

Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения

Э. Н. СИМОВАНЬЯН, В. Б. ДЕНИСЕНКО, А. В. ГРИГОРЯН, М. А. КИМ, Л. Ф. БОВТАЛО, Л. В. БЕЛУГИНА

Ростовский государственный медицинский университет, Россия

Широкое распространение, тяжелое течение, частое развитие хронических форм, неблагоприятные последствия Эпштейна-Барр вирусной инфекции для здоровья детей, трудности диагностики и терапии диктуют необходимость совершенствования лечебно-диагностической программы при данном заболевании. Обследованы 286 больных с острой и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Установлено, что для своевременной диагностики заболевания необходим комплексный анализ данных анамнеза, клинической симптоматики, включающей проявления острого и хронического мононуклеозоподобного синдрома в сочетании с полиорганной патологией, а также результаты лабораторного обследования (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, иммунный статус).

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусная инфекция, дети

Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program

E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko, A. V. Grigoryan, M. A. Kim, L. F. Bovtalo, L. V. Belugina

Rostov-on-Don State Medical University, Russian Federation

Widespread, severe course, frequent development of chronic forms, adverse effects of the Epstein-Barr virus infection to the health of children, the difficulties of diagnosis and therapy dictate the need to improve the diagnostic and treatment programs in this disease. A total of 286 patients with acute and chronic Epstein-Barr virus infection. It was established, that for the timely diagnosis of the disease requires a comprehensive analysis of anamnesis, clinical symptoms, including symptoms of acute and chronic mononucleosis syndrome in combination with multiorgan pathology, and the results of laboratory examination (enzyme immunoassay, polymerase chain reaction, immune status).

Keywords: Epstein-Barr virus infection, children

Контактная информация: Симованьян Эмма Никитична — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета; 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; (863) 232-73-58; detinfrostov@gmail.com
Simovanyan Emma Nikitichna, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases at Rostov-on-Don State Medical University; Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky, 29; tel: (863) 232-73-58; e-mail: detinfrostov@gmail.com

УДК 616.9:578.825.11

Проблема Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) является одной из наиболее актуальных в современной педиатрии и детской инфектологии. Ее значимость определяется высокой распространенностью ЭБВИ в популяции детского населения нашей страны, неблагоприятными последствиями для здоровья ребенка, индукцией аутоиммунной, онкологической, соматической патологии, отсутствием эффективных методов лечения и реабилитации [1, 2].

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является ДНК-содержащим герпесвирусом [2–4]. Основными клетками-мишенями служат В-лимфоциты и эпителий ротоглотки. В-лимфоциты имеют на своей мембране CD21-рецептор, с которым связывается вирус. Кроме того, ВЭБ поражает другие иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, нейтрофилы, макрофаги), а также клетки протоков слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки. ВЭБ пожизненно персистирует в организме человека. В настоящее время описаны два типа поражения клеток — продуктивная (цитолитическая) и непродуктивная (латентная) инфекции (табл. 1). В последние годы доказана иммуносупрессивная активность возбудителя, индукция ряда злокачественных опухолей, аутоиммунных и соматических заболеваний [5, 6].

ЭБВИ характеризуется широким эпидемическим распространением — ежегодно антитела к ВЭБ появляются у 10–15% детей и подростков [7, 8]. Причем, в отличие от экономически развитых стран, в Российской Федерации

распространенность ЭБВИ начинает быстро увеличиваться уже со второго полугодия жизни. Более половины детей инфицированы вирусом к 3–4 годам жизни, 80–90% — к периоду совершеннолетия. Распространению ВЭБ способствует разнообразие путей передачи вируса — контактно-бытовой (особенно при поцелуях), воздушно-капельный, половой, парентеральный, вертикальный пути. Неблагоприятную роль играет длительное, иногда пожизненное выделение вируса. Так, у 70–90% лиц, перенесших первичную ЭБВИ, в течение последующих полутора лет вирус продолжают обнаруживать в слюне. Кроме того, у 80–90% людей с латентной формой ЭБВИ регистрируют эпизоды выделения вируса со слюной, а у каждого четвертого из них ВЭБ обнаруживают постоянно. При иммуносупрессии число лиц, постоянно выделяющих вирус, возрастает. Так, проведенное нами обследование 58 детей с ВИЧ-инфекцией, показало, что клинко-лабораторные маркеры ЭБВИ имели место у 72,4% больных [9]. Из их числа у 76,2% пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в слюзе ротоглотки выделяли ВЭБ в титре от 59 до 7 061 112 коп./мл (в среднем $329\,065 \pm 22\,260$ коп./мл).

