

УДК 616-022.7:578.825.13]-053.2:616.36-008.811.6

КРАМАРЕВ С.А., ВЫГОВСКАЯ О.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ЭПШТЕЙНА — БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

В последние годы особое значение приобретают проблемы хронических персистирующих инфекций. Одним из направлений является изучение заболеваний, обусловленных вирусом Эпштейна — Барр (ЭБВ). Актуальность исследования данной патологии вызвана широкой циркуляцией этого вируса среди населения, многообразием клинических форм Эпштейна — Барр вирусной инфекции, специфической тропностью вируса к иммунокомпетентным клеткам.

ЭБВ-инфекция является инфекционной болезнью иммунной системы с хронической персистенцией вируса [1, 2].

Всего 49 лет назад, в 1964 году, ЭБВ был впервые обнаружен под электронным микроскопом в клетках культуры лимфомы Беркитта учеными М.А. Epstein, В.С. Achong и Y.M. Barr. Через четыре года, в 1968 году, была показана этиологическая роль ЭБВ как этиологического фактора при гетерофил-позитивном инфекционном мононуклеозе. В 1970 году ДНК ЭБВ была обнаружена в тканях больных назофарингеальной карциномой. В 1980-х годах была выявлена ассоциация ЭБВ с неходжкинской лимфомой и волосовидной лейкоплакией языка у больных с ВИЧ-инфекцией [1, 2]. С тех пор ДНК ЭБВ была обнаружена в тканях при разных онкологических заболеваниях, включая Т-клеточные лимфомы и болезнь Ходжкина. Таким образом, было доказано, что ЭБВ может приводить к неопластической трансформации клеток человека [3–5]. *Накопленные за истекший период знания свидетельствуют о колоссальной роли ЭБВ в инфекционной, онкологической и иммунологической патологии человека. В настоящее время доказана роль ЭБВ в развитии ряда злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, синдрома хронической усталости (СХУ) и патологии нервной системы (энцефалиты, менингиты, миелиты, полирадикулонейропатия) [6–8]. В последнее десятилетие была установлена этиологическая роль ЭБВ в развитии синдрома хронической усталости и СХУ-подобных синдромов [1, 2, 9].*

Также установлена возможность вертикальной трансмиссии возбудителя с развитием врожденной ЭБВ-инфекции [1].

Существует множество клинических форм ЭБВ-инфекции:

- инфекционный мононуклеоз;
- хроническая активная ЭБВ-инфекция;

- X-сцепленная лимфопрлиферативная болезнь:
 - летальный инфекционный мононуклеоз;
 - приобретенная гипогаммаглобулинемия;
 - злокачественные лимфомы;
- назофарингеальная карцинома;
- лимфома Беркитта;
- болезнь Ходжкина;
- лимфопрлиферативная болезнь:
 - плазматическая гиперплазия;
 - В-клеточная гиперплазия;
 - В-клеточная лимфома;
 - иммунобластная лимфома [1, 6, 10, 11].

Ряд зарубежных и отечественных исследователей выделяют опухолевые и неопухолевые формы ЭБВ-инфекции, при которых вирус играет роль этиологического фактора [2, 4].

Согласно данным литературы, патогенетическое значение ЭБВ может иметь при следующих видах патологии:

- Т-клеточная/ЕК-клеточная назальная лимфома;
- лимфоматоидный гранулематоз;
- ангиоиммунобластная лимфаденопатия;
- лимфома центральной нервной системы у иммунокомпроментированных пациентов;
- опухоли гладких мышц при трансплантации;
- рак желудка;
- периферическая Т-клеточная лимфома, сопровождаемая вирус-ассоциированным гемофагцитарным синдромом [1, 2, 6, 12].

Согласно опубликованным данным, при ВИЧ-инфекции ЭБВ вызывает следующие патологические процессы: оральную волосовидную лейкоплакию; лимфоцитарную интерстициальную пневмонию; неходжкинские лимфомы: иммунобластные, типа Беркитта, большеклеточные, ассоциированные с герпесвирусом 8-го типа (саркома Капоши), лейомиосаркомы [1].

