

*Jerzy Janeczko*

## LECZENIE IMMUNOMODELUJĄCE LIMFOPENII U OSÓB PO PRZEBYCIU MONONUKLEOZY ZAKAŻNEJ

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych  
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie  
Kierownik Kliniki: J. Janeczko

*W pracy omówiono wpływ preparatów TFX i Groprynozyny na liczbę limfocytów u osób po przebyciu mononukleozy zakaźnej z długo utrzymującą się znaczną limfopenią.*

### WSTĘP

U chorych na mononukleozę zakaźną (mz) wywołaną przez wirusa Epsteina-Barr (EBV) w ostrym okresie choroby (1-3 tygodni) we krwi obwodowej stwierdza się leukocytozę z limfocytozą, a wśród limfocytów ponad 400 (>10%) limfocytów atypowych w 1 mm<sup>3</sup>. W okresie rekonwalescencji następuje normalizacja wykładników hematologicznych. Dynamika tych zmian została szczegółowo omówiona we wcześniejszych doniesieniach (1, 2).

Długoletnia obserwacja kliniczna osób po przebyciu mz wykazała, że u pewnego ich odsetka przez krótszy lub dłuższy okres utrzymywała się trudna do wytłumaczenia limfopenia. Osoby te odczuwały różnego rodzaju dolegliwości, a stosowane leczenie było mało efektywne.

Wychodząc z założenia, że u osób po przebyciu mz limfopenia może być spowodowana zaburzeniami immunologicznymi, postanowiono sprawdzić wpływ preparatu TFX, aktywnego biologicznie polipeptydu o właściwościach immunomodelujących i Groprynozyny, posiadającej także nieswoiste właściwości immunomodelujące, na liczbę limfocytów krwi obwodowej, przede wszystkim limfocytów grasiczozależnych.

### MATERIAŁ I METODY

Badaną grupę stanowiło 500 osób: 236(M) i 264(K), które przebyły mz w wieku od 15 do 35 lat, rozpoznaną na podstawie objawów klinicznych i charakterystycznych zmian hematologicznych [liczba leukocytów we krwi obwodowej była wyższa od 10 000 w 1 mm<sup>3</sup>, liczba limfocytów wyższa od 4 000 (>40%) w 1 mm<sup>3</sup> i liczba limfocytów atypowych wyższa od 400 (>10%) w 1 mm<sup>3</sup>] oraz potwierdzoną nieswoistymi i swoistymi odczynami serologicznymi (u ok.83% odczynem Paula-Bunnella-Davidsohna w mianie od 1:56 do 1:2048 lub odczynem lateksowym w mianie >1:5, u 7% wykryciem swoistych przeciwciał anty - VCAIgM, anty - VCAIgG i anty - EBNA oraz u ok. 10% nieswoistymi odczynami serologicznymi i wykryciem swoistych przeciwciał). Analiza

wykładników hematologicznych wykazała, że w grupie tej u 45 (9%) osób długotrwale utrzymywała się różnie nasiloną limfopenia, a u 33 - 15(M) i 18(K) - liczba limfocytów we krwi obwodowej wahała się od 884 do 992 w  $1 \text{ mm}^3$  (limfocytów B od 146 do 198 w  $1 \text{ mm}^3$ , limfocytów T CD4 od 482 do 645 w  $1 \text{ mm}^3$  i limfocytów T CD8 od 245 do 346 w  $1 \text{ mm}^3$ ). Przed zachorowaniem na mż u 26 osób liczba limfocytów była prawidłowa, a u 19 nieznaną (brak badań).

Spośród 33 osób o najniższej liczbie limfocytów, 18 - 8(M) i 10(K) otrzymywało codziennie podskórnym preparat TFX w dawce 0,02g przez 30 dni, a 15 - 7(M) i 8(K) - Groprynożynę doustnie w dawce 3,0g dziennie także przez 30 dni. U wszystkich badanych w dniu rozpoczęcia leczenia, po jego zakończeniu, a następnie w odstępach miesięcznych, do 180 dnia od rozpoczęcia leczenia określano liczbę limfocytów oraz u 12 osób z każdej grupy liczbę limfocytów B i T CD4 i CD8. Po upływie 8-12 miesięcy od zakończenia leczenia 3 osobom ponownie podawano preparat TFX, a 4 Groprynożynę według tego samego schematu i określano liczbę limfocytów. U wszystkich badanych co 6 miesięcy określano liczbę limfocytów, a końcowa analiza badań dokonana została po 5 latach obserwacji.

