liver of patients with chronic hepatitis B depends on the polymorphism of the gene IL-28B. The worst scenario for the development of liver fibrosis and the formation of HBeAg negative hepatitis B in children is a CT genotype (rs12979860). Variants CC (rs12979860) and TT (rs8099917) have a beneficial effect on fibrogenesis in the liver in this group of patients.

Key words: *children, chronic viral hepatitis B, gene polymorphism of IL-28B, liver fibrosis, hyaluronic acid, transforming growth factor TGF-β1*

УДК 616-022.7:578.825.13]-053.2-036.82

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПРОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

О.В. Виговська

Резюме. *Під спостереженням впродовж одного року перебувало 292 дітей, що перенесли інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології. В ході тривалого спостереження було виявлено, що половина дітей клінічно одужала, а у другої частини утримувалася клініко-лабораторно підтверджена персистенція збудника. У реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу зберігалися симптоми гострого періоду, але ступінь їх проявів була меншою, вони часто хворіли на ГРВІ та бактеріальні інфекції, особливо через 6 та 12 місяців після перенесеного гострого процесу.*

Ключові слова: *інфекційний соноуклеоз, катамнез, період реконвалесценції, клініко-параклінічні особливості, персистенція*

Захворюваність на інфекційний мононуклеоз (ІМ) в різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. населення [1, 2]. До недавнього часу ІМ, викликаний Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ), вважався абсолютно доброякісним захворюванням, так як основними клініко-патогенетичними проявами цієї інфекції є доброякісний лімфопроліферативний процес [3, 4]. Однак, на сучасному етапі вченими накопичені знання, що висвітлюють питання імунопатології та імунорегуляції при ЕБВ інфекції, які заставили переглянути відношення до цього захворювання, як до абсолютно доброякісного і довести можливість його затяжного, персистуючого і хронічного перебігу [5, 6]. За даними дослідників, біля 2/3 хворих на момент виписки із стаціонару мають залишкові прояви захворювання, які стосуються частіше всього змін з боку лімфатичної системи й печінки [7, 8]. За даними деяких авторів практично у всіх реконвалесцентів ІМ відмічається помірне збільшення шийних лімфатичних вузлів, біля 20% хворих мають об'єктивне збільшення печінки, не пов'язане з якою не будь іншою патологією [6, 8].

Встановлено, що при ЕБВ інфекції формуються імунні порушення, які стосуються як факторів вродженого й адаптивного імунітету, так і системи

цитокінів, апоптозу, що призводить до обтяження захворювання, збільшення частоти ускладнень, можливості затяжного перебігу, рецидивів, формування персистуючих форм інфекції і відображає суть ІМ, як захворювання імунної системи [9, 10].

Наслідками гострого інфекційного процесу при ІМ ЕБВ етіології є: видужання, латентна ЕБВ інфекція, персистуюча форма, онкологічний лімфопроліферативний процес, аутоімунні захворювання, синдром хронічної втоми, розрив селезінки та ін. [1, 6, 8].

Більшість публікацій присвячена гострому періоду ІМ ЕБВ етіології, в той час як період реконвалесценції ІМ практично не вивчений, наявна інформація є розрізненою, подекуди суперечливою і не систематизованою [3, 5, 7].

Мета дослідження: дослідити клініко-параклінічні особливості інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей в періоді реконвалесценції.

Матеріали та методи

Дослідження проводилися в клініці кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (головний лікар – к.мед.н. Камінська Т.М.), де впродовж 2009–2014 років було 292 хворих з гострою формою ЕБВІ у вигляді інфекційного мононуклеозу. Діти були у віці від 1 до 18 років. Епштейна-Барр вірусну етіологію інфекційного мононуклеозу верифікували методом ІФА (анти-VCA ЕБВ IgM, анти-VCA ЕБВ IgG, анти-EA ЕБВ IgG, анти-EBNA ЕБВ IgG) на імуноферментному аналізаторі «Фотометр імуноферментний PR2100» (Франція) з використанням діагностичних наборів NovaTec Immunodiagnostica GmBH, Німеччина та методом ПЛР. ПЛР дослідження виконували на ампліфікаторі «PCR-System 2400« фірми «Perkin Elmer» (США) і лабораторному PCR-комплексі фірми «Біоком» (Росія) із застосуванням набору реагентів для виявлення ДНК ЕБВ в крові, слині та, при необхідності, в інших біологічних середовищах фірми «Амплі Сенс –100R» (ЦНДІ Епідеміології, Москва, Росія). Серед хворих хлопчиків – 57,2%, дівчаток – 42,8%. Середній вік хлопчиків склав 7,22±0,40 років, дівчаток – 7,60±0,42 роки. У дітей переважала середня тяжкість захворювання (95,2%.) З тяжким ступенем тяжкості було лише 4,8% обстежених. Пацієнти знаходились під спостереженням впродовж 1 року після перенесеного гострого процесу.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні катамнестичного спостереження впродовж 1-го року було встановлено, що повне видужання в ході гострого періоду ІМ