Рассматривая ЭБВ как потенциально онкогенный вирус, следует учитывать, что этот возбудитель чрезвычайно распространен в популяции, а злокачественные новообразования, связанные с ним, встречаются намного реже. Для развития неопластического процесса вследствие воздействия ЭБВ, как указывает ряд исследователей, необходимо влияние на организм дополнительных факторов [1, 6, 13]. Важным показателем, определяющим

© Крамарев С.А., Выговская О.В., 2013

© «Актуальная инфектология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

вероятность возникновения злокачественного процесса, является состояние клеточного звена иммунной системы [13, 14]. Например, связанные с ЭБВ лимфогранулематоз и посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром всегда встречаются только у иммунокомпрометированных пациентов с дефицитом клеточного звена иммунной системы [15].

Особой формой ЭБВ-инфекции является *X-цепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дункана)*, который относится к первичным (врожденным) иммунодефицитам. У таких пациентов имеется мутация, локализуемая в X-хромосоме и приводящая к тому, что иммунная система не может эффективно ограничить пролиферацию В-лимфоцитов, индуцированную ЭБВ. Вследствие этого после контакта с возбудителем возникает fulminантный мононуклеоз, проявляющийся тяжелым гепатитом, гемофагоцитарным синдромом. У выживших пациентов существует повышенный риск возникновения лимфопролиферативных заболеваний, а также развиваются симптомы комбинированного иммунодефицита [1, 6].

Клинически **инфекционный мононуклеоз** проявляется длительной лихорадкой, системной лимфаденопатией, острым тонзиллитом, аденоидитом, гепатомегалией, спленомегалией, характеризуется гематологическими изменениями в виде лейкоцитоза или лейкопении, лимфоцитоза, моноцитоза, наличием специфических клеток — атипичных мононуклеаров или вирицитов [1, 16, 17]. Инфекционный мононуклеоз многие традиционно считают лимфопролиферативным заболеванием доброкачественного характера, протекающим циклически. Выделяют острое течение заболевания — до 3 мес., затяжное — от 3 до 6 мес., хроническое — более 6 мес.

Современный подход к определению инфекционного мононуклеоза: синдромокомплекс, соответствующий картине острого инфекционного мононуклеоза — неспецифическая клинически манифестная реакция ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, этиологически обусловленный различными вирусами семейства *Herpesviridae* (EBV, CMV, HV 6-го типа, HSV 1–2-го типа и др.), вирусом иммунодефицита человека (HIV), аденовирусами, бактериальными инфекциями (иерсиниозы), паразитарными инвазиями (токсоплазмоз) [4].

Исходами острой ЭБВ-инфекции, по данным разных авторов, являются выздоровление, латентная инфекция и хроническая форма ЭБВ-инфекции [1, 6, 16].

Особенности клинического течения и исходы острой ЭБВ-инфекции формируются в зависимости от характера иммунного ответа — клеточного Th1-подобного или гуморального Th2-подобного [6, 13, 14, 18]. Контроль за распространением ЭБВ в организме человека осуществляется вначале на доиммунном этапе, в основном системой интерферона и естественными киллерами (NK-клетками), а затем в первую очередь цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) — CD8+ клетками. Кроме того, Т-хелперы (CD4+ клетки) также участвуют в элиминации ЭБВ [6, 21]. Одним из механизмов этого процесса является стимуляция Fas-FasL-опосредованного апоптоза инфицированных ЭБВ В-лимфоцитов [20].