Normy dla badanych parametrów: liczba limfocytów - 1500 - 4 000 w  $1 \text{ mm}^3$ , liczba limfocytów B - 200 - 400 w  $1 \text{ mm}^3$ , liczba limfocytów T CD4 - 750 - 1500 w  $1 \text{ mm}^3$  oraz liczba limfocytów T CD8 - 350 - 1050 w  $1 \text{ mm}^3$ .

#### WYNIKI

Rozkład liczby limfocytów przed i po leczeniu preparatem TFX przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Rozkład liczby limfocytów przed i po leczeniu preparatem TFX

Tabela I. Lymphocytes pattern before and after TXT treatment

Okres badania	Liczba limfocytów w $1 \text{ mm}^3$			
	900	901-1200	1201-1500	>1500
	n	n	n	n
w dniu rozpoczęcia leczenia	2	16	0	0
po 30 dniach leczenia	1	15	2	0
po 60 dniach leczenia	0	14	4	0
po 90 dniach leczenia	0	10	7	1
po 120 dniach leczenia	0	12	6	0
po 150 dniach leczenia	0	15	3	0
po 180 dniach leczenia	0	16	2	0

Po leczeniu preparatem TFX u wszystkich badanych liczby limfocytów zwiększały się, częściej o 13-20%, rzadziej o 25 - 30%, a u jednej osoby o 53% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów i u największego odsetka badanych stwierdzono w 2-3 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u 95% badanych były wyższe o 6-14% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład liczby limfocytów B przed i po leczeniu preparatem TFX przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Rozkład liczby limfocytów B przed i po leczeniu preparatem TFX  
Tabela II. Lymphocytes B pattern before and after TXT treatment

Okres badania	Liczba limfocytów B w 1 mm <sup>3</sup>			
	150	151-200	201-250	>250
	n	n	n	n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	11	0	0
po 30 dniach leczenia	0	8	2	2
po 60 dniach leczenia	0	7	4	1
po 90 dniach leczenia	0	4	5	3
po 120 dniach leczenia	0	6	4	2
po 150 dniach leczenia	0	6	5	1
po 180 dniach leczenia	0	8	4	0

Po leczeniu preparatem TFX u wszystkich badanych liczby limfocytów B zwiększały się, częściej o 4-8%, rzadziej o 15-25%, a jeszcze rzadziej o 30-35% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów B i u największego odsetka badanych stwierdzono w 2-4 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u 92% badanych były wyższe o 2-8% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład liczby limfocytów T CD4 przed i po leczeniu preparatem TFX przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Rozkład liczby limfocytów CD4 przed i po leczeniu preparatem TFX  
Tabela III. Lymphocytes CD4 pattern before and after TXT treatment

Okres badania	Liczba limfocytów CD4 w 1 mm <sup>3</sup>			
	500	501-750	751-1000	>1000
	n	n	n	n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	11	0	0
po 30 dniach leczenia	0	10	2	0
po 60 dniach leczenia	0	9	3	0
po 90 dniach leczenia	0	7	5	0
po 120 dniach leczenia	0	6	6	0
po 150 dniach leczenia	0	8	4	0
po 180 dniach leczenia	0	8	4	0

Po leczeniu preparatem TFX u wszystkich badanych liczby limfocytów CD4 zwiększały się, częściej o 10-20%, rzadziej o 25%, a u jednej osoby o 35% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów CD4 i u największego odsetka badanych stwierdzono w 2-3 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u wszystkich badanych były wyższe o 4-10% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład liczby limfocytów T CD8 przed i po leczeniu preparatem TFX przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Rozkład liczby limfocytów CD8 przed i po leczeniu preparatem TFX  
Tabela IV. Lymphocytes CD8 pattern before and after TXT treatment

Okres badania	Liczba limfocytów CD8 w 1 mm <sup>3</sup>			
	250 n	251-400 n	401-550 n	>550 n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	11	0	0
po 30 dniach leczenia	1	10	1	0
po 60 dniach leczenia	0	10	2	0
po 90 dniach leczenia	0	8	4	0
po 120 dniach leczenia	0	7	5	0
po 150 dniach leczenia	0	8	4	0
po 180 dniach leczenia	0	8	4	0

Po leczeniu preparatem TFX u wszystkich badanych liczby limfocytów CD8 zwiększały się częściej o 10-20%, rzadziej o 25-30%, a u jednej osoby o 38% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów CD8 i u największego odsetka badanych stwierdzono w 2-3 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u wszystkich badanych były wyższe o 3-10% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład liczby limfocytów przed i po leczeniu preparatem Groprynożyna przedstawiono w tabeli V.

