

На правах рукописи

Попова Оксана Александровна

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

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новокузнецк)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хохлова Зинаида Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Исаков Валерий Александрович

(Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор кафедры)

доктор медицинских наук, профессор

Тихонова Елена Петровна

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, заведующий кафедрой)

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/480>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы. Изучение инфекционного мононуклеоза (ИМ) Эпштейна-Барр вирусной этиологии (ЭБВЭ) является актуальной проблемой. Не до конца изученный иммунопатогенез (Курсатова Л. М., Голованова А. Е., 2007; Myung-Soo K. et al., 2015; Samantha K. et al., 2018), а также многочисленные последствия заболевания (Ходак Л. А., Ржевская О. А., 2006; Kimura H. et al., 2019; Аюако А., 2019) привлекают внимание врачей разных специальностей. Вопросы единой классификации заболевания, подходы к лечению в остром периоде и в периоде реконвалесценции остаются все еще не решенными (Карпов И. А., Давидович Г. М., 2008; Гусева Н. Л., 2010; Тимченко В. Н. и соавт., 2017; Соцкая Я. А., Хабарова А. В., 2017; Luzuriaga K., Sullivan J. L., 2010; Graciela A. et al. 2019). Не однозначна эффективность использования при остром ИМ ЭБВЭ препаратов с прямым противовирусным действием: ацикловира, валацикловира, ганцикловира (Billaud G., Thouvenot D., Morfin F., 2009; Luzuriaga K., Sullivan J. L., 2010; De Paor M. et al., 2016; Pagano J., Christopher B., Graciela A., 2018). Это создает предпосылки для поиска других медикаментозных средств. Российские исследователи показывают эффективность применения некоторых иммуномодуляторов при всех степенях тяжести ИМ (Симованьян Э. Н. и соавт., 2007; Шведова Н. М., 2011; Тимченко В. Н., Хмилевская С. А., 2017), тогда как в работах зарубежных авторов встречаются рекомендации о применении иммуномодулирующих и противовирусных препаратов только при тяжелой форме (Karrer U., Nadal D., 2014). 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 геномном уровнях (Сорокина Е. В., Манина И. В., 2012; Myung-Soo Kang, Elliott Kieff, 2015). 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. Инфекционный мононуклеоз у

детей может протекать с разной выраженностью клинических симптомов, разной степенью тяжести, первое обращение пациента может быть как в амбулаторную сеть, к педиатру, так и в инфекционный стационар. Четких критериев степени тяжести ИМ в начальном периоде заболевания до получения результатов специфических тестов не разработано. Отсутствуют данные о влиянии разных схем терапии, проведенной в острый период заболевания, на динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета в последующем, на развитие хронического течения, осложнений, частоту возникновения реактивации. Результаты исследований по оценкам эффективности и обоснованности применения иммуномодулирующих средств в острый период ИМ у детей противоречивы (Учайкин В. Ф., 2005; Потарская Е. В., 2006; Симованьян Э. Н. и соавт., 2007; Тимченко В. Н. и соавт. 2007; Шведова Н. М., 2011; Karrer Urs, Nadal David, 2014; Тимченко В. Н., Хмилевская С. А., 2017). Недостаточно изучен период поздней реконвалесценции ИМ ВЭБ этиологии у детей. Длительное непрерывное исследование динамики клинико-лабораторных и иммунологических показателей у реконвалесцентов ИМ ВЭБ этиологии не проводилось. Не разработан унифицированный подход к диспансеризации детей, перенесших ИМ.

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. На основании полученных результатов обоснована целесообразность дифференцированного подхода диспансерного наблюдения за реконвалесцентами. 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.

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.

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.

Результаты исследовательской работы могут быть использованы в учебном процессе на сертификационных циклах переподготовки и повышения квалификации врачей-инфекционистов, при обучении ординаторов, а также в практике врачей общей практики, педиатров и инфекционистов.

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач в работе использована общенаучная методология, основанная на комплексном системном подходе с применением эпидемиологических, клинических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов.

Основные 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 мононуклеоз позволяет своевременно выявить формирование хронической активной ВЭБ-инфекции, соматических и аллергических заболеваний, определить тактику ведения и продолжительность диспансерного наблюдения.

Степень достоверности результатов. Степень достоверности полученных результатов исследования основана на использовании фактического архивного материала и официальных документов, формировании репрезентативной выборки, 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 соискателем «Индивидуальной регистрационной карте больного» и «Листе

динамического наблюдения реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза» (электронная база данных).

