

© Терьошин В.О., Юган Я.Л., 2014
УДК 616/9-022-07:616.36-053.2(045)

В.О. Терьошин, Я.Л. Юган

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

Луганський державний медичний університет



Представлені сучасні відомості про особливості імунопатогенезу інфекційного мононуклеозу (ІМ). Наведено інформацію щодо встановленого взаємозв'язку клінічних проявів захворювання та імунологічних механізмів реагування при інфекційному процесі. Висвітлені дискусійні питання лікування інфекційного мононуклеозу та доцільність застосування проти-вірусної й імуномодулюючої терапії.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, імунітет, патогенез, лікування.

Інфекційний мононуклеоз належить до групи «нових» інфекційних захворювань ХХІ сторіччя. На сучасному етапі вивчення клінічних проявів захворювання, нових патогенетичних механізмів та питань лікування не втрачає актуальності [1, 2]. Пов'язано це, перш за все, з високим ступенем ураження герпесвірусами населення, поліетіологічністю захворювання, поліморфізмом клінічних проявів, з подальшим розвитком ускладнень, високою дитячою смертністю (до 15,8 %). Важливою проблемою практичної охорони здоров'я є недостатня ефективність загальноприйнятих лабораторних методів етіологічної діагностики, неоднозначність трактування отриманих результатів, що незавжди дозволяє поставити діагноз ІМ

[3-5]. На сьогодні встановлено, що вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) асоційований із низкою онкологічних, переважно лімфопроліферативних та аутоімунних захворювань [6, 7]. Актуальність проблеми та необхідність своєчасної діагностики ІМ також пов'язані з частим формуванням вторинного імунодефіцитного стану у реконвалесцентів [8-11].

ІМ – гостре антропонозне вірусне інфекційне захворювання, яке характеризується лихоманкою, генералізованою лімфаденопатією, тонзилітом, ураженням печінки і селезінки з характерними змінами імунного статусу.

У даний час, на думку багатьох дослідників, ІМ слід розглядати як поліетіологічне герпесвірусне захворювання [8, 12, 13]. Згідно із сучасними літературними даними, ІМ найчастіше пов'язують з вірусом герпесу ІV типу – ВЕБ [2, 14, 15], проте його можуть спричинювати інші віруси родини *Herpesviridae* [10, 16]. Цитомегаловірус (ЦМВ) займає друге місце за частотою в етіологічній структурі ІМ. Частота реєстрації ЦМВ-мононуклеозу становить 10-33 % від усіх випадків ІМ. Первинна ЦМВ-інфекція в 7-24 % випадків проявляється синдромом комплексом мононуклеозу [17, 18]. Поєднану ВЕБ + ЦМВ інфекцію реєструють у 23-63 % випадків [19, 20]. Вірус простого герпесу (ВПГ) VI типу в етіологічній структурі ІМ діагностують в 6-14,5 % випадків [10]. Частота виявлення моногерпесвірусного ІМ, за даними різних авторів, коливається від 27,5 до 39,5 %. У структурі етіологічних факторів ІМ ВПГ-I та ВПГ-II типів розглядаються вкрай рідко [21].

Доведено, що ВЕБ розповсюджений всюди, антитіла до вірусу виявлені в усіх досліджуваних популяціях, ним заражено від 80 до 90 % населення земної кулі. Проведені дослідження виявили велике розмаїття у часі первинного інфікування і ступеня поширеності інфекції. У представників заможних прошарків населення економічно розвинутих країн інфікування відбувається частіше всього у віці 14-15 років, а населення країн, що розвиваються, вже до 3-5 років інфіковано в 70-100 % (Samaya С.V., 1985; Заяц Н.А.,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

1990; Mohsen Z., 1990; Ісааков В.А. із співавт., 1999). Однак, незважаючи на загальне поширення та інфікування, в різних регіонах відмічено (Берман Н.Е., 1987, Levine P.H. et al., 1987; Wu H.C. et al., 2003) клінічне розмаїття захворювань, спричинених вірусом – в Європі переважає ІМ, в країнах Азії – назофарингеальна карцинома, а Африці – лімфома Беркіта [1, 2, 6].

Донедавна ІМ вважали захворюванням зі сприятливим перебігом, так як основним клініко-патогенетичним проявом цієї інфекції є доброякісний лімфопроліферативний процес. Однак на сучасному етапі клінічними імунологами накопичений достатній матеріал, що висвітлює питання імунопатології і імунорегуляції при ІМ, що змусило переглянути ставлення до цього захворювання як до абсолютно доброякісного і довести можливість його затяжного і хронічного перебігу, з формуванням серйозних ускладнень [4, 22]. Треба відмітити, що в сучасній літературі описані випадки фулмінантного перебігу ІМ [23, 24].

Припущення про доброякісність перебігу ІМ, яка визнається переважною більшістю дослідників, засноване на тому, що після гострого періоду захворювання, як правило, реєструється зворотний розвиток основних клінічних симптомів: зникає запальний процес у мигдаликах, відсутні ознаки інфекційного токсикозу, такі як блідість шкірних покривів, млявість, блювота, зниження апетиту, нормалізується температурна реакція. По завершенні лікування у більшості хворих значно зменшуються прояви ураження лімфоїдного апарату – шийний лімфаденіт, поліаденіт, зміни з боку носоглотки, гепатолієнальний синдром, відмічається відносна нормалізація гематологічних змін [1, 15, 25]. І, тим не менш, близько двох третин хворих на момент виписки зі стаціонару мають залишкові прояви захворювання, які стосуються найчастіше змін з боку лімфатичної системи та печінки [8, 26]. Помірне збільшення лімфовузлів шийної групи відзначається практично у всіх реконвалесцентів ІМ, а близько 20 % хворих до кінця року об'єктивно мають збільшення печінки, не пов'язане з якою-небудь іншою гастроентерологічною патологією [27].

