

О.В. Выговская  
С.А. Крамарев  
В.О. Дорошенко  
И.В. Шпак

Национальный медицинский  
университет  
им. А.А. Богомольца

УДК 616-022.7:578.825.13]-  
053.2-02-092-085

# ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ ЭПШТЕЙНА- БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ИММУНОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ

## Резюме

В работе рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза инфекционного мононуклеоза у детей, проанализированы данные литературы по его лечению, представлены результаты собственных исследований по изучению состояния иммунитета при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей, а также данные собственного опыта лечения инфекционного мононуклеоза с включением пробиотиков.

## Ключевые слова

Инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирус, дети, лечение, препараты интерферонов, ациклические нуклеозидные аналоги, иммуногенез, иммунная дисфункция, иммунная недостаточность, пробиотики.

На сегодня в Украине, остро стоит проблема инфекционного мононуклеоза (ИМ), возникающего в условиях наследственно обусловленного и/или приобретенного иммунодефицита, действия неблагоприятных факторов внешней среды, постоянных малых доз ионизирующего излучения, употребления продуктов питания, содержащих гормоны, антибактериальные препараты, генномодифицированные составляющие, повышенной заболеваемости на рецидивирующую патологию ЛОР-органов, ЖКТ, острые респираторные заболевания (ОРЗ), разнообразной аллергопатологии.

Нужно отметить, что в настоящее время регистрируемые случаи этого заболевания не отображают истинное состояние уровня заболеваемости, так как вне учета остаются многочисленные инаппаратные легкие клинические формы, случаи, вызывающие у врачей сомнения и не регистрируемые как ИМ. Часто врачи выставляют диагноз ИМ, только при типичной клинической картине и наличии специфических изменений в общем анализе крови в виде атипичных мононуклеоров или «виروцитов». Но, к сожалению, в современных условиях, а особенно у детей первых трех лет жизни и подростков, это заболевание не имеет типичной клинической картины [1, 17, 21, 27].

Клинически ИМ проявляется длительной лихорадкой, системной лимфаденопатией, острым тонзиллитом, аденоидитом, гепатомегалией, спленомегалией, характеризуется гематологи-

ческими изменениями в виде лейкоцитоза или лейкопении, лимфоцитоза, моноцитоза, наличия специфических клеток – атипичных мононуклеоров или вироцитов [17, 21].

В 90-95% случаев ИМ вызывается вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [8, 25, 27].

При серонегативном ВЭБ ИМ этиологическим фактором заболевания может быть цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса 6, 7 типа (HV6, HV7), вирус герпеса ½ типа (HSV½), аденовирус, вирус краснухи, гепатита А и В, вирус иммунодефицита человека (HIV), *Toxoplasma gondii* и др. [21, 27].

ИМ многие традиционно считают лимфопролиферативным заболеванием доброкачественного характера, протекающим циклически. По длительности течения ИМ выделяют: острое течение заболевания – до 3 мес., затяжное – от 3 до 6 мес., хроническое – более 6 мес.

В историческом плане можно выделить основные вехи в изучении ИМ:

- 1885 г. – Н.Ф. Филатов – «идиопатическое воспаление лимфатических желез»;
- 1889 г. – немецкий врач Пфейффер – «железистая лихорадка»;
- 1920 г. – американские ученые T. Sprunt и F. Evans – «инфекционный мононуклеоз»;
- 1932 г. – американские врачи Bunnell и Paul выявили гетерофильные антитела в крови больных ИМ;
- 1961 г. – международный съезд инфекцион-

стов – термин «инфекционный мононуклеоз» стал общепризнанным;

- 1964–65 гг. – английский вирусолог М.А. Epstein и канадский – Y.M. Barr выделили вирус из тканевых культур больных с лимфомой Berkitta;
- 1968 г. – ВЭБ признан возбудителем ИМ;
- 1980-е гг. – возбудителем ИМ признан ЦМВ;
- 1990-е гг. – возбудителями ИМ признаны HV6 типа, HSV½ типа, *Toxoplasma gondii* и др. герпесвирусы;
- 2000-е гг. – изучение иммунопатогенеза ИМ [1, 15, 17, 21].

