии наблюдения и снятия с диспансерного учета (ДУ) реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза ЭБВЭ | | | | | | | |
|---|--|---------------------------------------|---|---|---|--|--|---------------------------------------|
| | Нет симптомов заболевания | Кратность ОРВИ ≤ 3 раз в год | Увеличение лимфоузлов | Гепатомегалия | Спленомегалия | Частота ОРВИ > 5 раз в год | Хр. Неинфекционные заболевания | Аллергические заболевания |
| ОАК, ОАМ, БАК – норма (в течение 1 года) | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем через 1 год, после консультации иммунолога | ДУ специалист по профилю заболевания | ДУ аллерголога |
| ДНК ВЭБ (кровь/слюна) – отр. (в течение 1 года) | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем через 1 год, после консультации иммунолога | ДУ специалист по профилю заболевания | ДУ аллерголога |
| АТ к ВИЧ – отр. | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем через 1 год, после консультации иммунолога | ДУ специалист по профилю заболевания | ДУ аллерголога |
| Иммунограмма – норма | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем с ДУ через 1 год после нормализации | Снимаем через 1 год, после консультации иммунолога | ДУ специалист по профилю заболевания | ДУ аллерголога |
| ОАК, ОАМ, БАК – есть отклонения от нормы | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ + специалист по профилю заболевания | ДУ + аллерголог |
| ДНК ВЭБ (кровь/слюна) – пол. | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ + специалист по профилю заболевания | ДУ + аллерголог |
| IgM и IgG (ран.) к ВЭБ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ + специалист по профилю заболевания | ДУ + аллерголог |
| Маркеры к ЦМВ/ВПГ – пол. | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ | ДУ + специалист по профилю заболевания | ДУ + аллерголог |
| Иммунограмма – изменения | ДУ + наблюдение иммунолога | ДУ + наблюдение иммунолога | ДУ + наблюдение иммунолога | ДУ + наблюдение иммунолога | ДУ + наблюдение иммунолога | ДУ + наблюдение иммунолога | ДУ иммунолога /педиатра по профилю заболевания | ДУ иммунолог/аллерголог |
| АТ к ВИЧ – пол. | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога | Лечение, ДУ инфекциониста /иммунолога |

Рисунок 24 – Критерии наблюдения и снятия с диспансерного учета (ДУ) реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза ЭБВЭ

Таблица критериев снятия с диспансерного учета содержит основные клинические и лабораторные показатели проявления и течения ИМ. Сопоставление имеющихся признаков между собой позволяет быстро найти алгоритм для дальнейшей тактики ведения пациента. В Таблице имеется цветовая маркировка, что позволяет обратить внимание на состояние пациента и определиться с объемом необходимых мероприятий.

4.2 Определение стадии Эпштейна – Барр вирусной инфекции у реконвалесцентов

Данные литературы послужили источником для разработки алгоритма диагностики форм ЭБВИ у реконвалесцентов (таблица 15).

Подобно другим герпесвирусам, ЭБВ персистирует в организме на протяжении всей жизни после первичной инфекции [198].

Хроническая ЭБВИ может протекать с лихорадкой, лимфаденопатией и вирусным гепатитом, которые чередуются с бессимптомными периодами, однако, как в период клинических проявлений, так и в бессимптомный период, в крови определяется высокая вирусная нагрузка. Также это заболевание может переходить в форму с быстро прогрессирующим течением и заканчиваться летальным исходом [211].

Большое разнообразие клинических форм, связанных с хронической инфекцией EBV, затрудняет обнаружение однозначной патогенетической связи. Так, проявлениями хронического течения ЭБВИ считают синдром хронической усталости, хроническую активную инфекцию, тяжелую хроническую активную инфекцию.

Сопоставление клинических и лабораторных проявлений заболевания в предложенном алгоритме позволило точнее определить варианты и стадию ЭБВИ, а также диагностировать хронический характер заболевания.

Таблица – 15 Алгоритм диагностики формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции у реконвалесцентов

| Варианты/стадия ВЭБ инфекции | | ПЦР | IgM | IgG EA | IgG VCA | IgG EBNA | Клинические проявления | Лабораторные проявления | Дополнительные исследования для уточнения |
|--|--------------------|-----|-----|--------|---------|----------|--|---|--|
| До 6 месяцев после перенесенного острого инфекционного мононуклеоза | | | | | | | | | |
| Перенесенная острая инфекция | | - | -/+ | | -/+ | + | Исчезновение симптомов | Нормализация лабораторных показателей | Наращение avidности антител класса G (IgG) |
| Затяжное течение ИМ | | + | + | | + | - | Сохраняются: - лимфаденопатия; - гепатомегалия; - спленомегалия; - симптомы интоксикации | Атипичные мононуклеары +/-, наличие изменений в анализах крови, наличие изменений в биохимическом анализе крови +/- | — |
| Через 6 месяцев после перенесенного острого инфекционного мононуклеоза | | | | | | | | | |
| Перенесенная инфекция | | - | - | - | - | + | Нет клинических проявлений | Нормализация лабораторных показателей | Высокая avidность антител класса G (IgG) |
| Хроническая форма | Латентная инфекция | - | - | - | + | - | Нет клинических проявлений | Нет отклонений в лабораторных показателях | — |

Продолжение таблицы 15

| Варианты/стадия ВЭБ инфекции | ПЦР | IgM | IgG EA | IgG VCA | IgG EBNA | Клинические проявления | Лабораторные проявления | Дополнительные исследования для уточнения |
|------------------------------|-----|-----|--------|---------|----------------------------|--|---|---|
| Хроническая активная | + | +/- | +/- | + | -/+ (нет сероконверсии) | Есть клинические симптомы ИМ, частые респираторные заболевания, возможно наличие осложнений | Атипичные мононуклеары +/-, наличие изменений в анализах крови, наличие изменений в биохимическом анализе крови +/- | — |
| Поздняя паст-инфекция | - | - | - | + | + | Клинические симптомы ИМ +/-, частые респираторные заболевания +/-, возможно наличие осложнений +/- | Атипичные мононуклеары +/-, наличие изменений в анализах крови +/-, наличие изменений в биохимическом анализе крови +/- | Высокая avidность антител класса G (IgG) |

Окончание таблицы 15

| Варианты/стадия ВЭБ инфекции | ПЦР | IgM | IgG EA | IgG VCA | IgG EBNA | Клинические проявления | Лабораторные проявления | Дополнительные исследования для уточнения |
|---------------------------------|-----|-----|-----------|------------|-------------|---|---|--|
| Реактивация заболевания | + | + | +/- | | +/- | Клинические проявления острого ИМ | Атипичные моноклеары +/-, наличие изменений в анализах крови +, наличие изменений в биохимическом анализе крови + | Определение типа вируса, определение индекса avidности, проведение реакции белкового иммуоблота для определения типа белков |

Таблица 16 – Количество пациентов с разной формой ЭБВИ, в %

| Стадия ЭБВИ/ группы | Через 1 год | | | Через 3 года | | | Через 6 лет | | |
|--------------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | I | II | III | I | II | III | I | II | III |
| Хроническая латентная инфекция | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Хроническая активная инфекция | 10,7 (8) | 9,7 (7) | 30 (12) | 0 | 12,5 (5) | 4,2 (4) | 0 | 0 | 4,6 (1) |
| Поздняя паст- инфекция | 12,9 (8) | 17,8 (10) | 11,4 (4) | 28,9 (13) | 10 (4) | 17,8 (5) | 3,2 (1) | 3,2 (1) | 9,1 (2) |
| Реактивация заболевания | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4,6 (1) | 0 | 0 | 4,6 (1) |

ДНК ВЭБ определялась в крови пациентов при каждом обследовании в течение всего периода наблюдения. Через 6 месяцев от начала заболевания ДНК ВЭБ выявлялась в I группе у 36 % (27 чел.), во II группе у 38,8 % (28 чел.) и III группе – у 45 % (18 чел.), что трактовалось как затяжное течение ИМ ЭБВЭ.

При определении хронического течения ЭБВИ диагностировались: хроническая активная инфекция, хроническая латентная инфекция, поздняя пастинфекция и реактивации заболевания (таблица 16). Реинфекция заболевания не диагностировалась, так как не проводились анализы на тип вируса.

Особое внимание уделялось хронической активной (ХА) ЭБВИ. Пациенты жаловались на снижение аппетита, быструю утомляемость, субфебрильную температуру, частые респираторные заболевания. У всех пальпировались ЛУ шейной и подмышечной группы, гепатомегалия. Выявлялся лимфоцитоз, повышенная СОЭ. Гепатит диагностировался у 9 % (17 чел.) только в течение первого года наблюдения. ХА ЭБВИ регистрировалась через 1 год во всех трех группах наблюдения. Через 3 года во II и III группах сравнения ХА ЭБВИ стала

регистрироваться в 2 раза реже, в I группе пациентов не диагностировалась. Через 6 лет ХА ЭБВИ определялась только у 1 ребенка III группы.

У двух пациентов из III группы на 2-м и 5-м году наблюдения была установлена реактивация ЭБВИ. Реактивация подтверждалась повторным обнаружением ДНК ВЭБ и IgM VCA в анализах крови после периода негативации. Клинически реактивация инфекции проявлялась лихорадкой, синдромом интоксикации, тонзиллитом. Лимфопролиферативный синдром был не выражен, не наблюдалось повторной гепато- и спленомегалии. Выраженного увеличения ЛУ также не регистрировалось.

Латентное течение ЭБВИ и поздняя пастификация диагностировались на основании данных серологического исследования (таблица 14).

4.3 Заболеваемость детей, перенесших инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии, в катамнезе

В процессе диспансерного наблюдения количество детей в группах уменьшалось. Основной причиной прекращения наблюдения детей I и II групп исследования была нормализация лабораторных показателей и соматического состояния (в связи с чем, у родителей снизилась мотивация в постоянном контроле состояния здоровья детей) (таблица 17).

В III группе исследования доля детей, прекративших наблюдение в связи с нормализацией состояния здоровья, была ниже, по сравнению с I и II группами наблюдения, составляла 27,5 % ($p < 0,05$).

Таблица 17 – Распределение пациентов в группах исследования в период диспансерного наблюдения

| Группы наблюдения | Исходное количество человек в группе | Выбыли из группы исследования в связи со стабильным состоянием, чел. (% от 2) | Выбыли из исследования по другим причинам, чел. (% от 2) | Остались в группе исследования до 6 лет наблюдения, чел. (% от 2) |
|-------------------|--------------------------------------|---|--|---|
| I группа | 75 | 39 (52 %) | 4 (5,3 %) | 32 (42,6 %) |
| II группа | 72 | 40 (55,5 %) | 2 (2,7 %) | 30 (41,6 %) |
| III группа | 40 | 11 (27,5 %) | 7 (17,5 %) | 22 (55 %) |

За период наблюдения у реконвалесцентов регистрировались заболевания: острые респираторные заболевания (ОРЗ), хронический тонзиллит, анемия, инфекции мочевыводящих путей, бронхиальная астма, аллергия (таблица 18).

Таблица 18 – Основные клинико-лабораторные показатели у детей с выявленными заболеваниями после выписки из стационара ($X \pm m$)

| Группа | Нозология | Всего с заболеванием | | Гепатомегалия | | Спленомегалия | | Наличие ДНК к ВЭБ | |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | чел. | % от группы | чел. | % от выявленных | чел. | % от выявленных | чел. | % от выявленных |
| Через 1 год | | | | | | | | | |
| 1–6 лет (113 чел.) | Анемия | 6 | $5,3 \pm 2,11$ | 6 | 100 ± 0 | 1 | $16,6 \pm 15,22$ | 1 | $16,6 \pm 15,22$ |
| | Аллергия | 26 | $23,0 \pm 3,96$ | 10 | $38,4 \pm 9,54$ | 2 | $7,6 \pm 5,23$ | 5 | $19,2 \pm 7,73$ |
| | ИМВП | 11 | $9,7 \pm 2,79$ | 4 | $36,4 \pm 14,50$ | 1 | $9,1 \pm 8,67$ | 3 | $27,3 \pm 13,43$ |
| | Без установленных заболеваний | 73 | $64,6 \pm 4,50$ | 26 | $35,6 \pm 5,60$ | 6 | $8,22 \pm 3,21$ | 11 | $15,1 \pm 4,19$ |
| 7–14 лет (52 чел.) | Анемия | 1 | $1,9 \pm 1,90$ | 1 | 100 ± 0 | 0 | — | 0 | — |
| | Аллергия | 9 | $17,3 \pm 5,25$ | 2 | $22,2 \pm 13,86$ | 0 | — | 0 | — |
| | ИМВП | 1 | $1,9 \pm 1,90$ | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| | Без установленных заболеваний | 41 | $78,8 \pm 5,66$ | 6 | $14,6 \pm 5,52$ | 1 | $2,5 \pm 2,41$ | 6 | $14,6 \pm 5,52$ |
| Через 3 года | | | | | | | | | |
| 1–6 лет (80 чел.) | Анемия | 1 | $1,3 \pm 1,24$ | 1 | 100 ± 0 | 1 | 100 ± 0 | 1 | 100 ± 0 |
| | Аллергия | 17 | $21,3 \pm 4,57$ | 4 | $23,5 \pm 10,29$ | 2 | $11,8 \pm 7,81$ | 4 | $23,5 \pm 10,29$ |
| | БА | 1 | $1,3 \pm 1,24$ | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| | ИМВП | 3 | $3,8 \pm 2,12$ | 1 | $33,3 \pm 27,22$ | 1 | $33,3 \pm 27,22$ | 1 | $33,3 \pm 27,22$ |
| | Без установленных заболеваний | 60 | $75,0 \pm 4,84$ | 5 | $8,3 \pm 3,57$ | 1 | $1,7 \pm 1,65$ | 2 | $3,3 \pm 2,32$ |

Продолжение таблицы 18

| Группа | Нозология | Всего с заболеванием | | Гепатомегалия | | Спленомегалия | | Наличие ДНК к ВЭБ | |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------|-------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | чел. | % от группы | чел. | % от выявленных | чел. | % от выявленных | чел. | % от выявленных |
| Через 3 года | | | | | | | | | |
| 7–14 лет (52 чел.) | Аллергия | 3 | 9,1 ± 5,0 | 0 | — | 0 | — | 2 | 66,7 ± 27,22 |
| | БА | 1 | 3,0 ± 2,98 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| | Без установленных заболеваний | 29 | 87,9 ± 5,68 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| Через 6 лет | | | | | | | | | |
| 1–6 лет (64 чел.) | Аллергия | 11 | 17,2 ± 4,72 | 1 | 9,1 ± 8,67 | 1 | 9,1 ± 8,67 | 15 | 18,2 ± 11,63 |
| | БА | 3 | 4,7 ± 2,64 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| | ИМВП | 3 | 4,7 ± 2,64 | 0 | — | 0 | — | 1 | 33,3 ± 27,22 |
| | Без установленных заболеваний | 48 | 75,0 ± 5,41 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| 7–14 лет (20 чел.) | Аллергия | 4 | 20,0 ± 8,94 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |
| | Без установленных заболеваний | 16 | 80,0 ± 8,94 | 0 | — | 0 | — | 0 | — |

Через 1 год после перенесенного ОИМ ЭБВЭ были диагностированы неинфекционные заболевания (см. таблицу 18) у детей младшей подгруппы в 40,8 % (40 чел.), у детей старшей подгруппы в 21,2 % (11 чел.).

Через 3 года у детей в младшей возрастной подгруппе заболевания выявлены у 27 % (22 чел.) детей, а в старшей подгруппе – у 12,12 % (4 чел.). Через шесть лет в младшей подгруппе заболевания выявлялись у 25 % (17 чел.), в старшей подгруппе – у 20 % (4 чел.).

Через 1 год, 3 года и 6 лет наблюдения у всех детей с установленной анемией в обеих возрастных подгруппах сохранялась гепатомегалия, у детей младшего возраста также определялась спленомегалия (см. таблицу 18).

Через год у детей с выявленной анемией, как в младшей, так и старшей подгруппе, отмечалось снижение CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, по сравнению с показателями практически здоровых детей. Их уровень были ниже, чем показатели реконвалесцентов без установленных заболеваний. Уровень CD25+ и CD56+ был повышен, по сравнению с показателями практически здоровых детей (Приложение И).

На фоне инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) в старшей возрастной подгруппе достоверно выше был процент CD3+, CD4+ по сравнению с показателями детей без выявленных заболеваний и с показателями практически здоровых детей (см. Приложение И).

Через 3 года и через 6 лет у детей с положительной ПЦР к ВЭБ чаще регистрировались заболевания и сохранялись симптомы гепато- и спленомегалии. Нормализация показателей гуморального и клеточного иммунитета происходила медленнее, чем у детей без установленных заболеваний.

Дети, у которых определялась ДНК ВЭБ, в течение первого года наблюдения, болели чаще ОРЗ, чем дети с отрицательной ПЦР к ВЭБ в анализах крови (см. таблицу 18). Такая же закономерность прослеживалась в течение второго - третьего года для реконвалесцентов II и III групп и не зависела от возраста.

Из данных анамнеза при поступлении, количество ОРЗ в год у детей в

среднем составляло 5,1 раза (ДИ 7,5–2,7). Через 1 год после перенесенного ИМ ЭБВЭ кратность ОРЗ в год выросла в 1,5 раза (таблица 19).

Таблица 19 – Частота регистраций острых респираторных заболеваний у детей ($X \pm m$)

| Подгруппа | | ДНК ВЭБ в крови положительная | | | ДНК ВЭБ в крови отрицательная | | |
|-----------|-------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|-----------------|----------------|
| | | через 1 год | через 3 года | через 6 лет | через 1 год | через 3 года | через 6 лет |
| I | младшая подгруппа | 8,5 ± 1,1 | 0 | 0 | 8,3 ± 0,9 | 7,1 ± 0,7 | 5,5 ± 0,7 |
| | старшая подгруппа | 8 ± 0,1* | 0 | 0 | 6,5 ± 0,4 | 6,1 ± 0,4 | 5,4 ± 0,7 |
| II | младшая подгруппа | 8 ± 1,2 | 8,5 ± 0,8* | 0 | 8,1 ± 1,02 | 7,5 ± 0,7 | 5,6 ± 0,8 |
| | старшая подгруппа | 8 ± 0,4* | 7 ± 0,1* | 0 | 5,7 ± 0,7 | 5,1 ± 1,1 | 5,1 ± 0,8 |
| III | младшая подгруппа | 9,5 ± 0,6* | 8,3 ± 1,3* | 6,5 ± 0,7 | 8,3 ± 0,4 | 7,6 ± 0,4 | 5,4 ± 0,4 |
| | старшая подгруппа | 8,3 ± 0,7* | 8 ± 0,1* | 0 | 6,1 ± 0,4 | 6,1 ± 1,3 | 5,4 ± 0,7 |

Примечания:
 * – достоверные различия по сравнению с подгруппой с отрицательным результатом ПЦР ($p < 0,05$);
 ** – достоверные различия между подгруппами ПЦР ($p < 0,05$).

Бронхиальная астма, инфекция мочевыводящих путей, аллергия стали диагностироваться через год после выписки из стационара (рисунок 25). В обеих возрастных подгруппах, заболевания чаще регистрировались в III группе, по сравнению с I и II группами. Большой процент заболеваний был у детей младшей возрастной подгруппы.