Відомості про залишкові явища у вигляді астеничного синдрому, збільшення частоти гострих респіраторних вірусних інфекцій у хворих після перенесеного ІМ зустрічаються ще в літературі 80-х років ХХ сторіччя [4, 11]. Існують сучасні дані про можливість розвитку внутрішньоутробної ВЕБ-інфекції. Марков І.С. [28] здійснив скринінг дітей із внутрішньоутробною патологією і виявив її взаємозв'язок з активним перебігом ВЕБ-інфекції у вагітних більш ніж у 15 % випадків. Під час обстеження вагітних, рівень інфікованості яких був дуже високим, реактивацію

хронічної ВЕБ-інфекції виявили більш ніж у половині випадків, до того ж у третини жінок спостерігалися самовільні викидні [28]. За даними S.S. Long із співавт., у 20 % новонароджених було внутрішньоутробне інфікування ВЕБ, у більшості з них були наявні вроджені вади розвитку, вроджені кардити, енцефаліти, пневмонії, гепатити [29].

Пояснити, як здійснюється імунологічний контроль над захворюванням, стало можливим тільки з введенням у клінічну практику сучасних методів імунологічного обстеження [1, 30, 31].

На сучасному етапі схему імунопатогенезу ІМ, викликаного ВЕБ, можна представити таким чином. ВЕБ, під впливом фагоцитарних клітин, адсорбується на В-лімфоцитах, при цьому не руйнує інфіковані клітини, а спричинює їх проліферацію. Основний механізм знищення інфікованих В-лімфоцитів – це утворення специфічних цитотоксичних клітин, здатних розпізнавати інфіковані лімфоцити. Однак цей механізм не досконалий і, зі свого боку, викликає значні імунопатологічні зміни. По-перше, при інтенсивному руйнуванні В-лімфоцитів виділяються ліпопротеїди, що володіють вираженими пірогенними властивостями і впливають токсично на печінку; по-друге, із зруйнованих клітин виділяється в кровоплин значна кількість антигенів вірусу і відбувається нове зараження не задіяних у патологічному процесі В-лімфоцитів [32-34]. У гострому періоді ІМ в крові хворих значно зростає кількість Т-лімфоцитів, що володіють супресорними властивостями, порівняно з Т-хелперами. Супресорний вплив Т-лімфоцитів поширюється на В-лімфоцити: таким чином, відбувається гальмування індукованої ВЕБ проліферації лімфоцитів. Існує думка (Коляда Т.І. із співавт., 2007; Дубинська Г.М. із співавт., 2012) про можливість їх пригнічувальної дії і на Т-хелперну ланку імунітету, що пояснює зниження кількості останніх у гострому періоді хвороби [1, 52]. Результатом зниження Т-хелперів є значне зниження індексу диференціювання Т-хелперів/Т-супресорів [8, 22, 35].

Особливістю імунологічних реакцій при ІМ є схильність до порушень процесів диференціювання, дисрегуляції, що визначає імунорегуляторний дисбаланс у гострий період хвороби [1, 27]. CD8+ лімфоцити розпізнають і руйнують інфіковані вірусом клітини, що сприяє обмеженню захворювання і клінічному одужанню. Низька кількість CD8+ лімфоцитів при ІМ свідчить про зміни характеру реагування імунної системи, при цьому у хворих реєструється млявий, затяжний перебіг хвороби з тривалим періодом реконвалесценції та ускладненнями [4, 8, 36]. Найчастіше в субпопуляції Т-лімфоцитів відбувається наростан-

ня абсолютної кількості цитотоксичних клітин, однак при збільшенні супресорної активності не відбувається зниження рівня Т-лімфоцитів з хелперною активністю. Подібна розбалансованість у регуляції імунної відповіді призводить до тривалих імунологічних порушень і сприяє затяжному та атипичному перебігу захворювання [16, 22, 27].

У гострому періоді ІМ в результаті антигенного подразнення розвивається лімфопроліферативний процес, відображенням якого є збільшення розмірів імунокомпетентних органів і числа Т-лімфоцитів [1, 35]. Таким чином, визначається паралелізм між тяжкістю захворювання і гематологічною картиною, представленою в основному запальними змінами з наявністю атипичних мононуклеарів (15 % і більше), які зазвичай з'являються на 2-3-й день хвороби і виявляються в периферичній крові 3-4 тижні, іноді до двох місяців [8, 22, 37]. Імунологічні дослідження свідчать, що атипичні мононуклеари – це В-лімфоцити, які були пошкоджені ВЕБ. Морфологічно В-клітини нагадують плазматичні і містять специфічні імуноглобуліни в цитоплазмі. Більшу частину атипичних мононуклеарів у пізні терміни клінічних проявів відносять до Т-лімфоцитів. 25 % від загального числа Т-лімфоцитів складають CD8+ -лімфоцити, 7 % – CD4+ -лімфоцити і 4 % – CD16+ -лімфоцити (NK-клітини). Вони відповідальні за лізис інфікованих В-лімфоцитів і регулюють поліклональну секрецію імуноглобулінів інфікованими клітинами [1, 27, 31, 34, 35]. За даними А. Arvin із співавт., атипичні мононуклеари виявляються в крові хворих з ІМ різної етіології [10].