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы вирусных инфекций» (Томск, 2011), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы вирусных инфекций» (Томск, 2015), на межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекционные болезни. Междисциплинарные аспекты», посвящённой 90-летию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (Новокузнецк, 2017), на 4-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2017), на 4-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфектологии. Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Чита, 2018), на 5-м конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018), на 5-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2018), на 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).

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 патента 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 диссертации. 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 87 от 04.12.2017), выполнено на базе ОГБУЗ «Детская инфекционная больница им. Г. Е. Сибирцева» г. Томска и в инфекционном отделении ОГАУЗ Городской клинической больницы № 3 им. Б.А. Альперовича» г. Томска.

Исследование проводилось в три этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

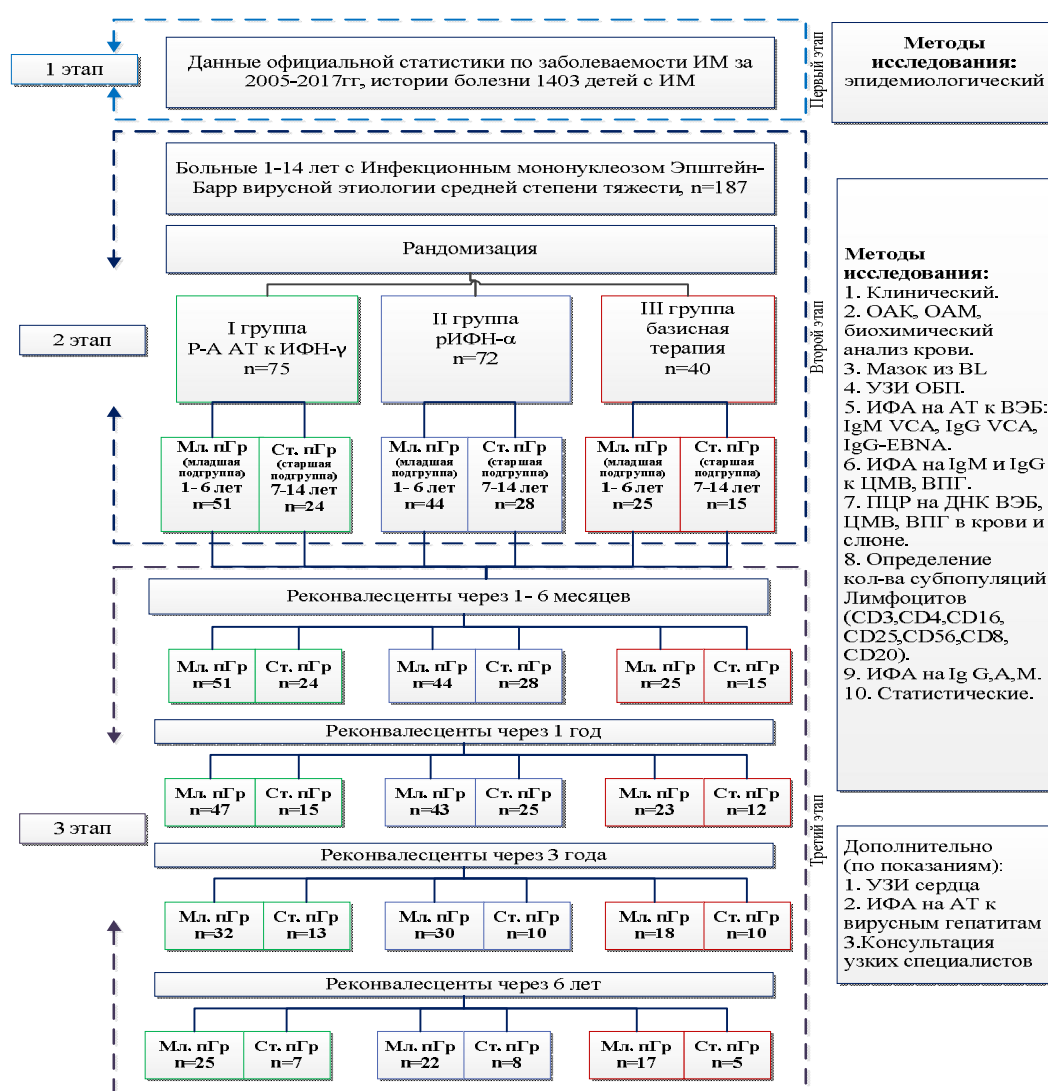


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе проведен ретроспективный анализ многолетней заболеваемости детей ИМ в Томской области, анализ половозрастной структуры, с использованием официальной документации (данные Федеральной службы государственной статистики и Роспотребнадзора (по Томской области) и историй болезни 1 403 больных ИМ).