При естественном течении инфекции ЭБВ инфицированные клетки экспрессируются 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) [6, 20]. При благоприятном течении острой ЭБВ-инфекции 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 [18, 20]. Определенный вклад в защиту от ЭБВ вносит и гуморальный иммунитет. При инфекционном мононуклеозе образуются нейтрализующие антитела к различным вирусным антигенам, которые блокируют проникновение вируса в чувствительные к нему клетки и элиминируют вирус из внеклеточного сектора [16, 18, 21]. У большинства иммунокомпетентных людей первичное инфицирование ЭБВ в виде инфекционного мононуклеоза заканчивается клиническим выздоровлением. При этом вирус остается в организме человека пожизненно. Эффективный иммунный ответ в будущем предупреждает активацию и клиническую манифестацию ЭБВ-инфекции. При инфекционном мононуклеозе эффективная защита и элиминация ЭБВ достигается лишь при трансформации Т-хелперного ответа в сторону Th1-типа [1, 6, 18, 21].

При эффективном иммунном ответе в остром периоде ЭБВ-инфекции 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 [1, 6, 18]. При катамнестическом наблюдении за такими детьми рецидивы инфекционного мононуклеоза у них не развиваются, вероятность перехода инфекции в хроническую форму составляет до 15–25 % случаев [1, 6, 18].

После перенесенной острой инфекции возбудитель выделяется со слюной в течение 6–12 мес., затем его выделение становится интермиттирующим. Более 20–30 % здоровых людей, ранее перенесших ЭБВ-инфекцию, выделяют вирус постоянно. Развитие иммуносупрессии способствует активации инфекции: 60–90 % иммунокомпрометированных пациентов выделяют вирус со слюной, у 40–60 % ЭБВ обнаруживается в крови [1, 2].

Дефицит факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения инфекционного мононуклеоза [13, 16].

Иммунная дисфункция, выявленная у части больных в остром периоде ЭБВ-инфекции, приводит к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению заболевания, развитию хронической формы ЭБВ-инфекции, ЭБВ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии [1, 6, 11, 12].

Определенный вклад в формирование иммунного ответа по Th2-типу может внести и сам вирус путем изменения соотношения экспрессии различных своих антигенов. Так, преимущественная экспрессия ядерного

антигена 1-го типа (EBNA-1) повышает активацию Th2, а EBNA-3с — стимулирует Th1 [6].

Хроническая ЭБВ-инфекция относится к наиболее актуальным проблемам современной педиатрии и детской инфектологии, что связано с широким эпидемическим распространением заболевания, длительным его течением с периодической реактивацией инфекционного процесса, возможностью развития осложнений и неблагоприятных исходов (онкозаболевания, аутоиммунная патология), трудностями в диагностике, развитием данной инфекции у 20–35 % лиц после острой фазы инфекционного процесса.

В основе патогенеза хронической ЭБВ-инфекции, помимо биологических свойств самого возбудителя, важную роль играет состояние макроорганизма [1, 6, 22]. Отягощенный преморбидный фон в сочетании с иммуноотропной активностью вируса способствуют формированию вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС), иммунной дисфункции, которые характеризуются нарушением процессов активации, дифференцировки, снижением иммунорегуляторного индекса и готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу, увеличением количества лимфоцитов, обладающих цитотоксическим потенциалом [6, 23, 24]. Следует отметить, что функциональное состояние иммунокомпетентных клеток, их способность к формированию полноценной межклеточной кооперации определяют возможность формирования полноценного иммунного ответа в отношении ЭБВ [1, 6, 13].

При хронической ЭБВ-инфекции отмечается одновременное повышение активности Th1 и Th2, что сопровождается выраженным цитокиновым дисбалансом [25]. Это также нарушает эффективный иммунологический контроль над вирусом. По мнению многих авторов, главным фактором нарушения элиминации ЭБВ с развитием в дальнейшем хронической ЭБВ-инфекции в дебюте болезни является слабая активация синтеза провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-8, интерферона-гамма (ИФН- γ) при усиленной продукции ИЛ-4 [6, 26]. Если по каким-то причинам (высокая вирусная нагрузка, экспрессия вирусом определенных белков, индивидуальные особенности иммунной системы ребенка, фоновые заболевания с повышенной активностью Th2-типа, цитокиновый дисбаланс с увеличением уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне нормального или сниженного содержания ФНО- α и ИФН- γ и т.д.) функционирование иммунной системы пойдет по Th2-зависимому пути, эффективный противовирусный иммунитет не сформируется. Фактически это будет означать развитие вторичного ИДС, на фоне которого острая ЭБВ-инфекция может перейти в хроническую форму [1, 6, 27].

