

© Крамарьов С.О., Виговська О.В., 2014
УДК 616-022.7:578.825.13]-053.-085:612.017.1

С.О. Крамарьов, О.В. Виговська

ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ДІТЕЙ: ІМУННИЙ СТАТУС, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



У дітей з різними клінічними формами Епштейна-Барр вірусної інфекції досліджено показники клітинної, гуморальної ланки імунітету, рівень інтерферону α та γ , основних прозапальних та протизапальних цитокінів – інтерлейкіну 2, 4, 6, 10, 1 β , фактору некрозу пухлин- α . Залежно від виявлених змін запропоновані різні схеми терапії, в тому числі із застосуванням пробіотиків, противірусних препаратів. Представлені результати клініко-лабораторної терапії розроблених персоналізованих схем лікування інфекційного мононуклеозу та хронічної активної форми Епштейна-Барр вірусної інфекції.

Ключові слова: Епштейна-Барр вірус, інфекційний мононуклеоз, хронічна форма, імунітет, інтерферони, цитокіни, лікування.

Епштейна-Барр вірусна (ЕБВ) інфекція характеризується пожиттєвою персистенцією вірусу в клітинах імунної системи, варіабельністю, поліморфізмом клінічних симптомів, що створюють складності для діагностики та лікування. У дітей клініко-імунологічні прояви інфекції більш різноманітні, ніж у дорослих, частіше зустрічаються безсимптомні, атипові, хронічні форми та реактивація інфекції [1, 2]. У дітей із вираженою імунною недостатністю (ІН) та імунною дис-

функцією (ІД) можливе виникнення генералізованих форм ЕБВ-інфекції із ураженням ЦНС та периферичної нервової системи (ПНС), ураженням інших внутрішніх органів [3, 4]. Генералізовані форми ЕБВ-інфекції нерідко закінчуються летально [3]. ЕБВ-інфекція носить рецидивуючий характер, особливо у пацієнтів із вродженим або набутим імунодефіцитними станами (ІДС), причинами яких можуть бути: перенесені інфекційні захворювання або тяжка соматична патологія, ВІЛ-інфекція, несприятлива екологічна ситуація, онкологічні захворювання та ін. [1, 5, 6]. ЕБВ-інфекція являє собою імунологічний парадокс; клінічні прояви, патогенез цієї інфекції – це результат імунного «двобою» між інфікованими В-лімфоцитами та цитоплазматичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ). Вірус як спричинює адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, так і чинить імуносупресивну дію і як наслідок викликає імунні порушення клітинної та гуморальної ланки імунітету, цитокінового, інтерферонового статусу, факторів вродженої резистентності [7-9]. За відсутності адекватного контролю з боку основних факторів противірусного імунітету можлива неконтрольована проліферація В-лімфоцитів, яка може призводити до малігнізації інфікованих вірусом клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань (ЛПЗ) [10, 11]. Дослідження останніх років показують, що розвиток ЕБВ асоційованих ЛПЗ є не лише спадково детермінованим (наприклад синдром Дункана), а через можливість інфікувати та персистувати як в клітинах імунної системи (В-лімфоцити, Т-лімфоцити, НК-клітини, дендритні клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли), так і в не імунних клітинах (епітелій слизової носо-, ротоглотки, протоків слинних залоз, шлунку, шийки матки, ендотелій судин та ін.) можливий розвиток різноманітних ЛПЗ, асоційованих із ЕБВ (лімфоми, назофарингеальна карцинома, рак шлунку, кишечника, шийки матки та ін.) [9-11]. Крім того, на фоні тривалої персистенції ЕБВ в організмі можливе формування автоімунної патології, асоційованої із ЕБВ (червоний вовчак, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит, синдром Альц-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

геймера, виразково-некротичний ентероколіт та ін.), та синдрому хронічної втоми [12, 13].

Таким чином, наслідки інфекційного процесу при ЕБВ-інфекції визначають як властивості збудника, так і особливості імунної реактивності дитини. При цьому збудник захворювання служить основним позитивним регулятором імунної відповіді: якщо він видалений із організму, то імунна відповідь припиняється шляхом апоптозу – запрограмованої загибелі клітин імунної системи, активованих у процесі імуногенезу; якщо ж збудник продовжує тривало персистувати в організмі, розвивається хронічна інфекція, яка часто супроводжується розвитком імунопатологічних процесів із подальшим розвитком імунної дисфункції, вторинного імунодефіцитного стану, ЕБВ асоційованих ЛПЗ та аутоімунної патології [14, 15].