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.

Группу контроля лабораторных показателей составили практически здоровые дети ($n = 20$).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 1–14 лет, информированное согласие родителей на участие в исследовании, лабораторно подтвержденный диагноз ИМ ВЭБ этиологии (ДНК+, IgM VCA+) средней степени тяжести, отсутствие хронической патологии.

Критерии не включения: возраст менее 1 года и старше 14 лет, микст-инфекция, наличие EA IgG, EBNA IgG при поступлении, легкая или тяжелая форма ИМ, наличие хронических заболеваний, предшествующий прием противовирусных, иммуномодулирующих, гормональных препаратов.

Пациентам I группы ($n = 75$) дополнительно к стандартной терапии назначался препарат Р-А АТ к ИФН- γ (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.

Пациенты II группы ($n = 72$) дополнительно получали рИФН- α с аскорбиновой кислотой и токоферолом (регистрационный номер № Р N000017/01). Препарат назначался в форме суппозиторий, ректально. Детям до 7 лет в дозе 150000 МЕ, старше 7 лет – 500000 МЕ, два раза в день через 12 часов, в течение 10 дней.

Пациенты III группы ($n = 40$) получали только стандартную терапию.

Исследование лабораторных показателей проводилось всем пациентам, в количестве 7 раз: 2 раза при нахождении в стационаре, 5 раз после выписки, в период динамического наблюдения.

Определение сывороточных антител к ВЭБ IgM VCA, EA IgG, EBNA IgG и неспецифических сывороточных Ig классов G, A, M проводили методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ВЭБ в крови и слюне определяли методом ПЦР с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Россия). Фенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител («Сорбент», Россия). Количество субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD20, CD56) определяли иммунофлюоресцентным методом с фиксированными лимфоцитами (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990). Всем пациентам проводили инструментальное исследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭКГ.

Статистические методы исследования. Результаты исследований подвергались статистической обработке с помощью критерия Манна – Уитни, χ^2 -квадрат, t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения данных внутри группы проверялась по критерию Шапиро – Уилка, при ненормальном распределении данных использовался параметрический метод Scheirer Ray Hare test. Критерием достоверности «отвергания нулевой гипотезы» служил уровень $p < 0,05$. 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 г.) и пакета прикладных программ Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологическая ситуация по ИМ в Томской области среди детского населения характеризуется неравномерным уровнем заболеваемости (30,39–53,9 на 100 тыс. населения), с тенденцией к повышению. Среднемноголетний показатель составляет 43,9 (на 100 тыс. населения), что ниже среднего значения по РФ (73,9 на 100 тыс. населения). У стационарных больных регистрировалась средняя степень тяжести ИМ в 67,9 %, тяжелая степень в 31 %, легкая степень тяжести в 0,9 % случаев. Дети в возрасте до 1 года составили 5,3 %, до 2 лет – 38 %, 3–6 лет – 46 %, 7–14 лет – 14 %. До 3-летнего возраста чаще болели мальчики (66 %), после 3-летнего возраста гендерные различия были статистически незначимы.

Для оценки степени тяжести ИМ разработан алгоритм оценки, включающий совокупность клинических и лабораторных данных. Включен дополнительный

критерий «ядерный индекс интоксикации» – объективный результат расчета по показателям общего анализа крови. Каждому признаку в зависимости от степени выраженности соответствует количество баллов: легкой степени – 0,5 балла, средней – 1,0 балл, тяжелой – 2,0 балла. Применяют шкалу в интервалах от 0 до 14 (легкая степень тяжести заболевания), от 15 до 28 (средняя степень) и от 29 и более (тяжелая степень).

При поступлении в 100 % случаев наблюдался синдром интоксикации: лихорадка, адинамия, слабость, головная боль, снижение аппетита. Поражение носоглотки сопровождалось заложенностью носа и храпящим дыханием в 95,2 %. Увеличение шейных лимфатических узлов определялось в 100 %, подчелюстных – 100 %, подмышечных – 86,6 %, паховых – 80,7 %. Увеличение трех и более групп лимфоузлов наблюдалось в 89,83 % (168 чел.) случаев. У всех пациентов наблюдались симптомы острого тонзиллита: лакунарная форма – у 69,5 %, гнойно-некротическая – у 3,21 %, катаральная – у 12,3 %. Увеличение размеров печени определялось в 100 % случаев. Синдром гепатита наблюдался у 29,9 % (56 чел.), сопровождался повышением активности трансаминаз, тимоловой пробы, в 5,3 % (10 чел.) – гипербилирубинемией. Спленомегалия выявлена у 91,4 % (171) пациентов. Определялись изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенность сердечных тонов – в 47 %, тахикардия – в 45,4 %. В 9 % (17 чел.) отмечалось нарушение стула (секреторная диарея легкой и средней тяжести). Клинический анализ крови в 100 % характеризовался повышением СОЭ и наличием атипичных мононуклеаров. Регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

В ходе исследования установлены клинические особенности ИМ средней тяжести у детей разного возраста (рисунок 2).