Симптоматика ІМ, по суті, являє собою неспецифічну клінічно маніфестну реакцію ретикулоендотеліальної системи на інфекційний процес, що розвивається при взаємодії макроорганізму з різними патогенами. В.Ф. Фомін зі співавт. відзначають прямо пропорційну залежність між числом Т-лімфоцитів і ступенем збільшення лімфатичних вузлів і паренхіматозних органів [27]. Цей факт переконливо свідчить про єдність механізмів ураження лімфоїдної та ретикулоендотеліальної системи при ІМ, у тому числі й лімфоїдно-ретикулярної системи печінки.

Гепатомегалія є одним з характерних симптомів ІМ, однак єдиної думки про характер ураження печінки і тривалість цих змін немає. За даними Л.А. Гульман зі співавт. [26], у переважній більшості хворих на ІМ спостерігається гепатолієнальний синдром з переважним збільшенням печінки, ніж селезінки. Ураження печінки, викликане ВЕБ, представлено широким спектром гістологічних і клінічних проявів від гепатиту до лімфопроліферативних уражень і навіть лімфоми [38]. За допомогою гібридизації «*in situ*», імуноб-

лотингу і полімеразної ланцюгової реакції в гепатоцитах доведена роль ВЕБ у формуванні ВЕБ-асоційованих захворювань печінки [23, 39, 40]. Існує й інша думка, що ВЕБ не володіє прямою цитопатичною дією на печінку, проте руйнування гепатоцитів викликано токсичною дією вільних радикалів, що беруть участь в перекисному окисленні ліпідів. У пацієнтів з ІМ виявляються автоантитіла до ферменту супероксиддисмутази, що нейтралізує їх антиоксидантну дію. В результаті вільні радикали акумулюються в гепатоцитах і викликають деструкцію клітин і розвиток холестази [41]. Не менш значимі імунологічні механізми у формуванні реактивних гепатитів при ІМ. Істотне значення має порушення кількості імунокомпетентних клітин, а саме Т-хелперів, при цьому автоімунний механізм ураження печінки не є провідним, що підтверджується високим рівнем Т-супресорної популяції лімфоцитів [24, 42]. Встановлено, що при жовтяничних формах ВЕБ-гепатиту ДНК збудника виявляється переважно в CD3+, CD4+ і CD8+ -лімфоцитах, тоді як при ІМ у пацієнтів без жовтяниці в основному інфіковані В-лімфоцити периферичної крові, що вказує на можливу участь Т-лімфоцитів у розвитку тяжких форм гострого ВЕБ-гепатиту [24, 43].

За даними літератури ([45]), гістологічно у таких хворих, зазвичай, виявляється портальна, перипортальна і синусоїдальна лімфоцитарна інфільтрація, проліферація клітин Купфера і жовчних каналців. Все це відбувається на тлі як ізольованих, так і зливних гепатоцелюлярного некрозу і гранульом. Печінкові дольки або портальні тракти інфільтровані великими мононуклеарними клітинами, структура печінки збережена. Ознаки регенерації превалюють над некротичними змінами в клітинах. Виявляється певна подібність із змінами, властивими вірусному гепатиту. Структура органу при цьому збережена. З використанням моноклональних антитіл вдалося довести пряме ураження печінки вірусом [44-46].

Таким чином, незважаючи на те, що жовтянична форма ВЕБ-інфекції трапляється рідко, а лабораторні зміни при середньотяжкій формі ІМ характеризуються, як правило, підвищенням амінотрансфераз при нормальному вмісті фракцій білірубину, морфологічні зміни в тканині печінки характеризуються змінами, типовими для гострого гепатиту, і можуть супроводжуватися холангітом і ендотеліїтом [22, 44]. Ряд авторів визначають ураження печінки при ІМ як специфічний вірусний гепатит, мотивуючи необхідність тривалої диспансеризації [8, 40, 47].

Треба відмітити, що несприятливим фоном для перебігу ІМ у жителів промислових регіонів Донбасу

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

нерідко виступає хронічна патологія печінки, і досить часто у вигляді неалкогольного стеатогепатиту, що обумовлено схильністю до поширеності з віком цього захворювання під впливом погіршення якості життя населення, проблеми ожиріння та малорухливого способу життя, розповсюдженості шкідливих звичок, дії на організм несприятливих екзогенних факторів, у тому числі ксенобіотиків. В результаті проведених досліджень маємо дані про більш тяжкий перебіг ІМ на тлі неалкогольного стеатогепатиту, часте виявлення жовтяничних форм ІМ у цих хворих, при цьому доведена роль ВЕБ як патогенного фактора в подальшому прогресуванні патологічного процесу у паренхімі печінки [25, 48].