Современный подход к определению ИМ: синдромокомплекс, соответствующий картине острого ИМ – неспецифическая клинически манифестная реакция ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, этиологически обусловленный различными вирусами семейства *Herpesviridae* (EBV, CMV, HV6 типа, HSV½ типа и др.), вирусом иммунодефицита человека (HIV), аденовирусами, бактериальными инфекциями (иерсиниозы), паразитарными инвазиями (токсоплазмоз) [17, 21].

ВЭБ относится к семейству вирусов герпеса, обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2 – рецептор для C3d компонента системы комплемента). Кроме В-лимфоцитов, могут поражаться Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK-клетки), моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эпителий слизистой носоглотки, протоков слюнных желез и др. [16, 23, 26].

После внедрения в геном В-клеток ВЭБ приобретает возможность длительно персистировать в организме. Этому способствуют множественные механизмы ускользания вируса от иммунного ответа хозяина, что в большинстве случаев приводит к формированию латентной пожизненной инфекции [14, 25, 27]. Однако, при отсутствии адекватного контроля со стороны основных факторов противовирусного иммунитета – цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры (NK-клетки), Th1-зависимые механизмы иммунного ответа – возможна неконтролируемая пролиферация В-лимфоцитов, которая может приводить к малигнизации ВЭБ-инфицированных клеток с развитием лимфопролиферативных заболеваний [1, 2, 9, 14].

Исход инфекционного процесса при ИМ определяют как свойства возбудителя, так и особенности иммунной реактивности ребенка. При этом возбудитель заболевания служит основным положительным регулятором иммунного ответа. Если он удален из организма, то иммунный ответ прекращается путем апоптоза – запрограммированной клеточной гибели клеток иммунной системы, активированных в процессе иммуногенеза [19, 26].

Если же возбудитель продолжает длительно персистировать в организме, развивается хроническая инфекция, часто сопровождающаяся развитием иммунопатологических процессов с последующим развитием иммунной дисфункции и вторичного иммунодефицитного состояния [15, 23, 25].

Основную роль в контроле над ВЭБ играют специфические цитотоксические Т-лимфоциты-CD8+, а также NK-клетки, Т-хелперы – CD4+ лимфоциты и система интерферона. Под действием этих факторов иммунокомпетентным пациентам удается ограничить экспансию вируса в организме человека, вызвать гибель большинства ВЭБ-инфицированных клеток (В-лимфоцитов и эпителиоцитов слизистой ротоглотки) и переход вируса в латентное состояние [19, 23, 27].

Особенности клинического течения и исходы ИМ формируются в зависимости от характера иммунного ответа – клеточного-Tx1-подобного или гуморального-Tx2-подобного [17, 19, 26]. Контроль за распространением ВЭБ в организме человека осуществляется вначале на доиммунном этапе, в основном системой интерферона и NK-клетками, а затем, в первую очередь, CD8+, ЦТЛ. Кроме того, CD4+ клетки также участвуют в элиминации ВЭБ [2, 11]. Одним из механизмов этого процесса является стимуляция Fas-FasL-опосредованного апоптоза инфицированных ВЭБ В-лимфоцитов [19, 23]. При естественном течении инфекции инфицированные ВЭБ клетки экспрессируют на наружной мембране Fas-рецептора (CD95), активация которого запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих клетку к апоптозу. Специфические Т-лимфоциты – CD4+, CD8+ – способны экспрессировать активатор этого рецептора – Fas-лиганд (FasL) [19, 26]. При благоприятном течении ИМ по мере снижения вирусной и антигенной нагрузки большая часть активированных Т-лимфоцитов, выполнивших свою функцию, также погибает по механизму апоптоза, а остальные превращаются в клетки памяти [19, 23]. Определенный вклад в защиту от ВЭБ вносит и гуморальный иммунитет. При ИМ образуются нейтрализующие антитела к различным вирусным антигенам, которые блокируют проникновение вируса в чувствительные к нему клетки и элиминируют вирус из внеклеточного сектора [16, 25, 27]. У большинства иммунокомпетентных людей первичное инфицирование ВЭБ в виде ИМ заканчивается клиническим выздоровлением. При этом вирус остается в организме человека пожизненно. Эффективный иммунный ответ предупреждает в будущем активацию и клиническую манифестацию ВЭБ-инфекции. При ИМ эффективная защита и элиминация ВЭБ достигается лишь при трансформации Т-хелперного ответа в сторону Tx1-типа [16, 17, 21, 23].