У детей 3–6 лет преобладали жалобы на вялость и сонливость, был выражен лимфопролиферативный синдром, проявляющийся большим, по сравнению с детьми 7–14 лет, размером лимфоузлов с выраженной отечностью окружающих тканей ($p < 0,05$). У детей 7–14 лет достоверно чаще были жалобы на головную боль, боли в мышцах и суставах, выявлялись спленомегалия ($p < 0,05$), лейкоцитоз и относительный лимфоцитоз, повышение трансаминаз.

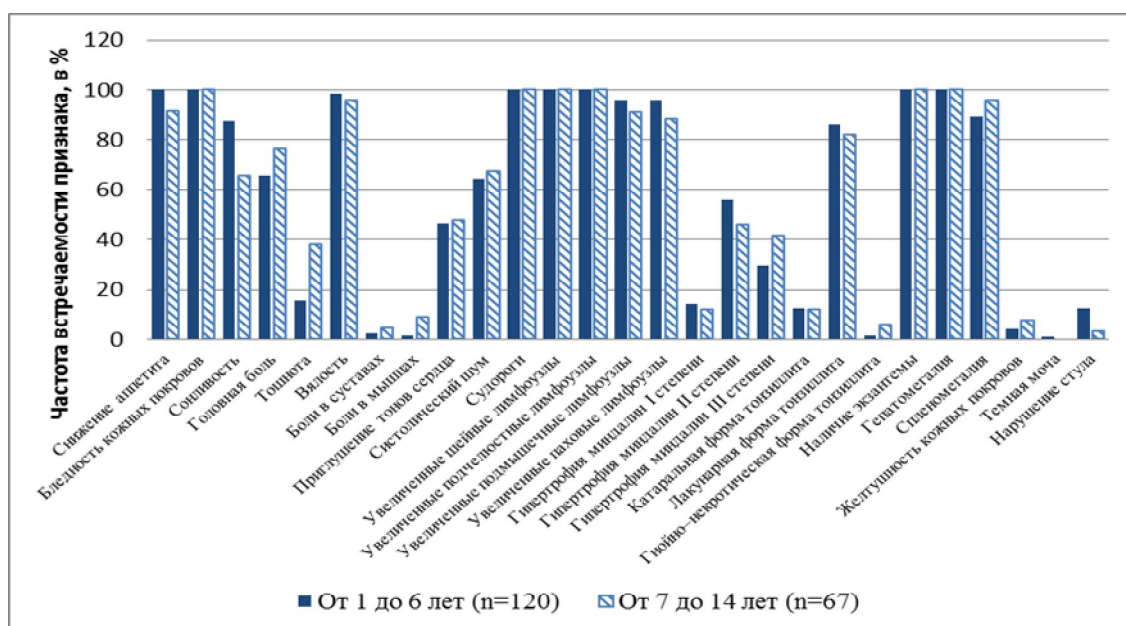


Рисунок 2 – Проявление клинических симптомов заболевания в возрастных подгруппах при поступлении ($p < 0,05$)

Клиническая динамика в I группе проявлялась более быстрым купированием симптомов ИМ, статистически значимыми из которых являлись уменьшение лимфоаденопатии в старшей возрастной подгруппе и размеров печени в младшей подгруппе ($p < 0,05$). Динамика клинических симптомов во II группе заключалась в более ранней нормализации лабораторных показателей (лейкоформулы и уровня трансаминаз), при пролонгировании у большинства детей клинических симптомов (лихорадка, тонзиллит, спленомегалия ($p < 0,05$) и повышение СОЭ (рисунок 3).