У некоторых пациентов на момент выписки из стационара уровень гемоглобина был на нижней границе нормы, что могло быть предрасполагающим фактором к развитию анемии в дальнейшем. Через 1 месяц после выписки из стационара в обеих возрастных подгруппах у 21,3 % (40 чел.) было выявлено снижение уровня гемоглобина (не ниже 90 г/л, уровень железа не ниже 6,3 мкм/л). Все пациенты проконсультированы гематологом, установлен диагноз «Железодефицитная анемия». Назначалось лечение железосодержащими

препаратами и коррекция питания. Развитие анемии можно связать с нарушением питания на фоне астенического синдрома. В обеих возрастных подгруппах анемия регистрировалась чаще у детей III группы (см. рисунок 25).

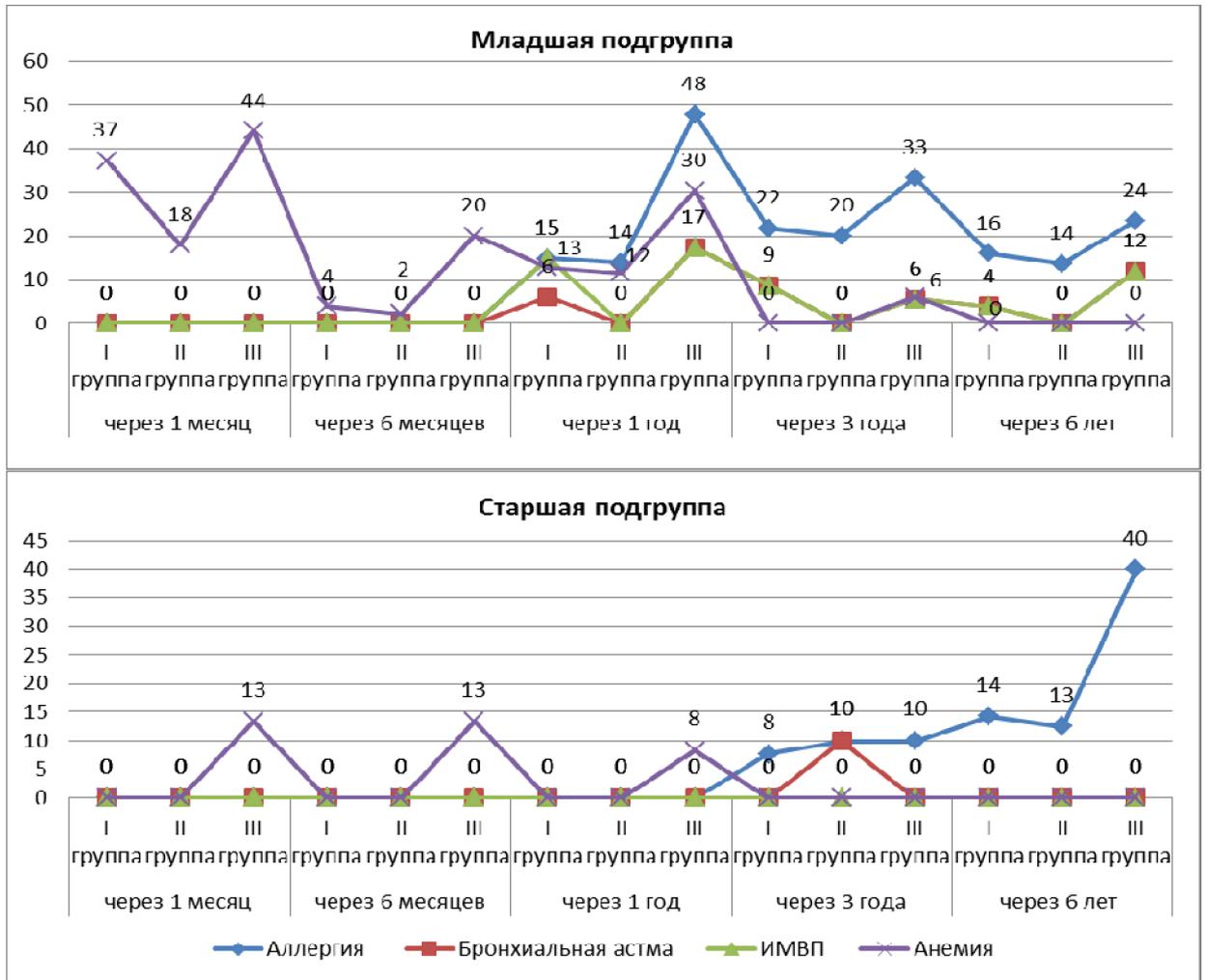


Рисунок 25 – Выявленные неинфекционные заболевания в группах наблюдения, %

Процент развития соматических заболеваний и хронической формы ИМ ЭБВЭ выше в III группе наблюдения ($p < 0,01$), не получавшей в острый период заболевания препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием (таблица 20).

Таблица 20 – Неинфекционные заболевания и хроническая активная ЭБВИ в группах наблюдения

| Группы наблюдения | | | Количество детей с выявленными заболеваниями | | Количество детей с хронической активной ЭБВИ | |
|-------------------|-----|----------------|--|---|--|---|
| группа | чел | p _i | всего, чел | % от исходного кол-ва человек в группе | всего, чел | % от исходного кол-ва человек в группе |
| I группа | 75 | p ₁ | 33 | 44,0 ± 5,73 (p ₁₋₃ < 0,01) | 8 | 10,67 ± 3,56 (p ₁₋₃ < 0,01) |
| II группа | 72 | p ₂ | 21 | 29,17 ± 5,36 (p ₂₋₃ < 0,01) | 7 | 9,72 ± 3,49 (p ₂₋₃ < 0,01) |
| III группа | 40 | p ₃ | 32 | 80,0 ± 6,32 (p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01) | 12 | 30,0 ± 7,25 (p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,01) |

Таким образом, через 1 год после перенесенного ИМ ЭБВЭ у детей во всех группах исследования в 1,5 раза увеличилась кратность ОРЗ. Соматические заболевания и хроническое течение ЭБВИ достоверно чаще регистрировались в III группе наблюдения, по сравнению со II и I группами. Доля детей с выявленными соматическими заболеваниями и хроническим течением ЭБВИ была выше у пациентов младшей возрастной подгруппы во всех группах наблюдения. У детей младшей возрастной подгруппы медленнее происходила нормализация в лабораторных показателях, по сравнению с детьми старшей возрастной подгруппы. У пациентов с длительными гепато-/спленомегалией выявлен более высокий риск развития анемии. Пациенты с продолжительным периодом выявления ДНК ВЭБ в анализе крови имели более высокую вероятность выявления ИМВП, аллергических заболеваний, ОРЗ. Отклонения от референсных значений в иммунологических показателях крови чаще регистрировались у детей с выявленными соматическими заболеваниями.

Структура клинико-лабораторных проявлений в сравниваемых группах за весь период наблюдения в младшей и старшей возрастных подгруппах представлена ниже (рисунки 26 и 27).

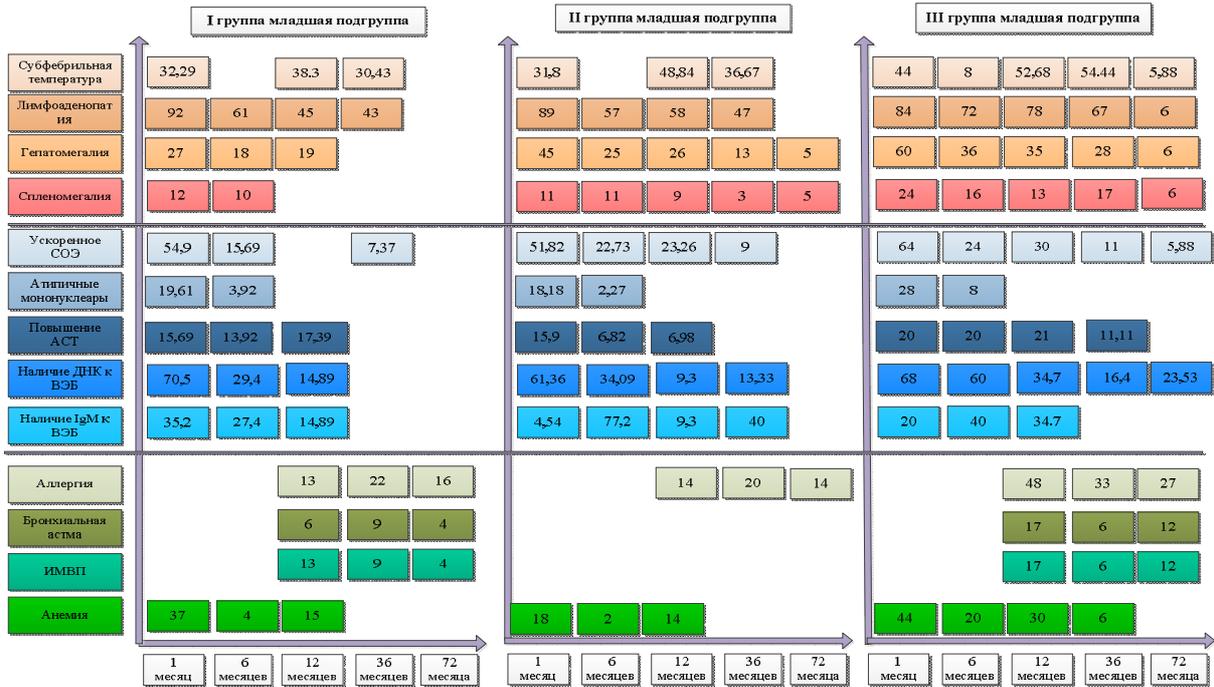


Рисунок 26 – Динамика клинико-лабораторных проявлений в группах сравнения младшей подгруппы (% от их общего количества в подгруппе)

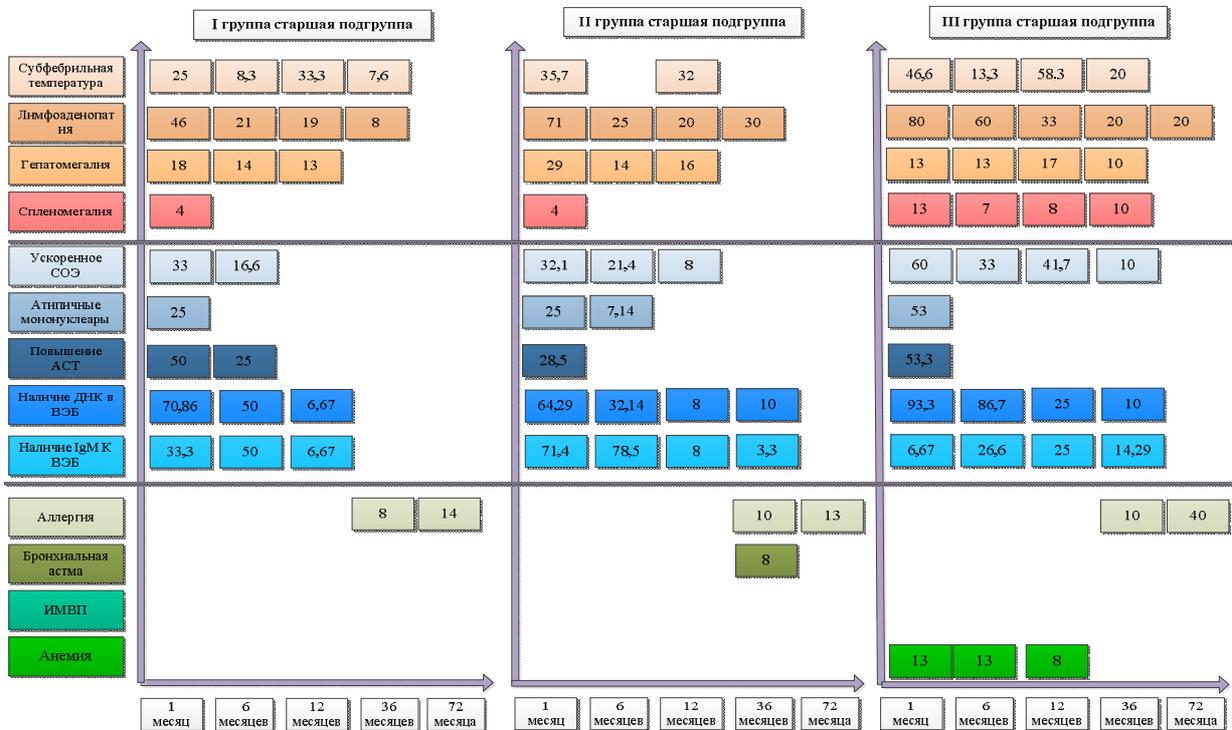


Рисунок 27 – Динамика клинико-лабораторных проявлений в группах сравнения старшей подгруппы (% от их общего количества в подгруппе)

Клинический случай 1

Пациент Д., 2 года, поступил в ДИБ им. Сибирцева с предварительным диагнозом: «Двухсторонняя лакунарная ангина средней степени тяжести». Госпитализирован на первый день болезни. Ребенок организованный.

При поступлении жалобы на повышение температуры тела до 39,0°, слабость, вялость, отсутствие аппетита, недомогание.

При осмотре: кожные покровы бледные, высыпаний нет. В зеве яркая разлитая гиперемия, миндалины увеличены до II степени, в лакунах с двух сторон обильно гнойные налеты. Пальпировались лимфоузлы шейной группы единичные до 1,5 см в диаметре; подмышечные и паховые единичные до 1,0 см. Со стороны сердца и легких патологических нарушений не обнаружено. Печень и селезенка не увеличены. Нарушения стула и мочеиспускания нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 127 г/л, лейкоцитоз $11,5 \times 10^9$ /л, количество атипичных мононуклеаров 15 %, СОЭ – 14 мм/ч. Общий анализ мочи без патологий. Биохимический анализ крови без патологических изменений. Мазок на ВЛ – отрицательный.

В крови выявлены маркеры ВЭБ инфекции: IgM VCA. Методом ПЦР в крови обнаружена ДНК ВЭБ.

Поставлен диагноз: «Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии, средней степени тяжести».

Назначена терапия: жаропонижающие, «Цефотаксим» внутримышечно, обработка зева, антигистаминные препараты.

На второй день заболевания отмечалось увеличение шейной группы лимфоузлов до 2,0–2,5 см, лимфоузлы множественные в виде «цепочек» безболезненные, не спаяны с окружающей тканью. Появилось храпящее дыхание, заложенность носа со скудным отделяемым. Печень выступала из-под края реберной дуги +2,5 см, селезенка +1,5 см. Сумма баллов – 24 балла, что соответствовало средней степени тяжести.

На фоне проводимой терапии температура нормализовалась на 5 день, симптомы тонзиллита исчезли на 7 день. Заложенность носа сохранялась до

двух недель. На момент выписки пальпировались лимфоузлы до 1,5–2,0 см, печень выступала из-под реберной дуги до 1,5 см, пальпировался край селезенки. Гепато- и спленомегалия подтверждены данными ультразвукового исследования.

При выписке в анализе крови – лимфоцитоз (73 %), количество атипичных мононуклеаров до 10 %, в биохимическом анализе крови – повышение АЛТ (74 ед./л) и АСТ (52 ед./л), в общем анализе мочи – без патологий.

Спленомегалия наблюдалась до 1 года после перенесенного острого ИМ. Синдром гепатита (повышенные АЛТ и АСТ, тимоловой пробы) наблюдался на протяжении 1 года после выписки из стационара. Маркеры других вирусных гепатитов были отрицательные.

Через 1 год сохранялись увеличенными лимфоузлы шейной группы. Определялась гепатомегалия (+1,0 см из-под края реберной дуги). В общеклиническом и биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлено. В крови ДНК ВЭБ и IgM VCA не обнаружено, определялись IgG VCA и IgG EBNA. Отмечались частые ОРВИ, до 10 раз в год.

Через 1,5 года у ребенка определялось снижение уровня гемоглобина (98 г/л), гематологом установлен диагноз: «Железодефицитная анемия легкой степени тяжести».

Через 2 года после затяжного ОРВИ в крови вновь выявлены маркеры ВЭБ инфекции: IgM VCA, и обнаружена ДНК ВЭБ, что свидетельствовало о реактивации заболевания. Клинически в этот период лимфоузлы шейной группы определялись в виде цепочек до 2,0 см в диаметре; спленомегалия не определялась, печень выступала на 1–1,5 см из-под края реберной дуги. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 112 г/л, лейкоцитоз $7,1 \times 10^9$ /л, количество АМ 5 %, СОЭ – 14 мм/ч. Уровень гемоглобина зарегистрирован на нижней границе нормы, в течение текущего года показатели гемоглобина не превышали 114 г/л.

При наблюдении в динамике: увеличение шейной группы лимфоузлов сохранялось до 3-х лет после перенесенного острого заболевания, гепатомегалия сохранялась на протяжении 2,5 лет.

Через 3 года лимфоузлы не увеличены, показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах референсных значений.

Нормализация клинико-лабораторных показателей наступила только через три года после ОИМ. Реактивация ЭБВИ сопровождалась уменьшением уровня гемоглобина до нижней границы нормы, что потребовало назначения железосодержащих поливитаминных препаратов и регулярного контроля уровня гемоглобина в течение 6 месяцев.

Через 3 года у ребенка диагностирована пищевая аллергия, проявившаяся отеком Квинке.

Таким образом, на фоне стандартной терапии в остром периоде заболевания отмечались: длительное проявление лимфопролиферативного синдрома, медленная динамика нормализации размеров печени и селезенки. В катамнезе регистрировался инфекционный гепатит, анемия, частые ОРВИ. Данный пациент нуждался в длительном диспансерном наблюдении в течение 5 лет, поскольку нормализация клинико-лабораторных показателей наступила только через 3 года.

У пациента установлен диагноз: «Хроническая рецидивирующая ВЭБ-инфекция».

Клинический случай 2

Больная А., 2 года; поступила в ДИБ им. Г. Е. Сибирцева с предварительным диагнозом: «Инфекционный мононуклеоз».

Ребенок не организованный, в анамнезе был контакт с больным ОРВИ.

Поступила в первый день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38,9°, снижение аппетита, вялость, головную боль, заложенность носа.

При осмотре: кожные покровы бледные, высыпаний нет, в зеве разлитая гиперемия, миндалины были увеличены I-II степени, в лакунах белый налет, не обильно. Шейные лимфоузлы пальпировались в виде цепочек до 1,0–1,5 см в диаметре, подвижные безболезненные, подмышечные и паховые лимфоузлы – единичные до 1,0 см. Со стороны легких и сердечно-сосудистой системы изменений не найдено. Печень выступала из-под реберной дуги на 2,0 см, край

гладкий безболезненный, селезенка не пальпировалась. Сумма баллов – 24 балла, что соответствовало средней степени тяжести.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 147 г/л, лейкоцитоз $9,1 \times 10^9$ /л, количество АМ 11 %, СОЭ – 8 мм/ч. Общий анализ мочи без патологий. Биохимический анализ крови без патологических изменений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждены гепатомегалия и спленомегалия. В крови выявлены маркеры ВЭБ инфекции: IgM VCA. Методом ПЦР в крови обнаружена ДНК ВЭБ.

Диагноз: «Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии, средней степени тяжести».

Назначено лечение: симптоматическая терапия, рИФН-а по 1 свече (150 000 МЕ) × 2 раза в день в течение 10 дней.

В клинике на второй день госпитализации отмечалось: появление храпящего дыхания, лимфоузлы шейной группы увеличены до 2,5–2,0 см, при пальпации определялась селезенка до 1,0 см из-под края реберной дуги, печень выступала на +3,0 см ниже края реберной дуги.

На фоне проводимой терапии заложенность носа и ангина сохранялись до 8 дней от начала госпитализации. Субфебрильная температура сохранялась до 10 дней.