Персистенция ЭБВ приводит к возникновению ИДС, которое является тем патогенетическим фоном, на котором формируется контингент детей, подверженных повторным эпизодам респираторной патологии [3, 16]. Изучение особенностей иммунопатогенеза хронической ЭБВ-инфекции у детей позволяет раскрыть тонкие меха-

низмы формирования иммунологической недостаточности, разработать методы диагностики и лечения.

Есть основания полагать, что в процессе хронической персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ЭБВ самостоятельно может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие иммунной системе взять под контроль инфекционный процесс, им же индуцированный или вызываемый присутствующей посторонней микрофлорой [1, 6].

Механизмы иммуносупрессии:

— белок ЭБВ BCRF-1 имеет 70 % гомологии с ИЛ-10 и существенно ингибирует продукцию ИФН- γ ;

— белок ЭБВ BARF-1 является рецептором колониестимулирующего фактора (КСФ), вследствие чего происходит уменьшение концентрации последнего. А поскольку КСФ стимулирует синтез ИФН- γ , то снижается и его концентрация. В результате количественной недостаточности КСФ угнетается также мобилизация из депо стволовых клеток;

— белок ЭБВ BHRF-1 является индуктором синтеза bcl-2, который, как известно, блокирует апоптоз;

— белок LMP-1 индуцирует bcl-2 и, как следствие, белок A20, который также эффективно блокирует апоптоз [6, 27].

Описанные изменения со стороны иммунной системы не только позволяют ЭБВ ускользнуть от контроля со стороны защитных систем организма человека. К сожалению, развивающаяся в период острой ЭБВ-инфекции иммуносупрессия не всегда обратима. Сформировавшийся вторичный иммунодефицит в дальнейшем может прогрессировать.

Особенностью хронической ЭБВ-инфекции является преимущественное поражение вирусом Т-лимфоцитов и NK-клеток, т.е. основных противовирусных эффекторных типов клеток [25, 28]. Поражение пула Т-лимфоцитов сопровождается значительным снижением (иногда до неопределяемого уровня) ЭБВ-специфических ЦТЛ (CD8+ с антигенраспознающим рецептором к ЭБВ) [1, 25, 28]. Кроме того, Т-лимфоциты больных с хронической формой ЭБВ-инфекции, как оказалось, подавляют способность нормальных В-лимфоцитов к продукции антител, что усугубляет и гуморальный иммунодефицит [6]. Все это сопровождается дисбалансом цитокинового профиля и вносит свой вклад в патогенез этой формы заболевания [1, 6, 21].

Исследованиями В.А. Зуева (1988) доказано, что продолжительное пребывание вируса в организме человека (персистенция) может протекать в форме латентной, хронической и медленной инфекции (табл. 1) [29].

Латентная инфекция — бессимптомная персистенция вируса, при которой могут происходить репродукция зрелого вируса и выделение его во внешнюю среду.

Хроническая инфекция — персистенция вируса, сопровождающаяся появлением одного или нескольких симптомов заболевания с последующим развитием и поддержанием патологического процесса в течение длительного времени.

Медленная инфекция — персистенция вируса, характеризующаяся его своеобразным взаимодействием с орга-

Таблица 1. Классификация форм взаимодействия вируса и макроорганизма (Зуев В.А., 1988)

Течение инфекционного процесса	Время пребывания вируса в организме	
	Непродолжительное	Продолжительное (персистенция)
Бессимптомное	Инаппарантная инфекция	Латентная инфекция
С клиническими проявлениями	Острая инфекция	Хроническая инфекция Медленная инфекция

низмом хозяина, при котором, несмотря на развитие патологического процесса, как правило в одном органе или в одной тканевой системе, имеет место многомесячный и многолетний инкубационный период, после которого медленно, но неуклонно развиваются симптомы заболевания, всегда заканчивающегося летальным исходом [29].