Мета дослідження – розробити персоналізовані підходи до лікування різних клінічних форм ЕБВ-інфекції залежно від імунного статусу. Лікувальна тактика при гострій формі ЕБВ-інфекції спрямована на профілактику формування хронічної форми інфекції, а при хронічній формі – на запобігання розвитку ЕБВ асоційованих ЛПЗ та аутоімунної патології.

Під нашим спостереженням перебувало 330 дітей віком від 1,8 до 18 років, хворих на ЕБВ-інфекцію, із них 185 хворих на гостру ЕБВ-інфекцію у вигляді інфекційного мононуклеозу (ІМ) та 145 дітей із хронічною активною формою ЕБВ-інфекції, що знаходились на лікуванні у дитячій клінічній інфекційній лікарні м. Києва впродовж останніх семи років. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження, виявлення специфічних маркерів ЕБВ-інфекції – антитіл класів IgM VCA, IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA до ЕБВ, визначення ДНК ЕБВ у крові та слині. Дослідження експресії диференційованих маркерів CD (*cluster differentiation*) та мембранних імуноглобулінів (mIlg) проводилося в лабораторії імунології Міжнародного центру астрономічних і медико-екологічних досліджень Національної академії наук України (завідуюча лабораторією – к.мед.н. Н.М. Тарадій) і включало вивчення експресії маркерів: CD3, CD4, CD8, CD7, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 та mIlg – mIlgA, mIlgD, mIlgM, mIlgG. Інтерфероновий статус включав дослідження у сироватці крові рівня інтерферонів (ІФН) – ІФН- α , ІФН- γ , цитокиновий статус, дослідження вмісту у сироватці крові основних цитокинів – інтерлейкіну (ІЛ)-2, -4, -6, -10, -1 β , фактору некрозу пухлини (ФНП)- α , колонієстимулюючого фактору (КСФ). ІФН та ІЛ визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних систем виробництва ООО «Цитокін» (СПб) в лабора-

торії патофізіології та імунології Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України (зав. лабораторії д.мед.н., професор О.Ф. Мельников). Дослідження проводилися при надходженні до стаціонару.

Референтні значення досліджували у групі порівняння, до якої увійшло 15 практично здорових дітей віком від 2 до 18 років. Статистичну обробку результатів проводили методами описової статистики [16].

Імунний статус хворих на ЕБВ-інфекцію незалежно від клінічної форми при першому обстеженні до початку лікування характеризувався змінами параметрів клітинного, гуморального імунітету, інтерферонового та цитокинового статусу. В результаті були отримані дані, які дозволили розробити персоналізовану терапію різних клінічних форм ЕБВ-інфекції залежно від імунного статусу хворого. Умовно пацієнтів по результатам отриманих досліджень ми розділили на чотири групи.

У 22,3 % пацієнтів (перша група) із ЕБВ-інфекцією при першому обстеженні ми отримали зміни показників імунного статусу, які розцінили як ефективний (адекватний) тип імунної відповіді. У них було зареєстровано високу експресію кластерів диференціювання CD3, CD4, CD7, CD25, CD45, CD95, CD16, CD20, CD22, mIlgM, mIlgD ($p < 0,05$), тенденцію до зниження експресії CD8 ($p > 0,05$), тенденцію до підвищення експресії mIlgA, mIlgG ($p > 0,05$), значне підвищення рівня у сироватці крові ІФН- γ від 50 до 145,5 разу та в меншій мірі ІФН- α – у 5-13 разів, значне підвищення рівня основних прозапальних та протизапальних цитокинів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β ($p < 0,05$). У 31,9 % пацієнтів (друга група) ми отримали дані імунного статусу, які розцінили також як ефективний тип імунної відповіді. В обстежених дітей відзначалася помірна активація клітинної ланки і помірна недостатність гуморальної ланки імунітету – підвищення експресії CD3, CD7, CD8, CD16, CD25, CD45, CD95 ($p < 0,05$), зниження експресії CD4, CD20, CD22 ($p < 0,05$), зниження експресії mIlgA, mIlgG ($p < 0,05$), тенденція до зниження експресії mIlgM, mIlgD ($p > 0,05$), помірне підвищення у сироватці крові рівня ІФН- γ – у 2-50 разів, ІФН- α – в 1,5-5 разів, дисбаланс з боку основних цитокинів – значне підвищення рівню ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , незначне зниження ІЛ-10 та ФНП- α ($p < 0,05$). Згідно з джерелами літератури, ефективний тип імунної відповіді при ЕБВ-інфекції проявляється підвищенням вмісту CD3, CD4, CD8, CD16, CD20-лімфоцитів, рівня IgA, IgM і IgG, активацією пізніх етапів апоптозу (підвищенням рівня CD95), рівня ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β і ФНП- α [7, 9, 17]. При ефективній імунній відповіді, за даними деяких авторів,