Ураження В-клітин призводить і до порушень формування гуморального імунітету. При цьому антитіла є переважно лише свідками імунної відповіді на вірус, а як віруснейтралізуючі сполуки працюють тільки у випадку, коли вірус внаслідок літичного варіанту його репродукції (при загибелі інфікованої клітини) поширюється від однієї клітини до іншої. У більшості ж випадків герпесвірусам вдається поширюватися з клітини в клітину по цитоплазматичному містку й уникати дії нейтралізуючих антитіл [34, 49, 50]. Нам зустрілися відомості про незначні зміни показників гуморального імунітету у хворих на ІМ, у зв'язку з тим, що саме стан клітинного імунітету визначає як результат первинного інфікування, так і частоту і спрямованість рецидивів захворювання [10]. Проте за іншими даними, при ІМ підвищується рівень імуноглобулінів усіх п'яти класів, причому відзначається поліклональна природа активації їх синтезу в гострому періоді хвороби [35]. Виявлено, що пік підвищення антитіл реєструється після піку гематологічних і клінічних ознак ІМ. До складу імунних комплексів, що утворилися в результаті взаємодії антиген-антитіло, входить ІgM, що ускладнює їх фагоцитоз; цьому сприяє наявність великомолекулярних білків в їх складі і низький рівень гранулоцитів у периферичній крові. Наслідком цього є порушення елімінації їх з кров'яного русла, а подальша їх циркуляція тягне за собою виділення антигену і компенсаторне збільшення лімфоцитів, що підтримує персистенцію інфекції та передбачає можливість хронічного перебігу захворювання [51].

Особливість перебігу ІМ полягає не тільки в тривалості періоду реконвалесценції і наявності залишкових явищ, а й у можливості затяжних, рецидивних і хронічних форм хвороби. Клінічне одужання хворих в періоді реконвалесценції не супроводжується відновленням імунного балансу протягом тривалого часу; відзначено, що в осіб, які перенесли ІМ, не буває

повного відновлення співвідношення гранулоцитарних і мононуклеарних клітин і основних субпопуляцій лімфоцитів. У пацієнтів з вищеописаними змінами в імунному статусі в клінічній картині відзначаються помірні симптоми інтоксикації, лімфаденопатія шийних лімфовузлів, генералізований лімфаденіт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, підвищується частота гострих респіраторних вірусних захворювань [14, 26, 52].

Таким чином, зміна показників гуморальної і клітинної ланок імунітету в гострому періоді ІМ, довічна персистенція ВЕБ в організмі людини приводять в катамнезі до значного зниження рівня Т-лімфоцитів за рахунок їх хелперної популяції, вторинного порушення гуморального імунітету, що поряд з нейтропенією тягне за собою збільшення частоти бактерійних і вірусних інфекцій і відображає суть захворювання як хвороби імунної системи [10, 22].

Підхід до проведення терапії ІМ повинен відповідати клінічній картині, з обов'язковим урахуванням тяжкості, стадії ІМ і віку хворого. У стандарт лікування входять жарознижуючі препарати, НПЗЗ, антигістамінні препарати (1-го і 2-го покоління), гепатопротектори і жовчогінні препарати, дезінтоксикаційна інфузійна терапія та вітамінотерапія [15, 53]. Добрий ефект відзначається при застосуванні ентеросорбентів, таких як «Біле вугілля», полісорб, фільтрум, поліфепан [9, 25]. При тяжкій формі ІМ показані короткі курси глюкокортикостероїдів, однак в легких випадках їх призначення не виправдано, так як ВЕБ є потенційно онкогенним вірусом, а перенесена ВЕБ-інфекція викликає різну за тривалістю імуносупресію, яка може посилитися при застосуванні гормональних препаратів [6, 8, 38]. Наслідків такої взаємодії не можна передбачити.

Говорячи про лікування ІМ, не можна не зупинитися на застосуванні антибіотиків, хоча думки про доцільність призначення їх вельми суперечливі. Часте виникнення гострого тонзиліту при ІМ можна пояснити тропізмом ВЕБ до лімфоїдної тканини, зниженням місцевої імунологічної реактивності мигдаликів, які беруть участь у виробленні антитіл. Також існують дані про здатність ВЕБ блокувати на поверхні мигдаликів специфічні імуноглобуліни, що призводить до множинної адсорбції мікроорганізмів на епітеліальних клітинах і масивної бактерійної колонізації піднебінних мигдаликів [54]. Часто хворі вже в домашніх умовах самостійно або за призначенням лікаря приймають антибіотики, але ефекту від лікування не настає, а, навпаки, ангіна прогресує, загальний стан стає тяжчим. Ця ознака, на нашу думку, допомагає лікареві впевнитися у вірності діагнозу ІМ, а

не гострого тонзиліту [25]. На думку Gershburg E., тонзиліт при ІМ часто має «асептичний» характер і у цьому випадку антибактерійна терапія не показана [10]. Також немає сенсу в застосуванні антибактерійних засобів при катаральній ангіні [55]. Інші дослідники [Возіанова Ж.І., Богданов І.І.] вважають, що антибіотики спричиняють масову загибель природної грамнегативної мікрофлори травного каналу і розвиток дисбактеріозу. Ендотоксини, що виділяються при загибелі мікроорганізмів, всмоктуються в кров'яне русло, спричиняючи гіперстимуляцію В-клітинної ланки імунітету. У подальшому це призводить до імунологічного реагування не тільки на ендотоксин збудника, а й на інші токсини, що потрапляють з кишками [12, 53]. Показанням для призначення антибактерійних препаратів є приєднання бактерійної інфекції. Такими, ймовірно, можна вважати збереження протягом 5 і більше діб виражених запальних змін з боку загального аналізу крові з явищами лакунарної або некротичної ангіни. У тих випадках, коли виникає необхідність у проведенні антибактерійної терапії, не можна призначати препарати групи амінопеніцилінів (ампіцилін, амоксицилін, амоксиклав) через високий ризик розвитку екзантеми [56]. З урахуванням можливої флори, у разі необхідності, слід використовувати цефалоспорини 1-3-го покоління, лінкозаміди, сучасні макроліди.