В последние годы получены новые данные о патогенезе ЭБВИ. Доказано, что стратегия ВЭБ заключается в репликации в клетках-мишенях, сопровождающейся выделением зрелых вирусных частиц во внешнюю среду, с последующей пожизненной персистенцией возбудителя в В-лимфоцитах [5, 7, 10]. При этом создается пул «клеток-резервуаров» для реактивации вируса в условиях им-

Таблица 1. Характеристика продуктивной и непродуктивной форм ЭБВИ

Характеристики	Продуктивная (цитолитическая) инфекция	Непродуктивная (латентная) инфекция
Клетки-мишени	Все клетки-мишени	Только В-лимфоциты
ДНК ВЭБ	Линейная	Замкнута в эписому
Количество экспрессированных генов	100	3–10
Репликация ВЭБ	Быстрая, с образованием вирионов	Медленная, синхронно делению клетки
Экспрессия иммуногенных антигенов	Экспрессируются	Не экспрессируются
Разрушение инфицированной клетки	За счет выхода вирионов, иммунного цитолиза	Не происходит

муносупрессии. В связи с этим ВЭБ реализует сложные механизмы подавления ответных реакций иммунной системы и, с другой стороны, формирования латентной инфекции.

Установлено, что при первичном заражении ВЭБ поражает, прежде всего, В-лимфоциты и эпителий ротоглотки [5, 7]. В этих клетках развивается продуктивная (цитолитическая) инфекция, которая сопровождается образованием новых вирионов и разрушением пораженных клеток. В составе инфицированных В-лимфоцитов и в свободном виде ВЭБ диссеминирует по организму, что ведет к поражению лимфоидных органов. Контакт вирусных антигенов с клетками иммунной системы приводит к запуску иммунного ответа [3, 5, 11]. Ведущую роль в элиминации ВЭБ-инфицированных клеток играет иммунный ответ по клеточному типу с участием специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов. Причем, именно с ответными реакциями иммунной системы связано появление клинической симптоматики инфекционного мононуклеоза — обшейинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, тонзиллита, аденоидита, изменений в гемограмме.

ВЭБ вступает в сложные взаимодействия с иммунной системой, что, в конечном итоге, приводит к формированию вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС) и обеспечивает ускользание вируса от защитных реакций [3, 7, 11]. Происходит поражение, прежде всего, основных клеток-мишеней — В-лимфоцитов. Особенностью иммунопатогенеза ЭБВИ является не гибель инфицированных В-клеток, а, наоборот, приобретение ими способности к неконтролируемой пролиферации за счет угнетения апоптоза (иммортализации). Кроме того, развивается поликлональная активация В-лимфоцитов, которая ведет к гиперпродукции гетерофильных антител к эритроцитам барана, лошади, быка, аминопенициллину, а также аутоантител. При этом нарушается выработка защитных антител, что связано с блокадой вирусом CD21-рецептора В-лимфоцитов (в норме связывается с C3d-компонентом комплемента), а также с угнетением экспрессии HLA-антигена I класса вирусным антигеном EBNA-1, в результате чего нарушается распознавание антигенов Т-хелперами 2-го типа (Th2) и регуляция синтеза иммуноглобулинов.

Решающее значение для пожизненной персистенции ВЭБ имеет подавление иммунного ответа по клеточному типу [7, 11]. Нарушается функция специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов. Это связано с угнетением распознавания вирусных антигенов в комплексе с HLA-антиге-

на I класса, что обусловлено снижением экспрессии HLA-антигена I класса под влиянием антигена EBNA-1, а также с выработкой продукта гена BCRF1 — вирусного аналога интерлейкина-10 (ИЛ-10).

