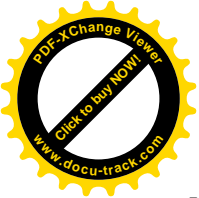


# ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

**Спиридович В.И., Кастусик С.В., Кудин А.П.**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Резюме.** Целью работы было оценить эффективность и оправданность включения в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза (ИМ) антибиотиков (АБ) и глюкокортикостероидов (ГКС). Было проанализировано лечение 100 детей (от 7 месяцев до 16 лет) с ИМ. Применение ГКС при лечении ИМ у детей достоверно сокращает длительность лихорадки, аденоидита, пленчатого фарингита и лимфаденопатии. Применение АБ у пациентов с ИМ целесообразно только в случае доказанного присоединения бактериальной инфекции. При неосложненном течении ИМ назначение АБ увеличивает продолжительность пленчатого фарингита.



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

**Введение.** Инфекционный мононуклеоз (ИМ) является полиэтиологичным заболеванием и может вызываться различными лимфотропными инфекциями. Однако как правило если отдельно вопрос этиологии ИМ не оговаривается, это заболевание связывают с ВЭБ-инфекцией (ВЭБИ). Считается, что более 80–95% всех случаев типичного ИМ ассоциировано с ВЭБИ [1, 2].

Актуальность ИМ связана с широкой распространенностью этого заболевания среди детского населения и возможностью (хотя и редкой) развития осложнений и неблагоприятных исходов, а также — перехода инфекции в хроническую форму. По уровню заболеваемости среди детского населения в Республике Беларусь инфекционный мононуклеоз уступает только ОРИ, ОКИ и ветряной оспе.

К сожалению, до настоящего времени существует некоторое расхождение в определении подходов к лечению ИМ в русскоязычной учебной и зарубежной справочной литературе [1–4]. Поэтому целью нашей работы было оценить эффективность и оправданность включения в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза антибиотиков и глюкокортикостероидов.

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

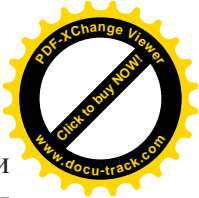
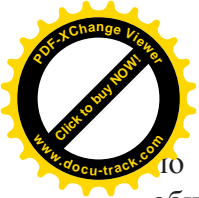
Наиболее часто в стационаре у детей с ИМ применялись цефалоспорины (ЦС) — у 58 пациентов (цефтриаксон — у 50 детей, цефуроксим — у 6, цефотаксим — у 2). Кроме того, в 9 случаях использовались макролиды (макропен, азитромицин, спирамицин, кларитромицин), в 6 — линкомицин, в 4 — аминопенициллины (амоксициллин,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

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

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

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

Обследование детей включало общеклинические методы исследования (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимический анализ крови), мазок из зева на флору



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

Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась в сравнении с возрастными нормами [5]. Обработка полученных данных производилась на компьютере с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Windows 2000 Microsoft Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Классическая клиническая картина типичного ИМ включает в себя лихорадку, ангину (плечатый тонзиллит), аденоидит (сопровождающийся заложенностью носа без насморка и часто — храпом во сне), генерализованную лимфоаденопатию (с преимущественным увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов), гепатолиенальный синдром. Как известно, реально на практике многие заболевания имеют некоторые отклонения от классической симптоматики той или иной нозологии. Не является исключением и ИМ. Поэтому не стоит ожидать проявления всех перечисленных симптомов у каждого больного с ИМ. Можно говорить лишь о вероятности появления различных признаков болезни. Так, по нашим данным, лихорадка отмечалась у 81% больных, плечатый тонзиллит — у 67%, аденоидит, — у 69%, лимфоаденопатия — у 66%, гепатомегалия — у 44% и спленомегалия — только у 20%. В ОАК лейкоцитоз встречался у 84% пациентов, сдвиг лейкоцитограммы влево — у 64% (при этом, в абсолютном большинстве случаев — у 84% количество молодых форм нейтрофилов не превышало 10%), повышение СОЭ отмечалось у 60% детей. У всех детей в крови определялись атипичные мононуклеары (АМ) и, часто — лимфоцитоз (увеличение уровня мононуклеарных клеток — лимфоцитов, моноцитов, АМ — суммарное содержание которых обычно превышало 70%). Наличие у ребенка с ангиной лимфоцитоза в ОАК говорит о специфическом характере тонзиллита (часто — об ИМ) даже в отсутствие АМ.

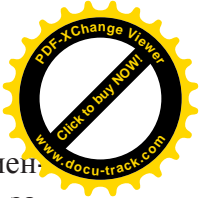
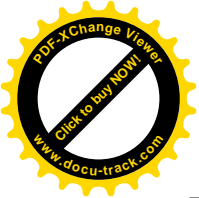
Эффективность лечения в каждой группе оценивалась после начала терапии по следующим критериям: продолжительность сохранения лихорадки, налетов на миндалинах, затруднения носового дыхания, увеличения лимфоузлов (Л/У), длительность гепато- и спленомегалии, продолжительности сохранения изменений в ОАК.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

Таблица — Клинико-лабораторные данные у различных групп пациентов с ИМ

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

Примечание:

1. \* — достоверное отличие показателя в 1-й и 2-й группах пациентов (p<0.05),
2. \*\* — достоверное отличие показателя в 1-й и 3-й группах пациентов (p<0.05),
3. \*\*\* — достоверное отличие показателя в 1-й и 4-й группах пациентов (p<0.05).