Эффективный иммунный ответ при ИМ,

согласно данным литературы, проявляется повышением содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов, CD20-лимфоцитов, уровня IgA, IgM и IgG, активацией поздних этапов (HLA-DR) апоптоза (CD95), уровня  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, IL-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  [16, 17, 27].

При эффективном иммунном ответе, по данным некоторых авторов, количество CD4+, CD8+, CD16+ и CD25+ лимфоцитов соответствует уровню у здоровых детей, количество CD3+T-лимфоцитов снижается, уровень IgG снижен, уровень ЦИК соответствует возрастным показателям, значения спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов несколько повышены, а индуцированной хемилюминесценции повышены значительно [21].

При тяжелой форме ИМ отмечается снижение в сыворотке крови уровней IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  [17, 26].

Согласно данным, полученными нами, при эффективном иммунном ответе, приводящем в дальнейшем к выздоровлению, у 18,9% обследованных в острый период ИМ отмечалась активация клеточного и гуморального звена иммунитета, проявившаяся: увеличением уровня экспрессии CD3+ лимфоцитов в 1,5 раза, CD4+ – в 2,7 раз, CD7+ – в 2,6 раз, CD16+ – в 2,9 раза, CD25+ (IL-2) – в 5,5 раз, CD45RA+ – в 4,8 раза, CD95+ (Fas) – в 9,8 раз, CD20+ – в 3,9 раза, CD22+ – в 7 раз, и повышением уровня экспрессии мембранных иммуноглобулинов – mIgM – в 3,5 раза, а mIgD – в 2,6 раз ( $p < 0,01$ ). У 21,7% обследованных отмечалась умеренная активация клеточного звена и умеренная недостаточность гуморального звена иммунитета – повышение уровня экспрессии кластеров дифференцировки – CD3+ в 1,6 раз, CD7+ – в 2,2 раза, CD8+ – в 4 раза, CD16+ – в 2,4 раза, CD25+ (IL-2) – в 3,7 раза, CD45RA+ – в 1,9 раза, CD95+ (Fas маркера) – в 4,1 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии CD4+ был снижен в 2,4 раза, CD20+ – в 4,5 раза, CD22+B – в 1,9 раз ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии мембранных иммуноглобулинов mIgA был снижен в 2,7 раза, mIgG – в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ).

При эффективном иммунном ответе в остром периоде ИМ в последующем у большинства иммунокомпетентных детей после перенесенной первичной инфекции формируется напряженный противовирусный иммунитет, на фоне которого вирус не проявляет активности. Это состояние расценивается как «клиническое» выздоровление [4, 8, 27]. При катаральном наблюдении за такими детьми рецидивы ИМ у них не развиваются, вероятность перехода инфекции в хроническую форму составляет до 15-25 % случаев [1, 12].

При ИМ у детей, по данным многих исследователей, отмечается дисбаланс иммунологических показателей, указывающий на формирование иммунной дисфункции с выраженной депрессией клеточного иммунитета; дисиммуноглобулинемией – снижением содержания IgG, IgA, повышением

содержания IgM; слабой системной продукцией IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ; повышением уровня IL-6, IL-10; повышением количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [16, 17, 23, 27].

Депрессия клеточного звена иммунного ответа, согласно данным литературы, характеризуется резким дисбалансом клеток, с преобладанием снижения содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD-25+, CD4/CD8, снижением функциональной активности фагоцитов [17, 23].

Иммунная дисфункция, выявленная у части больных в остром периоде ИМ приводит к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению заболевания, развитию рецидивирующих, хронических форм ВЭБ-инфекции, ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии [14, 16, 17, 25].