Исследованиями ученых установлено, что клиника хронической инфекции, вызванной ЭБВ, у детей и взрослых характеризуется наличием длительных симптомов интоксикации, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, тонзиллита, аденоидитов, у части больных — интерстициальной пневмонии, увеита, гепатита, патологии ЦНС и др. [6, 11, 12, 14].

Что касается детей, то имеются лишь отдельные работы, посвященные описанию немногочисленных групп больных с хронической ЭБВ-инфекцией [10, 15].

Хроническая ЭБВ-инфекция у детей характеризуется длительным рецидивирующим течением и наличием клинических и лабораторных признаков вирусной активности. Больных беспокоят слабость, потливость, боль в мышцах и суставах, сыпь, кашель, затрудненное носовое дыхание, дискомфорт в горле, боль, тяжесть в области правого подреберья, нехарактерные ранее головные боли, головокружение, эмоциональная лабильность, депрессивные расстройства, нарушение сна, снижение памяти, внимания и другие проявления астенического синдрома. Часто отмечается субфебрильная, фебрильная лихорадка, длительная генерализованная лимфаденопатия, аденоидит, тонзиллит, гепатоспленомегалия разной степени выраженности. Нередко эта симптоматика имеет волнообразное течение.

Клиническая картина хронической ЭБВ-инфекции настолько полиморфна, что на ее основании поставить диагноз практически невозможно [6, 10, 30]. В практическом смысле перспективы исследования этого вида патологии появились только с внедрением в клиническую практику методов диагностики с помощью полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Вирус может быть обнаружен практически в любом биоматериале, но наиболее часто выявляется в слюне и крови.

Течение хронической ЭБВ-инфекции — фазовое и длительное. Необходимо учитывать, что полиморфная клиника хронической ЭБВ-инфекции зачастую представлена симптомами общего характера, в связи с чем неподготовленный врач первичного звена направляет больного не к инфекционисту, а к терапевту, невропатологу, эндокринологу и т.д. Вследствие этого специфические методы исследования не применяют, диагноз не устанавливается, адекватная терапия не назначается.

Для постановки диагноза хронической ЭБВ-инфекции используют критерии, предложенные S.E. Straus. Это тя-

желое заболевание продолжительностью 6 месяцев и более:

- которое начиналось как первичная ЭБВ-инфекция;

- сопровождается аномально высоким титром антител к ЭБВ: IgG к вирусному капсидному антигену (VCA) 1 : 5120, к раннему антигену (EA) 1 : 640 или антителами к ядерному антигену (EBNA) < 1 : 2;

- гистологические доказательства поражения внутренних органов в виде: интерстициальной пневмонии, гипоплазии одного или нескольких ростков кроветворения, увеита, асептического лимфаденита, персистирующего гепатита, спленомегалии;

- обнаружение повышенного содержания вируса в поврежденных тканях с помощью метода антикомplementарной иммунофлуоресценции с ядерным антигеном или с помощью полимеразной цепной реакции [31].

А.А. Зборовская предложила следующие критерии хронической ЭБВ-инфекции:

- сочетание нескольких признаков мононуклеозоподобного синдрома (увеличение лимфоузлов, тонзиллит, увеличение печени и/или селезенки, периодическая лихорадка, абсолютный лимфоцитоз, постоянное или периодическое наличие в крови атипичных мононуклеаров, повышение в крови уровня АлАТ и др.) и их персистирование или рецидивирование;

- серологические признаки активной ЭБВ-инфекции (сохранение IgM к VCA в течение более 6 мес. или их периодическое появление и др.);

- повышение количества клеток крови и костного мозга, несущих латентный мембранный протеин вируса;
- гистологическое подтверждение вовлечения в патологический процесс пораженного органа или ткани (костного мозга, лимфоузлов, печени и т.д.) [15].