Наблюдался длительный период гепато- и спленомегалии. Размеры селезенки нормализовались через 1,5 месяца от начала заболевания, гепатомегалия сохранялась в течение 6-ти месяцев после выписки из стационара. Через год: миндалины III степени, клинические проявления хронического тонзиллита. Лимфоузлы шейной группы были увеличены в течение трех лет после перенесенного острого ИМ. Пациентка отнесена к группе длительно часто болеющих детей. Средняя кратность заболеваний ОРВИ в год составила 11 раз.

Клинический случай 3

Больной Н., 3 года; ребенок посещал детский сад, в анамнезе контакт с больным ОРВИ. Предварительный диагноз при поступлении: «Инфекционный мононуклеоз».

Поступил в ДИБ им. Г. Е. Сибирцева на 2-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38,5⁰, слабость, вялость, отсутствие аппетита, затруднение носового дыхания, храпящее дыхание во сне, увеличение размеров шеи.

При поступлении состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации и синдрома тонзиллита. Температура тела 39,0⁰, носовое дыхание затруднено, отделяемое из носа не обильное, кожные покровы бледные, отмечается одутловатость лица, сыпи нет. В зеве яркая разлитая гиперемия, миндалины гипертрофированы до III степени, на обеих миндалинах в лакунах обильные бело-серые налеты, трудно отделяемые шпателем. Пальпировались заднее- и переднешейные лимфатические узлы до 2,5 см в виде «пакетов», подвижные, безболезненные; подмышечные лимфоузлы увеличены до 1,0 см, подвижные, безболезненные. Печень выступала из-под края реберной дуги +2,5 см, селезенка +1,5 см. Тоны сердца громкие ритмичные, соотношение тонов сохранено. Сумма баллов – 21, что соответствовало средней степени тяжести.

Клинический анализ крови: гемоглобин 114 г/л, лейкоцитоз 15,2 × 10⁹/л, количество АМ 16 %, СОЭ – 18 мм/час. Общий анализ мочи без патологий. Биохимический анализ крови без патологических изменений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждены гепатомегалия и спленомегалия. В крови выявлены маркеры ВЭБ инфекции: IgM VCA. Методом ПЦР в крови обнаружена ДНК ВЭБ.

Диагноз: «Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии средней степени тяжести».

Назначено лечение: «Цефотаксим» внутримышечно, орошение зева «Гексоралом», капли в нос «Називин», препарат Р-А АТ к ИФН-γ по схеме.

На фоне проводимой терапии отмечалась следующая динамика клинических симптомов: адинамия и недомогание прошли на 6 день госпитализации, температура нормализовалась на 6 день, аппетит восстановился на 8 день, отечность лица полностью исчезла на 7 день, заложенность носа на 10 день, и с 10 дня не отмечалась бледность кожных

покровов. Симптомы тонзиллита не регистрировались с 9 дня от начала лечения. Значительное сокращение шейной группы лимфоузлов наблюдалось на 11 день, при выписке лимфоузлы передней и задней шейной группы пальпировались в виде цепочек до 1,5 см в диаметре. Нормализация размеров печени наблюдалась на 17 день (печень по краю реберной дуги), сокращение размеров селезенки отмечалось на 16 день от начала лечения.

При выписке на 14 день лечения в клиническом анализе крови гемоглобин 110 г/л, лейкоцитоз $9,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз – 76 %, количество АМ 4 %, СОЭ – 11 мм/час. Общий анализ мочи без патологий. В биохимическом анализе крови АСТ и АЛТ – норма.

Окончательный диагноз при выписке: «Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии, средней степени тяжести».

Через месяц сохранялись жалобы на быструю утомляемость, снижение аппетита. Дыхание через нос свободное. Пальпировались переднее- и заднешейные лимфоузлы до 0,8–1,0 см, подвижные безболезненные. Катаральных проявлений в зеве нет, миндалины увеличены до III степени. Селезенка не определялась, печень пальпировалась по краю реберной дуги. Отклонений показателей от нормы в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, анализе мочи не было.

При осмотре ребенка через 6 месяцев после перенесенного заболевания печень и селезенка не увеличены. Сохранялись увеличенные лимфоузлы шейной группы до 1,0 см в виде «цепочек».

Через год после перенесенного заболевания из клинических проявлений отмечалось наличие единичных лимфоузлов шейной группы, до 1,0 см в диаметре. Миндалины III степени, ЛОР-врачом поставлен диагноз: «Хронический тонзиллит». В анализах крови показатели в пределах нормы. В течение года ребенок перенес ОРЗ 9 раз.

При наблюдении в катамнезе в течение 5 лет: лимфоузлы нормализовались в размерах через 1,5 года после перенесенного заболевания. В течение 3-х лет ребенок относился к группе длительно и часто болеющих, средняя

продолжительность ОРВИ составляла 1,5–2 недели, частота острых респираторных заболеваний в год составляла 7–9 раз.

В течение 6-го года наблюдения от начала заболевания, кратность обращений по поводу ОРВИ (в течение года) составила 3 раза.

Исследование иммунологических показателей:

В иммунологическом анализе при поступлении в стационар уровни CD3, CD8, CD16, IgM, IgG были выше показателей практически здоровых детей, CD4, CD20 и IgA были снижены.

В динамике до года наблюдения сохранялись сниженные показатели CD4 с дальнейшей нормализацией. До 6 месяцев регистрировались повышенные значения IgM. Другие показатели иммунограммы у данного пациента через месяц от начала заболевания соответствовали показателям группы практически здоровых детей.

Таким образом, у пациента на фоне проводимой терапии отмечалось купирование симптомов интоксикации на 8 день, симптомов тонзиллита на 10 день госпитализации. Нормализация размеров лимфатических узлов наблюдалась только через 1,5 года после перенесённого заболевания. Регистрировались частые ОРВИ (до 9 раз в год). Уменьшение кратности ОРЗ заболеваний в год (до 3 раз) происходило только через 3 года. У пациента не было зарегистрировано случаев реактивации ИМ. Течение позднего периода реконвалесценции было гладким, при этом лимфопролиферативный синдром купировался только через 1,5 года. В результате пациент снят с диспансерного учета только через 2,5 года (через год после полной нормализации клинико-лабораторных показателей) с дальнейшей рекомендацией контроля общеклинического анализа крови и ИФА к ВЭБ один раз в год в течение следующих 2-х лет, далее 1 раз в три года.

Выше перечисленные клинические примеры показывают, что ИМ ЭБВЭ протекает с длительным лимфопролиферативным синдромом и астеническим синдромом. Изменения в лабораторных показателях могут сохраняться до 2–3 лет.

Реакция со стороны клеток крови (в частности, снижение уровня гемоглобина) может возникнуть более чем через год после перенесенного ОИМ.

Не вызывает сомнений разнообразие исходов ЭБВИ. Однако триггерные механизмы, определяющие выбор патогенетического пути развития заболевания, приводящего к тому или иному исходу, остаются неизвестными. В данных условиях только длительное наблюдение за динамикой состояния здоровья может позволить определить характер возможных последствий болезни.

Длительно сохраняющийся лимфопролиферативный синдром, астенический синдром, гепатит, изменения в лабораторных показателях, проявление иммунной недостаточности в течение года после перенесенного ОИМ ЭБВЭ описаны в работах Тимченко В. Н., Хмилевской С. А. (2017). Авторы также характеризуют клиническое течение хронической формы ЭБВИ, диагноз подтверждался наличием ДНК ВЭБ в крови и специфических иммуноглобулинов к ВЭБ. Вместе с тем, эта работа не рассматривает период наблюдения более 1 года после клинического проявления ИМ ЭБВЭ. Необходимость длительного наблюдения подтверждается в работе Потарской Е. В. и соавторов (2006), где указывается на клинические и гематологические нарушения различной степени выраженности у большинства переболевших детей со 2-го по 5-й год после острого периода. Результаты нашего исследования также показывают необходимость наблюдения за реконвалесцентами более одного года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения Эпштейна – Барр вирусной инфекции обусловлена высокой распространенностью, многообразием клинических форм, риском хронизации, формирования иммунной недостаточности и лимфопролиферативных процессов [2, 41, 115]. Осложнения, остаточные явления, хроническое течение ВЭБ-инфекции исследователи связывают с продолжающейся циркуляцией вируса в организме после инфицирования и перенесенной манифестной формы, наиболее часто протекающей у детей в виде ИМ [20, 58, 101, 115].

Несмотря на важность проблемы, в доступной литературе имеются единичные работы по эпидемиологии ИМ. В официальных источниках не выделяются этиологические формы ИМ и публикуются неполные сведения о заболеваемости по России в целом, и по отдельным регионам, в частности.

По данным настоящего исследования, в Томской области показатель заболеваемости ИМ ниже показателей по России, без тенденции к росту. Это может быть следствием неполной регистрации случаев заболевания, нестабильным качеством диагностики, либо по другим причинам. Болеют преимущественно дети, преобладает возрастная группа от 1 года до 6 лет, что связано с онтогенетическими особенностями, присущими раннему и дошкольному возрасту [43, 73, 82, 84, 110, 141].

До конца не изученными остаются вопросы иммунопатогенеза при ИМ, течения периода реконвалесценции, структура и частота исходов.

Нами изучались клинико-иммунологические особенности и исходы ЭБВ ИМ у детей двух возрастных групп в остром периоде и в катамнезе до 6 лет и эффективность разных схем терапии. Для правильной оценки тяжести ОИМ в начальном периоде болезни важное значение имеют детальная разработка и унифицированный подход к вопросам диагностики, оценке выраженности заболевания, течения и эффективности лечения, а также дальнейшего диспансерного наблюдения. Анализ публикаций, посвященных ИМ, выявил

недостаточность критериев не только оценки тяжести ОИМ, но, в особенности, и продолжительности диспансерного наблюдения за реконвалесцентами, ограничивающегося всего одним годом наблюдения [7, 16, 60, 117, 126].

Нами разработан алгоритм определения степени тяжести ИМ, включающий такие параметры, как основные клинические симптомы, показатели гемограммы. Клинико-лабораторные показатели объединены в балльную шкалу оценки. Наши наблюдения показали высокую точность количественной оценки степени тяжести ИМ с применением балльной шкалы, что позволило в дальнейшем включить в исследование пациентов только со средней степенью тяжести заболевания. Шкала может быть использована в широкой практике для достоверной оценки степени тяжести ИМ в ранние сроки с момента обращения. Разработка защищена патентом на изобретение.

Для объективизации результатов многолетнего непрерывного наблюдения был разработан новый подход к диспансерному наблюдению за реконвалесцентами ОИМ. Определяемые в ходе диспансеризации параметры систематизированы и представлены в виде Чек-листа, который позволяет отследить динамику клинических симптомов, результатов лабораторных, инструментальных исследований, а также появление новых симптомов и состояний. Проведенное нами исследование показало, что на основании анализа результатов проспективного наблюдения, по предложенному нами алгоритму, возможно более достоверно оценить отдаленные результаты лечения, своевременно провести коррекцию выявленных нарушений, определить сроки снятия с диспансерного учета. И, что принципиально важно, лист динамического наблюдения за реконвалесцентами ОИМ применим в практическом здравоохранении.

Настоящее исследование показало, что у реконвалесцентов ОИМ могут сохраняться изменения в иммунологических показателях до 5 лет, развиваться состояния, связанные с формированием иммунной недостаточности – хронический тонзиллит, пиелонефрит, а также гиперактивацией иммунной системы – аллергические синдромы вплоть до бронхиальной астмы. Течение этих

состояний может усугубляться в динамике. Соответственно, доказано, что далеко не всегда можно ограничиться продолжительностью диспансерного наблюдения 1 год, а требуется более длительный срок (до 5 лет). Разработанная нами тактика диспансеризации и определение критериев снятия с учета предусматривает дифференцированный индивидуальный подход.

По мнению некоторых авторов, ИМ ЭБВЭ – это заболевание иммунной системы с разнонаправленным действием возбудителя. Описано развитие транзиторного вторичного иммунодефицита после перенесенного ИМ ЭБВЭ. При этом страдают адаптивный иммунитет (Т- и В-лимфоциты), факторы естественной цитотоксичности (NK-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы), интерферонообразование [58].

Формирование ХИМ ЭБВЭ начинается со стадии презентации вирусного агента макрофагам, и в дальнейшем происходит подавление продукции интерферонов [2, 41, 115, 123]. Данная теория нашла отражение в применении препаратов, оказывающих иммуномодулирующее и противовирусное действие для лечения ИМ у детей.

Однако дискуссии по их эффективности и целесообразности применения в мировой литературе продолжают [144, 165, 196, 215, 223, 224, 225, 237, 238, 239].

В качестве препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием нами были выбраны препарат аффинно-очищенных антител к γ -интерферону (Р-А АТ ИФН- γ) и рекомбинантный интерферон- α -2b с аскорбиновой кислотой и токоферолом (рИФН- α). Оба препарата хорошо изучены, рекомендованы отечественными регламентирующими документами для лечения детей с вирусными инфекциями, в том числе с ИМ [37, 60, 84], и применялись в стандартных дозах курсом.

Опубликован целый ряд исследований по применению Р-А АТ ИФН- γ [31, 120, 121, 126, 137, 139] или рИФН- α [8, 24, 51, 54, 69, 109, 116] при ОИМ, однако нет данных об отдаленных результатах лечения.

Особенностью Р-А АТ ИФН- γ является его способность регулировать функциональную активность и продукцию эндогенных интерферонов и повышать аффинность рецепторов к ИФН- γ . Фармакологической мишенью Р-А АТ ИФН- γ является рецептор ИФН- γ , а мишенью иммуностропной активности – клетки иммунной системы, чувствительные к действию эндогенного ИФН- γ . Препарат также стимулирует продукцию цитокинов. Комплексное действие на клеточное и гуморальное звено иммунитета происходит избирательно, только в присутствии вируса [44, 77].

рИФН- α также обладает комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Составной компонент – рИФН- α -2b тормозит репликацию вируса, стимулирует выработку цитокинов, модулирует клеточный и гуморальный иммунитет, а природные антиоксиданты (витамины С и Е) стабилизируют клеточные мембраны и участвуют в синтезе эндогенного ИФН [109, 151].

Клинические проявления ИМ ЭБВЭ средней степени тяжести имели возрастные особенности. У детей младшей подгруппы (1–6 лет) характеризовалась выраженным лимфопролиферативным синдромом, так средний диаметр лимфоузлов был в 1,2 раза больше, чем у детей старшей возрастной подгруппы (7–14 лет). У детей младшего возраста наблюдалась более выраженная, по сравнению с детьми старшего возраста, пастозность лица и шеи. Данные возрастные особенности сопоставимы с наблюдениями других авторов [53, 54, 62, 109]. Если гепатомегалия определялась у всех детей обеих подгрупп, то спленомегалия при поступлении чаще выявлялась у пациентов старшей подгруппы (95 %), чем у пациентов младшего возраста (89 %). Следует отметить, что на 2 - 3 день госпитализации в младшей подгруппе наблюдалось увеличение размеров селезенки, что не было характерно для пациентов старшей подгруппы. «Позднюю» спленомегалию в младшей подгруппе можно объяснить более «агрессивным» началом заболевания с синдромом лихорадки и поступлением в стационар на 1–3 день от начала заболевания, тогда как дети старшей возрастной подгруппы чаще госпитализировались на 3 - 4 день от начала заболевания.

Регистрировались нарушения стула. Причиной расстройства может быть прием антибактериальных препаратов, частые респираторные заболевания, поражение лимфоидного аппарата на фоне ЭБВИ, нельзя исключить также иммунную недостаточность. У детей младшей возрастной подгруппы в 4 раза чаще регистрировались нарушения стула по сравнению со старшей подгруппой, что может быть связано с особенностями микробиоциноза кишечника у детей младшего возраста.

Изменения в лабораторных показателях обеих возрастных подгрупп были сопоставимы с литературными данными [53, 54, 62, 76, 109, 117]. При сравнении между подгруппами, повышение уровня глюкозы крови в 1,6 раз чаще регистрировалось у пациентов младшего возраста, но необходимо отметить, что процент выявления был низкий (в младшей подгруппе 7,5 %, а в старшей у – 4,5 % детей). У детей старшей подгруппы в 1,7 раз чаще при поступлении регистрировался лейкоцитоз, в 2 раза чаще лимфоцитоз, по сравнению с детьми младшей подгруппы. Повышенный уровень трансаминаз при поступлении также чаще определялся у детей старшей подгруппы: АЛТ в 2 раза, АСТ в 1,2 раза по сравнению с младшей подгруппой. Гепатит сохранялся до 1 года наблюдения, характеризовался гепатомегалией, цитолизом и повышением тимоловой пробы.

Анализ динамики клинико-лабораторных проявлений в остром периоде ИМ показал, что у детей, получавших Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α , достоверно сокращались, по сравнению с группой со стандартной терапией, длительность лихорадочного периода, симптомов интоксикации, гепатомегалии, раньше происходило сокращение размеров лимфоузлов (рисунок 28).

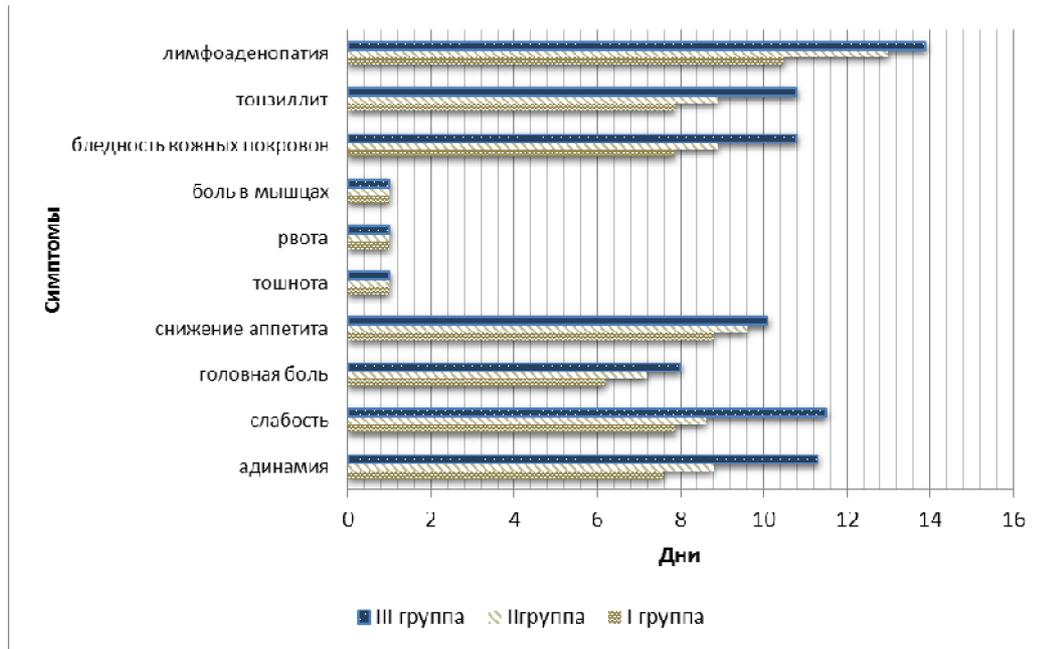


Рисунок 28 – Динамика исчезновения клинических симптомов в острый период заболевания на фоне разных схем лечения ($p < 0,05$)

В младшей подгруппе быстрее всего симптомы заболеваний проходили в группе детей, получавшей Р-А АТ ИФН- γ . Так, период лихорадки был на 2 дня короче, чем в группе пациентов, получавших рИФН- α , но был одинаковый, по сравнению с группой детей, получавших стандартную терапию. Большая продолжительность периода лихорадки на фоне применения рИФН- α , по сравнению с пациентами, получавшими Р-А АТ ИФН- γ , может быть обусловлена физиологически обоснованной по механизму отрицательной обратной связи отсрочкой и/или уменьшением выработки эндогенных интерферонов в ответ на заместительную терапию.