Кроме того, ВЭБ эффективно вмешивается в регуляцию иммунного ответа цитокинами, вызывая тем самым угнетение иммунных реакций по клеточному типу [3, 7, 11]. Продукт вирусного гена LMP-1 — субъединица ИЛ-12 — вызывает уменьшение продукции ИЛ-12 и повышает выработку ИЛ-27, что ведет к снижению выработки интерферона-гамма (ИФН γ), функциональной активности естественных киллерных клеток (CD16). Продукт гена BCRF1 (вирусный гомолог ИЛ-10) подавляет продукцию ИЛ-1, ИЛ-2 и ИФН- γ , а также дифференцировку Т-хелперов нулевого типа (Th0) в Т-хелперы первого типа (Th1). В результате происходит нарушение формирования противовирусного иммунного ответа по клеточному типу и его поляризации в сторону Th2-типа.

При ЭБВИ возникают изменения со стороны факторов врожденной резистентности, прежде всего, системы ИФН [3, 11]. Наблюдается не только снижение выработки ИФН- γ и ИФН- α , но и уменьшение экспрессии рецепторов к ИФН- γ на клеточной мембране, а также передачи сигнала от них в клетку. Нарушение функциональной активности естественных киллерных клеток, макрофагов, нейтрофилов обусловлено как прямым инфицированием этих клеток, так и развитием вторичных иммунопатологических процессов.

Формирование вторичного ИДС обеспечивает пожизненную персистенцию возбудителя с периодической реактивацией и, с другой стороны, является причиной формирования микст-инфекции [12]. Достаточно часто присоединяются инфекции, вызванные респираторными вирусами, герпесвирусами, условно-патогенными бактериями, хламидиями, микоплазмами, грибами, что ведет к негладкому течению заболевания и может служить причиной летального исхода. Кроме того, развитие вторичного ИДС в условиях незрелости иммунной системы у детей раннего возраста приводит к тому, что клиника типичного инфекционного мононуклеоза развивается редко. При этом у почти половины пациентов (40%) первичная ЭБВИ протекает под маской острого респираторного заболевания (ОРЗ) — фаринготонзиллита [4].

Важный этап патогенеза ЭБВИ — переход в латентную инфекцию [1, 2, 4, 10]. Эта форма развивается только в ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитах. При этом вирусная

ДНК замкнута в виде кольца (эписомы), экспрессируется не более десяти генов. При этом вирус становится недоступным для защитных реакций иммунной системы.

Следует отметить, что на этапе латентной инфекции возможна злокачественная трансформация инфицированных клеток. В онкогенезе играет роль не только сам ВЭБ, но и наследственные, географические факторы, состояние иммунной системы. ВЭБ-ассоциированные опухоли поражают лимфоидную ткань, эпителий и гладкую мускулатуру [2, 4–6]. Их подразделяют на несколько видов: лимфомы — В-клеточные (эндемическая лимфома Беркитта, диффузная лимфома, ходжкинские лимфомы), Т-NK-клеточные; карциномы — назофарингеальная карцинома, карцинома желудка; саркомы.

На этапе латентной инфекции возможно формирование вторичного ИДС, приводящего к реактивации вируса [13]. Причины, способствующие переходу из латентной в цитолитическую инфекцию, многообразны [2, 3, 5]. К ним относятся неадекватный иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, нарушение функциональной активности факторов врожденной резистентности, защитных свойств апоптоза, прямое действие ВЭБ на клетки-мишени (высокая вирусная нагрузка, экспрессия генов LPM-1, EBNI-1 и др.), инфицирование лимфоцитов (CD3, CD4, CD16), угнетение апоптоза ВЭБ-инфицированных клеток, действие суперантигена вируса.

В результате реактивации вируса заболевание приобретает хроническое течение [14]. Формирование глубокого вторичного ИДС ведет к частому присоединению интеркуррентных инфекций, что является причиной перехода ребенка в группу часто болеющих детей (ЧБД) [15].