Tabela V. Rozkład liczby limfocytów przed i po leczeniu preparatem Groprynożyna  
Tabela V. Lymphocytes pattern before and after Isoprinosine treatment

Okres badania	Liczba limfocytów w 1 mm <sup>3</sup>			
	900 n	901-1200 n	1201-1500 n	>1500 n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	14	0	0
po 30 dniach leczenia	1	14	0	0
po 60 dniach leczenia	0	13	2	0
po 90 dniach leczenia	0	12	3	0
po 120 dniach leczenia	0	11	4	0
po 150 dniach leczenia	0	13	2	0
po 180 dniach leczenia	0	13	2	0

Po leczeniu preparatem Groprynożyna u wszystkich badanych liczby limfocytów zwiększały się, częściej o 10-20%, rzadko o 30% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów i u największego odsetka badanych stwierdzono w 2-3 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u 93% badanych były wyższe o 4-11% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład limfocytów B przed i po leczeniu preparatem Groprynozyna przedstawiono w tabeli VI.

Tabela VI. Rozkład liczby limfocytów B przed i po leczeniu preparatem Groprynozyna  
Tabela VI. Lymphocytes B pattern before and after Isoprinosine treatment

Okres badania	Liczba limfocytów w 1 mm <sup>3</sup>			
	150	151-200	201-250	>250
	n	n	n	n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	11	0	0
po 30 dniach leczenia	18		1	2
po 60 dniach leczenia	0	7	3	2
po 90 dniach leczenia	0	4	4	4
po 120 dniach leczenia	0	5	4	3
po 150 dniach leczenia	0	6	4	2
po 180 dniach leczenia	0	9	3	0

Po leczeniu preparatem Groprynozyna u wszystkich badanych liczby limfocytów B nieznacznie zwiększały się, częściej o 3-7%, rzadziej o 10% -15%, a jeszcze rzadziej o 25-35% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów B i u największego odsetka badanych stwierdzano w 2-4 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u wszystkich badanych były wyższe o 2-7% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład liczby limfocytów T CD4 przed i po leczeniu preparatem Groprynozyna przedstawiono w tabeli VII.

Tabela VII. Rozkład liczby limfocytów CD4 przed i po leczeniu preparatem Groprynozyna  
Tabela VII. Lymphocytes CD4 pattern before and after Isoprinosine treatment

Okres badania	Liczba limfocytów w 1 mm <sup>3</sup>			
	500	501-750	751-1000	>1000
	n	n	n	n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	11	0	0
po 30 dniach leczenia	0	10	2	0
po 60 dniach leczenia	0	9	3	0
po 90 dniach leczenia	0	7	5	0
po 120 dniach leczenia	0	7	5	0
po 150 dniach leczenia	0	9	3	0
po 180 dniach leczenia	0	8	4	0

Po leczeniu preparatem Groprynozyna u wszystkich badanych liczby limfocytów CD4 zwiększały się najczęściej o 10-20%, rzadko o 25-30% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów CD4 i u największego odsetka badanych stwierdzono w 2-3 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u wszystkich badanych były wyższe o 3-8% od wartości sprzed leczenia.

Rozkład liczby limfocytów T CD8 przed i po leczeniu preparatem Groprynozyna przedstawiono w tabeli VIII.

Tabela VIII. Rozkład liczby limfocytów CD8 przed i po leczeniu preparatem Groprynozyna  
Tabela I e VIII. Lymphocytes CD8 pattern before and after Isoprinosine treatment

Okres badania	Liczba limfocytów w 1 mm <sup>3</sup>			
	250 n	251-400 n	401-550 n	>550 n
w dniu rozpoczęcia leczenia	1	11	0	0
po 30 dniach leczenia	0	11	1	0
po 60 dniach leczenia	0	11	1	0
po 90 dniach leczenia	0	10	2	0
po 120 dniach leczenia	0	7	5	0
po 150 dniach leczenia	0	7	5	0
po 180 dniach leczenia	0	8	4	0

Po leczeniu preparatem Groprynozyna u wszystkich badanych liczby limfocytów CD8 zwiększały się częściej o 10-20%, rzadziej o 25-30%, a u jednej osoby o 36% w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. Najwyższe liczby limfocytów CD8 i u największego odsetka badanych stwierdzono w 3-4 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby te obniżały się, ale po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nieznacznie obniżyły się, ale u wszystkich badanych były wyższe o 2-8% od wartości sprzed leczenia.