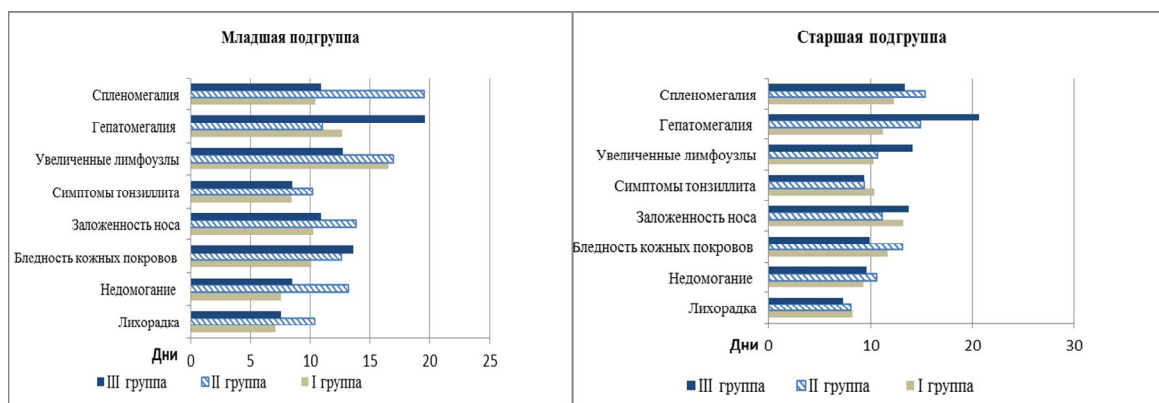


Рисунок 3 – Динамика исчезновения клинических симптомов в острый период заболевания на фоне разных схем лечения ($p < 0,05$)

В острый период заболевания иммунные нарушения отмечались в 100 % и характеризовались повышением CD3+, CD8+, CD16+, CD25+, IgG и IgM, снижением содержания CD4+, CD20+ и у детей 7–14 лет – CD56+.

Темпы восстановления иммунологических показателей в возрастных подгруппах отличалось (рисунок 4).

В младшей подгруппе I группы количество CD3+ и CD16+клеток нормализовалось через 1 месяц после выписки, во II группе через 6 месяцев. В III группе уровень CD3+ нормализовался через 1 год, CD16+клеток – через 6 месяцев после выписки. Во всех группах через 1 год и до 6 лет наблюдалось снижение количества CD16+клеток ниже референсных значений ($p < 0,05$). В старшей подгруппе отмечалось снижение уровня CD16+ клеток через 6 месяцев и наблюдалось до 6 лет, статистически значимых различий между группами не было ($p \geq 0,05$). Количество CD3+ клеток нормализовалось через 6 месяцев.