В работах японских авторов, занимающихся изучением хронической ЭБВ-инфекции, определены следующие ее критерии:

- продолжительность заболевания 3 мес. и более (клиника инфекционного мононуклеоза или симптоматика, включающая лихорадку, персистирующий гепатит, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, панцитопению, увеит, интерстициальную пневмонию, повышенную чувствительность к укусам комаров с развитием пятнисто-везикулезной экзантемы, напоминающей вариолоид);

- повышенная вирусная нагрузка (> 10^{2.5} копий/мкг ЭБВ ДНК в мононуклеарах периферической крови или обнаружение ДНК вируса в различных органах и тканях), выявление в пораженных тканях или периферической крови клеток, содержащих ЭБВ-кодированную малую РНК-1 (Epstein-Barr-encoded RNA — EBEB-1);

— аномально высокий уровень анти-ЭБВ-антител (IgG к VCA $\geq 1 : 5120$; IgG к EA $\geq 1 : 640$);

— отсутствие данных о предшествующих иммунных нарушениях или других недавно перенесенных инфекциях, которыми можно было бы объяснить перечисленные поражения [32].

Нами в течение длительного времени — с 2005 года по настоящее время включительно — проводится работа по изучению клинико-иммунологических параметров при разных клинических формах ЭБВ-инфекции. За время работы под нашим наблюдением находилось 2456 детей, больных ЭБВ-инфекцией. Среди всех обследованных детей у 46,4 % регистрировался инфекционный мононуклеоз, у 53,0 % — хроническая форма ЭБВ-инфекции, у 0,5 % — ЭБВ-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание, у 0,5 % — гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с ЭБВ. Данные представлены на рис. 1.

Мы изучали состояние иммунитета у детей с острой и хронической формой ЭБВ-инфекции. Согласно данным, полученным нами, при эффективном иммунном ответе, приводящем в дальнейшем к выздоровлению, у 18,9 % обследованных в острый период ЭБВ-инфекции отмечалась активация клеточного и гуморального звена иммунитета, проявившаяся: увеличением уровня экспрессии CD3+ -лимфоцитов в 1,5 раза, CD4+ — в 2,7 раза, CD7+ — в 2,6 раза, CD16+ — в 2,9 раза, CD25+ (ИЛ-2) — в 5,5 раза, CD45RA+ — в 4,8 раза, CD95+ (Fas) — в 9,8 раза, CD20+ — в 3,9 раза, CD22+ — в 7 раз и повышением экспрессии мембранных иммуноглобулинов: mIgM — в 3,5 раза и mIgD — в 2,6 раза ($p < 0,01$). При катamnестическом наблюдении за этими детьми рецидивы инфекционного мононуклеоза у них не развились, заболевание закончилось клиническим выздоровлением, дети редко болели острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), за медицинской помощью по поводу которых не обращались, так как заболевания протекали в легкой форме, без повышения температуры тела.

У 21,7 % обследованных отмечались умеренная активация клеточного звена и умеренная недостаточность

гуморального звена иммунитета — повышение экспрессии кластеров дифференцировки: CD3+ — в 1,6 раза, CD7+ — в 2,2 раза, CD8+ — в 4 раза, CD16+ — в 2,4 раза, CD25+ (ИЛ-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 раза ($p < 0,05$). Уровень экспрессии мембранных иммуноглобулинов mIgA был снижен в 2,7 раза, mIgG — в 2,8 раза ($p < 0,05$). При катamnестическом наблюдении хроническая форма ЭБВ-инфекции сформировалась у 15 % пациентов, у остальных детей заболевание закончилось клиническим выздоровлением. Дети этой группы 2–3 раза в год болели ОРЗ легкой и средней степени тяжести. Развившаяся хроническая форма ЭБВ-инфекции проявлялась сохранением в течение 6–9 мес. симптомов инфекционного мононуклеоза, лимфаденопатии (в основном увеличением тонзиллярной группы лимфатических узлов, гепатомегалией, тонзиллитом).