відбулося лише у кожної другої дитини (55,5% дітей). У іншої половини дітей після перенесеного ІМ тривалий проміжок часу зберігалися лімфопроліферативний, астеновегетативний синдроми та інші неспецифічні ознаки, притаманні ІМ.

Серед них у 27,4% випадків (80 досліджуваних) сформувалася затяжна форма ІМ, яка супроводжувалася збереженням основних клінічних симптомів захворювання упродовж 3–6 місяців. У 10,3% випадків (30 хворих) розвинувся хронічний інфекційний мононуклеоз, який характеризувався збереженням клінічних ознак у дітей після перенесеного гострого ІМ впродовж 6–12 місяців і збереженням маркерів вірусної активності впродовж цього періоду терміну. У 6,8% обстежених (20 хворих) відмічалося повернення симптомів ІМ впродовж перших 6–12 місяців спостереження, тобто відзначався рецидивуючий перебіг ІМ.

В періоді ранньої реконвалесценції, через 1 місяць від першого обстеження у більшої половини дітей ще зберігалися практично всі клінічні прояви хвороби – субфебрилітет (44,5%), інтоксикаційний синдром (30,8%), лімфаденопатія (58,2%), гепатомегалія (68,5%), спленомегалія (45,2%), тонзиліт (52,7%), аденоїдит (47,6%). Із параклінічних показників в динаміці, на 7-й день від початку лікування у 8,1% обстежуваних з нормальним показником АлАт при першому обстеженні його рівень підвищився, у 26,1% – продовжував підвищуватися порівняно із першим значенням, у 2,5% – залишався на рівні першого значення, у 29,1% – знижувався та лише у 34,2% – досягнув референтного значення. При дослідженні рівня АлАТ на 14 день від початку лікування показник АлАТ досягнув референтного значення у 58,8% пацієнтів, у 35,3% – він зменшився та у 5,9% залишався високим. У динаміці – на 7-й день від початку лікування рівень АсАТ у 7,0% пацієнтів із початково нормальним показником при першому обстеженні підвищився, у 4,8% дітей – наріс порівняно із рівнем при госпіталізації, у 35,0% – зменшився та у 52,9% досягнув референтного значення. На 14-й день від початку терапії – рівень АсАТ досягнув референтного значення у 66,7% пацієнтів та у 33,3% – його рівень зменшувався. Через 1 місяць від першого обстеження синдром цитолізу зберігався у 20,5%, холестатичний синдром у 46,2% реконвалесцентів ІМ. В гемограмі у 65,1% утримувався лімфоцитоз, 20,9% – моноцитоз, 49,3% – атипові мононуклеари.

Через 1 місяць анти-VCA ЕБВ IgM продовжували визначатись у 80%, анти-ЕА ЕБВ IgG – 20,5%, ДНК ЕБВ у крові – 40%, ДНК ЕБВ у слині у 88,2% пацієнтів. Анти-VCA ЕБВ IgG реєструвалися у 67,7% та анти-EBNA ЕБВ IgG утворилися у 4,5% дітей.

У 69,2% дітей відмічався неускладнений перебіг захворювання. В 30,8% випадків розвинулися ускладнення – гнійний синусит (4,8%), гнійний

лімфаденіт (1,7%), пневмонія (1,4%), гнійний отит (1,4%), нефропатія (4,5%), гломерулонефрит (1,7%), пієлонефрит (1,0%), серозний менінгіт (1,7%), енцефаліт (1,0%), полінейропатія (0,3%), геморагічний васкуліт (0,7%), тромбоцитопенія (2,4%), анемія (1,7%), артропатія (2,4%), міокардіодистрофія (3,1%), міокардит (1,0%) (рис. 1).