кількість CD4, CD8, CD16 і CD25-лімфоцитів відповідає рівню у здорових дітей, кількість CD3-лімфоцитів знижується, рівень IgG також знижений [18].

Особливості клінічного перебігу та наслідки ЕБВ-інфекції залежать від превалювання характеру імунної відповіді – клітинної-Th1-подібної або гуморальної-Th2-подібної [17]. Контроль за поширенням вірусу в організмі людини здійснюється спочатку на до-імунному етапі в основному системою ІФН та НК-клітинами, а потім CD8 (ЦТЛ), CD4 (Т-хелперами), які беруть участь в елімінації ЕБВ [1, 11]. При сприятливому перебігу ЕБВ-інфекції по мірі зниження вірусного та антигенного навантаження більша частина активованих Т-лімфоцитів, які виконали свою функцію, гине за механізмом апоптозу, а інші перетворюються на клітини пам'яті, утворюються нейтралізуючі антитіла до різних вірусних антигенів, які блокують проникнення вірусу в чутливі до нього клітини й елімінують вірус з позаклітинного сектору [19]. У більшості імунокомпетентних людей первинне інфікування ЕБВ у вигляді ІМ закінчується клінічним одужанням. При цьому вірус залишається в організмі людини довічно. Ефективний тип імунної відповіді запобігає виникненню хронічної форми, активації і клінічній маніфестації ЕБВ-інфекції. При ЕБВ-інфекції ефективний захист та елімінація вірусу досягається лише при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-типу [7, 17].

Враховуючи отримані дані, ми вважаємо, що пацієнтам з таким імунним статусом в лікуванні достатньо лише симптоматичної (базисної) терапії, яка включає в себе лікувально-охоронний режим, дієту з обмеженням гострих, смажених страв, дезінтоксикаційну терапію (ентеросорбенти, в тяжких випадках – введення глюкозо-сольових розчинів парентерально), місцеве лікування (полоскання горла розчинами антисептиків, місцеві антисептики), симптоматичну терапію (жарознижуючі, знеболювальні засоби), антибактерійні препарати (АБП) показані при наявності гнійного, некротичного тонзиліту та при приєднанні вторинної бактерійної інфекції, про що свідчить збереження впродовж 3 діб і довше виражених запальних змін з боку загального аналізу крові у дітей з явищами тонзиліту [18]. За наявності катарального тонзиліту антибактерійна терапія не показана. У тих випадках, коли виникає необхідність призначення АБП, слід враховувати, що амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін і препарати, які їх містять) протипоказані через високий ризик розвитку екзантеми [4, 7]. З урахуванням можливої бактерійної флори (гемофільна паличка, стафілокок, піогенний стрептокок, кандиди) призначаються цефалоспорины 1-3-го по-

коління, сучасні макроліди. Протигрибкові препарати показані при підозрі на грибову етіологію тонзиліту [5]. За наявності у клінічній картині захворювання некротичного тонзиліту або тонзиліту, що супроводжується гнилостним запахом із рота, показаний метронідазол. У цьому випадку з великою часткою ймовірності в ураженні мигдаликів беруть участь анаеробні бактерії [18]. Згідно з доступною нам літературою, більшість як вітчизняних, так й іноземних дослідників використовують для лікування ЕБВ-інфекції із адекватним типом імунної відповіді лише симптоматичну (базисну) терапію та показують, що в подальшому у більшості імунокомпетентних дітей після перенесеної інфекції формується противірусний імунітет, на тлі якого вірус не проявляє активності [4, 8, 20]. При катamnестичному спостереженні за такими дітьми рецидиви ІМ у них не розвиваються, ймовірність переходу інфекції в хронічну форму складає до 15-25 % випадків [1, 8].