На сучасному етапі найбільш дискусійним залишається питання про призначення протівірусної терапії хворим на ІМ. Перш ніж говорити про використання етіотропної терапії при ІМ, буде доречним нагадати цикл розвитку ВЕБ.

Залежно від типу життєвого циклу, ДНК вірусу може бути представлена у двох формах: лінійній і у вигляді епісоми. Обидві ці форми реплікуються в ядрі клітини хазяїна. При продуктивній (літичній) інфекції йде активна реплікація ВЕБ з руйнуванням інфікованої клітини (якщо вірус її покидає, ДНК вірусу має лінійну структуру). При цитолітичному циклі розвитку вірус індукує експресію як власних ранніх антигенів, так і активацію деяких генів хазяїна, продукти яких беруть участь у реплікації вірусу. Такий тип реплікації ВЕБ має місце при гострій і активації хронічної інфекції [57].

Молекулярною основою латентної інфекції є епісома. У цьому випадку ДНК вірусу замкнута в кільце. Такий тип генома характерний для ВЕБ-інфікованих (ВЕБ+) В-лімфоцитів. Навіть при первинному інфікуванні вірусом В-лімфоцитів у них практично не розвивається літичний тип реплікації, а спочатку ДНК вірусу замикається в епісому і в подальшому відтворюється в такому вигляді синхронно з проліферацією

інфікованих клітин. Тому загибель ВЕБ + В-лімфоцитів пов'язана не з опосередкованим вірусним цитолізмом, а з дією факторів протівірусного імунітету, в першу чергу цитотоксичних лімфоцитів [49, 31].

За даними E. Gershburg, J.S. Pagano (2005), усі сучасні препарати для лікування ІМ можуть бути розділені на дві групи, які пригнічують активність ДНК-полімерази ВЕБ:

1) ациклічні нуклеозидні аналоги (АНА) – ацикловір, валацикловір, ганцикловір, валганцикловір, пенцикловір, фамцикловір.

2) ациклічні аналоги нуклеотидів – цидофовір, адефовір.

З них найчастіше використовують АНА. Особливістю їх дії є те, що ці препарати є неактивною формою про-ліквів, яка перетворюється на активну форму шляхом монофосфорилування під дією вірусних кіназ, а потім під дією вже клітинних («хазяїнських») ферментів переходить в трифосфатну форму і починає синтез вірусної ДНК. Виявилось, що ВЕБ має два ферменти, які потенційно здатні викликати активацію цих нуклеозидних аналогів. Це – тимідинкіназа і протеїнкіназа вірусів, поки неясно, який з цих ферментів відповідає за монофосфорилування. Вирішальним моментом, що визначає можливість ефективного застосування АНА, є те, що вони переходять в активну форму тільки при літичному циклі розвитку вірусу і не утворюються при латентному (епісомальному) циклі. Тому очікувати ефект від протівірусних препаратів із зазначеним механізмом дії можна тільки на етапі активної продуктивної вірусної проліферації. Ці препарати достовірно не впливають на клінічну симптоматику ІМ і терміни одужання. Цей феномен намагаються пояснити кількома причинами. По-перше, пізнім початком застосування через тривалий інкубаційний період, коли вірус багато в чому вже перейшов в епісомальний стан. По-друге, низькою концентрацією ацикловіру та ганцикловіру в уражених тканинах при їх прийомі всередину [58]. Але, очевидно, головною причиною низької ефективності АНА при ІМ є те, що більшість клінічних симптомів захворювання обумовлена імунопатологічними реакціями відносно ВЕБ + клітини, в першу чергу, В-лімфоцитів та епітеліоцитів ротоглотки і тих органів, де вони сконцентровані, а не власне вірусом. З другого боку, якщо вдасться перевести вірус з епісомального стану в активну реплікативну форму, тобто активувати літичний цикл розвитку, то в цьому разі можна очікувати отримання клінічного ефекту від АНА [10, 49]. Перспективним у цьому плані може виявитися застосування протівірусних препаратів разом з імуномодулюючими та імунокоригуючими препаратами. Як по-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

казано різними авторами, при легких формах ІМ у хворих підвищується вироблення основного прозапального цитокіну – α -інтерферону, якого достатньо для блокади репродукції вірусу. Тому призначення препаратів інтерферону при ІМ не є необхідним. При середньотяжких і тяжких формах, які супроводжуються значним вірусним навантаженням, синтез прозапальних цитокінів знижується, порушуються клітинні механізми противірусного захисту, тому ризик переходу ВЕБ-інфекції в хронічну форму зростає. У таких випадках вже в гострому періоді захворювання виправдане призначення препаратів інтерферону і його індукторів [9, 53]. В останні роки все частіше для лікування ІМ стали застосовувати рекомбінантні альфа-інтерферони (інтрон А, роферон-А, реаферон-ЕС) по 1 млн МО в/м протягом 5-7 днів або через день. В нашій клініці для лікування ІМ застосовуються генно-інженерні рекомбінантні α -інтерферони віферон та лаферобіон у дозуванні 1 млн МО. Ми використовуємо таку схему: починати терапію треба при появі перших ознак хвороби, вводимо в задній прохід по 1 ректальному супозиторію двічі на день. Продовжуємо лікування не менше 10 днів [25].