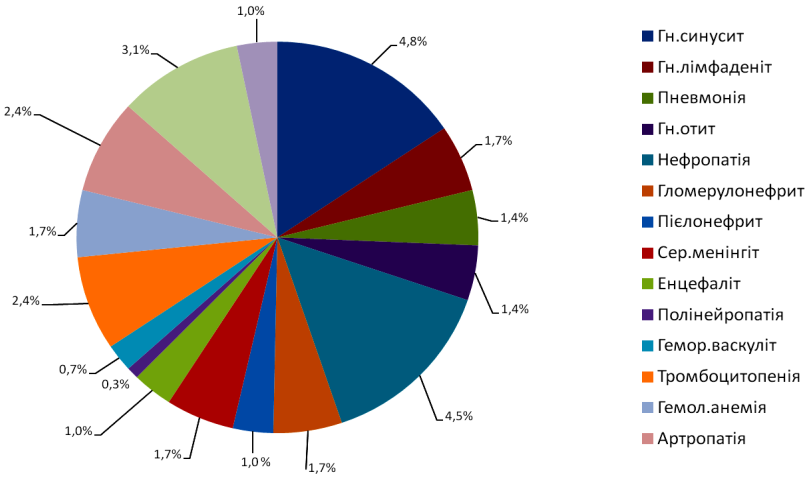

Рис. 1. Характер ускладнень при інфекційному мононуклеозі ЕБВ етіології у дітей

Аналізуючи динаміку через 3 місяці від початку захворювання відмічається збереження наступних проявів ІМ: субфебрилітету у 30,8% досліджених, інтоксикаційного синдрому – 41,4%, лімфаденопатії – 47,9%, тонзиліту – 41,8%, аденоїдиту – 35,9%, гепатомегалії – 46,2%, спленомегалії – 24,6%, синдрому цитолізу – 13,0%, синдрому холестазу – 35,3%, лімфоцитозу – 42,8%, моноцитозу – 13,7%, атипових мононуклеарів – 20,5%.

Через 3 місяці – маркери реплікативної активності зберігалися у вигляді – виявлення анти-VCA ЕБВ IgM у 40,0%, анти-ЕА ЕБВ IgG – 11,5%, ДНК ЕБВ у крові – 25,0%, ДНК ЕБВ в слині – 76,4% обстежених. В цей термін анти-VCA ЕБВ IgG визначалися у всіх досліджуваних та анти-EBNA ЕБВ IgG – у 43,4% дітей.

При обстеженні реконвалесцентів через 6 місяців від початку хвороби зареєстровано збереження наступних клінічних симптомів: субфебрилітету (19,5%), інтоксикаційного синдрому (30,8%), аденоїдиту (26,7%), тонзиліту (33,6%), лімфаденопатії (30,1%), гепатомегалії (35,3%), спленомегалії

(18,8%), цитолітичного синдрому (6,5%), холестатичного синдрому (26,7%), лімфоцитозу (26,4%), моноцитозу (7,5%), атипових моноуклеарів (10,3%). Через 6 місяців у частини дітей відзначалася активність процесу. У них зберігалися анти-VCA ЕБВ IgM у 26,7%, анти-ЕА ЕБВ IgG – 4,5%, ДНК ЕБВ в крові – 8,5%, ДНК ЕБВ в слині – 53,2% дітей. Анти-EBNA ЕБВ IgG утворилися у 83,5%, анти-VCA ЕБВ IgG наросли у всіх реконвалесцентів ІМ.

В періоді пізньої реконвалесценції через 12 місяців після перенесеного ІМ у частини дітей спостерігали лімфаденопатію у 20,2% випадків, гепатомегалію – 25,7%, спленомегалію – 11,6%, субфебрилитет – 11,3%, астеновегетативні порушення – 25,7% дітей, хронічний аденоїдит – 16,1%, хронічний тонзиліт – 22,3%, гепатит -0,3%, холестатичний синдром – 12,7%, лімфоцитоз – 21,2%, моноцитоз – 1,7%, атипові мононуклеари – 4,4%. У них зберігалися на високому рівні анти-VCA ЕБВ IgM у 11,5% досліджуваних та у 6,3% – виявлялася ДНК вірусу в крові, анти-ЕА ЕБВ IgG також зберігалися у 1,3% обстежених. Вірус в слині виявлявся у 31,4% реконвалесцентів ІМ. У всіх дітей продовжували утримуватися на високому рівні анти-VCA ЕБВ IgG та у 89,7% наростали анти-EBNA ЕБВ IgG.