Бледность кожных покровов в группе детей, получавшей Р-А АТ ИФН- γ , проходила на 2 дня раньше, по сравнению с детьми, получавшими рИФН- α , и на 3 дня, по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию.

Симптомы острого тонзиллита достоверно быстрее проходили на 2 дня раньше в группе пациентов с Р-А АТ ИФН- γ и стандартной терапией, чем в группе детей, получавших рИФН- α .

Заложенность носа на 3 дня дольше сохранялась в группе детей, получавших рИФН- α , по сравнению с пациентами, получавшими Р-А АТ ИФН- γ и стандартную терапию.

Сокращение размеров селезенки в острый период быстрее происходило у пациентов, получавших Р-А АТ ИФН- γ и стандартную терапию, по сравнению с группой детей на фоне лечения рИФН- α . Однако сокращение размеров печени быстрее наступало в группе пациентов с рИФН- α : на 1 день раньше, чем у детей, получавших Р-А АТ ИФН- γ и на 8 дней раньше, чем у пациентов со стандартной терапией. Следует отметить, что на 14 день от начала заболевания, практически у всех пациентов во всех группах наблюдения сохранялись лимфаденопатия и гепатомегалия, статистических различий между группами не было. Спленомегалия сохранялась у большего количества детей на фоне приема рИФН- α (75 %) по сравнению с пациентами, получавшими Р-А АТ ИФН- γ (25,94 %), и пациентами со стандартной терапией (60 %).

В старшей возрастной подгруппе у детей, получавших Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α , достоверно сокращалась продолжительность заложенности носа, быстрее происходило сокращение размеров лимфоузлов, размеров печени, по сравнению с группой со стандартной терапией.

Нормализация температуры тела, исчезновение симптомов острого тонзиллита, сокращение лимфоузлов раньше наступало в старшей подгруппе детей, что сопоставимо с данными литературы. У детей младшей подгруппы наиболее выраженная положительная динамика была на фоне терапии Р-А АТ ИФН- γ .

Анализ лабораторных показателей в острый период выявил следующее.

При выписке из стационара в обеих возрастных подгруппах синдром цитолиза сохранялся чаще у детей, получавших стандартную терапию, в тоже время на фоне Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α быстрее нормализовались показатели СОЭ и происходило снижение числа атипичных мононуклеаров, что сопоставимо с результатами других исследований [53, 54, 62, 76, 109, 117].

Динамика клинико-лабораторных показателей в катамнезе была следующей. Если в остром периоде заболевания динамика между группами наблюдения была умеренно выражена, то в катамнезе, у пациентов, получавших в остром периоде заболевания Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α , нормализация клинико-лабораторных показателей происходила быстрее, чем в группе детей, получавших в остром периоде только стандартную терапию. У детей младшего возраста отмечалась более медленная динамика в исчезновении симптомов заболевания, нормализации лабораторных показателей, по сравнению с детьми старшего возраста.

Доля пациентов с субфебрильной температурой через год после выписки из стационара была выше в группе со стандартной терапией, как в младшей (I – 36,3 %, II – 48,8 %, III – 52,6 %), так и в старшей подгруппах (I – 33,3 %, II – 32 %, III – 58,3 %), выявлялась после перенесенных ОРВИ, сохранялась до 1–1,5 месяцев. При обследовании пациентов других отклонений в состоянии здоровья, влияющих на повышение температуры, обнаружено не было. Через 6 лет субфебрильная температура наблюдалась только у пациентов младшей подгруппы, получавших в остром периоде стандартную терапию.

Лимфоаденопатия регистрировалась во всех трех группах на протяжении 3 лет наблюдения. У некоторых детей III группы увеличение лимфоузлов сохранялось до 6 лет наблюдения.

Гепатомегалия в младшей подгруппе сохранялась через 1 месяц после выписки у большинства детей, получавших стандартную терапию (60 %), в то время как среди получавших Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α регистрировалась лишь в 27 % и 45 %, соответственно. К трем годам наблюдения увеличенные размеры печени определялись только у пациентов, получавших рИФН- α (13 %) и стандартную терапию (28 %).

В старшей возрастной подгруппе гепатомегалия сохранялась до 3 лет наблюдения только у пациентов, получавших стандартную терапию (10 %).

Размеры селезенки у пациентов младшей подгруппы, получавших Р-А АТ ИФН- γ , нормализовались к концу 1-го года наблюдения. У пациентов,

получавших рИФН- α и стандартную терапию, спленомегалия сохранялась до 3 лет наблюдения (в 3 % и 17 % соответственно). К шести годам наблюдения в этих подгруппах спленомегалия определялась в единичных случаях.

В старшей подгруппе у пациентов, получавших Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α , нормализация размеров селезенки происходила к 6 месяцам после выписки из стационара, в то время как у некоторых пациентов из группы со стандартной терапией, спленомегалия сохранялась до 3 лет наблюдения.

Также у детей, получавших препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, раньше происходило восстановление показателей гемограммы в обеих возрастных подгруппах.

В числе новых симптомов, отмечавшихся у пациентов в процессе динамического наблюдения через 1 год и позже, заслуживает внимания астенический синдром, проявлявшийся быстрой утомляемостью, головной болью, снижением аппетита, наличием длительного субфебрилитета после перенесенных ОРВИ, расцениваемый как проявление иммунной недостаточности. У пациентов, получавших Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α , частота данного синдрома была достоверно ниже.

В течение всего периода наблюдения у пациентов, получавших в остром периоде ИМ ЭБВЭ рИФН- α , не зарегистрировано случаев пиелонефрита, бронхиальной астмы, через 1 год и позже – анемии. У пациентов, получавших в остром периоде Р-А АТ ИФН- γ , эти заболевания возникали в два раза реже, чем у пациентов со стандартной терапией.

Кроме того, применение в комплексной терапии Р-А АТ ИФН- γ либо рИФН- α позволило снизить, по сравнению со стандартной терапией, в младшей подгруппе частоту аллергических состояний через 1 год наблюдения в 3,5 и 3,4 раза, через 3 года – в 1,5 и 1,6 раза, через 6 лет – в 1,6 и 1,9 раза, соответственно. В старшей возрастной подгруппе через 6 лет наблюдения у пациентов, принимавших комплексную терапию Р-А АТ ИФН- γ либо рИФН- α , частота аллергических проявлений снизилась в 2,8 и 3 раза соответственно.

Частые простудные заболевания в I и II группах по сравнению с III группой регистрировались реже через 1 год в 2,2 и 1,8 раза, через 3 года – в 2,3 и 1,1 раза соответственно; через 6 лет только в I группе – в 1,8 раза. В группах с противовирусной и иммуномодулирующей терапией диагностировано меньше случаев хронического тонзиллита через 3 года в 2,1 и 1,4 раза, через 6 лет – в 3,8 и 2 раза соответственно, по сравнению с группой со стандартной терапией.

Динамика специфических маркеров ВЭБ-инфекции (исчезновение из крови ДНК к ВЭБ, IgM VCA, IgG EA и наработка IgG EBNA) происходила достоверно быстрее у детей, получавших Р-А АТ ИФН- γ и рИФН- α , по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Следует отметить, что хронические формы ЭБВИ развивались достоверно реже у пациентов, получавших в острый период заболевания Р-А АТ ИФН- γ (10,6 %) и рИФН- α (9,72 %), по сравнению с группой детей, получавших только стандартную терапию (18 %).

По результатам исследования клеточного иммунитета нами установлено, что острый период ИМ ВЭБ характеризуется признаками противовирусной защиты с повышением показателей CD3+, CD8+, CD16+, CD25+ и снижением CD4+, CD20+ и CD56+ (только у пациентов старшей подгруппы). У пациентов, получавших препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, в течение первого года наблюдения динамика иммунологических показателей была более выражена, чем в группе детей со стандартной терапией. В катамнезе от 1 года до 6 лет наблюдения изменения иммунологических показателей были сопоставимы во всех трех группах исследования, однако наибольшие отклонения от показателей практически здоровых детей наблюдались в группе со стандартной терапией.

Таким образом, динамика клинико-лабораторных и иммунологических показателей и течение реконвалесцентного периода на протяжении 6 лет наблюдения была более выраженной в младшей подгруппе у детей, получавших в острый период ИМ ЭБВЭ препарат Р-А АТ ИФН- γ , а в старшей подгруппе – у детей, получавших рИФН- α . В целом, у детей, получавших в остром периоде ИМ

ЭБВЭ препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, получены лучшие результаты, чем в группе со стандартной терапией. В III группе чаще регистрировались хронические формы ЭБВИ, присоединение других заболеваний, свидетельствующих о иммунных нарушениях. Это дает основание считать обоснованным и целесообразным использование препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в комплексной терапии ОИМ у детей.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом детей до 14 лет в Томской области за 2005–2017 гг. носит волнообразный характер (от 30,4 до 54,6 на 100 тыс. населения), ниже показателей среднероссийского уровня (73,9 на 100 тыс. населения), регистрируется, преимущественно, в возрасте до 6 лет (84 %).

2. Клинико-лабораторные проявления острого периода инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии средней степени тяжести характеризуются в 100 % лихорадочно-интоксикационным синдромом, лимфопролиферативным синдромом, гепато-спленомегалией; синдромом гепатита в 34 % (в старшей подгруппе) и в 27 % (в младшей подгруппе). Иммунные нарушения регистрируются в 100 % и характеризуются снижением содержания CD4+, CD20+, повышением CD3+, CD8+, CD16+, CD25+, IgG и IgM.

3. В периоде реконвалесценции на фоне стандартной терапии длительно сохраняются лимфопролиферативный синдром, гематологические изменения, персистенция ДНК вируса Эпштейна – Барр (до 3 лет), специфические IgM антитела (до 5 лет), дисбаланс в клеточном звене иммунитета – до 5 лет.

4. Включение в комплекс терапии инфекционного мононуклеоза препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием (P-A АТ ИФН-γ и рИФН-α) в остром периоде заболевания сокращает продолжительность клинических симптомов (интоксикации, тонзиллита, лимфоаденопатии, гепато- и спленомегалии), способствует нормализации гематологических (скорость оседания эритроцитов, уровня лейкоцитов), биохимических (АСТ, АЛТ) и иммунологических показателей (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), а также снижает проявления лимфопролиферативного синдрома.

5. Использование в комплексной терапии острого периода инфекционного мононуклеоза препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, по сравнению со стандартной терапией, приводит к статистически значимому снижению частоты и длительности

персистенции специфических антител IgM и ДНК вируса Эпштейна – Барр в крови у реконвалесцентов ($p < 0,05$).

6. Хронические формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции, частые острые респираторные вирусные инфекции наблюдаются реже ($p < 0,05$) у детей, получавших в остром периоде заболевания препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, чем в группе со стандартной терапией.

7. Разработанная программа диспансерного наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза и критериев снятия их с учета позволили выявить в течение 6-летнего срока наблюдения: хроническую активную Эпштейна – Барр вирусную инфекцию (14,4 %), пастификацию (13,9 %), реактивацию инфекции (1 %), хронический тонзиллит (77,5 %), пиелонефрит (5,5 %), аллергические проявления (аллергический дерматит и ринит) (16,6 %), бронхиальную астму (2,1 %) для их своевременной коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В остром периоде инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии в комплекс терапии детей целесообразно рекомендовать включение Р-А АТ к ИФН- γ (сублингвально по схеме: в день назначения 8 таблеток (по 0,003) каждые 30 минут, затем 3 таблетки до конца дня через равные промежутки времени, со второго дня – по 1 таблетке 3 раза в день; курс лечения составляет 14 дней) либо рИФН- α с антиоксидантами (детям до 7 лет в дозе 150 000 МЕ, старше 7 лет – 500 000 МЕ, два раза в день через 12 часов, в течение 10 дней) для сокращения дней госпитализации, повышения эффективности лечения и улучшения отдаленных исходов.

2. Использование в клинической практике алгоритма определения степени тяжести инфекционного мононуклеоза на основании балльной шкалы клинико-лабораторных симптомов, позволит снизить влияние субъективного фактора при постановке диагноза в день обращения.

3. Для своевременного выявления и коррекции отклонений в состоянии здоровья после перенесенного инфекционного мононуклеоза, необходимо осуществлять диспансерное наблюдение за реконвалесцентами с проведением клинико-лабораторного обследования каждые 6 месяцев в течение не менее 3 лет. Работу можно оптимизировать внедрением программы «Лист динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза» и «Таблица критериев снятия с диспансерного учета».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|---|
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АМ | атипичные мононуклеары |
| АСТ | аспартатаминотрасфераза |
| БАК | биохимический анализ крови |
| ВГЧ | вирус герпеса человека |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ВЭБ | вирус Эпштейна – Барр |
| ДУ | диспансерный учет |
| ИЛ | интерлейкин |
| ИМ | инфекционный мононуклеоз |
| ИРИ | иммунорегуляторный индекс |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| ИФН | интерферон |
| Л | лейкоциты |
| Лим | лимфоциты |
| ЛУ | лимфатические узлы |
| М | моноциты |
| МКБ | международная классификация болезней |
| Мл.пГр | младшая подгруппа |
| ОАК | общий анализ крови |
| ОАМ | общий анализ мочи |
| ОГАУЗ | областное государственное автономное учреждение |
| ОГБУЗ | областное государственное бюджетное учреждение |
| ОИМ | острый инфекционный мононуклеоз |
| ОРВИ | острые респираторные вирусные инфекции |
| ОРЗ | острые респираторные заболевания |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |

| | |
|-----------------------|---|
| ПяЛ | палочкоядерные лейкоциты |
| РА АТ к γ -ИФН | релиз-активные антитела к γ -интерферону человека |
| РА ИЛ | рецепторный антагониста интерлейкина |
| РИФН- α | рекомбинантный интерферон- α с аскорбиновой кислотой |
| СОЭ | скорость оседания эритроцитов |
| Ст.пГр | старшая подгруппа |
| Сял | сегментоядерные лейкоциты |
| УЗИ ОБП | ультразвуковое исследование органов брюшной полости |
| ФНО | фактор некроза опухоли |
| ХА | хронический активный |
| ХИМ | хронический инфекционный мононуклеоз |
| ЦИК | циркулирующие иммунные комплексы |
| ЦМВИ | цитомегаловирус |
| ЩФ | щелочная фосфатаза |
| ЭБВИ | Эпштейна – Барр вирусная инфекция |
| ЭБВЭ | Эпштейна – Барр вирусной этиологии |
| ЭКГ | электрокардиография |
| ЯИИ | ядерный индекс интоксикации |
| CD | дифференциальный антиген |
| EBERs | Epstein – Barr virus Encoded RNAs |
| EBNA | ядерный антиген |
| Ig | иммуноглобулин |
| EA | ранний антиген |
| IgM, G, A | иммуноглобулины M, G, A |
| LMA | латентный мембранный белок |
| НК-клетки | естественные киллеры |
| OKF6 | оральный и тонзиллярный эпителий |
| PKR | РНК-зависимая протеинкиназа |
| VCA | капсидный антиген |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А. А. Арова, Л. В. Крамарь, А. М. Алюшин [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 26–31.
2. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / Д. К. Львов, И. Ф. Баринский, М. М. Гараев, Л. М. Алимбарова – М., 2004. – С. 124.
3. Андреева, А. А. Клинико-иммунологические особенности течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей и иммунокоррекция Кипфероном : специальность 14.00.09 «Педиатрия», 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Андреева Алена Александровна ; Красноярская государственная медицинская академия. – Красноярск, 2006. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Красноярская государственная медицинская академия. – Текст : непосредственный.
4. Апоптоз и иммунный ответу детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г. Ф. Железнякова, Л. И. Васякина, Н. Е. Монахова [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94.
5. Бахтурин, П. А. Инфекционный мононуклеоз – причина длительной лихорадки (случай из практик) / П. А. Бахтурин, Л. И. Ратникова, С. А. Шип // Научный альманах. – 2016. – № 10-3 (24). – С. 437–440.
6. Бикбаева, Т. В. Характеристика иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и ее значение в прогнозировании течения болезни : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бикбаева Татьяна Викторовна ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Санкт-Петербург, 2016. – 168 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.
7. Богадельников, И. В. Лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей / И. В. Богадельников, Фазел Хамид, А. В. Кубышкин. – Донецк : издатель А. Ю. Заславский, 2013. – 224 с.

8. Букина, А. А. Клинико-этиологические аспекты и новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни», 03.00.06 «Вирусология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Букина Алла Андреевна ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – СПб., 2000. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 22. – Место защиты: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.
9. Воробьева, А. А. Микробиология и иммунология : учебник / А. А. Воробьева – М. : Медицина, 1999. – 464 с.
10. Врожденная инфекционная патология: проблемы и пути решения / В. В. Васильев, Г. М. Ушакова, А. В. Копылова [и др.] // «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» : сб. докладов I Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2008. – С. 12–14.
11. Гаранжа, Т. А. Диагностика инфекций, вызванных вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусом в гематологическом стационаре / Т. А. Гаранжа, Ф. П. Филатов // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / ред.: Д. К. Львова [и др.]. – М., 2004. – 124 с.
12. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием / М. Ю. Калугина, Н. В. Каржас, В. И. Козина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. – № 1. – С. 79–80.
13. Голева, О. В. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна – Барр у детей с вирусными энцефалитами / О. В. Голева, Е. А. Мурина, З. А. Осипова // Журнал инфектологии. – 2015. – № 7 (1). – С. 70–74.
14. Горейко, Т. В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 121–130.
15. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.

16. Гранитов, В. М. Герпесвирусная инфекция / В. М. Гранитов. – Н. Новгород, 2001. – 26 с.
17. Давидович, Г. М. Эпштейна – Барр вирусная инфекция : учеб.-метод. пособие / Г. М. Давидович, И. А. Карпов. – Минск : БГМУ, 2008. – 16 с.
18. Диагностическая значимость уровней ДНК и антител к капсидному антигену вируса Эпштейна – Барр в плазме крови больных раком носоглотки в неэндемическом регионе // В. Э. Гурцевич, Н. Б. Сенюта, В. Н. Кондратова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – № 2. – Т. 2. – С. 56–62.
19. Дидковский, Н. А. Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова, Э. Б. Тазулахова // Аллергология. – 1998. – № 4. – С. 26–32.
20. Дифференциально-диагностические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у тетей с позиции длительного инфицирования / М. В. Антонова, Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 171–181.
21. Долгина, Е. Н. Применение лейкинферона (ЛФ) и интерферона-альфа (ИФН- α) – надежный способ активации противовирусной защиты у детей / «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет» : тезисы доклада IV конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2005. – С. 64–65.
22. Дранкин, Д. И. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза / Д. И. Дранкин, Н. А. Заяц // Журнал микробиология. – 1982. – № 1. – С. 26–33.
23. Дроздова, Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. – № 3. – С. 59–61.
24. Дрыганова, М. Б. оптимизация иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, у детей с учетом индивидуальной клеточной чувствительности *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$:

специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дрыгановва Мария Борисовна ; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск, 2012. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Текст: непосредственный.

25. Дудник, О. В. Классификация основных инфекционных заболеваний: справочные материалы для студентов V и VI курсов, по дисциплине «Инфекционные болезни» / О. В. Дудник, С. Н. Орлова ; под. ред. С. Г. Малыгина-Иваново. – ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2014. – 60 с.

26. Дудукина, Е. А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна – Барр вирусной инфекции / Е. А. Дудукина, Н. Д. Львов – Текст : электронный. – URL: НМО_Инфекции_3_2013_перевёрстка.indd 24 19.11.2013 17:52:12

27. Егорова, Н. Ю. Цитомегаловирусный инфекционный мононуклеоз / Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева, А. Д. Черноусов // Детские инфекции. – 2003. – № 4. – С. 24–26.