В наших исследованиях в остром периоде ИМ у 40,5% пациентов мы выявили иммунную дисфункцию, проявившуюся угнетением клеточного звена и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа – снижение уровня экспрессии основных дифференцировочных маркеров лимфоцитов: CD3+ – в 1,9 раза, CD4+ – в 3,6 раз, CD7+ – в 2 раза, CD8+ – в 1,9 раза, CD16+ – в 1,8 раза, CD25+ (IL-2) – в 2,1 раза, CD45RA+ – в 2,2 раза, CD95+ (Fas маркера) – в 2,4 раза и повышение уровня экспрессии CD20+ – в 3,5 раза, CD22+ – в 6,2 раза, mIgA и mIgG – в 3,6 раза, mIgM – в 7,7 раза, mIgD – в 6,6 раза ( $p < 0,05$ ).

У 18,9% мы отмечали недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета: снижение уровня экспрессии всех дифференцировочных маркеров CD T- и B-лимфоцитов от 1,5 до 4,5 раза и уровня всех мембранных иммуноглобулинов (mIg) от 1,8 до 3,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Дефицит факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения инфекционного мононуклеоза [17, 25, 27]. По мнению многих авторов, главным фактором нарушения элиминации ВЭБ с развитием в дальнейшем хронической рецидивирующей ВЭБ-инфекции в дебюте болезни является слабая активация синтеза провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\gamma$  при усиленной продукции IL-4 [17, 19]. Проявлением иммунодефицитного состояния у больных ИМ ВЭБ этиологии, по данным многих авторов, является нарушение продукции цитокинов [19]. При этом было показано, что у детей, не получающих противовирусной терапии, доминирует Th2 тип иммунного ответа, что свидетельствует о склонности к формированию хронического течения инфекционного процесса [17, 19].

В настоящее время не существует четких критериев, по которым можно было бы прогнозировать исход ИМ. Основной целью лечения ИМ, кроме инволюции симптомов заболевания, является перевод острой стадии ВЭБ-инфекции в латент-

ную и, тем самым, снижение риска развития хронической ВЭБ-инфекции и ассоциированных с ней патологических состояний – лимфопролиферативных болезней (лимфомы, лимфогранулематоз, назофарингеальная карцинома, лейкоплакия языка, лейкоплакия слизистых ротовой полости, рак желудка, рак кишечника, рак шейки матки и др.), аутоиммунных заболеваний (СКВ, васкулит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, НЯК, синдром Альцгеймера и др.) и синдрома хронической усталости в будущем [1, 12, 14, 15].

Непрерывность, длительность и преемственность лечебных мероприятий при ИМ на этапах «стационар-поликлиника», под контролем клинико-лабораторных показателей – это залог успешного лечения. Базисная терапия ИМ включает охранительный режим, симптоматическое лечение. По показаниям назначают антибактериальные препараты, противогрибковые средства [7, 17, 21, 22]. Наличие тонзиллита часто является показанием для назначения антибиотиков (АБ) [18, 22]. Однако, воспалительный процесс в миндалинах при ИМ часто носит «асептический» характер и проявляется катаральным тонзиллитом. В этом случае антибиотики не показаны. Их следует назначать только при присоединении и бактериальной инфекции, проявляющейся в сохранении в течении 3 и более суток выраженных воспалительных изменений со стороны общего анализа крови у детей с явлениями лакунарного или некротического тонзиллита [22].

В тех случаях, когда возникает необходимость назначения АБ, следует помнить, что аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин и препараты, которые их содержат) противопоказаны из-за высокого риска развития экзантемы [4, 7]. С учетом вероятной бактериальной флоры (гемфильная палочка, стафилококк, пиогенный стрептококк, кандиды) назначаются цефалоспорины 1-3-го поколений, современные макролиды. Противогрибковые препараты показаны при подозрении на грибковую этиологию тонзиллита [5].

В некоторых случаях при ИМ показан метронидазол. Показанием к использованию препарата служит наличие в клинической картине заболевания некротической ангины или ангины, сопровождающейся гнилостным запахом изо рта. В этом случае с большой долей вероятности в поражении миндалин участвуют анаэробные бактерии [22].