Проведене катамнестичне спостереження впродовж 1 року після перенесеного гострого ІМ виявило, що у 34,9% дітей через 3 місяці, у 56,5% – через 6 місяців та у 61,1% через 12 місяців після перенесеного ІМ реєструвалася часта інфекційна захворюваність. В структурі інтеркурентних захворювань превалювали ГРВІ та захворювання викликані бактеріальною флорою. При огляді дітей через 3 місяці встановлено, що на долю ГРВІ приходиться 43,1% випадків, бактеріальних інфекцій (синусити, отити, фурункульоз, стафіло-, стрептодермії, бронхіт, пневмонія) – 39,2% та інших герпесвірусних інфекцій – 17,7%. Через 6 місяців на долю ГРВІ приходиться 40,6%, бактеріальну патологію – 34,6%, герпесвірусні інфекції (рецидивуючий простий герпес, цитомегаловірусна інфекція, інфекція викликана вірусом герпесу 6 типу) – 15,1%, патологію, викликану грибами (грибковий стоматит) – 9,7%. Через 12 місяців спостереження відмічається схильність до повторних ГРВІ у 37,5%, рецидивуючої бактеріальної патології ЛОР-органів (синуситів) також у 37,5%, повторних герпесвірусних інфекцій – у 25,0% обстежених.

Алергічні захворювання реєструвалися після перенесеного ІМ у 13,7% дітей.

Патологія нирок (нефропатія, гломерулонефрит, пієлонефрит) – відмічалася у 7,2% випадків.

При характеристиці вікових особливостей в динаміці спостереження було виявлено деякі відмінності в перебігу ІМ. Затяжна форма ІМ частіше формувалася у дітей 7–12 (39,0%) та 4–6 (35,4%) років, рецидивуюча

форма – у підлітків (15,4%), хронічний ІМ – у підлітків (20,0%) та дітей 7–12 років (13,0%). Діти молодшого віку частіше повністю видужували після перенесеного захворювання (93,0%).

Таким чином, впродовж року спостереження у частини дітей, що перехворіли на ІМ, зберігалися симптоми гострого періоду, але ступінь їх проявів була меншою, вони часто хворіли ГРВІ та бактеріальними інфекціями, особливо через 6 та 12 місяців, та лише половина дітей клінічно одужала, а у кожної другої дитини утримувалася клініколабораторно підтверджена персистенція збудника.

67 дітям реконвалесцентам інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології віком 4–15 років проводилось дослідження стану вегетативного гомеостазу, психологічні тести, оцінювання функціональних резервів. Діти обстежувались через 1 місяць після першого огляду.

В результаті опитування дітей та батьків у більшості дітей (77%) було діагностовано АС, який проявлявся помірно вираженими емоційно-лабільними розладами у вигляді швидкої втомлюваності 86,6% (58 дітей), нестійкості емоційного фону 67,2% (45 дітей), підвищеної тривожності 64,2% (43 дітей), нестійкості уваги 77,6% (52 дітей), відволікаємості 52,2% (35 дітей), порушенням сну 29,9% (20 дітей). Когнітивні розлади проявлялися зниженням пам'яті у 44,8% (30 дітей), соматичні розлади характеризувалися загальною слабкістю 80,6% (54 дітей), головним болем 35,3% (24 дітей), зниженням апетиту 92,5% (62 дітей), розладами стільця 23,9% (16 дітей). Індекс Кердо, таблиця А.М. Вейна і співавторів та коефіцієнт Хільденбрандта дозволили визначити наявність внутрішньосистемної дистонії. У більшості досліджених переважали симпатичні впливи 62,7% (42 дитини), парасимпатичні – 34,3% (23 дітей), ейтонія – 3,0% (2 дітей). Вегетативна реактивність визначалась за допомогою окосерцевого рефлексу (Дан'їні-Ашнера), у більшості пацієнтів вегетативна реактивність понижена 64,2% (43 дітей), у 11 дітей (16,4%) – нормальна, у 13 дітей (19,4%) – підвищена. Клінортостатична проба показала гіперсимпатикотонічний тип вегетативної забезпеченості у 42 дітей (62,7%), а у 11 (16,4%) дітей був асимпатикотонічний тип вегетативної забезпеченості, тоді як 14 (20,9%) – мали нормальну вегетативну забезпеченість.

За допомогою тестів на виявлення розладів короткочасної і довготривалої пам'яті було визначено, що рівень короткочасної пам'яті у більшості пацієнтів середній 50,7% (34 дитини), високий у 10,5% (7 дітей), низький у 38,8% (26 дітей). Рівень довготривалої пам'яті високий у 41,8% (28 дітей), середній у 46,3% (31 дітей) і низький у 11,9% (8 дітей). Для оцінки емоційних розладів використовувався адаптований варіант кольорового тесту Люшера. При проведенні тестування враховувались

наступні показники: перший та останній кольори в кольоровому ряді, коефіцієнт сумарного відхилення від аутогенної норми, показник вегетативного коефіцієнта, коефіцієнт тривожності та напруження. Було виявлено статистично значиме відхилення переважно обраної кольорової гами від аутогенної норми 77,6% (52 дітей). У переважної більшості дітей тест показав наявність стресу 41,8% (28 дітей), депресії 14,9% (10 дітей), тривожності 43,3% (29 дітей). Оцінюючи функціональний резерв за величиною адаптаційного потенціалу, у 35 дітей (52,2%) відмічається напруження механізмів адаптації, у 15 дітей (22,4%) – незадовільна адаптація, у 17 дітей (25,4%) – задовільна адаптація.