В настоящее время получены убедительные данные о роли ВЭБ в патогенезе аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита), рассеянного склероза, васкулитов, гемофагоцитарного синдрома [1, 2, 4, 5]. Хронический воспалительный процесс, индуцированный ВЭБ, приводит к структурным и метаболическим нарушениям пораженных тканей, что является причиной возникновения разнообразной соматической патологии [5, 12–14]. Важную роль в ее формировании играет индукция апоптоза клеток [13, 14].

Особенности возбудителя, эпидемиологии и патогенеза заболевания определяют многообразие клинических форм с учетом сроков от момента инфицирования.

I. 0–6 месяцев после инфицирования

Типичная форма — острый инфекционный мононуклеоз (первичный)

Атипичная форма — ОРЗ, стертая, бессимптомная, генерализованная

Латентная форма

II. Более 6 месяцев после инфицирования

Типичная форма — хронический инфекционный мононуклеоз (первичный, вторичный), острый инфекционный мононуклеоз (вторичный)

Атипичная форма — хроническая стертая, бессимптомная формы, активная ЭБВИ с тяжелой полиорганной патологией, гемофагоцитарный синдром и др.

Латентная форма

III. Отдаленный период

Опухоли

Аутоиммунная патология

Неблагоприятное течение ЭБВИ с формированием полиорганной патологии, ИДС, присоединением микст-инфекций, переход в хроническую форму, индукция онкологической и аутоиммунной патологии диктуют необходимость своевременной диагностики острой и хронической ЭБВИ, в т.ч. в форме микст-инфекции, назначения комплексной терапии с использованием препаратов, воздействующих на различные этапы жизненного цикла ВЭБ, проведения этапной реабилитации пациентов.

Что касается проблемы лечения, то в настоящее время существуют различные подходы к этиотропной терапии ЭБВИ. Используют монотерапию аномальными нуклеозидами (ацикловиром и др.), препаратами интерферона (ИФН), индукторами ИФН [2, 16]. Ряд авторов ставит под сомнение необходимость противовирусной терапии при данном заболевании, а для купирования клинических симптомов, с учетом роли иммунной системы в их генезе, рекомендуют иммунодепрессанты (глюкокортикоиды) [5, 17]. В связи с этим требует уточнения ряд вопросов, касающихся лечения ЭБВИ. Во-первых, представляется целесообразным эффективное подавление репликации ВЭБ в цитолитическую стадию инфекции (первичная, реактивированная ЭБВИ, активная форма ХЭБВИ), что позволит уменьшить количество ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов и, тем самым, сузить «плацдарм» для последующей реактивации вируса. Во-вторых, недостаточная эффективность монотерапии аномальными нуклеозидами из-за сниженной активности клеточной тимидинкиназы диктуют необходимость разработки новых схем лечения с включением не менее двух препаратов, воздействующих на различные этапы жизненного цикла ВЭБ. В-третьих, низкая эффективность коротких курсов противовирусной терапии определяют целесообразность длительного этапного лечения с учетом способности клетки к выработке эндогенного ИФН. В-четвертых, значимая роль иммунной системы в элиминации ВЭБ-инфицированных клеток на этапе цитолитической инфекции, а также контроле за вирусом на этапе латентной инфекции свидетельствуют о необходимости включения в схемы лечения препаратов с иммунокорригирующей активностью. И, наконец, в-пятых, с учетом формирования полиорганной патологии в комплексное лечение больных ЭБВИ следует включать также средства патогенетической терапии.

Целью лечения является уменьшение последствий ЭБВИ для организма ребенка, задачами — подавление репликации ВЭБ и ассоциантов, коррекция иммунного статуса, лечение полиорганной патологии.

Показания к назначению противовирусной терапии

■ Цитолитическая инфекция, высокая вирусная нагрузка в плазме крови, слизи ротоглотки, клетках крови (при использовании ПЦР в режиме реального времени).