З 1985 р. в Європі стали широко використовуватися внутрішньовенні імуноглобуліни. Виділяють 6 поколінь імуноглобулінів, і одними з останніх є гіперімуноглобуліни, збагачені специфічними, високоафінними антитілами до вірусних та бактерійних антигенів [10]. Гіперімуноглобуліни містять підвищену кількість нейтралізуючих антитіл до цитомегаловірусу, вірусів Епштейна-Барр і вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типу. Принцип дії ЦМВ- і ВЕБ-нейтралізуючих антитіл заснований на позаклітинному зв'язуванні глікопротеїнів gp58, gp86, gp116 поверхні вірусу ЦМВ і gp350/220 ВЕБ, таким чином зв'язує вільний вірус і той, що виходить з клітини [33, 59]. Нині використовується імуноглобулін людини проти ВЕБ, основним компонентом якого є специфічні IgG. Препарат володіє не тільки віруснейтралізуючим, а й імуномодулюючим ефектом, при цьому підвищує неспецифічну резистентність організму та стимулює цитотоксичні Т-лімфоцити по відношенню до інфікованих клітин. Використовують імуноглобулін внутрішньом'язово по 3 мл з інтервалом 48 годин, курсом в 4-5 введень. Неоцитотект має у своєму складі достовірно високий титр антитіл проти ЦМВ. Використання цих препаратів при ІМ є патогенетично обґрунтованим і достатньо безпечним. Високий профіль безпеки дозволяє широко використовувати внутрішньовенні імуноглобуліни в педіатричній практиці і навіть у неонатології.

На сучасному етапі нові терапевтичні підходи до лікування ІМ, в першу чергу, обумовлені імунологіч-

ними порушеннями, характерними для даного захворювання. Наявність порушень з боку імунної системи вимагає призначення імунокорекції залежно від провідних механізмів їх формування [1, 8, 9, 22]. З цією метою при затяжному перебігу ІМ виправдано використання синтетичного низькомолекулярного індуктору синтезу ендogenous інтерферону циклоферон, який володіє імуномодулюючою, детоксуючою, інтерфероніндукуючою активністю та водночас має протизапальну дію, що робить цей препарат унікальним в плані спектру фармакологічних властивостей [55, 60, 61]. В нашій клініці накопичений досвід використання цього препарату за схемою: препарат у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл (250 мг) вводимо внутрішньом'язово спочатку 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль, потім ще 5 ін'єкцій препарату через день (усього 10 ін'єкцій на курс лікування), потім по 1 таблетці (150 мг) всередину два рази на добу. Відмічено, що лікувальний ефект посилюється при поєднанні з обробкою слизової оболонки піднебінних мигдаликів 5 % лініментом циклоферону 2-3 рази на добу [61, 62].

На думку Н.О. Маслова зі співавт., при лікуванні хворих з ІМ певну увагу заслуговує препарат анаферон, який має імуномодулюючу і противірусну дію, стимулює гуморальні та клітинні реакції імунної системи. Встановлено, що анаферон достовірно знижує концентрацію вірусів в уражених тканинах, ефективний при вірусно-бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, поєднується з антибактерійною і симптоматичною терапією. Анаферон призначається хворим з ІМ за схемою: у першу добу вранці 4 таблетки через 30 хв протягом 2 годин, ввечері – 3 таблетки через 30 хв протягом 1,5 годин. З другого дня по 1 таблетці три рази на день [63].

Добрий клініко-лабораторний ефект при середньотяжких і тяжких формах ІМ описаний при призначенні поліоксидонію, який має також детоксикаційні та антиоксидантні властивості. Його призначають парентерально по 6 мг 1 раз на добу перші три дні, потім по 6 мг 1 раз на добу, через день, всього 5-10 ін'єкцій на повний курс лікування [9, 16].

При лікуванні ІМ доведена ефективність використання сучасного імуномодулюючого мікробного препарату субаліну (в одній дозі препарату міститься не менше 1×10^9 живих мікробних клітин *Bacillus subtilis*), що володіє також противірусною та антибактерійною дією. Його призначають по 2 флакони всередину за 30-40 хв до прийому їжі 3 рази на добу протягом 14 днів поспіль [53].

В цілому позитивний досвід використання імуномодуляторів при ІМ залишає невирішеним питання

про вплив окремих препаратів залежно від етіології зазначеної інфекції [9].

Відомо, що найважливішою специфічною профілактикою вірусних інфекцій є введення вакцин. Протягом 27 років розробляються вакцини проти ЦМВ і ВЕБ. Всі ці дослідження проводяться за кордоном і знаходяться в III фазі клінічних досліджень вакцини: VCL-CB01, цитомегаловірусного глікопротеїну-В/МF59 і рекомбінантна gp350 (34) [64].