Большинство клинических симптомов ИМ связано с иммунопатологическим процессом в организме больного. В основе этого процесса лежит периферическая экспансия, в первую очередь, ВЭБ-специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) – CD8+ клеток и их действие на инфицированные ВЭБ клетки (главным образом, В-лимфоциты и эпителиоциты ротоглотки). Это состояние сопровождается выбросом большого количества про-

воспалительных цитокинов и, как следствие, развитием синдрома системного воспалительного ответа, клинически проявляющегося лихорадкой, интоксикацией и воспалительными изменениями в общем анализе крови. Под действием ЦТЛ развивается асептическое воспаление в органах и тканях, в которых сконцентрированы ВЭБ инфицированные клетки, с соответствующей клинической манифестацией в виде тонзиллита, аденоидита, системной лимфаденопатии [21, 22].

В связи с описанным выше, при тяжелых формах ИМ, протекающих с выраженной лимфопролиферативной реакцией, обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими проявлениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) целесообразно применение глюкокортикостероидов (ГКС) [11, 22]. В остальных случаях ГКС не должны назначаться, т.к., с одной стороны, это может потенцировать развитие онкологических заболеваний в будущем, а с другой стороны, ВЭБ вызывает различную по степени выраженности и продолжительности иммуносупрессию, которая может усугубиться применением ГКС [22].

Знание циклов развития ВЭБ-инфекции в организме ребенка необходимо для решения вопроса о показаниях к назначению противовирусной терапии и ее характера.

В зависимости от типа жизненного цикла, ДНК вируса может быть представлена в двух формах: линейной и в виде эписомы. Обе эти формы реплицируются в ядре клетки хозяина. При продуктивной (литической) инфекции, когда идет активная репликация ВЭБ с разрушением инфицированной клетки (если вирус ее покидает), ДНК вируса имеет линейную структуру. Такой тип репликации ВЭБ имеет место при острой ВЭБ-инфекции и активации хронической ВЭБ-инфекции [14, 23].

Молекулярной основой латентной инфекции является эписома. В этом случае ДНК вируса замкнута в кольцо. Такой тип генома характерен для ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов [14]. Даже при первичном инфицировании вирусом В-лимфоцитов, в них, практически, не развивается литический тип репликации, а изначально ДНК вируса замыкается в эписому и в последующем воспроизводится в таком виде синхронно с пролиферацией инфицированной клетки [23]. Поэтому гибель инфицированных ВЭБ В-лимфоцитов связана не с опосредованным вирусом цитолизом, а с действием факторов противовирусного иммунитета, в первую очередь – цитотоксических Т-лимфоцитов [16, 23].

При цитолитической репликации маркерами ВЭБ-инфекции являются: вирусная ДНК-полимераза; фактор процессинга; хеликаза; примаза; рибонуклеотид редуктаза; тимидинкиназа; вирусный капсидный антиген (viral capsid

antigen – VCA); ранний антиген (Epstein-Barr early antigen – EBЕА); шесть ядерных антигенов (Epstein-Barr nuclear antigen – EBNA): EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C и LP (leader protein); три латентных мембранных протеина (latent membrane protein – LMP): LMP-1, -2A и -2B и другие суперантигены ВЭБ [23]. Наличие фермента тимидинкиназы объясняет возможность эффективного подавления цитолитического типа репликации вируса такими противовирусными препаратами, как ациклическими нуклеозидными аналогами (АНА), подавляющими активность ДНК-полимеразы ВЭБ [6, 10, 13]. Особенностью их действия является то, что эти препараты представляют собой неактивную форму пролекарства, которая превращается в активную форму путем монофосфорелирования под действием вирусных киназ, а затем под действием уже клеточных («хозяйских») ферментов переходит в трифосфатную форму и нарушает синтез вирусной ДНК. Оказалось, что ВЭБ имеет два фермента, которые потенциально способны вызывать активацию этих нуклеозидных аналогов. Это – тимидинкиназа (продукт гена ВХLF-1) и протеинкиназа (продукт гена ВGLF-4) [6, 13]. Решающим моментом, определяющим возможность эффективного применения препаратов АНА, является то, что эти ферменты синтезируются только при литическом (линейной форме) цикле развития вируса и не образуются при латентном (эписомальной форме) цикле развития. Поэтому ожидать эффекта от противовирусных препаратов с указанным механизмом действия можно только на этапе активной продуктивной вирусной пролиферации, то есть в остром периоде заболевания в начальные термины или при реактивации инфекции [10]. Уровень свободной ДНК вируса в крови прямо коррелирует с тяжестью ИМ и сопровождается нарастанием вирусной нагрузки с нарастанием тяжести заболевания. Согласно данным литературы, предполагается, что одной из возможных причин перехода острой ВЭБ-инфекции в хроническую форму является высокая вирусная нагрузка при острой инфекции [14, 25, 27]. Следовательно, возможно, что уменьшение вирусной нагрузки в крови при ИМ может уменьшить вероятность перехода инфекции в хроническую форму развития ВЭБ-ассоциированной В-клеточной лимфолиферации у иммунокомпromетированных пациентов с ИМ [14, 26, 27].