## OMÓWIENIE

W ostrym okresie mż (1-3 tydzień) limfopenię stwierdza się sporadycznie. Przebieg mż z limfopenią jest ciężki lub bardzo ciężki i niekiedy kończy się zgonem (3, 4, 5). Limfopenia spowodowana jest najprawdopodobniej różnego rodzaju zaburzeniami immunologicznymi nabytymi lub genetycznie uwarunkowanymi.

Komórką docelową dla EBV jest limfocyt B. Po wnikięciu do łożyska naczyniowego wirusy rozpoznają swoiste dla siebie receptory znajdujące się na powierzchni limfocytów B i dążą do specyficznego z nimi związania się. Nieswoiste mechanizmy odporności usiłują temu zapobiec, ale najczęściej dochodzi do przełamania tej nieswoistej bariery ochronnej i wirusy wiążą się z receptorami. To specyficzne związanie się jest pierwszoplanowym sygnałem aktywującym limfocyty B, które produkują interferony, hamujące replikację wirusa i utrudniające zakażenie komórek sąsiednich, a ponadto uaktywniają działalność naturalnych komórek cytotoksycznych (NK), które rozpoznają antygeny EBV i niszczą komórki zakażone EBV. Wywierają one ponadto efekt cytotoksyczny zależny od przeciwciał (ADCC). Właściwości cytotoksyczne komórek NK związane są głównie z obecnością związków cytotoksycznych. Najważniejsze z nich to perforyna i granzymy. Szczyt ich działania przypada na 3-4 dzień od infekcji. W późniejszym okresie wyzwała się kaskada wzajemnie zawiązujących się procesów, w wyniku których wytwarza się „system antywirusowy”, w którym określoną rolę odgrywają różne subpopulacje limfocytów T, głównie CD4 i CD8, układ dopełniacza, cytokiny itp. Zapobiega to z jednej strony replikacji EBV, z drugiej zaś - hamuje proliferację i transformację

zakażonych limfocytów B (6, 7, 8, 9). Zaburzenie któregośkolwiek ogniw tego złożonego procesu może doprowadzić do limfopenii we krwi obwodowej.

Obserwacje mż trwają krótko, zazwyczaj tygodnie i tylko sporadyczne są doniesienia o systematycznym, wielomiesięczym badaniu krwi obwodowej u osób po przebyciu mż (1, 2) i dlatego dotychczas nie udało się ustalić przyczyny długotrwanie utrzymującej się limfopenii u niektórych osób.

W badanej grupie analiza objawów klinicznych występujących u osób po przebyciu mż z długotrwanie utrzymującą się limfopenią wykazała, że często występowały u nich stany podgorączkowe (rzadziej krótkotrwała gorączka), nawracające zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, bóle mięśni, stawów, głowy, wysypki skórne odróżrzyczko-płoniczopodobne itp. Objawom tym bardzo często towarzyszyło uczucie ogólnego osłabienia i zmęczenia, trudności w skupieniu uwagi, w zapamiętywaniu, brak ogólniejszych zainteresowań, nadmierna senność itp. Dla zespołu takich objawów zaproponowano nazwę „przewlekłe zakażenie EBV” i ustalono kryteria rozpoznawcze (10, 11, 12, 13), ale do dziś nie rozwiązano tego problemu.