Дітям із ефективним типом імунної відповіді, в яких має місце дисбаланс з боку цитокінів, незначне зниження експресії основних противірусних факторів – CD4 та CD8, з метою корекції виявлених порушень додатково до базисної терапії показані пробіотики. В літературі є достатньо робіт, присвячених застосуванню пробіотиків для корекції місцевого та загального імунітету при різній патології, імунокоригуюча дія яких доведена [20, 21]. Основними ефектами пробіотиків є індукція синтезу ІФН, цитокінів, імуноглобулінів, комплементу, пропердину, активація клітинної ланки імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів і гуморального імунітету, стимуляція місцевого імунітету (макрофаги, IgA, коліцини, перекис водню), здатність пробіотиків до перехоплення і виведення вірусів, завдяки феномену молекулярної мімікрії і наявності рецепторів, набутих від епітелію мікроорганізму, підтримці імунокомпетентних клітин в стані субактивації [21, 22]. У доступній літературі трапляються поодинокі роботи, присвячені ефективності застосування пробіотиків при ЕБВ-інфекції [22]. Ефективність пробіотиків у цих роботах описана в комплексній терапії в поєднанні із противірусними препаратами, тому, згідно літературних джерел, при ЕБВ-інфекції тяжко довести, саме на які зміни в імунній системі діють ці препарати. Це є перспективним дослідженням і воно потребує подальшого вивчення.

У 34,9 % обстежених дітей (третя група) із ЕБВ-інфекцією зареєстрували імунну дисфункцію, яка проявилася в порушенні регуляції імунної відповіді Т-хелперами 1-го та 2-го типів (Th1, Th2). У хворих реєстрували помірне зниження експресії CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD25, CD45, CD95 ($p < 0,05$), підвищення

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

експресії CD20, CD22, mlgA, mlgG, mlgM, mlgD ($p < 0,05$), помірне зниження рівня у сироватці крові ІФН- γ та ІФН- α , дисбаланс з боку цитокінів у вигляді значного підвищення рівня ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , зниження рівня ІЛ-10, ФНП- α , КСФ ($p < 0,05$). У 10,9 % пацієнтів із ЕБВ-інфекцією (четверта група) реєстрували глибокі імунні порушення у вигляді недостатності як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету, значного зниження (навіть до 0 пг/мл) рівня ІФН- γ та ІФН- α , цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α ($p < 0,05$).

Порушення імунного статусу у цих дітей можуть приводити до тривалої персистенції ЕБВ в організмі хворого та неповного пригнічення реплікації вірусу. За цих умов відбувається активація умовно-патогенної мікрофлори, вірусних, грибкових захворювань. А на фоні тривалої персистенції ЕБВ за відсутності адекватної імунної відповіді можливий розвиток ЕБВ асоційованих ЛПЗ, автоімунної патології [12, 14]. За даними багатьох дослідників, при ЕБВ-інфекції, особливо тяжкій формі ІМ та хронічній формі, відзначається дисбаланс імунологічних показників, який вказує на формування імунної дисфункції із вираженою депресією клітинного імунітету, дисімуноглобулінемії – зниженням вмісту IgG, IgA, підвищенням IgM, слабкою системною продукцією ІФН- γ , ІФН- α , ФНП- α ; підвищенням рівня ІЛ-6, ІЛ-10 [23]. Депресія клітинної ланки імунної відповіді, згідно з даними літератури, характеризується різким дисбалансом клітин, із переважанням зниження вмісту CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD4/CD8, зниженням функціональної активності фагоцитів [1, 10, 15]. Усім пацієнтам із таким типом імунної відповіді, незалежно від того, чи це первинна форма чи хронічна активна форма ЕБВ-інфекції, з метою запобігання небажаних наслідків інфекції, розвитку ЕБВ асоційованих ЛПЗ, автоімунної патології показана противірусна терапія із застосуванням препаратів аномальних нуклеозидних аналогів (АНА) (ацикловір, валацикловір, фамцикловір, ганцикловір та ін.). Особливістю їх дії є те, що вони представляють собою неактивну форму проліків, яка перетворюється на активну форму шляхом монофосфорилування під дією вірусних кіназ, а потім під дією вже клітинних ферментів «господаря» переходить в трифосфатну форму й порушує синтез вірусної ДНК. ЕБВ має два ферменти, які потенційно здатні викликати активацію цих нуклеозидних аналогів. Це – тимідинкіназа (продукт гена VRLF-1) і протеїнкіназа (продукт гена BGLF-4) [8, 18]. Вирішальним моментом, що визначає можливість ефективного застосування препаратів АНА, є те, що ці ферменти синтезуються тільки при літичному циклі розвитку вірусу