28. Журавлева, Л. А. Первый опыт лечения инфекционного мононуклеоза анафероном детским / Л. А. Журавлева, К. И. Чуйкова, О. И. Галактионова // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 50–52.

29. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: Статистические материалы. – М. : Статистика России, 2017. – 140с.

30. Заболеваемость детского населения России (0–14) в 2017 году: Статистические материалы. – М. : Статистика России, 2017. – 144 с.

31. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Республике Марий Эл в 2014 году [сайт]. – URL: http://12.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/388274. – Текст : электронный.

32. Зайцев, И. А. Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна – Барр / И. А. Зайцев, В. Т. Кириенко. – Текст : электронный // Медицина : Электронный журнал. – 2016. – № 9. – URL : http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/06/52-53Book_collekt_9_for_syte_2016_ok_optimizir -5-ilovepdf-compressed.pdf

33. Здравоохранение в России 2015: Статистический сборник. – М. : Росстат, 2015. – 174 с.
34. Злотникова. М. В. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа / М. В. Злотникова, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 1 (39). – С. 7–14.
35. Значение выявления авидности антител в крови при герпесвирусных инфекциях / Е. А. Мурина, О. В. Голева, З. А. Осипова, А. Л. Мукомолова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2. – № 18 (281). – С. 31–34.
36. Иванова, В. В. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению / В. В. Иванова, О. В. Родионова, А. А. Букина // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 43–48.
37. Иванова, В. В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания: информ. письмо для педиатров / В. В. Иванова, Э. Г. Камальдинова, А. С. Левина. – СПб., 2004. – 24 с.
38. Иванова, В. В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / В. В. Иванова, И. В. Бабаченко, А. С. Левина // «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях : материалы конференции. – СПб., 2011. – С. 39–47.
39. Инфекционная заболеваемость на территории Тамбовской области в январе 2015 года : [сайт]. – URL: <http://68.rospotrebnadzor.ru/content/603/19407/> – Текст : электронный.
40. Инфекционные болезни / под ред.: Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. – 2-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 724 с.
41. Инфекционные болезни. Атлас : руководство / В. Ф. Учайкин, Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, И. В. Полеско. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 384 с. – URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418109.html>. – Текст : электронный.
42. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков / В. Е. Поляков, В. Н. Лялина, М. Л. Воробьева [и др.] //

Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 6. – С. 50–55.

43. Инфекционный мононуклеоз у детей / М. В. Краснов, И. А. Стекольников, М. Г. Боровкова, Л. В. Андреева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 63–69.

44. Инфекционный мононуклеоз характеристика проявления эпидемического процесса / С. А. Михнева, Ю. Ю. Гришина, Е. В. Кухтевич, Ю. В. Мартынов // Инфекционные болезни новости, мнения, обучения. – 2017. – № 5. – С. 61–64.

45. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения / О. В. Выговская, С. А. Крамарев, В. О. Дорошенко, И. В. Шпак // Практикующий лекарь. – 2012. – № 4. – С. 29–34.

46. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е. В. Новосад, О. В. Шамшова, Н. Д. Львов [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 36–38.

47. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр у детей / А. Б. Ревазова, И. Г. Гуссоева, С. Х. Тадеева, Э. А. Хаматова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014 – Т. 20, № 30. – С. 64–67.

48. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V, VI типов / А. А. Черноусов, Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – № 3. – С. 7–11.

49. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, О. А. Аксенов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004. – № 4. С. 5–12.

50. Инфекционный мононуклеоз: клинико-лабораторные аспекты / М. В. Лемешевская, Т. М. Бурданова, Л. С. Орлова [и др.] // Журн. инфекц. патологии. – 2013. – Т. 20, № 1-4. – С. 149.

51. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 670 с.

52. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 670 с.
53. Кан, Н. Ю. Клинико-патогенетическое значение влияния Эпштейна – Барр и цитомегаловируса на систему мононуклеарных фагоцитов у детей – реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кан Нелли Юрьевна ; Российский национальный исследовательский Медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2017. – 156 с. – Библиогр.: с. 100–115. – Текст : непосредственный.
54. Катанасова, Л. Л. Клинические и гематологические особенности мононуклеозоподобного синдрома у детей : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Катанасова Людмила Леонидовна ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2001. – 18 с. : ил. – Библиогр.: с. 17–18. – Место защиты: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. – Текст : непосредственный.
55. Кистенева, Л. Б. Изучение специфического гуморального иммунитета к герпесвирусным инфекциям детей с длительным субфебрилитетом / Л. Б. Кистенева, Н. В. Околышева, С. Г. Чешик // «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» : тезисы 11 конгресса детских инфекционистов России. – Москва, 2012. – С. 36.
56. Клиника и опыт лечения инфекционного мононуклеоза у детей / В. П. Молочный, И. И. Протасеня, И. П. Пиотрович [и др.] // «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет» : тезисы докл. VI конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2005. – С. 128.
57. Клиника и опыт лечения инфекционного мононуклеоза у детей / В. П. Молочный, И. И. Протасеня, И. П. Пиотрович [и др.] // «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет» : Тезисы докл. VI конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2005. – С. 128.
58. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза

у детей / Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене, И. П. Искра [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 29–35.

59. Клинико-эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей / С. К. Корнилов, Л. А. Бырка, Г. И. Руссу [и др.] // «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»: материалы 4 конгр. Педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2005. – С. 166.

60. Клинические рекомендации (протокол лечения) Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом – Москва, 2013. – 70 с. – Текст : электронный // niidi.ru : [сайт]. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf>

61. Клинические рекомендации. Инфекционный мононуклеоз у взрослых / В. И. Шестакова, Н. А. Малышева, В. В. Лебедева [и др.] – М. : Национальное научное общество инфекционистов, 2014. – 74 с.

62. Клинические формы хронической Эпштейн – Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания [и др.] //Лечащий врач. – 2019. – № 3 – С. 36–40.

63. Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н. А. Прохорова, Е. В. Волчкова, Г. В. Михайловская [и др.] // Инфекционные болезни – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 17–20.

64. Клиническое течение инфекционного мононуклеоза в Республике Башкортостан // Л. Р. Шайхуллина, Д. А. Валишин, Д. Х. Хунафина [и др.] // Международный академический вестник. – 2016. – № 3. – С. 45–50.

65. Коломиец, А. А. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция / А. А. Коломиец. – Минск, 1992. – 350 с.

66. Краснов, В. В. Иммунотропная терапия при инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Краснов, А. И. Шиленок, Л. А. Кузенкова // «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет»: тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2004. –

С. 124–125.

67. Краснова, Е. И. Иммуномодулирующая терапия циклофероном у больных инфекционным мононуклеозом / Е. И. Краснова, А. В. Васюнин, О. В. Писаренко // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет : тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России, 8–10 дек. 2004 г. – Москва, 2004. – С. 125–126.

68. Кудин, А. П. Показатели состояния иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей / А. П. Кудин, Т. Р. Романовская, М. В. Белевцев // Весці НАН Беларусі. Серыя Медыцынскіх навук. – 2007. – № 2. – С. 13–20.

69. Курсатова, Л. М. Изменения иммунологических показателей и цитокинового профиля в динамике инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр у детей / Л. М. Курсатова, А. Е. Голованова // Медицинская Иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4-5. – С. 541–545.

70. Кусельман, А. И. Герпесвирусные инфекции у детей: руководство для врачей / А. И. Кусельман, И. Л. Соловьева, А. П. Черданцев ; под ред. А. И. Кусельмана. – Ульяновск : УлГУ, 2017. – 280 с.

71. Кускова, Т. К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 6–11.

72. Лавренова, Г. В. Наш опыт лечения инфекционного мононуклеоза. Новые технологии в оториноларингологии / Г. В. Лавренова // Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию профессора Н. В. Мишенькина : сборник статей. – Омск, 2016. – С. 24–28.

73. Левина, А. С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни», 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Левина Анастасия Сергеевна ; Научно-исследовательский институт детских инфекций. – Санкт-Петербург, 2006. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – Текст : непосредственный.

74. Лекции по инфекционным болезням : учебное пособие для студентов медицинских вузов / ред.: Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2007. – 1037 с.
75. Лобзин, Ю. В. Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю. В. Лобзин // Инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 7–12.
76. Лындин, А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2010. – № 6. – С. 69–75.
77. Маврутенков, В. В. Современные аспекты клинической картины инфекционного мононуклеоза / В. В. Маврутенков, Л. Р. Шостакович-Корецкая // Инфекционные болезни. – 2000. – № 4. – С. 19–22.
78. Мазанкова, Л. Н. Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии / Л. Н. Мазанкова, К. И. Григорьев // Детские инфекции. – 2013. – Т 12. – № 3. – С. 8–11.
79. Марри, Д. Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Марри ; пер. с англ. – М., Практика, 2006. – С. 546–555.
80. Мартынкин, А. С. Инфекционный мононуклеоз у детей: учебно-методическое пособие / А. С. Мартынкин, М. Г. Катягина, А. С. Сельков. – СПб. : Издание ГПМА, 1999. – 44 с.
81. Мартюшев-Поклад, А. В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону : специальность 14.00.25 «Фармакология клиническая фармакология», 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мартюшев-Поклад Андрей Васильевич ; Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН – Томск, 2003. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты: Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН. – Текст : непосредственный.
82. Мельниченко, А. В. Клинический случай острой сочетанной герпетической инфекции, опосредованной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом, у ребенка в возрасте 1,5 лет / А. В. Мельниченко, Н. Д. Львов // Детские инфекции – 2018. – Т. 17, Спецвыпуск: Материалы XVII Конгресса

детских инфекционистов России. – С. 73–74.

83. Никольский, И. С. Характеристика активной хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции: клинико-иммунологический синдром / И. С. Никольский, В. Д. Юрченко, К. И. Никольская // Современные инфекции. – 2003. – № 3. – С. 60–62.

84. Нисевич, Н. Инфекционные болезни у детей : учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / Н. И. Нисевич, В. Н. Тимченко, Л. В. Быстрыкова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2001. – 560 с.

85. Новые данные об инфекционном мононуклеозе / В. В. Иванова, И. В. Шилдова, Э. Н. Симованьян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 44–51.

86. О роли вируса Эпштейна – Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация *in situ*) исследование / Е. Е. Леенман, Б. В. Афанасьев, К. М. Пожарисский, В. Б. Денисенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 61–64.

87. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2007 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2007. – С. 67–116

88. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2008 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2008. – С. 86–139.

89. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2009 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2009. – С. 76–114.

90. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2010 году : Государственный доклад. – Томск : Управление

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2010. – С. 75–115.

91. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2011 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2011. – С. 74–110.

92. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2012 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2012. – С. 72–119.

93. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2013 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2013. – С. 80–131.

94. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2014 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2014. – С. 84–141.

95. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2015 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2015. – С. 89–154.

96. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2016 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2016. – С. 88–152.

97. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Томской области в 2017 году : Государственный доклад. – Томск : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области, 2017. – С. 94–163.

98. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – С. 97–101.

99. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – Москва, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – С. 99–101.

100. Об инфекционной и паразитарной заболеваемости на территории Рязанской области в 2015 году : [сайт]. – URL: <http://62.rospotrebnadzor.ru/content/ob-infekcionnoy-i-parazitarnoy-zabolevaemosti-na-territorii-ryazanskoy-oblasti-v-2015-godu> – Текст : электронный.

101. Об инфекционной и паразитарной заболеваемости населения Воронежской области в декабре 2016 г. : [сайт]. – URL: <http://36.rospotrebnadzor.ru/key-areas/prevention-infectious-diseases/statistics/17729/> – Текст : электронный.

102. Обзор эпидемиологической ситуации в Пензенской области за январь-июль 2015 года : [сайт]. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news_region/news_details_region.php?ELEMENT_ID=4082 – Текст : электронный.

103. Онкогенные вирусы и их маркеры в диагностике и мониторинге злокачественных образований человека / В. Гурцевич, Н. Сенюта, О. Павлиш [и др.] // Рус. журн. ВИЧ/СПИДиродств. проблемы. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 22–32.

104. Особенности изменения маркера апоптоза (CD95+) у детей, инфицированных герпесвирусом 4 типа / Е. А. Левкова, С. З. Савин, Л. А. Диланян, Р. И. Сепиашвили // Журнал Детские инфекции – 2018. – Т. 17, Спецвыпуск : Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России. – С. 60.

105. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых / М. Г. Авдеева, Х. А. Намитоков, А. В. Поляковский, А. А. Триско // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – № 2. – С. 22–25.

106. Пархоменко, В. П. Особенности анамнеза детей, перенесших инфекционный мононуклеоз с различными степенями тяжести / В. П. Пархоменко, Ю. Ю. Виноградова // «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии» : материалы региональной учебно-методической и научно-практической конференции, 22 сент. 2017 г. – Тверь, 2017. – С. 155–157.

107. Помогаева, А. П. Эффективность применения препарата «Рекомбинантного интерферона- α с аскорбиновой кислотой и токоферолом» у детей, больных инфекционным мононуклеозом / А. П. Помогаева, Е. В. Потарская, О. И. Уразова // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет : тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2004. – С. 191–196.

108. Понежева, Ж. Б. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр / Ж. Б. Понежева, А. А. Гришаева, Т. И. Попова / «РМЖ» – 2019 – № 10 – С. 36–41.

109. Постановова, Н. О. Состояние резистентности детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза / Н. О. Постановова, Л. В. Софронова, Е. А. Наговицына // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–42.

110. Родионова, О. В. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей : пособие для врачей / О. В. Родионова, О. А. Аксенов, А. А. Букина. – СПб, 2000. – 27 с.

111. Ройзман, Б. Герпесвирусы и их репликации / Б. Ройзман, У. Баттерсон // Вирусология : пер. с англ. под ред. Б. Филдса, Д. М. Найпа. – М. : Мир, 1989. – Т. 3. – С. 186–227.

112. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; пер. с англ. – М. : Мир, 2000. – 592 с.

113. Романцов, М. Г. Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике : руководство для врачей / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко ; науч. ред. Т. В. Сологуб, Ф. И. Ершов. – СПб, 2008. – 123 с.

114. Российский статистический ежегодник/статистический сборник 2015: Статистический сборник // Росстат (Р76). – Москва, 2015. – 694 с.
115. Российский статистический ежегодник/статистический сборник 2018 : Статистический сборник / Росстат, – Р76 М., 2018 – 694с.
116. Рыбалкина, Т. Н. Роль возбудителей оппортунистической инфекций в возникновении инфекционных осложнений у детей с иммунодефицитом и без выраженных нарушений иммунитета / Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас // Детские инфекции. – 2013. – № 12 (3). – С. 40–43.
117. Рябчук, Ф. Н. Персистирующие инфекции у детей младшего и старшего возраста / Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова, З. И. Пирогова. СПб, 2009. – С. 11–12.
118. Самсыгина, Г. А. Герпесвирусные инфекции у детей / Г. А. Самсыгина // Consilium medicum. – 2016. – № 2. – С. 18–23.
119. Симованьян, Э. Н. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев // Доктор.Ру. – 2006. – № 2. – С. 34–42.
120. Скули, Р. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна – Барра, включая инфекционный мононуклеоз / Р. Скули. В 10 кн. Кн. 4. Внутренние болезни ; пер. с англ. под ред. Е. Браунвальда [и др.]. – Москва : Медицина, 1994. – С. 101–109.
121. Собчак, Д. М., Корочкина О. В. и др. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение) / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина, О. Л. Хряева [и др.]. – Н. Новгород : Издательство НИЖГМА. – 2010. – С. 6–8, 21.
122. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Метод. рекомендации / Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, Т. Н. Рыбалкина [и др.] // Правительство Москвы, Департамент здравоохранения. – М. : Спецкнига, 2012 – 132 с.
123. Сорокина, Е. В. Некоторые особенности иммунологических нарушений на фоне персистирующей ВЭБ-инфекции / Е. В. Сорокина, И. В. Манина // Российский биотерапевтический журнал – 2012 – Том 11, № 3. –

С 34–36.

124. Соцкая, Я. А. Особенности течения Эпштейн – Барр-вирусной инфекции у лиц с сопутствующей гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях крупного промышленного региона Донбасса / Я. А. Соцкая, А. В. Хабарова // Украинский морфологический альманах. – 2017. – Том 15. – № 1. – С. 36–38.

125. Тактика иммунокорригирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А. С. Левина, В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, Е. В. Комелева // «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет» : тезисы докл. VI конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2005. – С. 104.

126. Тимченко, В. Н. Болезнь цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра : руководство для врачей / В. Н. Тимченко, С. А. Хмилевская. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 527 с.

127. Тимченко, В. Н. Инфекционные болезни у детей / В. Н. Тимченко // СПб. : СпецЛит, 2001. – 597 с.

128. Тимченко, В. Н. Инфекционные болезни у детей : учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / В. Н. Тимченко, Л. В. Быстрыкова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2001. – 560 с.

129. Триско, А. А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у взрослых : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Триско Анастасия Алексеевна ; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2017. – 167 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

130. Тюняева, Н. О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) / Н. О. Тюняева, Л. В. Софронова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21. – № 3. – С. 184–190.

131. Учайкин, В. Ф. Аффинно-очищенных антител к γ -интерферону человека отечественный иммуномодулятор с противовирусной активностью / В. Ф. Учайкин // Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. – Москва, 2003. – 37 с.
132. Учайкин, В. Ф. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М. : ГЭО-Тармедиа, 2006. – 688 с.
133. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / О. И. Эпштейн, М. Б. Штарк, А. М. Дыгай [и др.] // Москва : изд-во РАМН, 2005. – С. 7–8, 10, 131.
134. Фоменкова, У. Р. Подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей / У. Р. Фоменкова, Т. А. Артёмчик, И. Н. Ластовка // Детские инфекции – 2018. – Т. 17, Спецвыпуск: Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России. – С. 73–74.
135. Функциональное состояние сердца при Эпштейна–Барр вирусном инфекционном мононуклеозе у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, И. А. Бережнова, О. В. Горлицкая // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6. – № 3. – С. 22–26.
136. Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунитета при инфекционном мононуклеозе / В. В. Фомин, Е. Е. Тункина, И. Ю. Горелышева, Ю. Г. Лагерёва // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет : тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2004. – 245 с.
137. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.
138. Хмилевская, С. А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т. 54, № 5. – С. 45–50.
139. Ходак, Л. А. Современные особенности инфекционного мононуклеоза / Л. А. Ходак, О. А. Ржевская // Международный медицинский журнал. – 2006. –

№ 1. – С. 84.

140. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни / Н. Н. Русанова, С. Н. Теплова, С. А. Коченгина [и др.]. – СПб. : «Лань» Мир медицины, 2001. – С. 136.

141. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания / Р. Р. Климова, Н. В. Околышева, Е. В. Чичев [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Сперанского. – 2014. – Т. 93. – № 1. – С. 44–49.

142. Чернышева, О. Е. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Эпштейна – Барр-вирусной инфекции / О. Е. Чернышева, И. А. Клевцова, С. Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. – 2008. – Том 2. – № 11. – С. 14–19.

143. Шаманская, Т. В. Лимфаденопатии у детей / Т. В. Шаманская, Д. Ю. Качанов // Практика педиатра. – 2008. – № 2. – С. 54–58.

144. Шарипова, Е. В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 5–12.

145. Шарипова, Е. В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни», 14.03.02 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шарипова Елена Витальевна ; Научно-исследовательский институт детских инфекций. – Санкт-Петербург, 2012. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 24–26. – Место защиты: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. – Текст : непосредственный.