У 40,5 % пациентов мы отметили иммунную дисфункцию, проявившуюся угнетением клеточного звена и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа — снижением экспрессии основных дифференцировочных маркеров лимфоцитов: CD3+ — в 1,9 раза, CD4+ — в 3,6 раза, CD7+ — в 2 раза, CD8+ — в 1,9 раза, CD16+ — в 1,8 раза, CD25+ (ИЛ-2) — в 2,1 раза, CD45RA+ — в 2,2 раза, CD95+ (Fas-маркера) — в 2,4 раза и повышением 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 ($p < 0,05$). В катamnезе у 62 % детей сформировалась хроническая активная форма ЭБВ-инфекции, характеризующаяся мононуклеозоподобным синдромом, сохраняющимся в течение более чем 6 мес., протекающая с длительной генерализованной лимфаденопатией, затяжным аденоидитом, тонзиллитом, длительной гепатомегалией, у некоторых больных — с гепатитом, гломерулонефритом, пневмонией, серозным менингитом, энцефалитом, миокардитом.

У 18,9 % обследованных мы отмечали недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета: снижение экспрессии всех дифференцировочных маркеров CD (Т- и В-лимфоцитов) в 1,5–4,5 раза и уровня всех мембранных иммуноглобулинов (mIg) в 1,8–3,3 раза ($p < 0,05$). У всех детей при катamnестическом наблюдении диагностирована хроническая форма ЭБВ-инфекции рецидивирующего характера, протекающая с частыми повторными эпизодами острых респираторных заболеваний, не характерными ранее герпетическими поражениями кожи и слизистых оболочек, длительным субфебрилитетом и фебрилитетом, астеническим синдромом.

Таким образом:

— наиболее частыми клиническими формами ЭБВ-инфекции являются инфекционный мононуклеоз и хроническая форма инфекции;

— хроническая форма ЭБВ-инфекции у детей преимущественно проявляется в виде хронической активной формы, латентной и атипичной формы, сопровождается лимфопролиферативным синдромом и характерными изменениями в крови: лимфоцитозом, моноцитозом,

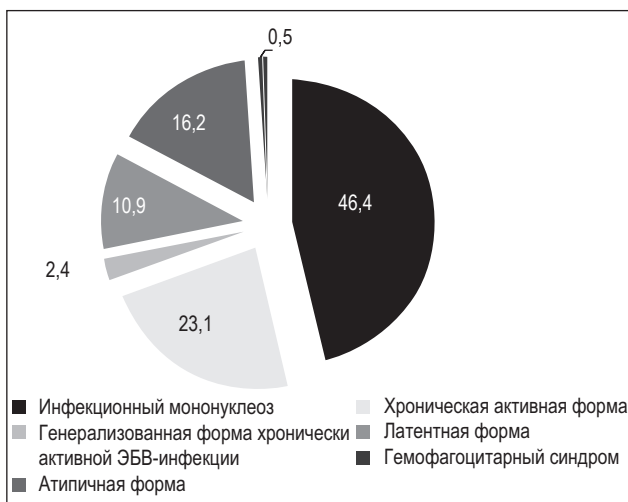


Рисунок 1. Клинические формы ЭБВ-инфекции у обследованных детей (%). Собственные данные

при этом ви́роциты виявляються рідко і в невеликому (1–6 %) кількості;

— хронічна форма ЕБВ-інфекції у дітей проявляється зниженням відносного і абсолютного кількості більшості субпопуляцій лімфоцитів на фоні збереженого лімфоцитоза;

— встановлено зменшення функціональної активності лімфоцитів, сприяюче не тільки персистенції герпесвірусів, але і схильності до повторних епізодів ОРЗ, рецидивуючим герпесвірусним інфекціям, розвитку імунотоксичних ускладнень, хронічної форми інфекції.