Таким чином, представлені дані клініко-патогенетичних особливостей при інфекційному мононуклеозі різної етіології дозволяють визначити значну доцільність застосування протівірусної та імунотерапії.

Література

1. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей / [Г.М. Дубинская, Т.И. Коваль, В.А. Боднар и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 3-4 (03). – С. 55-67.
2. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // *Inf. J. Hematol.* – 2000. – N 71. – P. 108-117.
3. Глей А.І. Аналіз помилок у діагностиці інфекційного мононуклеозу на догоспітальному етапі / А.І. Глей, Л.М. Вовк // Сучасні інфекції. – 2008. – №1. – С. 40-45.
4. Глей А.І. Ускладнення EBV-інфекційного мононуклеозу у дорослих / А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 21-25.
5. Oludare A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infection / A. Oludare // *Clin. Microb. Rev.* – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 193-209.
6. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е.Б. Блохина // *Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.
7. Li W. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, N 23. – P. 3409-3413.
8. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – Л.: вид-во "Медицина газета України", 1996. – 352 с.
9. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, диагностика, современные принципы лечения / В.В. Краснов. – Нижний Новгород: Б.К., 2003. – 44 с.
10. Arvin A. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin. – Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.
11. Huang Y. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity / Y. Huang // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2010. – Vol. 164, N 9. – P. 803-809.
12. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – №2. – С. 37-41.
13. Инфекционный мононуклеоз как полиэтиологическое заболевание / [Л.Н. Гусева, Н.Ю. Егорова, В.П. Бойцов и др.] // Дальневосточный журн. инфекц. патологии. – 2005. – № 7. – С. 41.
14. Разгуляева А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе инфекционного мононуклеоза / А.В. Разгуляева, О.П. Уханова // *Наука и современность.* – 2012. – С. 62-67.
15. Шестакова И.В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // *Лечащий врач.* – 2010. – № 10. – С. 40-44.
16. Шарипова Е.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // *Журнал инфектологии.* – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 5-12.
17. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // *Adolesc. Med. State Art Rev.* – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 251-264.
18. Nishikawa J. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus / J. Nishikawa // *J. Infect. Chemother.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 686-688.
19. Wang X. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / X. Wang // *Virology.* – 2010. – Vol. 7. – P. 247.
20. Olson D. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature / D. Olson, M.K. Huntington // *S. D. Med.* – 2009. – Vol. 62, N 9. – P. 351-353.
21. Gadea I. Infectious mononucleosis due to herpes simplex virus type 1 in a child / I. Gadea // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 13, N 6. – P. 520-521.
22. Клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дорослих / [П.П. Кіш., Г.М. Коваль, В.О. Петров та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2013. – Т. 2, № 47. – С. 139-144.
23. Ader F. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject / F. Ader // *Med. Mal. Infect.* – 2006. – Vol. 36, N 7. – P. 396-398.
24. Dumortier J. EBV-induced fulminant hepatic failure: favorable outcome after liver transplantation / J. Dumortier // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 725-728.
25. Аналіз клінічних особливостей інфекційного мононуклеозу у дорослих в сучасних умовах / [В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 161-164.
26. Гульман Л.А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза у детей / Л.А. Гульман, Л.М. Куртасова, А.А. Андреева // *Детские инфекции.* – 2004. – № 3. – С. 27-30.
27. Фомин В.В. Клиническая иммунология детских инфекций / В.В. Фомин. – Свердловск: Изд-во Урал. ун-та. – 1988. – 336 с.
28. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И.С. Марков. – К.: Артек, 2002. – С. 108-117.
29. Principles and practice of pediatric infectious diseases / Ed. by S.S. Long, L.K. Pickering, Ch.G. Prober. – Churchill Livingstone Inc., 1997. – 1821 p.
30. Современные аспекты диагностики острой вирусной инфекции Эпштейна-Барр / С.Н. Орлова, С.А. Машин, О.Р. Варникова, Т.М. Аленина // *Вестн. Ивановской мед. академии.* – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 40-44.
31. Siennicka J. Laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infection / J. Siennicka, A. Trzcinska // *Med. Dosw. Mikrobiol.* – 2007. – Vol. 59, N 3. – P. 259-266.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