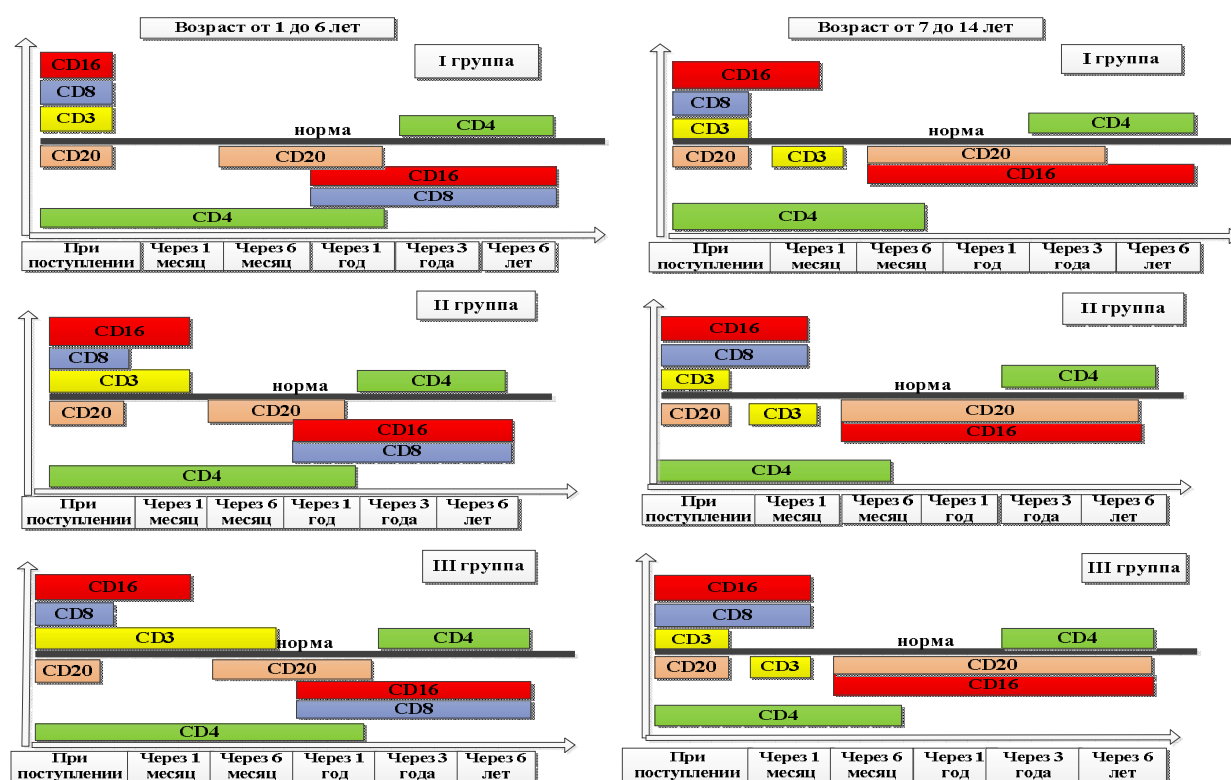


Рисунок 4 – Профиль распределения показателей клеточного иммунитета по отклонению от нормы

Снижение ИРИ в острый период заболевания (CD4+/CD8+) происходило за счет повышения уровня CD4+клеток по сравнению с нормой. В младшей подгруппе нормализация ИРИ наблюдалась через 3 года, в старшей подгруппе – через 1 год.

В обеих возрастных подгруппах количество CD20+ клеток нормализовалось через 1 месяц и не имело статистических различий при межгрупповом сравнении. Уровень CD25+ определялся выше нормы с начала заболевания до 1 года наблюдения во всех группах (через 3 и 6 лет показатель не исследовали).

В младшей подгруппе выявлено повышение количества CD56+клеток выше нормы через 6 месяцев, в старшей подгруппе – через 1 месяц после выписки из стационара. Высокий уровень CD56+ сохранялся до 1 года наблюдения ($p < 0,05$) (через 3 и 6 лет показатель не исследовали).

После стандартной терапии сохранялась персистенция ДНК ВЭБ в крови через 6 месяцев в младшей подгруппе у 60,0 %, в старшей подгруппе у 86,7 %, через 1 год – у 34,8 % и 25,0 %, через 3 года – в старшей подгруппе у 14,3 %, через 6 лет у 18,2 % детей (рисунок 5).

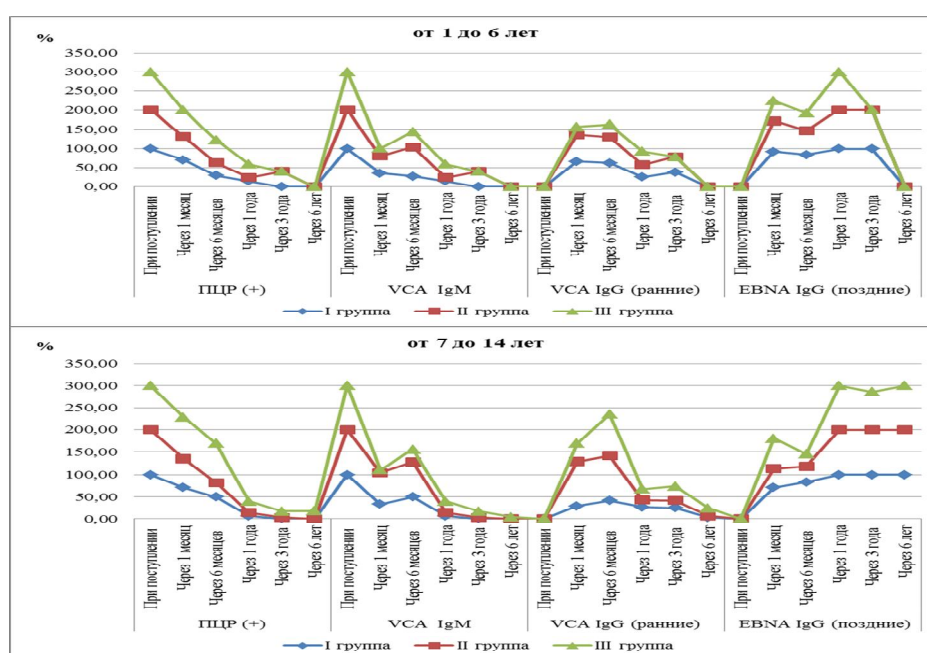


Рисунок 5 – Выявленные специфические иммуноглобулины и положительный анализа ПЦР в разные периоды наблюдения

Включение в комплекс терапии острого периода препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием сокращало частоту

обнаружения ДНК ($p < 0,05$) в I группе: через 6 мес. в младшей подгруппе – на 30,6 %, в старшей подгруппе – на 36,6 %; через 1 год – на 19,9 % и 18,3 % соответственно. Через 3 и 6 лет в этой группе ДНК не обнаруживалась. Во II группе частота обнаружения ДНК снизилась ($p < 0,05$) через 6 мес.: в младшей подгруппе – на 27,9 %, в старшей подгруппе – на 36,6 %; через 1 год – на 25,5 % и 17 % соответственно; через 3 года (в старшей подгруппе) – на 10,9 %; через 6 лет ДНК не выявлялась.