146. Шведова, Н. М. Гемореологические нарушения при Эпштейна – Барр вирусном мононуклеозе у детей. Методы коррекции / Н. М. Шведова, Е. В. Михайлова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Том 74, № 4. – С. 18–23.

147. Шульженко, А. Е. Герпетические инфекции – настоящее и будущее /

А. Е. Шульженко, Г. Х. Викулов, Т. В. Тутушкина // Трудный пациент. – 2003. – Т. 1, № 4. – С. 6–15.

148. Эпштейна – Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, Л. Ф. Бовтало, А. В. Григорян // Лечащий Врач. – 2007. – № 7. – С. 36–41.

149. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: клиническая характеристика, современные аспекты диагностики, дифференцированный подход к лечению / Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, Т. В. Карцева [и др.] // Лечащий Врач – 2019. – № 11. – С. 24–28.

150. Эффективность использования препарат лейкоинтерферон в сочетании с человеческим лейкоцитарным интерфероном в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / В. В. Иванова, Д. Л. Беляев, А. С. Левина, Г. Ф. Железникова // «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет» : тез. докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России. – Москва, 2004. – С. 83–84.

151. Эффективность комбинированной терапии препаратами рекомбинантного интерферона α -2b при инфекционном мононуклеозе у детей / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене, С. В. Евреимова // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, Спецвыпуск : Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России – С. 42.

152. Activation of Epstein – Barr virus latent genes protects human B cells from death by apoptosis / C. Gregory, C. Dive, S. Henderson [et al.] // Nature. – 1991. – Vol. 349. – P. 612.

153. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein – Barr virus (EBV) infection / M. Ulug, M. K. Celen, C. Ayaz [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010. – V. 28, № 4 (10). – P. 668–673.

154. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein – Barr virus primary infection in a 12-year-old girl / P. Meyer, S. Soëte, P. Raynaud [et al.] // Arch Pediatr. – 2010. – Vol. 17, № 11. – P. 1535–1539.

155. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity / C. N. Renn, W. Straff, A. Dorfmueller [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – V. 147, № 6. – P. 1166–1170.

156. Amplification and overexpression of c-met gene in Epstein – Barr virus-associated gastric carcinomas / Y. Kijima, S. Hokita, H. Yoshinaka [et al.] // *Oncology.* – 2002. – № 62. – P. 60–65.

157. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) / M. De Paor, K. O'Brien, T. Fahey, S. M. Smith. – DOI: 10.1002/14651858.CD011487.pub2. – Текст : электронный // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 12. – P. CD011487. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27933614>.

158. Apoptotic cell death of primed CD45RO+ T-lymphocytes in EBV-induced infectious mononucleosis / T. Uehara, T. Miyawaki, K. Ohta [et al.] // *Blood.* – 1992. – Vol. 80. – P. 452–458.

159. Atypical manifestations of Epstein–Barr virus in children: a diagnostic challenge / V. Bolis, C. Karadedos, I. Chiotis [et al.] // *Jornal de pediatria.* – 2016. – № 92 (2). – P. 113–121.

160. Auwaerter, P. G. Infectious mononucleosis: return to play / P. G. Auwaerter // *Clin. Sports Med.* – 2004. – № 23. – P. 485–497.

161. Balfour Jr., Henry H. Epstein – Barr Virus Infection: Impact of Age at Acquisition, Coinfection, and Viral Load / Henry H. Balfour Jr., Priya Verghese Primary // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 207 (12). – P. 1787–1789.

162. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein – Barr virus infection in university students / H. H. Balfour, O. A. Odumade, D. O. Schmeling [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – № 207. – P. 80–88.

163. Bennett, N. J. Mononucleosis and Epstein – Barr Virus Infection / N. J. Bennett, J. Domachowske. – USA : Omaha, NE : eMedicine, 2006. – URL: Available from: <http://www.emedicine.com/PED/topic705.htm>. – Текст :

электронный.

164. Billaud, G. Drug targets in herpes simplex and Epstein Barr Virus infections / G. Billaud, D. Thouvenot, F. Morfin // *Infect Disord Drug Targets*. – 2009. – № 9 (2). – P. 117–125.

165. Bravender, T. Epstein – Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // *Adolesc. Med. State Art Rev.* – 2010. – V. 21, № 2. – P. 251–264.

166. Carville, A. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses / A. Carville, K. G. Mansfield // *Comp. Med.* – 2008. – Vol. 58, № 1. – P. 57–67.

167. CD4+ T cells inhibit growth of EBV-transformed B-cells through CD95-CD95L-mediated apoptosis / D. Wilson, J. Redchenko, N. William, A. Morgan // *Int. Immunol.* – 1998. – № 8. – P. 149–157.

168. Characterization and treatment of chronic active Epstein – Barr virus disease: a 28-year experience in the United States / J. I. Cohen, E. S. Jaffe, J. K. Dale [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117 (22). – P. 5835–5849.

169. Chen, M. R. Epstein – barr virus, the immune system, and associated diseases / M. R. Chen // *Front Microbiol.* – 2011. – V. 2. – P. 5.

170. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults / I. Grotto, D. Mimouni, M. Huerta [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 200. – № 131 (1). – P. 683–689.

171. Clinical and virologic manifestations of primary Epstein – Barr virus (EBV) infection in Kenyan infants born to HIV-infected women / J. A. Slyker, C. Casper, K. Tapia [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207 (12). – P. 1798–806.

172. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / X. Wang K. Yang, C. Wei [et al.] // *Viol. J.* – 2010. – Vol. 7. – P. 247.

173. Control of Epstein – Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1 / B. Adler, E. Schaadt, B. Kempkes [et al.] // *PNAS*. – 2002. – Vol. 99, № 1. – P. 437–442.

174. Cruchley, A. T. Epstein – Barr virus: biology and disease / A. T. Cruchley,

D. M. Williams, G. Niedobitek // *Oral Dis.* – 1997. – № 3 (Suppl. 1). – P. 153–156.

175. Dakdouki, G. K. Azythromycin-induced rash in infectious mononucleosis / G. K. Dakdouki, K. H. Obeid, S. S. Kanj // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34, № 12. – P. 939–941.

176. Department of Medicine and Therapeutics, Institute of Digestive Disease, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China [2] CUHK Shenzhen Research Institute, Shenzhen, China / J. Zhao, Q. Liang, K. F. Cheung [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108, № 12. – P. 2557–2564.

177. Detection of herpes simplex and Epstein – Barr viruses in patient with acute tonsillitis / K. Yoda, H. Aramaki, Y. S. Yamauchi, T. Kurata // *Abstracts III International Symposium on Tonsils.* – Sapporo, Japan, 1995. – P. 31.

178. De-The, G. Is Burkitt's lymphoma related to perinatal infection by Epstein – Barr virus? / G. De-The // *Lancet.* – 1977. – Vol. 1. – P. 335–338.

179. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study / J. Aarnisalo, J. Ilonen, R. Vainionpää [et al.] // *Scand J Infect Dis.* – 2003. – V. 35, № 10. – P. 750–753.

180. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double blind, placebo controlled trial / M. T. Roy, B. Bailey, D. K. Amre [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2004. – № 58 (3). – P. 250–254.

181. Dunmire Primari, Samanta, K. Epstein – Barr virus infection / Samanta K. Dunmire Primari, Priya S. Vergese, Henry H. Balfour // *J Clin Virol.* – 2018. – № 5 (102). – P. 84–92.

182. Dunmire, Samantha K. Primary Epstein – Barr virus infection / Samantha K. Dunmire, Priya S. Verghese, Henry H. Balfour. – DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001. – Текст : электронный // *Journal of Clinical Virology* https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001. – 2018. – Vol. 102. – P. 84–92. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29525635>

183. Early age at time of primary Epstein – Barr virus infection results in poorly

controlled viral infection in infants from Western Kenya: clues to the etiology of endemic Burkitt lymphoma / E. Piriou, A. S. Asito, P. O. Sumba [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 906–913.

184. Ebell, M. H. Epstein – Barr Virus Infectious Mononucleosis / M. H. Ebell // *American Family Physician.* – 2004. – № 70 (7). – P. 1279–1287.

185. Epstein – Barr Virus (EBV)-Encoded RNA 2 (EBER2) but Not EBER1 Plays a Critical Role in EBV-Induced B-Cell Growth Transformation / Yi Wu, Seiji Maruo, Misako Yajima [et al.] // *J Virol.* – 2007. – № 81 (20). – P. 11236–11245.

186. Epstein – Barr virus in oral diseases / J. Slots, I. Saygun, M. Sabeti, A. Kubar // *J Periodontal Res.* – 2006. – № 41 (4). – P. 235–244.

187. Epstein – Barr virus in Waldeyer lymphatic tissue / M. Kunitomo, S. Tamura, O. Yoshie, T. Tabata // *Adv Otorhinolaryngol Basel Karger.* – 1992. – Vol. 47. – P. 151–60.

188. Epstein – Barr virus infections / H. H. Jr Balfour, O. A. Odumade, D. O. Schmeling [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – № 207. – P. 80–88.

189. Evidence-based approach for interpretation of Epstein – Barr virus serological patterns / J. S. Klutts, B. A. Ford, N. R. Perez [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 3204–3210.

190. Exposure to holoendemic malaria results in elevated Epstein – Barr virus loads in children / A. M. Moormann, K. Chelimo, O. P. Sumba [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191. – P. 1233–1238.

191. Expression of the chemokine receptors CCR1 and CCR2B is up-regulated in peripheral blood B cells upon EBV infection and in established lymphoblastoid cell lines / I. Kholodnyuk, Z. Rudevica, A. Leonciks [et al.]. – 2017. – № 5 (12). – P. 1–7.

192. Foerster, J. Infectious mononucleosis / J. Foerster // In: Lee. *Wintrobe's Clinical Hematology.* – 10 th ed. – Williams & Wilkins, Baltimore, 1999. – P. 1926–1955.

193. Frequency of Epstein – Barr Virus in Patients Presenting with Acute Febrile Illness in Kenya / C. Masakhwe, O. Horace, N. Nyakoe [et al.] // *PloSone.* – 2016. – № 11 (5). – P. e0155308.

194. Genetic and proteinic analysis of a Chinese boy with X-linked lymphoproliferative disease and his maternal relatives / X. Yang, J. Wang, Y. F. An [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2011. – Vol. 49, № 6. – P. 416–420.
195. Gershburg, E. Epstein – Barr infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J. S. Pagano // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 56. № 2. – P. 277–281.
196. Glycoprotein 110, the Epstein – Barr virus homolog of herpes simplex virus glycoprotein B, is essential for Epstein – Barr virus replication in vivo / L. E. Herrold, A. Marchini, S. Fruehling, R. Longnecker // *J. Virol*. – 1996. – № 70. – P. 2049–2054.
197. Goleva, O. V. Serological markers of reactivation of Epstein – Barr in children with viral encephalitis / O. V. Goleva, E. A. Murina, Z. A. Osipova // *Journal of Infectology*. – 2015. № 1 (7). – P. 70–74.
198. Graciela, A. Novel Therapeutics for Epstein – Barr Virus / A. Graciela, E. Trompet, R. Snoeck // *Molecules*. – 2019. – № 24 (5). – P. 997.
199. Hall C.B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C. B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel [et al.] // *J. Pediatr*. – 2004. – V. 145. – P. 472–477.
200. Herpesvirus infections of the central nervous system / H. Shoji, K. Wakasugi, Y. Miura [et al.] // *Jpn. J. Infect. Dis*. – 2002. – Vol. 55 (1). – P. 6–13.
201. Immune evasion by Epstein – Barr virus / M. E. Rensing, M. van Gent, A. M. Gram [et al.] // *Curr Top Microbiol Immunol*. – 2015. – № 391. – P. 355–381.
202. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis / A. Chovel-Sella, A. Ben Tov, E. Lahav [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – № 131 (5). – P. 1424–1427.
203. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis / A. Chovel-Sella, A. Ben Tov, E. Lahav [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – № 131 (5). – P. 1424–1427.
204. Induction of programmed cell death (apoptosis) by influenza virus infection in tissue culture cells / T. Takizawa, S. Matzukawa, Y. Higguchi [et al.] // *J. Gen. Virol*.

– 1993. – № 74. – P. 2347–2353.

205. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma / H. Hjalgrim, K. E. Smedby, K. Rostgaard [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – № 67 (5). – P. 2382–2388.

206. Iwakiri, D. Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection / D. Iwakiri, K. Takada // *Adv Cancer Res.* – 2010. – № 107. – P. 119–136.

207. Jeffrey, I. Cohen The biology of Epstein – Barr virus: lessons learned from the virus and the host / I. Jeffrey // *Current Opinion in Immunology.* – 1999. – № 11. – P. 365–370.

208. Jenson, H. B. Acute complications of Epstein – Barr virus infectious mononucleosis / H. B. Jenson // *Curr Opin Pediatr.* – 2000. – № 12 (3). – P. 263–268.

209. Karrer, Urs Epstein – Barr-Virus und infektiöse Mononukleose / Urs Karrer, David Nadal // *Swiss Medical Forum.* – 2014. – № 14 (11). – P. 226–232.

210. Kelly, C. S. Lymphadenopathy in Children / C. S. Kelly, R. E. Kelly // *Pediatric Clinics of North America.* – 1998. – № 45. – P. 875–888.

211. Kimura, Hiroshi Chronic Active Epstein – Barr Virus Disease / Hiroshi Kimura, Jeffrey I. Cohen // *Frontiers in Immunology* – 2017. – Vol.8. – P. 1858.

212. Kimura, Hiroshi Chronic Active Epstein – Barr Virus Infection / Hiroshi Kimura // *日本小児血液学会雑誌.* – 2006 – № 10. – P. 572–580.

213. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // *N Engl J Med.* – 2010. – № 362 (21). – P. 1993–2000.

214. Macsween, K. F. Epstein – Barr virus-recent advances. / K. F. Macsween, D. H. Crawford // *Lancet Infect Dis.* – 2003. – № 3 (3). – P. 131–40.

215. Morris, M. C. The changing epidemiology of infectious mononucleosis? / M. C. Morris, W. J. Edmunds // *J. Infect.* – 2002. – Vol. 45 (2). – P. 107–109.

216. Myung-Soo, Kang Epstein – Barr virus latent genes / Kang Myung-Soo, Kiff Elliot // *Experimental & Molecular Medicine.* – 2015. – № 47. – P. 131.

217. Nelson textbook of pediatrics / R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H. B. Jenson [et al.] – 18th ed. – Saunders, Philadelphia, 2008. – P. 2190–2195.

218. Odumade, O. A. Progress and problems in understanding and managing

primary Epstein – Barr virus infections / O. A. Odumade, K. A. Hogquist, H. H. Balfour // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – № 24 (1). – P. 193–209.

219. Odumade, O. A. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein – Barr Virus Infections. 10.1128/CMR.00044–10 / O. A. Odumade, K. A. Hogquist, H. H. Jr. Balfour // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – № 24 (1). – P. 193– 209.

220. Okano, M. Epstein – Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases / M. Okano // *Acta Paediatr.* – 1998. – № 87 (1). – P. 11–18.

221. Pagano, Joseph S. Antiviral Drugs for EBV / Joseph S. Pagano, Christopher B. Whitehurst, Graciela Andre // *Cancers (Basel)*. – 2018. – № 13. – V. 10 (6). – P. E197.

222. Postsplenectomy Cytomegaloviral Mononucleosis / X. Y. Han, P. Lin, H. M. Amin, A. Ferrajoli [et al.] // *AM. J. Clin. Pathol.* – 2005. – № 123. – P. 612–617.

223. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected African children / E. M. Obimbo, D. A. Mbori-Ngacha, J. O. Ochieng [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – №. 23. – P. 536–543.

224. Predictors of mortality in HIV-1 exposed uninfected post-neonatal infants at the Kenyatta National Hospital, Nairobi / C. Gichuhi, E. Obimbo, D. Mbori-Ngacha [et al.] // *East Afr. Med. J.* – 2005. – Vol. 82. – P. 447–451.

225. Proteome-wide analysis of CD8+ T cell responses to EBV lytic infection / C. Forrest, A. Hislop, A. Rickinson, J. Zuo – DOI 10.1099/acmi.ac2019.po0212. – текст : электронный // *Microbiology.* – URL: <https://doi.org/10.1099/acmi.ac2019.po0212> (дата обращения 08.04.2019).

226. Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review / B. Candy, T. Chalder, A. J. Cleare, S. Wessely // *Br J Gen Pract.* – 2002. – V. 52 (483). – P. 844–51.

227. Rickinson, F. B. Epstein-Barr Virus / F. B. Rickinson, E. Kieff // *Fields Virology.* – 3rd ed., V. 2. / In ed.: B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley. – Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. – P. 2397–2446.

228. Rinderknecht, A. S. Spontaneous splenic rupture in infectious

mononucleosis: case report and review of the literature / A. S. Rinderknecht, W. J. Pomerantz // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2012. – № 28 (12). – P. 1377–1379.

229. Rosenberg, E. S. Acute HIV Infection among Patients Tested for Mononucleosis / E. S. Rosenberg, A. M. Caliendo, B. D. Walker // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 969.

230. Sakai, Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein–Barr virus infection / Y. Sakai, S. Ohga, Y. Tonegawa // *Leuk. Res.* – 1997. – № 21 (10). – P. 941–950.

231. Schaller, R. J. Infectious Mononucleosis in Young Children / R. J. Schaller, F. L. Counselman // *Am. J. Emerg. Med.* – 1995. – Vol. 13. – P. 438.

232. Serum cytokine levels in infectious mononucleosis at diagnosis and convalescence / V. Wright-Browne, A. M. Schnee, M. A. Jenkins [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* – 1998. – № 5-6. – P. 583–589.

233. Should you use steroids to treat infectious mononucleosis / K. P. Dickens, A. M. Nye, V. Gilchrist [et al.] // *J. Fam. Pract.* – 2008. – № 57 (11). – P. 754–755.

234. Smatti, M. K. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update / M. K. Smatti, D. W. Al-Sadeq, N. H. Ali // *Frontiers in Oncology.* – 2018. – № 8. – P. 1–16.

235. Smith, T. F. Herpesviruses. Clinical and pathogenic microbiology / Smith, T. F. ; ed. B. J. Howard. – 2-th edition. – Mosby, St. Louis, 1994. – P. 785–800.

236. Tanner, J. Alfieri C. Epstein–Barr virus induces Fas(CD95) in T cells and Fas ligand in B-cells leading to T-cell apoptosis / J. Tanner, C. Alfieri // *Blood.* – 1999. – Vol. 94. – № 10. – P. 3439–3447.

237. Textbook of pediatric infectious diseases / R. D. Feigin J. D. Cherry, S. L. Kaplan [et al.]. – 6rd ed. – Philadelphia ; PA: Saunders, 2009. – P. 895–929.

238. Tolstaya, E. A. Apoptosis-inducing and apopto-sis-preventing functions of poliovirus / E. A. Tolstaya, L. I. Romanova, M. S. Kolesnikova // *J. Virol.* – 1995. – Vol.69. – № 2 – P. 1181–1189.

239. Twist, C. J. Assesment of lymphadanopathy in Children / C. J. Twist, M. P. Link // *Pediatric Clinics of North America.* – 2002. – № 49 (5). – P. 1009–1025.

240. Unequal death in T helper cell (Th)1 and Th2 effectors: Th1, but not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis / X. Zhang, T. Brunner, L. Carter [et al.] // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 185. – P. 1837–1843.