Таким чином, у більшості (77%) дітей реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології були виявлені клініко-лабораторні ознаки астенічного синдрому, який проявлявся когнітивними порушеннями (51%), емоційно-лабільними розладами (77%), вегетативними змінами (63%) та соматичними розладами (23%). У більшості обстежених дітей, реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології (52,2%) відмічається напруження механізмів адаптації.

Висновки

1. Половина дітей після перенесеного інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології клінічно одужала, а у кожної другої дитини утримувалася клініко-лабораторно підтверджена персистенція збудника.
2. У частини дітей, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз, зберігалися симптоми гострого періоду, але ступінь їх проявів була меншою, вони часто хворіли на ГРВІ та бактеріальні інфекції, особливо через 6 та 12 місяців.
3. У більшості (77%) дітей реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології були виявлені клініко-лабораторні ознаки астенічного синдрому, який проявлявся когнітивними порушеннями (51%), емоційно-лабільними розладами (77%), вегетативними змінами (63%) та соматичними розладами (23%).
4. У більшості обстежених дітей, реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології (52,2%) відмічається напруження механізмів адаптації.

Література

1. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп.; под ред. В.А. Исакова. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 670 с. : ил.
2. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания : информационное письмо для педиатров / В.В. Иванова, Э.Г. Камальдинова, А.С. Левина. – СПб. : ООО «Загородный 30», 2004. – 24 с.
3. Боковой А.Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А.Г. Боковой // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С. 3–7.

4. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулярной терапии : дис. ... д-ра. мед. наук / В.В. Длин. – М., 1993. – 542 с.

5. Корнеева С.А. Инфекционный мононуклеоз у детей и прогноз последствий после перенесенного заболевания : автореф. дис. … канд. мед. наук.: 14.00.10 / С.А. Корнеева; Рос. мед. акад. последипл. образования. – Тверь, 2001. – 19 с.

6. Мирошникова М.И. Выявление осложнений Эпштейна-Барр вирусной инфекции / М.И. Мирошникова, В.Е. Казмирчук // Перинаталогія та педіатрія. – 2002. – № 4. – С. 51–58.

7. Amon W. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency / W. Amon, P.J. Farrell // Rev. Med. Virol. – 2005. – № 15. – P. 149–156.

8. Balfour H.H. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis / H.H. Balfour // J. Infect. Dis. – № 192. – P. 1505–1512.

9. Bennett N.J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection / N. J. Bennett. – 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://emedicine. medscape.com/article/963894. – 08.05.2013.

10. Jenson H.B. Epstein-Barr virus / H.B. Jenson // Pediatr Rev. – 2011. – № 32. – P. 375–384.

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

О.В. Выговская

Резюме. *Под наблюдением в течение одного года находилось 292 детей, перенесших инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии. В ходе длительного наблюдения было выявлено, что половина детей клинически выздоровела, а у второй части отмечалась клинико-лабораторно подтвержденная персистенция возбудителя. У реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза сохранялись симптомы острого периода, но степень их проявлений была меньше, они часто болели на ОРВИ и бактериальные инфекции, особенно через 6 и 12 месяцев после перенесенного острого процесса.*

Ключевые слова: *инфекционный мононуклеоз, катамнез, период реконвалесценции, клинико-параклинические особенности, персистенция*

FOLLOW-UP FOR RECONVALESCENTS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS EPSTEIN-BARR VIRAL ETIOLOGY

O.V. Vigovskaya

Summary. *Under the supervision of 292 children was in a period of one year, have had infectious mononucleosis, Epstein-Barr viral etiology. During the long observation it revealed that half of the children clinically recovered, while the second part of the observed clinical and laboratory confirmation of the persistence of the parasite. In convalescents remained infectious mononucleosis symptoms of acute period, but the degree of their manifestations were less, they often hurt on ARVD and bacterial infections, especially after 6 and 12 months after acute process.*

Key words: *infectious mononucleosis, catamnesis, during reconvalescence, clinical and paraclinical features, persistence*