Применение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием улучшало динамику специфических антител. Антитела IgM VCA не выявлялись через 3 года (в III группе детей 7–14 лет сохранялись после 6 лет в 14,3 %), наработка антител IgG VCA и IgG EBNA происходила раньше и у большего числа детей ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$), раньше наступала негативация IgG VCA ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$). В I группе быстрее происходила негативация IgM VCA и наработка IgG EBNA в обеих возрастных подгруппах ($p_{1-2} < 0,05$). Во II группе была выше наработка IgG VCA, у детей 7–14 лет ($p_{1-2} < 0,05$).

Наблюдение за пациентами после выписки из стационара проводилось с использованием разработанного «Листа динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза». Были разработаны критерии снятия с диспансерного учета, дополненные интуитивно понятной маркировкой принятия решений (рисунок 6).

В процессе динамического наблюдения через 1 год и позже астенический синдром, расцениваемый как проявление иммунной недостаточности, проявлялся быстрой утомляемостью, головной болью, снижением аппетита, наличием длительного субфебрилитета после перенесенных ОРВИ. У пациентов, получавших препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, частота данного синдрома была достоверно ниже.

В течение шести лет наблюдения у пациентов III группы зарегистрированы ОРВИ с затяжным течением в 67,5 % случаев (27 чел.), хронический тонзиллит – в 70 % (28 чел.), аллергические состояния – в 60 % (24 чел.), бронхиальная астма – в 17,5 % (7 чел.), анемия – в 72,5 % (29 чел.), инфекция мочевыводящих путей – у 17,5 % (7 чел.). У пациентов I группы установлены: ОРВИ с затяжным течением – в 24 % случаев (18 чел.), хронический тонзиллит – в 42,6 % (32 чел.), аллергические

реакции – в 24 % (18 чел.), бронхиальная астма – в 8 % (6 чел.), анемия – в 36 % (27 чел.), инфекция мочевыводящих путей – в 13,3 % (10 чел.). У детей II группы отмечались частые ОРВИ в 40,2 % (29 чел.), хронический тонзиллит – в 52,7 % (38 чел.), аллергические реакции – в 23,6 % случаев (17 чел.), анемия – в 33 % (24 чел.); бронхиальная астма и инфекция мочевыводящих путей зарегистрированы не были.

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
ПЦР к ВЭБ – 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
Кровь на 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
ПЦР – 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 иммунолога / аллерголог
Кровь на 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 6 – Критерии наблюдения и снятия с диспансерного учета реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза ЭБВЭ

У пациентов III группы наблюдалось: хроническая активная ЭБВИ через 1 год – в 30 % (12 чел.) случаев, через 3 года – в 4,2 % (4 чел.), через 6 лет – в 4,6 % (1 чел.); поздняя пасти́нфекция через 1 год – в 11,4 % (4 чел.), через 3 года – в 3,2 % (1 чел.), через 6 лет – в 9,1 % (2 чел.); реактивация установлена через 3 года – в 4,6 % (1 чел.) и через 6 лет – в 4,6 % (1 чел.) случаев. У детей II группы выявлено: хроническая активная ЭБВИ через 1 год – в 9,7 % (7 чел.), через 3 года – в 12,5 % (5 чел.); поздняя пасти́нфекция через 1 год – в 17,8 % (10 чел.), через 3 года – в 17,8 % (5 чел.) и через

6 лет – в 3,2 % (1 чел.). У пациентов I группы хроническая активная ЭБВИ установлена только через 1 год в 10,7 % (8 чел.); поздняя пастификация через 1 год – в 12,9 % (8 чел.), через 3 года – в 28,9 (13 чел.), через 6 лет – в 3,2 % (1 чел.) случаев.

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+, CD 25+, 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 (Р-А 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+, CD 8+, 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 %), пасти инфекцию (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 ИМ ЭБВЭ 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 150000 МЕ, старше 7 лет – 500000 МЕ, два раза в день через 12 часов, в течение 10 дней) для сокращения дней госпитализации, повышения эффективности лечения и улучшения отдаленных исходов.