та не утворюються при латентному циклі розвитку, а при гострій та хронічній активній формі інфекції має місце літичний цикл розвитку, тому й слід при них очікувати ефект від противірусних препаратів із зазначеним механізмом дії [24, 25]. В роботах E. Gershburg, J.S. Pagano (2005), M. Ballout et al. (2007) показано, що препарати АНА пригнічують реплікацію ЕБВ *in vitro*, в працях Tynell E. et al. (1996), Miller C.S. et al. (2005), Balfour H.H.Jr. et al. (2007) та ін. – що вони пригнічують реплікацію ЕБВ *in vivo* [24, 26]. В доступній нам літературі достатньо повідомлень про клінічну ефективність препаратів АНА при ЕБВ-інфекції (Simon M.W., 2002; Hino H. et al., 2007; та ін.) [24-26]. Є повідомлення, що при терапії хронічної активної форми ЕБВ-інфекції препаратами АНА кількість В-лімфоцитів, інфікованих ЕБВ, зменшується; швидкість інволюції патологічних симптомів захворювання збільшується; рівень вірусної реплікації знижується [27].

Дітям із самим тяжким варіантом імунологічних порушень, який супроводжується недостатністю клітинного і гуморального імунітету (значне зниження рівня експресії основних противірусних факторів – CD4, CD8, CD16, CD95, CD20 та CD22), зниженням рівня ІФН і цитокінів у сироватці крові, показана комплексна противірусна терапія із одночасним застосуванням препаратів АНА, пробіотиків і препаратів рекомбінантного ІФН- α . Встановлена інгібуюча активність ІФН на реплікацію вірусів. При зустрічі організму з вірусом підвищення продукції ІФН є найбільш швидкою реакцією організму у відповідь на зараження інфекційним агентом. Система ІФН формує захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше специфічних захисних реакцій імунітету, шляхом стимуляції резистентності клітин, роблячи клітини непридатними для розмноження вірусів [28, 29]. Під впливом препаратів АНА у цих пацієнтів зменшується вірусне навантаження, пробіотики посилюють цитокінпродукцію, інтерферогенез, активують клітинну та гуморальну ланки імунітету, під дією препаратів рекомбінантного ІФН зменшується вірусне навантаження, проявляється імунотропна активність [30, 31].

Препарати з імуномодулюючою активністю як в лікуванні первинної ЕБВ-інфекції, так і в лікуванні хронічної активної форми інфекції не показані через онкогематологічну активність вірусу та високий ризик виникнення в катамнезі ЛПЗ та автоімунних захворювань, асоційованих із ЕБВ [3]. Питання про доцільність призначення цієї групи препаратів виключно повинен вирішувати лікар-імунолог.

У нашій роботі показана ефективність диференційованого підходу до терапії ІМ ЕБВ етіології.

Діти першої групи у кількості 35 хворих отримували лише симптоматичне лікування ЕБВ-інфекції. Ми здійснювали клініко-імунологічне дослідження за ними впродовж 6 міс. після перенесеного ІМ. Вже через 1 міс. після першого дослідження всі показники імунного статусу досягли референтних значень. Маркери вірусної активності – ДНК ЕБВ у крові через 1 міс. виявлялася лише у 10 %, анти-ЕБВ IgM VCA – зберігалися у 13,4 %. Через 3 міс. від початку лікування у цих дітей маркери вірусної активності не визначалися. При спостереженні за цими дітьми в катмнезі – хронічної форми інфекції у них не було сформовано, рецидиву захворювання не було, діти не стали часто хворіти на респіраторні захворювання та інші вірусно-бактерійні інфекції.