241. Walther, L. E. Die infektiöse Mononukleose / L. E. Walther // HNO. – 2005. – № 4. – P. 383–393.

242. Zhmilevskaja, S. A. Epstein – Barr virus infectious mononucleosis: clinical and dynamic features of the various variants of infection. Saratov scientific medical journal / S. A. Zhmilevskaja // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2010. – № 3 (6). – P. 570–574.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Динамика выработки антител к различным группам иммуногенных белков в организме. С. 22
2. Рисунок 2 – Интерпретация результатов серологического исследования. С. 30
3. Рисунок 3 – Дизайн исследования. С. 38
4. Рисунок 4 – Динамика заболеваемости детей до 14 лет инфекционным мононуклеозом в Томской области за 2005–2017 гг. (на 100 тысяч населения). С. 45
5. Рисунок 5 – Распределение заболевших инфекционным мононуклеозом детей с учетом пола и возраста, по архивным данным. С. 47
6. Рисунок 6 – Клинические симптомы при поступлении у детей с ИМ средней степени тяжести при межгрупповом сравнении, %. С. 54
7. Рисунок 7 – Количество выявленных отклонений от референсных значений в лабораторных показателях в разных возрастных подгруппах при поступлении, %. С. 59
8. Рисунок 8 – Сроки нормализации температуры в трех группах сравнения (дни). С. 65
9. Рисунок 9 – Сроки исчезновения симптомов острого тонзиллита в группах сравнения (дни). С. 66
10. Рисунок 10 – Сроки начала сокращения размеров лимфатических узлов в остром периоде заболевания в трех группах сравнения (дни). С. 68
11. Рисунок 11 – Количество детей с симптомами лимфаденопатии на 14 день заболевания в трех группах сравнения, в %. С. 68
12. Рисунок 12 – Динамика размеров печени в трех группах наблюдения, дни. С. 69

13. Рисунок 13 – Динамика размеров селезенки, дни. С. 70
14. Рисунок 14 – Доля выявленных отклонений в анализах крови у пациентов старшей и младшей подгрупп на 14 день наблюдения, %. С. 74
15. Рисунок 15 – Доля пациентов с субфебрильной температурой в разные периоды наблюдения. С. 76
16. Рисунок 16 – Доля пациентов с гипертрофией миндалин в катамнезе. С. 77
17. Рисунок 17 – Доля пациентов с симптомами лимфаденопатии в разные периоды в трех группах сравнения, в %. С. 79
18. Рисунок 18 – Доля пациентов с гепатомегалией в разные периоды в трех группах сравнения. С. 80
19. Рисунок 19 – Доля пациентов со спленомегалией в разные периоды в трех группах сравнения. С. 81
20. Рисунок 20 – Доля детей с выявленными отклонениями в лабораторных показателях в разные периоды наблюдения. С. 82
21. Рисунок 21 – Профиль распределения показателей клеточного иммунитета по отклонению от нормы в младшей подгруппе. С. 86
22. Рисунок 22 – Профиль распределения показателей клеточного иммунитета по отклонению от нормы в старшей подгруппе. С. 88
23. Рисунок 23 – Доля пациентов с положительными результатами ДНК ВЭБ в крови и специфических антител в разные периоды, %. . С. 92
24. Рисунок 24 – Критерии наблюдения и снятия с диспансерного учета (ДУ) реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза ЭБВЭ. С. 99
25. Рисунок 25 – Выявленные неинфекционные заболевания в группах наблюдения, %. С. 111
26. Рисунок 26 – Динамика клинико-лабораторных проявлений в группах сравнения младшей подгруппы (% от их общего количества в подгруппе). С. 113

27. Рисунок 27 – Динамика клинико-лабораторных проявлений в группах сравнения старшей подгруппы (% от их общего количества в подгруппе). С. 113
28. Рисунок 28 – Динамика исчезновения клинических симптомов в острый период заболевания на фоне разных схем лечения ($p < 0,05$). С. 127
29. Таблица 1 – Состав групп сравнения по возрасту и полу. С. 40
30. Таблица 2 – Критерии хронической активной Эпштейна – Барр вирусной инфекции. С. 42
31. Таблица 3 – Экономический ущерб от инфекционного мононуклеоза в Томской области. С. 46
32. Таблица 4 – Критерии балльной оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей. С. 49
33. Таблица 5 – Клинические проявления инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести при поступлении. С. 55
34. Таблица 6 – Состояние параметров общего анализа крови при поступлении. С. 58
35. Таблица 7 – Показатели биохимических параметров при поступлении. С. 60
36. Таблица 8 – Динамика клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в остром периоде заболевания в младшей подгруппе ($X \pm m$). С. 62
37. Таблица 9 – Динамика клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в острый период заболевания в старшей подгруппе ($X \pm m$). С. 63
38. Таблица 10 – Лабораторные показатели в младшей подгруппе наблюдения на 14 день от начала заболевания. С. 71
39. Таблица 11 – Лабораторные показатели в старшей подгруппе наблюдения на 14 день от начала заболевания. С. 72

40. Таблица 12 – Исходное состояние гуморального звена иммунитета в исследуемых группах ($\bar{x} \pm m$). С. 83
41. Таблица 13 – Исходное состояние субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в исследуемых группах ($\bar{x} \pm m$). С. 85
42. Таблица 14 – Параметры наблюдения. С. 96
43. Таблица – 15 Алгоритм диагностики формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции у реконвалесцентов. С. 101
44. Таблица 16 – Количество пациентов с разной формой ЭБВИ, в %. . С. 104
45. Таблица 17 – Распределение пациентов в группах исследования в период диспансерного наблюдения. С. 106
46. Таблица 18 – Основные клинико–лабораторные показатели у детей с выявленными заболеваниями после выписки из стационара ($X \pm m$). С. 107
47. Таблица 19 – Частота регистраций острых респираторных заболеваний у детей ($X \pm m$). С. 110
48. Таблица 20 – Неинфекционные заболевания и хроническая активная ЭБВИ в группах наблюдения. С. 112

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Диаграмма взаимодействия терапии и возраста на продолжительность лихорадочного периода

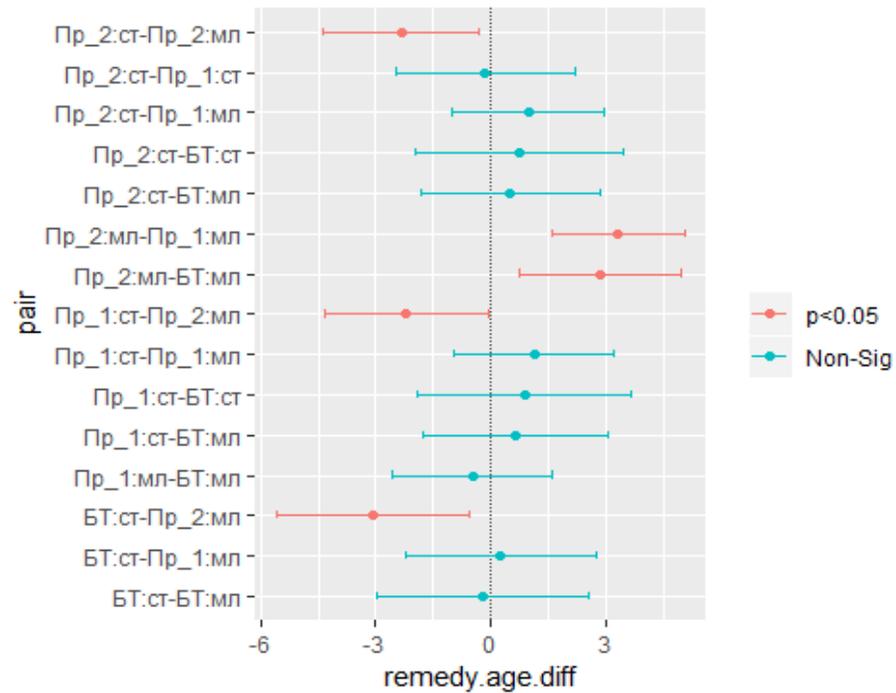
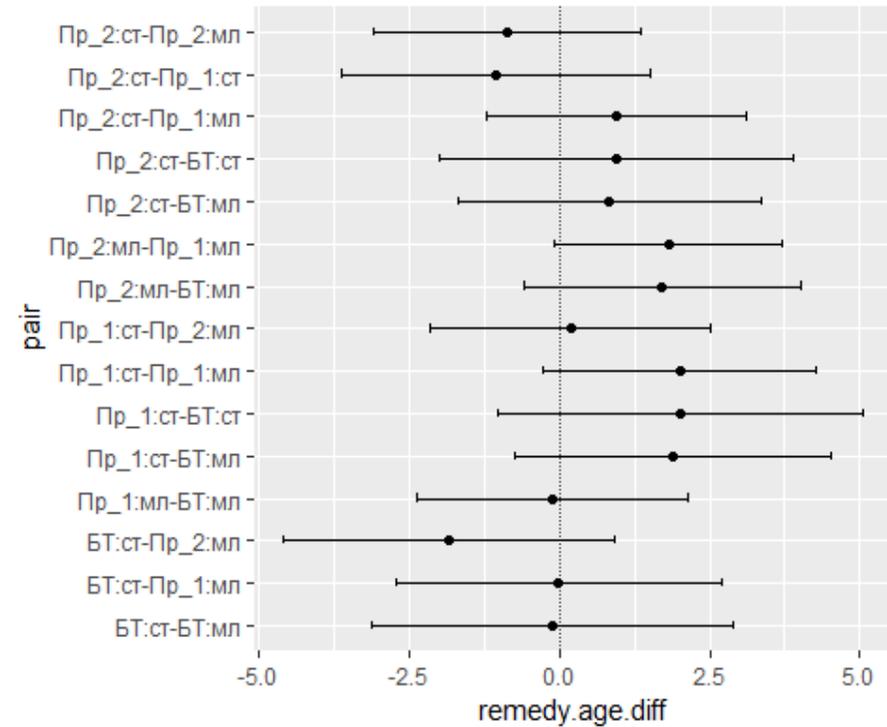


Диаграмма исчезновения симптомов острого тонзиллита на фоне трех видов терапии с учетом возрастных подгрупп



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Диаграмма начала сокращения размеров печени на 14 день госпитализации на фоне трех видов терапии с учетом возрастных подгрупп

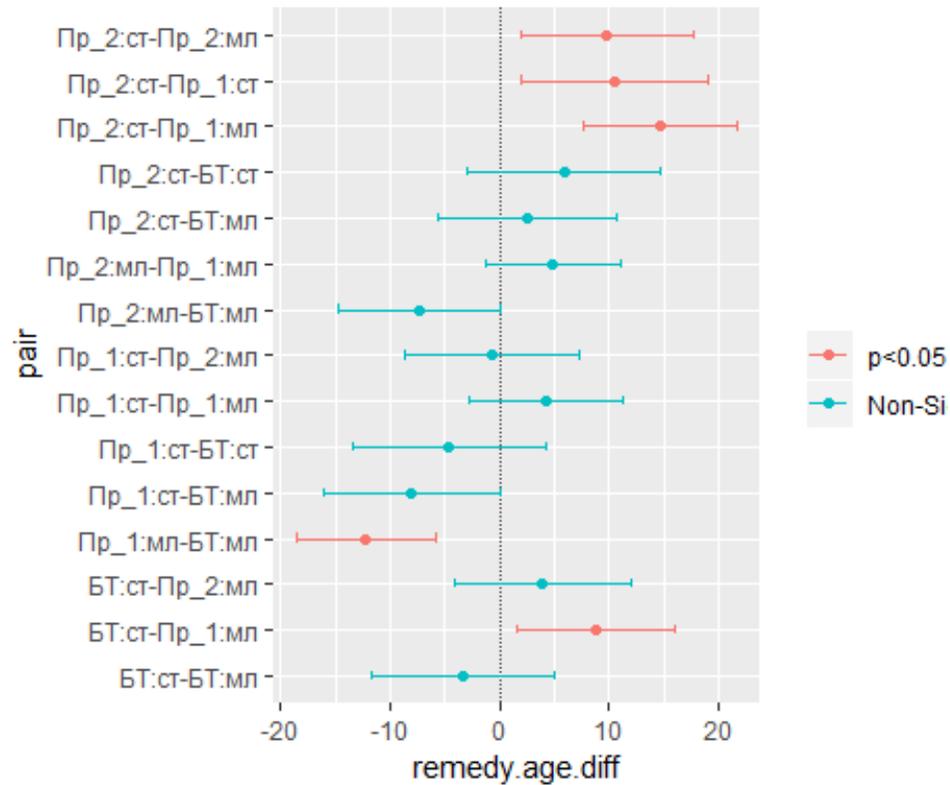
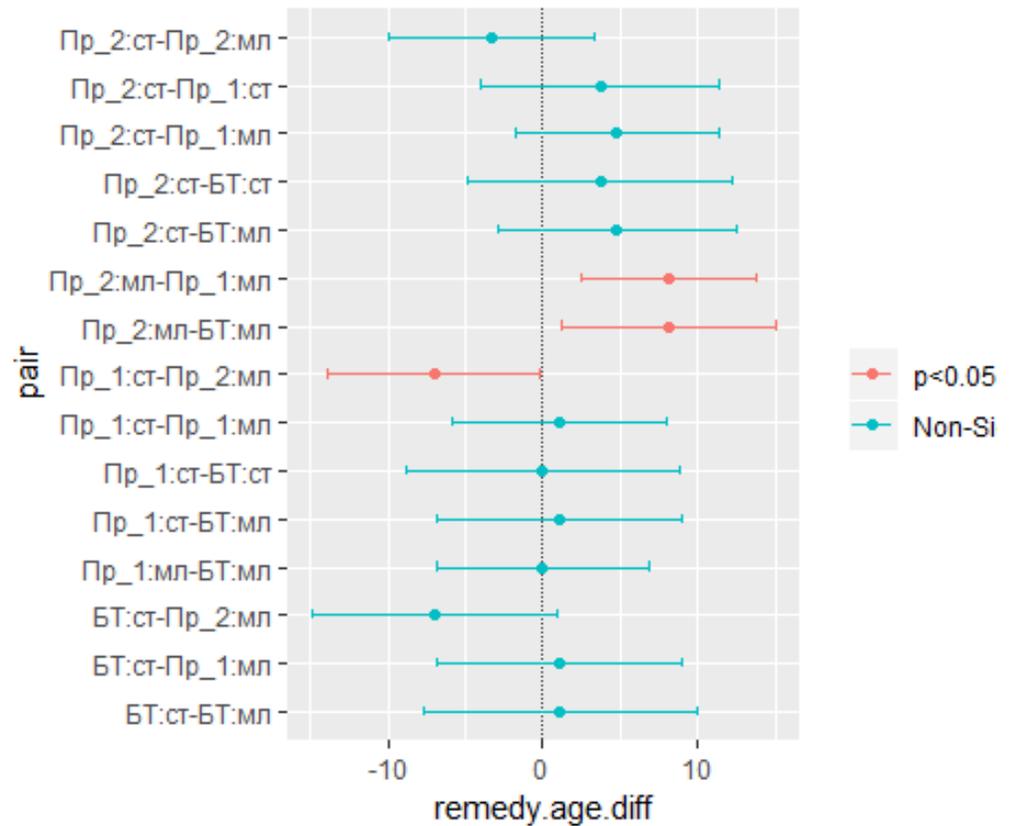


Диаграмма начала сокращения размеров селезенки на 14 день госпитализации на фоне трех видов терапии с учетом возрастных подгрупп



ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза у детей младшей подгруппы

| Проявление признака в группе (% от количества детей в момент наблюдения) | через 1 месяц | | | через 6 месяцев | | | через 1 год | | | через 3 года | | | через 6 лет | | |
|--|---------------|-----------|------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-----------|------------|-------------|-----------|------------|
| | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа |
| Количество детей в группах, чел | 51 | 44 | 25 | 51 | 44 | 25 | 47 | 43 | 23 | 23 | 30 | 18 | 25 | 22 | 17 |
| Утомляемость, % | 65,49 | 81,80 | 72,00 | 42,50 | 56,98 | 62,00 | 42,55 | 46,51 | 91,30 | 32,17 | 36,67 | 38,89 | 24,00 | 25,82 | 29,41 |
| Снижение аппетита, % | 70,58 | 68,18 | 76,00 | 98,00 | 100,00 | 95,00 | 63,83 | 69,77 | 91,30 | 78,26 | 66,67 | 61,11 | 20,00 | 18,18 | 23,53 |
| Головная боль, % | 36,60 | 34,00 | 44,00 | 35,29 | 43,19 | 58,00 | 13,14 | 6,98 | 8,70 | 17,39 | 16,67 | 22,22 | 8,00 | 4,55 | 0,00 |
| Субфебрильная температура, % | 32,29 | 31,80 | 44,00 | 0,00 | 0,00 | 8,00 | 38,30 | 48,84 | 52,61 | 30,43 | 36,67 | 54,44 | 0,00 | 0,00 | 5,88 |
| Приглушение тонов сердца, % | 66,60 | 61,36 | 68,00 | 34,70 | 21,36 | 38,00 | 21,28 | 24,88 | 30,43 | 13,04 | 16,67 | 27,78 | 0,00 | 4,55 | 11,76 |
| Систолический шум в сердце, % | 70,60 | 50,00 | 76,00 | 68,62 | 50,00 | 76,00 | 28,6 | 25,58 | 52,17 | 34,78 | 23,33 | 33,33 | 0,00 | 4,55 | 11,76 |
| Гипертрофия миндалин I степени, % | 3,21 | 20,45 | 12,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 13,04 | 3,33 | 5,56 | 28,00 | 36,36 | 35,29 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|-------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Гипертрофия миндалин II степени, % | 51,70 | 72,75 | 36,00 | 60,00 | 65,90 | 36,00 | 31,91 | 44,19 | 34,78 | 34,78 | 46,67 | 11,11 | 40,00 | 36,36 | 17,65 |
| Гипертрофия миндалин III степени, % | 45,09 | 6,80 | 52,00 | 40,00 | 34,10 | 64,00 | 68,09 | 55,81 | 65,22 | 52,17 | 50,00 | 83,33 | 32,00 | 27,27 | 47,06 |
| Нарушение стула, % | 15,68 | 27,20 | 48,00 | 13,92 | 22,70 | 48,00 | 31,91 | 49,77 | 60,87 | 21,74 | 30,00 | 38,89 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Повышенное СОЭ, % | 54,90 | 51,82 | 64,00 | 15,69 | 22,73 | 24,00 | 0,00 | 23,26 | 30,43 | 7,39 | 9,00 | 11,11 | 0,00 | 0,00 | 5,88 |
| Атипичные моноклеары, % | 19,61 | 18,18 | 28,00 | 3,92 | 2,27 | 8,00 | 0,00 |
| Повышение глюкозы крови, % | 7,84 | 0,00 | 8,00 | 0,00 |
| Повышение тимоловой пробы, % | 31,37 | 31,82 | 20,00 | 19,61 | 25,00 | 40,00 | 31,91 | 23,26 | 60,87 | 0,00 | 6,67 | 16,67 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Повышение АСТ, % | 15,69 | 15,91 | 20,00 | 13,92 | 6,82 | 20,00 | 17,39 | 6,98 | 21,00 | 0,00 | 0,00 | 11,11 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Повышение АЛТ, % | 19,61 | 13,64 | 20,00 | 8,19 | 6,82 | 20,00 | 10,64 | 11,63 | 30,43 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Лейкоцитурия, % | 15,29 | 18,18 | 16,00 | 9,61 | 9,09 | 8,00 | 23,40 | 11,63 | 30,43 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза у детей старшей подгруппы

| Проявление признака в группе (% от количества детей в момент наблюдения) | через 1 месяц | | | через 6 месяцев | | | через 1 год | | | через 3 года | | | через 6 лет | | |
|--|---------------|-----------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа | I группа | II группа | III группа |
| Количество детей в группах, чел | 24 | 28 | 15 | 24 | 28 | 15 | 15 | 25 | 12 | 13 | 10 | 10 | 7 | 8 | 5 |
| Утомляемость, % | 75,00 | 57,14 | 88,00 | 82,10 | 67,20 | 86,00 | 62,00 | 80,00 | 100,00 | 18,00 | 25,00 | 60,00 | 0,00 | 0,00 | 20,00 |
| Снижение аппетита, % | 66,60 | 46,40 | 66,60 | 79,16 | 57,10 | 79,00 | 66,67 | 76,00 | 75,00 | 30,77 | 10,00 | 30,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Головная боль, % | 58,30 | 21,40 | 40,00 | 75,00 | 60,70 | 86,60 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 7,69 | 20,00 | 10,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Субфебрильная температура, % | 25,00 | 35,71 | 46,60 | 8,30 | 0,00 | 13,30 | 33,33 | 32,00 | 58,33 | 7,69 | 0,00 | 20,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Приглушение тонов сердца, % | 70,80 | 7,10 | 60,00 | 70,80 | 7,14 | 60,00 | 46,67 | 8,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Систолический шум в сердце, % | 69,3 | 36,40 | 60,00 | 66,8 | 46,40 | 60,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Гипертрофия миндалин I степени, % | 0,00 | 21,40 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 7,69 | 0,00 | 0,00 | 14,29 | 12,50 | 20,00 |