2. Для снижения влияния субъективного фактора при постановке диагноза в день обращения использовать в клинической практике алгоритм определения степени тяжести инфекционного мононуклеоза на основании балльной шкалы клинико-лабораторных симптомов.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза / К. И. Чуйкова [и др.; в том числе **О. А. Попова**] // **Детские инфекции**. – 2012. – № 4. – С. 48–51.
2. Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катамнезе / **О. А. Попова** [и др.] // **Лечащий врач**. – 2016. – № 11. – С. 92–95.
3. Многолетняя динамика клинико-лабораторных показателей у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр / З. А. Хохлова [и др.; в том числе **О. А. Попова**] // **Российский иммунологический журнал**. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 767–769.
4. Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии / З. А. Хохлова [и др.; в том числе **О. А. Попова**] // **Журнал инфектологии**. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 67–74.
5. **Попова, О. А.** Персистенция ДНК ВЭБ у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова // **Российский иммунологический журнал**. – 2018. – Т. 12 (21), № 4. – С. 767–769.
6. **Попова, О. А.** Критерии оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова // **Детские инфекции**. – 2019. – Том № 18, № 1. – С. 56–59.
7. **Пат. 2 673 073** С1 Российская Федерация МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2017136785; заявл. 18.10.2017; опубл. 22.11.2018. – Бюл. № 33. – 18 с.
8. **Пат. 2 703 705** С1 Российская Федерация МПК A61B 5/107 (2006.01), A61B 5/145 (2006.01). Способ оценки качества реконвалесценции при инфекционном мононуклеозе у детей / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова, К. И. Чуйкова; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2018125359; заявл. 10.07.2018; опубл. 21.10.2019. – Бюл. № 30. – 14 с.

9. Оценка эффективности препаратов «Анаферон детский» и «Виферон» в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / К. И. Чуйкова [и др.; в том числе **О. А. Попова**] // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2008. – Том 23, №3. – С. 124–125.

10. Применение препаратов «Анаферон детский» и «Виферон» при терапии острого инфекционного мононуклеоза у детей средней степени тяжести / **О. А. Попова** [и др.] // Актуальные проблемы инфекционной патологии : материалы Российской научно-практической конференции. – Томск, 2009. – С. 138–139.

11. **Попова, О. А.** Опыт применения препаратов «Анаферон детский» и «Виферон» в комплексной терапии острого инфекционного мононуклеоза у детей / **О. А. Попова**, К. И. Чуйкова // 1-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням : материалы. – Москва, 2009. – С. 174–175.

12. **Попова, О. А.** Эффективность применения препаратов «Анаферон детский» и «Виферон» в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / **О. А. Попова** // Науки о человеке : 10-й конгресс молодых ученых и специалистов. – Томск, 2009. – С. 42–43.

13. **Попова, О. А.** Динамика показателей гуморального иммунитета у реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы 4-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. – Сочи, 2017. – С. 189–191.

14. **Попова, О. А.** Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей по результатам ПЦР / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы 5-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. – Сочи, 2018. – С. 194–195.

15. **Попова, О. А.** Реактивация ВЭБ-мононуклеоза у детей / **О. А. Попова**, З. А. Хохлова // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : Всероссийский ежегодный конгресс // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 111–112.

16. **Попова, О. А.** Клинико-лабораторные особенности течения острого инфекционного мононуклеоза у детей / **О. А. Попова**, К. И. Чуйкова // Актуальные вопросы инфекционной патологии у взрослых и детей : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей. – Новокузнецк, 2011. – С. 147–150

17. Катамнез детей, перенесших ВЭБ-мононуклеоз / З. А. Хохлова [и др.; в том числе **О. А. Попова**] // Актуальные вопросы инфектологии. Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы 5-й межрегиональной научно-практической конференции // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 43.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ИМ – инфекционный мононуклеоз

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Р-А АТ к ИФН- γ – релиз-активные антитела к интерферону- γ

рИФН- α – рекомбинантный интерферон- α с аскорбиновой кислотой и токоферолом

ИМ ЭБВЭ – инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии

ЭКГ – электрокардиография

IgG VCA – иммуноглобулины G к раннему антигену

IgG EBNA – иммуноглобулины G к ядерному антигену ВЭБ

IgM VCA – иммуноглобулины M к капсидному антигену

IgM, G, A – иммуноглобулины M, G, A