32. Amoli M. EBV immortalization of human B lymphocytes separated from small volumes of cryo-preserved whole blood / M. Amoli // *Intern. J. Epidemiology*. – 2008. – Vol. 37, N 1. – P. 141.
33. Molesworth S.J. EBV gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / S.J. Molesworth // *J. Virology*. – 2000. – Vol. 74. – P. 6324-6332.
34. Mrazek H. Subtractive hybridization identifies novel differentially expressed ncRNA species in EBV-infected human B cells / H. Mrazek // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Vol. 35, N 10. – P. 73.
35. Attarbaschi T. T-cell cytokine profile during primary Epstein-Barr virus infection (infectious mononucleosis) / T. Attarbaschi // *Eur. Cytokine Netw.* – 2003. – Vol. 14, N 1. – P. 34-39.
36. Anna M. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders / M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo // *Haematol. Okt.* – 2010. – Vol. 95, N 10. – P. 1769-1777.
37. Liapis K. EBV-associated hemophagocytic syndrome / K. Liapis, J. Apostolidis, S. Delimpasis // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86, N 5. – P. 422.
38. Chiba T. Fatal chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis / T. Chiba // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, N 2. – P. 225-228.
39. Смирнов А.В. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса / А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина // *Детские инфекции*. – 2008. – № 3. – С. 3-13.
40. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / [U. Drubber, H.U. Kasper, J. Krupacz et al.] // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, N 5. – P. 839-841.
41. Crum N.F. Epstein-Barr virus hepatitis: case series and review / N.F. Crum // *South. Med. J.* – 2006. – Vol. 5. – P. 74-76.
42. Gupta E. Epstein-Barr virus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases / E. Gupta, V. Bhatia, A. Choudhary // *J. Med. Virol.* – 2013. – Vol. 85, N 3. – P. 519-523.
43. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection / [G.V. Papatheodoridis, J.K. Delladetsima, I. Kavallierou et al.] // *J. Hepatol.* – 1995. – N 23. – P. 348.
44. Hinedi T.B. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult / T.B. Hinedi, R.S. Koff // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P. 539-541.
45. Markin R.S. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver / R.S. Markin // *Liver*. – 1994. – Vol. 14. – P. 1-13.
46. Mendez-Sanchez N. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / N. Mendez-Sanchez, C. Aguilar-Dominguez, N.C. Chavez-Tapia // *Ann. Hepatol.* – 2005. – Vol. 4, N 3. – P. 205-209.
47. Yuge A. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection / A. Yuge // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 74-76.
48. Юган Я.Л. Клініко-біохімічні особливості та оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит після перенесеного інфекційного мононуклеозу на тлі нейроциркуляторної дистонії в амбулаторних умовах / Я.Л. Юган // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць*. – Київ; Луганськ, 2013. – Вип. 3 (117). – С. 172-194.
49. Huang J. Regulation of EBV lytic replication in epithelial cells / J. Huang // *Dissertation Abstracts International*. – 2004. – Vol. 66, N 4. – P. 1896.
50. Xue A. Complexities associated with expression of Epstein-Barr virus (EBV) lytic origins of DNA replication / A. Xue // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Vol. 35, N 10. – P. 3391.
51. Tsurumi T. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies / T. Tsurumi, M. Fujita, A. Kudoh // *Rev. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 15, N 1. – P. 3-15.
52. Клініко-імунологічні паралелі інфекційного мононуклеозу різного ступеня тяжкості / [Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2007. – № 1. – С. 10-13.
53. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейн-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа) / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // *Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія*. – 2011. – № 4 (43). – С. 69-75.
54. Fota-Markowska H. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis / H. Fota-Markowska // *Wiad. Lek.* – 2002. – Vol. 55, N 3-4. – P. 150-157.
55. Вплив циклоферону на цитокіновий профіль крові та продукцію прозапальних цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на хронічний тонзиліт / [В.Р. Демченков, В.М. Фролов, М.О. Пересадін та ін.] // *Укр. мед. альманах*. – 2012. – № 3. – С. 65-69.
56. Dakdouki G.K. Azythromycin-induced rash in infectious mononucleosis / G.K. Dakdouki, K.H. Obeid, S.S. Kanj // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, N 12. – P. 939-941.
57. Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication / E. Kieff, A.B. Rickinson // *Fields virology*. – 2007. – Vol. 2. – P. 2603-2654.
58. Пастернак И.Я. Состояние печени и некоторые лабораторные показатели при инфекционном мононуклеозе / И.Я. Пастернак // *Саратовский науч.-мед. вестник*. – 2002. – № 1(1). – С. 47.
59. Prota A.E. The crystal structure of human CD21: implications for EBV and C3d binding / A.E. Prota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 10641-10646.
60. Оценка эффективности иммуномодулирующего препарата циклоферона при лечении больных инфекционным мононуклеозом / В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, Я.Л. Юган, Л.Ф. Антонова // *Актуальные инфекционные заболевания: клиника, диагностика, лечение и профилактика»: науч.-практ. конф. (Київ 28-29 ноября 2013 г.)* – К.: Воен.-мед. академия, 2013. – С. 336-349.
61. Романцов М.Г. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко. – СПб, 1998. – 86 с.
62. Терешин В.А. Влияние циклоферона на динамику ФНО- α и показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных острым тонзиллитом смешанной вирусно-бактериальной этиологии / В.А. Терешин // *Укр. мед. альманах*. – 2005. – № 8(5). – С. 131-133.
63. Применение анаферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у взрослых / [Н.О. Маслова, М.Н. Ботвинник, И.В. Житина и др.] // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2008. – № 12 – С. 127-129.
64. Sokal E.M. Young healthy adults with recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr Virus vaccine / E.M. Sokal // *JID*. – 2007. – Vol. 196, N 1. – P. 1749-1753.

**MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS
AND TREATMENT INFECTIOUS
MONONUCLEOSIS**

V.O. Tyeryoshyn, Ya.L. Yuhan

SUMMARY. Presents modern information about the features immunopathogenesis of infectious mononucleosis. This review provides informations on the relationship clinical manifestations of disease and

immune response mechanisms during infection. This review lights the discussion questions of treatment of infectious mononucleosis and expediency of using antiviral and immunomodulatory therapy.

Key words: *infectious mononucleosis, immunity, pathogenesis, treatment.*

Отримано 19.05.2014 р.