U osób po przebyciu mż z długotrwanie utrzymującą się limfopenia celowe wydawało się zastosowanie leczenia immunomodelującego. Przed laty u 5 osób z limfopenią po przebyciu mż oceniono wpływ preparatu TFX na liczbę limfocytów T w badaniach *in vitro*. Izolowano limfocyty T z krwi obwodowej osób po przebyciu mż z utrzymującą się limfopenią, określano ich liczbę, a następnie zakładano hodowlę, do której dodawano 50 µg/ml preparatu TFX i określano liczbę limfocytów T po inkubacji, ale nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych (14). W kolejnym etapie 4 osobom z limfopenią po przebyciu mż podawano codziennie podskórnym 0,01g preparatu TFX przez 30 dni, określano liczbę limfocytów T po leczeniu i po 30 dniach od zakończenia leczenia i porównywano ją z wartościami sprzed leczenia. Stwierdzono nieznaczny wzrost liczby limfocytów T i napisano wówczas: „Czy będzie to zjawisko trwałe? Przejmijające? - wykażą dalsze badania” (14, 15).

Prezentowane badania są kontynuacją badań zapoczątkowanych przed laty (16, 17). Wykazały one, że po 30 - dniowym leczeniu preparatem TFX i Groprynozyną zwiększała się liczba wszystkich badanych subpopulacji limfocytów. Największe wartości i u największego odsetka badanych stwierdzano w 2-4 miesiącu od zakończenia leczenia. W późniejszym okresie liczby limfocytów nieznacznie obniżały się, ale po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia u 95% badanych liczby limfocytów były o 4-14% i limfocytów B o 2-8%, a u wszystkich badanych liczby limfocytów CD4 i CD8 o 2-10% wyższe od wartości sprzed leczenia. U wszystkich 7 badanych, u których po upływie 8-12 miesięcy od zakończenia terapii immunomodelującej przeprowadzono ponowne leczenie według tego samego schematu, stwierdzono zwiększenie liczby limfocytów, podobne jak po pierwszym leczeniu.

U wszystkich badanych co 6 miesięcy określano liczby limfocytów. Po 5 latach obserwacji przeprowadzono analizę końcową. Wykazała ona, że w ciągu 5 lat spośród 33 osób leczonych lekami immunomodelującymi u 21 (64%) nastąpiła normalizacja obniżonej liczby limfocytów (u 16 osób, u których zastosowano jeden cykl i u 5, u których zastosowano 2 cykle leczenia), a u 12 (36%) w dalszym ciągu utrzymywała się niewielka limfopenia w granicach 80-95% wartości prawidłowej (u 10 osób, u których zastosowano jeden cykl i u 2, u których zastosowano 2 cykle leczenia).

Wśród 21 osób, u których nastąpiła normalizacja liczby limfocytów, u 14 liczba ta była prawidłowa przed zachorowaniem na mz, a u 7 nieznana. U 12 osób, u których w dalszym ciągu utrzymywała się limfopenia, u 7 liczba limfocytów była prawidłowa przed zachorowaniem na mz, a u 5 nieznana.

Wśród 12 osób, u których limfopenia była mniejsza i u których nie stosowano leczenia immunomodulującego, u 5 nastąpiła samoistna normalizacja obniżonej liczby limfocytów (u 2 osób liczba limfocytów była prawidłowa przed zachorowaniem na mz, a u 3 nieznana), natomiast u siedmiu osób w dalszym ciągu utrzymywała się limfopenia (u 3 osób liczba limfocytów była prawidłowa przed zachorowaniem na mz, a u 4 nieznana).

Badania własne potwierdziły, że preparat TFX i Groprynożyna posiadają nieswoiste właściwości immunomodulujące i że stosowanie ich u osób po przebyciu mz z długo utrzymującą się limfopenią prowadzi do zwiększenia liczby limfocytów, przede wszystkim CD4 i CD8 i że jest to zjawisko trwałe. Wykazały one ponadto, że u niemałego odsetka osób po przebyciu mz z długo utrzymującą się limfopenią doszło także do samoistnej normalizacji obniżonej liczby limfocytów, przede wszystkim u tych osób, u których przed zachorowaniem na mz liczby limfocytów były prawidłowe. W grupie tej limfopenia była jednak mniej nasiloną niż w grupie otrzymującej preparat TFX lub Groprynożynę. Badania te wymagają potwierdzenia przez inne ośrodki i u większej liczby badanych.

#### WNIOSEK

Preparat TFX i Groprynożyna mogą być pomocniczymi lekami immunomodulującymi u osób po przebyciu mononukleozy zakaźnej z długo utrzymującą się znaczną limfopenią.