Дітям другої групи з метою корекції виявлених порушень імунного статусу ми призначали мультипробіотик, який містить симбіотичну асоціацію бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium* і *Lactococcus* в кількості 10^{14} мікробних тіл по 1 пакетику 1 раз в день відразу після їжі зранку впродовж 1 міс. при інфекційному мононуклеозі та при хронічній активній формі інфекції. При необхідності прийом препаратів продовжувався до 3 міс. при хронічній формі. Дітей розділили на 2 підгрупи по 30 хворих у кожній. Діти першої підгрупи отримували лише симптоматичну терапію, другої підгрупи – додатково мультипробіотик. Через 1 міс. від початку терапії у дітей із ЕБВ-інфекцією, що отримували пробіотик, відзначали, що рівень експресії CD4, CD8, CD7, CD25, CD45 і CD95, всіх mlg, ІФН- α , ІФН- γ , основних цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α наблизилися до показників у дітей з групи порівняння ($p > 0,05$). Рівень експресії інших імунокомпетентних клітин (ІКК) CD3, CD16, CD20 і CD22 залишався ще підвищеним щодо групи порівняння ($p < 0,05$). У дітей, які отримували лише симптоматичну терапію, через 1 міс. показники імунологічного статусу не змінилися, а тільки поглибилися. Через 1 міс. від початку терапії інтоксикаційний синдром реєструвався у 3,3 % хворих проти 23,7 % у групі порівняння, лихоманки не було (проти 13,3 %), тонзиліт у 16,7 проти 26,7 %, лімфаденопатія у 50,0 проти 73,3 %, гепатомегалія – 37,3 проти 66,7 % ($p < 0,05$). У дітей, які отримували при ІМ разом з базисною терапією мультипробіотик, через 1 міс. від початку лікування анти-ЕБВ IgM VCA були виявлені у 72 % хворих, ДНК ЕБВ в крові – у 66,6 %, в той час як у дітей, які отримували лише базисну терапію, в 93,0 і 71,4 % випадків відповідно. При хронічній активній формі інфекції анти-ЕБВ IgM VCA та ДНК ЕБВ у крові зберігалися у 16,7 проти 40,0 % ($p < 0,05$). Таким чином, отримана ефек-

тивність терапії із застосуванням пробіотику, він діє на Т-і В-клітинну ланку імунітету шляхом нормалізації рівня експресії маркерів основних ІКК, проявляє імунорегулюючу дію, має імуномодулюючий ефект, нормалізує цитокінпродукцію та інтерферонпродукцію. За цими пацієнтами ми також здійснювали катмнестичне спостереження впродовж 6 місяців.

Діти третьої групи отримували симптоматичну терапію в комбінації із ацикловіром – у дітей старше 2 років по 0,2 г 5 разів на день, дітям віком менше 2 років 0,5 дози дорослого впродовж 14 днів, потім переходили на супресивну дозу по 0,2 г у дітей старше 2 років та по 0,1 г дітям молодше 2 років 1 раз на день при гострій ЕБВ-інфекції впродовж 1 міс., при хронічній формі впродовж 3 міс., за необхідності супресивна доза приймалася впродовж 12 міс. У дітей цієї групи через 1 міс. від початку лікування при гострій ЕБВ-інфекції та через 3 міс. від початку терапії при хронічній активній формі відзначалася тенденція до нормалізації порушених імунологічних параметрів.

Діти четвертої групи отримували одночасно пробіотики по 1 пакетику 1 раз на день впродовж 3 міс., ацикловір у дозах, наведених вище, спочатку 14 днів, а потім впродовж 3 міс. та препарати рекомбінантного інтерферону у вигляді ректальних свічок у вікових дозах впродовж 10 днів, потім у підтримуючій дозі впродовж 3-12 міс. У пацієнтів цієї групи імунологічні параметри, показники інтерферонового і цитокінового статусу нормалізувалися повністю через 6 міс. від початку терапії.