У детей, имеющих эффективный тип иммунного ответа, нет необходимости в назначении противовирусных препаратов. Им достаточно симптоматической терапии. При тяжелых формах ИМ, даже с эффективным типом иммунного ответа, необходимо назначать противовирусные препараты в виде АНА (ацикловир, валацикловир) или препаратов интерферонов (ИФН). Препараты интерферонов показаны, в первую очередь,

при тяжелых формах ИМ, так как у большинства больных с тяжелой формой ИМ в сыворотке крови уровни IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  снижены. АНА у больных с тяжелыми формами ИМ показаны при нормальном или повышенном уровне IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ . Препараты интерферонов также показаны детям, первых 3-х лет жизни, больных ИМ, и подросткам, так как у большинства детей в эти возрастные периоды ИМ протекает тяжело. Кроме того, препараты ИФН показаны детям с ИМ в анамнезе, у которых отмечаются повторные эпизоды ОРЗ, рецидивирующий тонзиллит, аденоидит.

У детей, имеющих иммунную дисфункцию и иммунную недостаточность при ИМ, показано применение в остром периоде заболевания комбинированной противовирусной терапии с одновременным использованием АНА и препаратов интерферона [17, 19, 22, 26]. Такая терапия направлена на предупреждение развития хронической формы заболевания и возникновения ВЭБ-ассоциированных лимфолиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии.

Вопрос о назначении индукторов ИФН при ИМ требует дальнейшего изучения, так как имеются единичные работы, свидетельствующие о том, что у большинства больных в остром периоде заболевания уровни IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  в сыворотке крови не изменены, при этом нарушено их выделение из лимфоцитов в плазму крови [18]. Поэтому, бесконтрольное, рутинное назначение индукторов ИФН у детей с ИМ на сегодня является неоправданным.

Иммуномодуляторы при ИМ не рекомендуются, в связи с онкогематологической активностью ВЭБ, которая может потенцироваться иммуномодуляторами и приводить к развитию онкогематологических заболеваний в будущем [14].

Учитывая то, что слизистая оболочка кишечника обеспечивает первую линию противoinфекционной защиты и во многом предопределяет формирование адекватного иммунного ответа, целесообразным при ИМ является назначение пробиотиков, независимо от степени тяжести заболевания и иммунного статуса пациента [3, 24].

Основными эффектами пробиотиков, обосновывающие их применение при инфекционном мононуклеозе ВЭБ этиологии являются:

- индукция синтеза интерферонов, цитокинов, иммуноглобулинов, комплимента, пропердина, лизоцима;
- активация клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов и гуморального иммунитета;
- стимуляция местного иммунитета (макрофаги, sIgA, колицины, лизоцим, перекись водорода);
- способность пробиотиков к перехвату и выведению вирусов, благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия микроорганизма;

- поддержание иммунокомпетентных клеток в состоянии субактивации [3, 20, 24].

Нами проведена в течении последних пяти лет работа по изучению клинической эффективности и переносимости отечественного мультипробиотика симбитер при ИМ у детей. Полученные данные показывают, что назначение мультипробиотика при ИМ имеет выраженную клиническую эффективность, проявляющуюся уже через 14 дней от начала лечения в более быстром исчезно-

вании интоксикационного синдрома, лихорадки и острого тонзиллита и влияет на уровень вирусной активности уже через 1 месяц от начала лечения. У детей, получавших при ИМ вместе с базисной терапией мультипробиотик, через один месяц от начала лечения анти-ВЭБ IgM VCA были обнаружены у 72% больных, ДНК ВЭБ в крови – у 66,6%, в то время как у детей, получавших лишь базисную терапию, в 93% и 71,4% случаев соответственно [20].