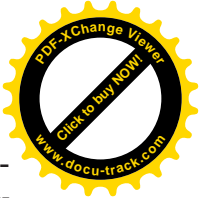
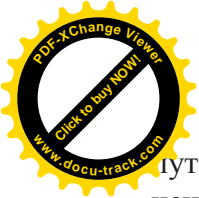
Как видно из представленных данных, применение ГКС (во 2-й и 4-й группе пациентов) достоверно уменьшает продолжительность лихорадки, длительность сохранения затрудненного носового дыхания и сохранения налетов. Кроме того, продолжительность лимфоаденопатии у детей 2-й группы также достоверно снижается,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

Несмотря на эффективность применения ГКС при ИМ, они должны назначаться только при тяжелом течении инфекционного мононуклеоза, в первую очередь протекающем с обструкцией верхних дыхательных путей, цитопениями или при поражении ЦНС. ГКС не должны использоваться только для снижения температуры (фактически, как жаропонижающие), т.к. отдаленные последствия их применения не всегда можно предсказать. В связи с потенциально онкогенными свойствами ВЭБ, иммуносупрессивным действием ГКС и неясными последствиями действия двух этих факторов на организм каждого конкретного больного, в настоящее время от применения ГКС при неосложненном течении ИМ рекомендуют воздерживаться [1, 2].

Обращает на себя внимание то, что по нашим данным, не найдено достоверного отличия по исследованным показателям в 1-й (получавших АБ) и 3-й группе больных (получавших только симптоматическое лечение). Более того, оказалось, что применение АБ увеличивало продолжительность сохранения явлений пленчатого фарингита (фактически, того симптома ИМ, из-за которого эти препараты и назначались)! Любопытно, что у 32 пациентов из этих двух групп (40%) в ОАК не было воспалительных изменений, а у большинства остальных — эти изменения были не выраженными (молодые нейтрофилы составляли менее 10% и количество лейкоцитов превышало показатели здоровых детей менее чем на 25%). Это означает, что назначение АБ этим больным было не обоснованным. Кроме того, у 23 из 33 детей (69,7%), получавших аминопенициллины (4 человека в стационаре и 19 детей на дому), развилась типичная пятнисто-папулезная экзантема (что совпадает с литературными данными [1, 6]). Хотя хорошо известно, что применение аминопенициллинов при ИМ противопоказано, не всегда удается сразу правильно поставить диагноз, что, во многом, и определило назначение этих препаратов почти у каждого третьего ребенка, получавших АБ.

Интересно, что 18,8% детей с ангиной получали АБ терапию более 10 дней, что трудно понять, т.к. в большинстве случаев банального стрептококкового тонзиллита или фарингита уже через 2–3 дня эффективной терапии состояние больного ребенка, практически, нормализуется. Поэтому необычно упорное течение вроде бы обычной ангины должно рассцениваться как специфический тонзиллит, и в большинстве случаев это будет связано с небактериальной этиологией заболевания. Кроме того, непонятным является назначение АБ у детей с ИМ, у которых вообще не было налетов на миндалинах. Таких больных оказалось 23 из 80 пациентов (28,8%), вошедших в 1-ю и 4-ю группы.

**Выводы.** Таким образом, применение ГКС при лечении ИМ у детей достоверно облегчает течение заболевания за счет сокращения длительности лихорадки, аденоидита, пленчатого фарингита и лимфоаденопатии. Однако, несмотря на это, назначать препараты данной группы не следует всем больным с ИМ, т.к., с одной стороны, это заболевание в большинстве случаев протекает циклично и заканчивается самовыздоровлением, а с другой стороны, невозможно предсказать отдаленные последствия применения иммуносупрессивных препаратов при лечении патологии, связанной с потенциально онкогенным вирусом. Показания к применению ГКС должны ограничиваться выраженной обструкцией дыхательных



путей за счет увеличения лимфоидной ткани в носо- и ротоглотке (изолированное затруднение носового дыхания можно лечить местнодействующими ГКС), различные цитопении и поражение нервной системы [1, 2], а также, на наш взгляд, резко выраженный ССВО (что потенциально может привести к гемафагоцитарному синдрому).

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

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

#### Литература

1. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / ed. by R.D. Feigin [et al.]. – 6th ed. – 2009. – Vol. 2. – P. 2043-2071.
2. Nelson textbook of pediatrics / ed. by R.M. Kliegman [et al.]. – 18th ed. – 2008. – P. 1372-1377.
3. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиат. факульт. мед. вузов / под. ред. В.Н. Тимченко. – 3-е изд. – СПб.: СпецЛит, 2008. – С. 224-230.
4. Учайкин, В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – С. 262-274.
5. Записная книжка практического врача № 4. Педиатрия в цифрах и фактах. Важнейшие физиологические критерии здорового ребенка (по материалам справочной литературы) // Мед. новости. – 1997. – № 12, (V прилож.). – С. 1-6.
6. Leung, A.K.C. Eruption associated with amoxicillin in a patient with infectious mononucleosis / A.K.C. Leung, M. Rafaat // Int. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 42. – P. 553-555.

Поступила 19.07.2012

## TREATMENT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AT CHILDREN: THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF ANTIBIOTICS AND GLUCOCORTICOIDS

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

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

The purpose of the study was to estimate efficiency and correctness of inclusion in complex therapy of infectious mononucleosis (IM) antibiotics (AB) and glucocorticosteroids (GCS). Treatment of 100 children (from 7 months till 16 years) with IM has been analyzed. The application of GCS in the treatment of IM in children significantly reduces duration of fever, adenoiditis, pharyngitis, and lymphadenopathy. The application of AB in patients with IM was advisable only in case of proven additional bacterial infection. In uncomplicated IM current the appointment of AB increases duration of pharyngitis.

**Keywords:** infectious mononucleosis, treatment, antibiotics, glucocorticosteroids.