При збереженні маркерів вірусної активності у вигляді ДНК ЕБВ у крові, анти-ЕБВ IgM VCA, IgG EA, дуже високих титрів анти-ЕБВ IgG VCA через 6-12 міс. після початку терапії супресивна доза приймалася впродовж 6-12 міс. та препарати рекомбінантного ІФН- $\alpha 2$ у вигляді ректальних свічок. Рекомбінантний ІФН- α (лаферон, лаферобіон, віферон, генферон, вітаферон, роферон, інтрон та ін.) використовуються у дозах, 1 млн МО на m^2 площі тіла/добу. Орієнтовні разові дози препаратів рекомбінантних ІФН у дітей складають: до 1 року – 250 тис. МО; від 1 до 3 років – 500 тис. МО; від 3 до 10 років – 0,5-1 млн МО; від 10 до 15 років – 1-1,5 млн. МО; старше 15 років – 1,5 млн МО. Кратність введення препарату становить 2 рази на добу з інтервалом 12 год щоденно впродовж 10-14 днів, а потім 3 рази на тиждень протягом 3-12 міс., залежно від виявлення маркерів активності процесу у вигляді збереження ДНК ЕБВ у крові, анти-ЕБВ IgM VCA. У пацієнтів цієї групи через 3 міс. від початку лікування інтоксикаційний синдром зберігався у 45 % хворих порівняно із 75 % дітей, які не отримували

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

вали протівірусну терапію, гарячка у 35 % дітей порівняно із 63 %, тонзиліт – у 40 % пацієнтів, порівняно із 75 %, лімфаденопатія – у 75 % обстежених, порівняно із 95 %, гепатомегалія – у 65 % дітей, порівняно із 85 %. Маркери вірусної активності (анти-ЕБВ IgM VCA) в цей термін виявлялися у 65 % пацієнтів порівняно із 85 % дітей, які не отримували протівірусної терапії. У пацієнтів цієї групи порушені показники клітинного та гуморального імунітету через 3 міс. від початку терапії посилилися у вигляді суттєвішого зниження рівня експресії CD4, CD8, CD16, CD20, інші параметри залишалися на рівні першого дослідження ($p < 0,05$). Рівень ІФН та цитокінів у сироватці крові в них наблизився до референтного значення ($p > 0,05$). Повна нормалізація імунного статусу в них настала лише через 12 міс. від початку лікування. При катamnестичному спостереженні за цими дітьми впродовж одного року виявлено, що частота епізодів повторних ГРЗ зменшилась в 3,3 рази, епізодів рецидивуючої герпетичної інфекції, спричиненої HSV 1/2 типів, зменшилась у 2,5 рази, рецидивів захворювання на 40 %, відсоток переходу у хронічну форму інфекції на 35 % порівняно із дітьми, які не отримували протівірусної терапії препаратами АНА в поєднанні із препаратами рекомбінантних ІФН α -2 та пробіотиків.

Враховуючи зазначене, можна зробити висновок, що питання лікування різних клінічних форм цієї інфекції є актуальним і повинно мати персоналізовано-індивідуалізований характер із урахуванням стану захисних механізмів макроорганізму та їх взаємодії із протівірусними препаратами. Тривалість, інтенсивність та об'єм терапевтичної допомоги визначаються клінічною формою захворювання, фазою інфекційного процесу, тяжкістю, періодом хвороби, віком, наявністю ускладнень і супутньої патології, анамнезом та катamnезом захворювання. Залежно від конкретної клінічної ситуації необхідно використовувати різні схеми лікування ЕБВ-інфекції: епізодична, супресивна протівірусна терапія, місцеве або системне застосування препаратів, комплексне лікування препаратами із різним механізмом дії та ін. Вищезазначені загальні принципи терапії зумовлюють комплексний системний підхід до лікування ЕБВ-інфекції. Безперервність, тривалість і послідовність лікувальних заходів при ЕБВ-інфекції на етапах «стаціонар → поліклініка, сімейна амбулаторія» під контролем клініко-лабораторних показників та імунологічних параметрів приведе до успішного лікування, спрямованого при гострій формі на профілактику формування хронічної форми інфекції, а при хронічній формі – на запобігання розвитку ЕБВ-асо-

ційованих лікувально-профілактичних заходів та автоімунної патології.