## Литература

1. Cohen J. I., Kimura H., Nakamura S., Ko Y.-H., Jaffe E. S. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008 // *Ann Oncol.* 2009 September; 20 (9): 1472–1482.
2. Craig M.V., Clare N., Skar J.L., Banks P.M. T-cell lymphoma and virus-associated hemophagocytic syndrome // *Am.J.Clin.Pathol.*; 1992; 97: 189–94.
3. Erickson KH, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 2000; 130: 403S–409S
4. Foerster J. Infectious mononucleosis. In: Lee. *Wintröbe's Clinical Hematology.* 10 th ed. 1999: 1926–1955.
5. Fota-Markowcka H. et al. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis // *Wiad. Lek.* 2002; 55; 3–4: 150–157.
6. Furman P. A., de Miranda P., St. Clair M. H. et al. Metabolism of acyclovir in virus-infected and uninfected cells. *Antimicrob // Agents Chemother.* 1981; 20: 518–524.
7. Gershburg E., Pagano J. S. Epstein-Barr infections: prospects for treatment // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2005; 56; 2: 277–281.
8. Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford A The infectious mononucleosis and outs of EBV infection // *Trends in Microbiology.* 2000; 8: 185–189.
9. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans // *Inf. J. Hematol.*; 2000; 71: 108–117.
10. Meerbach A. et al. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication // *Antivir. Chem. Chemother.* 1998; 9; 3: 275–282.
11. Roy M., Bailey B., Amre D. K. et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial // *Archiv Pediatric Adolescent Med.* 2004; 158: 250–254.
12. Thracker E. L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis // *Ann. Neurol.* 2006; 59; 3: 499–503.
13. Van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // *J Infect Dis.* 1991; 164: 788–792.
14. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* - 2003. - Т.2. - № 3. - С. 65-70.
15. Глей А.І. Хронічні форми Епштейн-Барр вірусної інфекції // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2009. – № 2. – С. 69-71.
16. Епштейн-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування. // *Методичні рекомендації. Під редакцією В.Е. Казмірчук.* - Київ. - 2004. - 28 с.
17. Иванова В.В., Камальдинова Э.Г., Левина А.С. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания // *Информационное письмо для педиатров.* - Санкт-Петербург. - 2004. - 24 с.
18. Иванова В.В., Родионова О.В., Александрова Н.В., Железникова Г.Ф. Принципы иммуномодулирующей терапии у детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза. *Интернациональный журнал иммунореабилитации, М.* - Т.4, №1. - 2002. - С. 126
19. *Иммунология вирусных инфекций у детей. Учебное пособие /под ред. Н.В. Скрипченко.* - СПб., 2011. - 40 с.
20. Крамарьов С.О., Виговська О.В., Палатна Л.О. Ефективність застосування мультипробиотиків групи Симбітер у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей // *Современная педиатрия.* - 2008. - N 1. - С. 140-145.
21. Краснов В.В. // *Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. Сб.ст.* - Санкт-Петербург-Нижний Новгород. - 2003. – 44 с.
22. Кудин А.П. Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей // <http://www.bsmti.by>
23. Кудин А.П., Романовская Т.Р., Белевцев М.В. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // <http://www.bsmti.by>
24. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической терапии) // *Consilium medicum. Экстравыпуск.* - 2007. - С. 16-19.
25. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач.* - 2003. - № 9. - С.32-38.
26. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста: Сборник научных статей /Под редакцией М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб. - М., 2006. - 84 с.
27. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Лечащий Врач.* 2007. - № 7. - С. 36-41.

## EBV INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, IMMUNOGENESIS, TREATMENT O.V. Vygovskaya, S.A. Kramarev, V.O. Doroshenko, I.V. Shpak

### Summary

The article deals with the etiology, pathogenesis, immunogenesis of infectious mononucleosis in children, analyzes the literature on the treatment of infectious mononucleosis in children, presents the results of authors research on the state of immunity EBV infectious mononucleosis in children, the results the treatment of infectious mononucleosis with the inclusion of probiotics.

### Keywords

Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, children, treatment, interferon, acyclic nucleoside analog, immunogenesis, immune dysfunction, immune deficiency, probiotics.