*J Janeczko*

#### IMMUNOMODULATORY TREATMENT OF LYMPHOPENIA AFTER INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

#### SUMMARY

Persistent lymphopenia of various intensity has been noted in 45% of persons who had a history of infectious mononucleosis. The group consisted of 500 patients, (236 males and 264 females). In all of them the diagnosis of mononucleosis had been based on the characteristic clinical signs and symptoms and changes in the blood picture and confirmed by the non-specific and/or specific serologic tests. In 33 persons (10 males and 18 females) the total number of lymphocytes varied from 884 to 992 per 1 cmm, the distribution being as follows: B lymphocytes - 146 to 198, CD4 - 482 to 645 and CD8 - 245 to 364 per 1 cmm.

18 persons (18 males and 10 females) were given thymosine (TFX) subcutaneously for 30 days in the dose of 0,02 g daily, the remaining 15 (7 males and 8 females) received 3,0 g of isoprinosine per day for the same period. The total lymphocytes count and that of B, CD4 and CD8 was performed before and after the treatment and then followed once a month until 180 days since the treatment had been started. The TFX therapy was repeated after 8-12 months since the end of the first course in 3 patients and that with isoprinosine in 4. The strategy and the examination pattern were the same as before, control examinations being performed every 6 months and final analysis was done after 5 years of follow-up.



Among the 33 patients who received immunomodulating treatment, normalisation of the lymphocytes count appeared in 24 (64%). Among the 12 persons with less pronounced lymphopenia, who did not received any treatment, spontaneous normalisation appeared in 5 (40%). It may be therefore assumed, that in persons with the history of infectious mononucleosis with persistent marked lymphopenia, thymosine and isoprinosine may be used in the therapy as additional immunomodulators.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Janeczko J. Five-year prospective study of peripheral white blood cells in infectious mononucleosis. *Acta Med Pol* 1985; 26:141-52.
2. Janeczko J. Five-yr prospectives studie of the dynamics of B, T and null lymphocyte cells count in infectious mononucleosis. *Acta Med Pol* 1985;26:153-66.
3. Barr SR, Adlard J, Thomas FB. Lymphopenic infectious mononucleosis. *Arch Intern Med*. 1975;135:334-7.
4. Sumaya CV, Keighley RG. B lymphocytopenia in infectious mononucleosis. *Clin Exp Immunol* 1981;298-301.
5. Craford DH, Epstein MA, Achong BG, i in. Virological and immunological studies on a fatal case of infectious mononucleosis *J Infection* 1979;1:37-9.
6. Smith M, Denman AM. A new manifestation of infection with Epstein-Barr virus. *Brit Med J* 1978;2:248-50.
7. Moore KW, Viera P, Fiorentino DF, i in. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL - 10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, 1990;248:1230-4.
8. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, i in. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1992;118:45-58.
9. Cohen JI. Epstein-Barr virus and the Immune System: Hide and Seek *JAMA* 1997 278:510-3.
10. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, i in. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infections. *Ann Intern Med* 1985;102:7-10.
11. Straus SE. The chronic mononucleosissyndrome. *J Infect Dis* 1988;157:405-12.
12. Tobi M, Straus SE. Chronic mononucleosis - a legitimate diagnosis. *Postg Med* 1988; 83:69-78.
13. Jones JF. Serologic and immunologic responses in chronic fatigue syndrome with emphasis on the Epstein-Barr virus. *Rev Infect Dis* 1991;13:S 26-31.
14. Janeczko J, Brzosko WJ. Wpływ preparatu TFX na niedobór limfocytów T u osób po przebyciu mononukleozy zakaźnej. *Materiały Naukowe X Jubileuszowego Zjazdu PTE i LChZ Kielce 20-22.07. 1985*, 896-901.
15. Janeczko J, Brzosko WJ. Treatment of patients with acquired immune disorder after infectious mononucleosis with thymic hormones. *XIth International Congress of Infect. and Parasitic Dis 1986 July 20-26; Miinich, Germany p.1430*.
16. Janeczko J. Wpływ TFX na liczbę limfocytów krwi obwodowej u osób z limfopenią po przebyciu mononukleozy zakaźnej. *Przegl Epidemiol* 2000;54 (supl.2):109
17. Janeczko J. Wpływ Groprinozyny na liczbę limfocytów krwi obwodowej u osób z limfopenią po przebyciu mononukleozy zakaźnej. *Przegl Epidemiol* 2000,54 (supl.2):109.

#### Adres autora:

Jerzy Janeczko

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych

Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

tel. 0-prefiks-22 632-06-84