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Динамика показателей клеточного иммунитета в младшей подгруппе ($\bar{X} \pm m$)

| Период | Категория | CD3+, % | CD4+, % | CD8+, % | CD4+/CD8+ | CD16+, % | CD20+, % | CD25, % | CD56, % | IgA, г/л | IgM, г/л | IgG, г/л |
|--|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|-------------|-------------|--------------------------|
| | | | | | | | | | | | | |
| При поступлении | | 67,5 ± 8,6 ^Δ | 20,3 ± 4,8 ^Δ | 42,8 ± 4,3 ^Δ | 0,46 | 18,9 ± 3,2 ^Δ | 13,4 ± 2,1 ^Δ | ↑20,32 ± 6,5 ^Δ | 9,39 ± 2,9 | 0,9 ± 0,3 | 2,34 ± 0,6 | 19,29 ± 3,7 ^Δ |
| через 1 месяц | 1 | 59 ± 3,04 ^Δ | 31 ± 0,054 ^Δ | 29 ± 0,32 | 1 | 16,05 ± 1,63 | 18,65 ± 2,64 | - | - | 1,4 ± 0,95 | 1,6 ± 0,45 | 13,0 ± 1,5 |
| | 2 | 55 ± 0,32 ^Δ | 28 ± 1,5 ^Δ | 30 ± 1,54 | 0,9 | 22,45 ± 1,86 ^Δ | 17,5 ± 1,93 | - | - | 1,3 ± 0,45 | 1,6 ± 1,5 | 14,6 ± 1,30 |
| | 3 | 55 ± 1,34 ^Δ | 30 ± 0,54 ^Δ | 30 ± 0,54 | 1 | 24,64 ± 2,19 ^Δ | 17,95 ± 1,88 | - | - | 1,3 ± 2,51 | 1,6 ± 1,34 | 14,6 ± 0,60 |
| через 6 месяцев | 1 | 62 ± 1,5 | 32 ± 1,35 ^Δ | 28 ± 1,5 | 1,14 | 16,2 ± 2,04 | 16 ± 0,89 | 20,41 ± 0,35 | 18,83 ± 1,07 | 1,2 ± 0,45 | 1,6 ± 0,45 | 13,3 ± 0,32 |
| | 2 | 59 ± 0,45 | 31 ± 0,05 ^Δ | 28 ± 1,34 | 1,1 | 16,96 ± 1,34 | 17 ± 1,54 | 21,43 ± 1,3 | 19,70 ± 0,74 | 1,3 ± 0,64 | 1,5 ± 1,5 | 14 ± 0,32 |
| | 3 | 57 ± 0,54 | 31 ± 1,45 ^Δ | 27 ± 0,45 | 1,14 | 16,8 ± 2,75 | 17 ± 0,64 | 16,84 ± 0,47 | 19,04 ± 1,12 | 1,23 ± 0,57 | 1,6 ± 1,32 | 14,5 ± 2,64 |
| через 1 год | 1 | 62 ± 0,45 | 32 ± 2,54 ^Δ | 26 ± 1,37 | 1,23 | 9,5 ± 0,64 ^Δ | 16 ± 0,64 | 18,04 ± 2,04 | 18,31 ± 0,32 | 1,3 ± 1,32 | 0,7 ± 1,5 | 14 ± 1,5 |
| | 2 | 59 ± 1,5 | 30 ± 1,5 ^Δ | 27 ± 0,25 | 1,1 | 7 ± 1,5 ^Δ | 16 ± 1,5 | 20,53 ± 1,32 | 19,58 ± 3,5 | 1 ± 0,32 | 0,75 ± 0,64 | 14 ± 0,45 |
| | 3 | 58 ± 1,54 | 32 ± 0,74 ^Δ | 26 ± 1,5 | 1,23 | 6,4 ± 0,78 ^Δ | 17 ± 1,85 | 14,39 ± 1,58 | 20,13 ± 1,05 | 0,9 ± 2,64 | 0,67 ± 0,45 | 14 ± 0,78 |
| через 3 года | 1 | 62 ± 0,32 | 47 ± 1,54 ^Δ | 26 ± 0,32 ^Δ | 1,8 | 6 ± 1,32 ^Δ | 17,3 ± 1,13 | - | - | 1,4 ± 1,54 | 0,8 ± 0,32 | 13 ± 1,5 |
| | 2 | 60 ± 1,34 | 46 ± 1,54 ^Δ | 26 ± 0,14 ^Δ | 1,76 | 7 ± 0,60 ^Δ | 18 ± 0,32 | - | - | 1,9 ± 0,67 | 0,79 ± 0,64 | 13 ± 0,60 |
| | 3 | 59 ± 1,5 | 45 ± 1,0 ^Δ | 25 ± 1,54 ^Δ | 1,8 | 7 ± 1,5 ^Δ | 18 ± 0,64 | - | - | 1,08 ± 1,5 | 0,8 ± 0,32 | 13 ± 0,32 |
| через 6 лет | 1 | 60 ± 1,79 | 48 ± 0,32 ^Δ | 25 ± 2,054 ^Δ | 1,92 | 7 ± 0,64 ^Δ | 17 ± 1,54 | - | - | 0,9 ± 1,52 | 0,75 ± 1,5 | 14 ± 1,32 |
| | 2 | 61 ± 0,60 | 48 ± 0,34 ^Δ | 26 ± 0,32 ^Δ | 1,84 | 7 ± 0,32 ^Δ | 18 ± 0,32 | - | - | 1 ± 1,54 | 0,8 ± 1,32 | 15 ± 1,5 |
| | 3 | 59 ± 1,32 | 46 ± 0,32 ^Δ | 26 ± 0,39 ^Δ | 1,76 | 6 ± 0,60 ^Δ | 18 ± 0,64 | - | - | 0,9 ± 0,98 | 0,84 ± 1,32 | 15 ± 0,45 |
| Пр. здоровые | | 60,1 ± 3,3 | 35,64 ± 1,7 | 28,64 ± 1,96 | 1,6-2,2 | 15,27 ± 3,2 | 18,45 ± 3,1 | 18,54 ± 0,14 | 9,54 ± 1,14 | 1,3 ± 0,34 | 0,77 ± 0,2 | 14,96 ± 2,01 |
| Примечание: * - достоверные различия по сравнению со II группой (p < 0,05), ** - достоверные различия по сравнению с III группой (p < 0,05); Δ - достоверные различия по сравнению с показателями практически здоровых детей (p < 0,05). | | | | | | | | | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Динамика показателей клеточного иммунитета в старшей подгруппе ($X \pm m$)

| Период | Категория | CD3+, % | CD4+, % | CD8+, % | CD4+/CD8+ | CD16+, % | CD20+, % | CD25, % | CD56, % | IgA, г/л | IgM, г/л | IgG, г/л |
|--|-----------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| При поступлении | | 63,5 ± 8,6 ^Δ | 21,0 ± 4,8 ^Δ | 52,5 ± 4,3 ^Δ | 0,4 | 18,9 ± 3,2 ^Δ | 14,2 ± 2,06 | 25,07 ± 6,5 ^Δ | 10,37 ± 2,97 ^Δ | 1,2 ± 0,2 | 2,12 ± 0,4 ^Δ | 17,9 ± 3,2 ^Δ |
| через 1 месяц | 1 | 54,1 ± 0,13 ^Δ | 39,87 ± 0,98 ^Δ | 27,75 ± 1,46 | 1,4 | 16,95 ± 1,63 ^Δ | 14,94 ± 2,58 | - | - | 1,25 ± 0,2 | 0,8 ± 0,05 | 10,52 ± 0,56 |
| | 2 | 53,7 ± 1,05 ^Δ | 39,58 ± 1,2 ^Δ | 30,35 ± 2,39 ^Δ | 1,3 | 15,45 ± 1,86 ^Δ | 16,13 ± 1,47 | - | - | 1,3 ± 0,42 | 0,81 ± 0,14 | 10,8 ± 1,12 |
| | 3 | 53,1 ± 1,69 ^Δ | 38,9 ± 2,74 ^Δ | 31,09 ± 1,89 ^Δ | 1,25 | 17,64 ± 2,19 ^Δ | 16,3 ± 3,57 | - | - | 1,0 ± 0,02 | 0,87 ± 0,09 | 10,6 ± 0,63 |
| через 6 месяцев | 1 | 56,9 ± 2,56 | 41,75 ± 3,58 | 28,02 ± 0,63 | 1,49 | 10,52 ± 0,98 | 14,8 ± 2,47 | 32,91 ± 2,13 | 21,08 ± 1,14 | 1,32 ± 0,2 | 0,9 ± 0,01 | 10,5 ± 0,14 |
| | 2 | 57,1 ± 1,89 | 42,7 ± 2,76 | 28,35 ± 1,05 | 1,5 | 10,85 ± 2,1 | 14,45 ± 2,01 | 35,10 ± 0,54 | 18,80 ± 0,94 | 1,2 ± 0,56 | 0,8 ± 0,12 | 10,9 ± 2,4 |
| | 3 | 57,35 ± 1,78 | 42,13 ± 4,12 | 28,12 ± 1,95 | 1,49 | 9,3 ± 0,89 | 13,85 ± 1,74 | 29,13 ± 1,12 | 20,5 ± 2,05 | 1,2 ± 0,2 | 0,78 ± 0,12 | 9,69 ± 1,25 |
| через 1 год | 1 | 57,6 ± 2,56 | 46,7 ± 1,54 | 28,02 ± 2,14 | 1,66 | 10,2 ± 1,25 | 14,93 ± 0,98 | 29,2 ± 0,79 | 15,26 ± 1,89 | 1,3 ± 0,25 | 0,9 ± 0,02 | 10,8 ± 1,04 |
| | 2 | 58,1 ± 1,47 | 45,98 ± 3,08 | 27,35 ± 2,4 ^Δ | 1,68 | 9,85 ± 0,2 | 13,8 ± 1,45 | 30,92 ± 1,25 | 16 ± 3,047 | 1,23 ± 0,3 | 0,9 ± 0,06 | 9,45 ± 3,02 |
| | 3 | 57,3 ± 1,89 | 46,32 ± 1,45 | 27,12 ± 3,63 | 1,7 | 9,8 ± 1,4 | 13,4 ± 1,32 | 30,6 ± 0,8 | 18,8 ± 3,05 | 1,02 ± 0,25 | 0,87 ± 0,1 | 10,7 ± 1,4 |
| через 3 года | 1 | 58,04 ± 0,25 | 47,56 ± 0,89 | 26,8 ± 2,63 | 1,7 | 10,1 ± 1,5 | 14,01 ± 1,47 | - | - | 1,3 ± 0,1 | 0,9 ± 0,03 | 9,98 ± 4,01 |
| | 2 | 57,7 ± 2,01 | 47,54 ± 1,54 | 26,35 ± 2,05 | 1,8 | 9,87 ± 2,54 | 13,74 ± 2,54 | - | - | 1,5 ± 0,25 | 0,89 ± 0,2 | 10,05 ± 1,5 |
| | 3 | 57,8 ± 1,17 | 48,07 ± 1,54 | 25,12 ± 4,24 | 1,9 | 9,7 ± 2,1 | 13,05 ± 2,01 | - | - | 1,23 ± 0,02 | 0,87 ± 0,02 | 10,12 ± 0,41 |
| через 6 лет | 1 | 57,6 ± 2,53 | 47,6 ± 3,38 | 26,14 ± 3,14 | 1,82 | 10,0 ± 1,5 | 15,9 ± 1,02 | - | - | 1,2 ± 0,85 | 0,9 ± 0,12 | 9,87 ± 2,03 |
| | 2 | 58,5 ± 3,2 | 47,52 ± 1,57 | 25,98 ± 2,2 | 1,82 | 9,9 ± 0,4 | 14,5 ± 2,18 | - | - | 1,32 ± 0,23 | 0,85 ± 0,52 | 10,78 ± 1,4 |
| | 3 | 57,48 ± 2,17 | 48,68 ± 3,07 | 26,01 ± 1,15 | 1,8 | 9,78 ± 0,13 | 13,78 ± 1,67 | - | - | 1,2 ± 0,24 | 0,9 ± 0,25 | 9,7 ± 0,12 |
| Пр. здоровые | | 57,73 ± 3,4 | 45,64 ± 4,2 | 28,64 ± 2,7 | 1,6-2,2 | 12,27 ± 0,8 | 16,05 ± 2,1 | 19,32 ± 1,47 | 12,54 ± 0,78 | 1,0 ± 0,63 | 0,9 ± 0,2 | 10,20 ± 0,9 |
| Примечание: * - достоверные различия по сравнению со II группой (p < 0,05), ◇ - достоверные различия по сравнению с III группой (p < 0,05); Δ- достоверные различия по сравнению с показателями практически здоровых детей (p < 0,05). | | | | | | | | | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

Лист динамического наблюдения лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз

| Дата/контрольные точки наблюдения после выписки | Через 1 месяц | Через 6 месяцев | Через 1 год | Через 3 года | Через 6 лет |
|---|---------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|
| Жалобы | | | | | |
| Частота ОРВИ в год | х | х | | | |
| Хронические заболевания | х | х | | | |
| Проявление аллергии | | | | | |
| Лимфоузлы | | | | | |
| Печень | | | | | |
| Селезенка | | | | | |
| ОАК | | | | | |
| БАК | | | | | |
| ОАМ | | | | | |
| ПЦР (к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ) | х | | | | |
| ИФА к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ (IgM) | х | | | | |
| IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ (ранние) | х | | | | |
| IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ (поздние) | х | | | | |
| Кровь на ВИЧ | | х | | | |
| Заключение данных ЭКГ | | х | | | |
| Микробиологические нарушения, степень | х | х | | | |

| | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|
| Применение иммуномодуляторов | | | | | |
| Применение глюкокортикостероидов | | | | | |
| Применение антибиотиков/противомикробных/ противогрибковых препаратов | | | | | |
| Заключение иммунолога | x | x | | | |
| Примечание: «X» – заполнение не требует. | | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ И

(справочное)

Клинико-лабораторные показатели у детей через 1 год после выписки из стационара ($X \pm m$)

| Возраст | Нозология | Количество, чел. (% от группы) | Увеличенные ЛУ, чел. (% от выявленных) | Гепатомегалия, чел. (% от выявленных) | Спленомегалия, чел. (% от выявленных) | Гемоглобин, г/л | СОЭ, мм. час | ДНК ВЭБ пол, чел. (%) | CD3, % | CD25, % | CD4, % | CD8, % | CD16, % | CD56, % | CD20, % | IgA, г/л | IgM, г/л | IgG, г/л |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|-------------|--------------|
| от 1 до 6 (113 чел) | Анемия | 6 (5,3 ± 2,11 %) | 6 (100 %) | 6 (100 %) | 1 (16,6 %) | 99,8 ± | 16,85 ± | 1 (0,8 %) | 57,86 ± | 20,86 ± | 20,8 ± | 19,14 ± | 7,77 ± | 20,56 ± | 13,4 ± | 1,25 ± | 1,60 ± | 12,8 ± |
| | Аллергия | 26 | 26 | 10 | 2 | 125,07 ± | 11,3 ± | 5 (19,2 %) | 59,73 ± | 18,84 ± | 22,26 ± 20 | 20,3 ± | 8,23 ± | 19,53 ± | 13,69 ± | 1,27 ± | 1,73 ± | 12,4 ± |
| | ИМВП | 11 | 11 | 4 | 1 | 126 ± | 11,45 ± | 3 (27,2 %) | 60,63 ± | 17,72 ± | 28,63 ± | 23 ± | 8,86 ± | 17,63 ± | 13,98 ± | 1,12 ± | 1,88 ± | 11,57 ± |
| | Без установленных заболеваний | 73 (59,2 %) | 73 (100 %) | 26 (38,8 %) | 6 (8,9 %) | 127,49 ± | 10,2 ± | 11 (16,4) | 59,73 ± | 18,77 ± | 23,31 ± | 21,79 ± | 8,37 ± | 19,04 ± | 13,101 ± | 1,23 ± | 1,8 ± | 11,81 ± |
| | пр. здоровые | 10 | нет | нет | нет | 127,7 | 9,2 | нет | 60,1 ± 2,10 | 18,54 ± 0,14 | 35,64 ± 1,05 | 28,64 ± 0,96 | 15,27 ± 1,68 | 9,54 ± 1,14 | 18,45 ± 1,26 | 1,3 ± 0,28 | 0,77 ± 0,09 | 14,96 ± 1,17 |
| от 7 до 14 (52 чел) | Анемия | 1 (1,9 %) | 1 (100 %) | 1 (100 %) | 0 | 100 ± | 14 ± | 0 | 58 ± | 35 ± | 20 ± | 14 ± | 7 ± | 15 ± | 15 ± | 1,45 ± | 1,56 ± | 11 ± |
| | Аллергия | 9 (17,3 %) | 9 (100 %) | 2 (22 %) | 0 | 125,5 ± | 9 ± | 0 | 60,2 ± | 28 ± | 26,11 ± | 23,3 ± | 7,8 ± | 16,6 ± | 12,5 ± | 1,16 ± | 2,11 ± | 11,44 ± |
| | ИМВП | 1 (1,9 %) | 1 (100 %) | 0 | 0 | 124 ± | 20 ± | 0 | 66 ± | 30 ± | 32 ± | 24 ± | 9 ± | 14 ± | 10 ± | 1,51 ± | 2,46 ± | 8 ± |
| | Без установленных заболеваний | 41 (78,8 %) | 41 (100 %) | 6 (14,6 %) | 1 (2,4 %) | 127,7 ± | 11,4 ± | 6 (14,6 %) | 57,65 ± | 30,78 ± | 20,12 ± | 21 ± | 7,6 ± | 16,48 ± | 11,70 ± | 1,26 ± | 1,94 ± | 11,64 ± |
| | пр. здоровые | 10 | нет | нет | нет | 129,8 | 9,2 | нет | 57,73 ± 2,10 | 19,32 ± 1,47 | 45,64 ± 1,05 | 28,64 ± 0,96 | 12,27 ± 1,68 | 12,54 ± 0,78 | 16,05 ± 1,32 | 1,0 ± 0,28 | 0,9 ± 0,09 | 10,20 ± 2,17 |