Список литературы

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343. — 481-92.
2. Principles and practice of pediatric infectious diseases / Ed. by S.S. Long, L.K. Pickering, C.G. Prober. — Churchill Livingstone Inc., 1997. — P. 1821.
3. 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.
4. 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 Sep. — 20(9). — 1472-1482.
5. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans // *Inf. J. Hematol.* — 2000. — Vol. 71. — P. 108-117.
6. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна — Барр инфекция. Часть 3. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания // *Медицинские новости.* — 2006. — Т. 1, № 8. — С. 25-31.
7. Thracker E.L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis // *Ann. Neurol.* — 2006. — Vol. 59, № 3. — P. 499-503.
8. Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski, Dorothy H. Crawford. A The infectious mononucleosis and outs of EBV infection // *Trends in Microbiology.* — 2000. — 8. — 185-189.
9. Малащенко И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М., Ильина Е.Н. Роль вируса Эпштейна — Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // *Int. J. of Immunorehabilitation.* — 2000. — № 1. — С. 102-111.
10. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Лечащий врач.* — 2007. — № 7. — С. 36-41.
11. Малащенко 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.
12. Глей А.І. Хронічні форми Епштейн — Барр вірусної інфекції // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* — 2009. — № 2. — С. 69-71.
13. Епштейна — Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування: Методичні рекомендації / За ред. В.Є. Казмірчук. — К., 2004. — 28 с.
14. Нікольський І.С., Юрченко В.Д., Нікольська К.І. Асоційований з активною хронічною Епштейна — Барр інфекцією

клініко-імунологічний синдром // *Сучасні інфекції.* — 2003. — № 3. — С. 60-62.

15. Зборовская А.А. Клинико-лабораторная характеристика Эпштейна — Барр вирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1999.

16. Иванова В.В., Камальдинова Э.Г., Левина А.С. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания. Информационное письмо для педиатров. — СПб., 2004. — 24 с.

17. Петрова Е.В. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе (диагностика, лечение, реабилитация): Автореф. дис... канд. мед. наук. — Самара, 2003.

18. Кудин А.П. Показатели состояния иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей / А.П. Кудин, Т.Р. Романовская, М.В. Белевцев // *Весті НАН Білорусі. Серія Медичні науки.* — 2007. — № 2. — С. 13-20.

19. Crawford D.H. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2001. — Vol. 356, № 1408. — P. 461-473.

20. Железникова Г.Ф., Васекина Л.И., Мочакова П.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // *Имунопатология. Алергологія. Інфектологія.* — 2000. — № 4. — С. 87-94.

21. Иммунология вирусных инфекций у детей. Учебное пособие / Под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб., 2011. — 40 с.

22. Kimura H., Hoshino Y., Kanegane H. et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection // *Blood.* — 2001. — 98(2). — 280-286.

23. Okano M., Kawa K., Kimura H. et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection // *Am. J. Hematol.* — 2005. — 80(1). — 64-69.

24. Mittrucker H.W., Kaufmann S.H. Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited // *Eur. J. Immunol.* — 2004. — 34. — 306-312.

25. Zheng S.G., Wang J.H., Gray J.D. et al. Natural and induced CD4+CD25+ cells educate CD4+CD25-cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta and IL-10 // *J. Immunol.* — 2004. — 172. — 5213-5221.

26. Kopf S., Tonshoff B. // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19, № 4. — P. 365-368.

27. Kimura H., Morishima T., Kanegane H. et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection // *J. Infect. Dis.* — 2003. — 187(4). — 527-533.

28. Sugaya N., Kimura H., Hara S. et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection // *J. Infect. Dis.* — 2004. — 190(5). — 985-988.

29. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции. — 1988.

30. Gotoh K., Ito Y., Shibata-Watanabe Y. et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — 46(10). — 1525-1534.

31. Straus S.E. // *J. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 157, № 3. — P. 405-412.

32. Kimura H., Morishima T., Kanegane H. et al. // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 187. — P. 527-533.

Получено 02.09.13 □