Література

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection / J.I. Cohen // *The New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 7. – P. 481-491.
2. Волоха А.П. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова // *Сучасні інфекції.* – 2003. – № 4. – С. 79-93.
3. Young L.S. Epstein-Barr virus: 40 years on / L.S. Young, A.B. Rickinson // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4, N 10. – P. 757-768.
4. Богадельников И.В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека / И.В. Богадельников // *Сучасні медичні технології.* – 2009. – № 3. – С. 57-61.
5. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): учебное пособие / [Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, О.Л. Хряева и др.]. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2010. – 72 с.
6. Bennett N.J. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection / N.J. Bennett, J. Domachowske. – Omaha, NE: eMedicine; 2006. [Accessed 2007 Mar 26]. Available from: <http://www.emedicine.com/PED/topic705.htm>.
7. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): Метод. рекомендации / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2011. – № 4. – С. 69-75.
8. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / под ред. В.А. Исакова. – СПб: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. – 670 с.
9. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания: Информационное письмо для педиатров / В.В. Иванова, О.Г. Камальдинова, А.С. Левина. – СПб, 2004. – 24 с.
10. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А.П. Кудин // *Медицинские новости.* – 2006. – № 7. – С. 14-22.
11. Faulkner G.C. The infectious mononucleosis and outs of EBV infection / G.C. Faulkner, A.S. Krajewski, D.H. Crawford // *Trends in Microbiology.* – 2000. – Vol. 8. – P. 185-189.
12. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // *Inf. J. Hematol.* – 2000. – Vol. 71. – P. 108-117.
13. Thracker E.L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis / E.L. Thracker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59, N 3. – P. 499-503.
14. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е.Б. Блохина // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.
15. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008 / [J.I. Cohen, H. Kimura, S. Nakamura et al.] // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 9. – P. 1472-1482.
16. Биостатистика / За заг. ред. В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
17. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, ди-

- агностика, современные принципы лечения: Сб. ст. / В.В. Краснов. – Санкт-Петербург-Нижний Новгород, 2003. – 44 с.
18. Кудин А.П. Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / А.П. Кудин // Мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 4-8.
19. Rooney C.M. Control of virus-induced lymphoproliferation: Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferation and host immunity / C.M. Rooney, C.A. Smith, H.E. Heslop // Mol. Med. Today. – 1997. – Vol. 3, N 1. – P. 24-30.
20. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, Л.Ф. Бовтало, А.В. Григорян // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 36-41.
21. Мазанкова Л.Н. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической терапии) / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2007. – С. 16-19.
22. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
23. Хмилевская С.А. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции / С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова // Саратовский науч.-мед. журн. – 2009. – Том 5, № 2. – С. 222-226.
24. Virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis / [H.H.Jr. Balfour et al.] // J. Clin. Virol. – 2007. – Vol. 39, N 1. – P. 16-21.
25. Metabolism of acyclovir in virus-infected and uninfected cells / [P.A. Furman, P. de Miranda, M.H. St. Clair et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1981. – Vol. 20. – P. 518-524.
26. Effect of prophylactic valacyclovir on the presence of human herpesvirus DNA in saliva of healthy individuals after dental treatment / [C.S. Miller et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, N 5. – P. 2173-2180.
27. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication / [A. Meerbach et al.] // Antivir. Chem. Chemother. – 1998. – Vol. 9, N 3. – P. 275-282.
28. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 212, 221-227, 275-277.
29. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications / [S. Baron, S.K. Tying, W.R.Jr. Fleischmann et al.] // JAMA. – 1991. – Vol. 266, N. 10. – P. 1375-1383.
30. Simon M.W. Pharmacokinetics and safety of valacyclovir in children with Epstein-Barr virus illness / M.W. Simon, D.N. Fish, R.G. Deeter // Drugs R.D. – 2002. – Vol. 3, N 6. – P. 365-373.
31. Erickson K.H. Probiotic immunomodulation in health and disease / K.H. Erickson, N.E. Hubbard // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 403S-409S.

EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION IN CHILDREN: IMMUNE STATUS APPROACHES TO TREATMENT

S.O. Kramariov, O.V. Vyhovska

SUMMARY. A study of the immunological status of the research performance of cellular, humoral immunity, the level of interferon α and γ , the major pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines – interleukin 2, 4, 6, 10, 1 β , tumor necrosis factor- α in children with different clinical forms Epstein-Barr viral infection. Depending on the identified changes proposed various treatment, including the use of probiotics, antiviral drugs. The results of clinical and laboratory developed a personalized therapy regimens infectious mononucleosis and chronic active form of Epstein-Barr viral infection.

Key words: *Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, chronic form, immunity, interferons, cytokines, treatment.*

Отримано 11.02.2014 р.