■ Нарушения иммунного статуса.

■ Симптомы поражения жизненно важных внутренних органов.

При выборе этиотропного препарата необходимо учитывать механизм его противовирусной активности на этапах внеклеточного вириона, адсорбции и проникнове-

Таблица 2. Механизм противовирусного действия лекарственных препаратов

Этап жизненного цикла ВЭБ	Группы препаратов
Внеклеточные вирионы	В/в иммуноглобулины Цитокины Иммуномодуляторы
Адсорбция, проникновение в клетку	Антиоксиданты Арбидол
Синтез ДНК	Аномальные нуклеозиды
Синтез вирусных белков	Инозин пранобекс ИФН, индукторы ИФН
Сборка вириона	Антиоксиданты
Выход вирионов	Антиоксиданты ИФН, индукторы ИФН

ния ВЭБ в клетку, синтеза вирусных белков, сборки и выхода зрелых вирионов (табл. 2).

В схемы лечения целесообразно включать препараты с комплексной этиотропной и патогенетической активностью. В этом плане предпочтительным представляется использование инозина пранобекс, обладающего противовирусной, иммуномодулирующей и цитопротективной активностью. Препарат подавляет репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов за счет модификации стереохимической структуры рибосом путем встраивания в них инозин-оротовой кислоты, что ведет к нарушению присоединения адениловой кислоты к вирусной РНК [2, 18]. Кроме того, инозин пранобекс повышает противовирусную резистентность клеток [19]. Препарат обладает иммунокорректирующей активностью — модулирует иммунный ответ по клеточному типу за счет усиления дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических CD8-лимфоцитов, продукции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН γ), улучшения функциональной активности естественных киллерных клеток, макрофагов и нейтрофилов [2, 18]. Инозин пранобекс способствует дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, увеличивает продукцию антител, влияет на интерфероновый статус. Инозин пранобекс обладает цитопротективной активностью [18]. Известно, что инозин входит в состав пуриновых коэнзимов, АТФ, циклических нуклеотидов, в связи с чем препарат улучшает обменные процессы в пораженных вирусом клетках, оказывает противовоспалительное и антигипоксическое действие.

Целью нашего исследования явилось совершенствование диагностики, лечения и реабилитации детей с острым и хронической ЭБВИ.

Обследованы следующие группы пациентов — 118 больных в возрасте от 1 до 14 лет с острым инфекционным мононуклеозом (первичная ЭБВИ — у 79 человек, реактивация ЭБВИ — у 39 человек), 168 детей в возрасте от 3 до 14 лет с ХЭБВИ (моно-инфекция — у 70 человек, микст-инфекции с хламидиозом — у 98 человек). В работе использован комплекс клинических, инструментальных, серологических, молекулярно-генетических, иммунологических и статистических методов.

С учетом важности эпидемиологических критериев диагностики исследован преморбидный фон пациентов. У всех детей с острым инфекционным мононуклеозом заболевание развивалось на неблагоприятном преморбидном фоне. Так, отягощенный акушерский анамнез имел место у 34,7% матерей, перинатальное поражение ЦНС — у 27,1% детей, частые ОРЗ — у 37,3%, хроническая ЛОР-патология — у 16,9%, сопутствующие герпесвирусные инфекции — у 69,5%, атопический дерматит — у 16,9%. Следует отметить, что дети с реактивацией ЭБВИ чаще имели возраст младше семи лет жизни по сравнению с больными с первичной ЭБВИ (76,9% и 53,2%, соответственно; $P < 0,05$). В этой группе у матерей чаще регистрировали отягощенный акушерский анамнез (51,3% и 26,5%, соответственно; $P < 0,05$), у детей — частые ОРЗ (51,3% и 30,4%, соответственно; $P < 0,05$), ЛОР-патологию (30,8% и 13,9%, соответственно; $P < 0,05$).

Клинически острый инфекционный мононуклеоз характеризовался острым началом — у 83,1% пациентов, лихорадкой — у всех больных, в том числе фебрильного характера — у 75,4% (табл. 3). Генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП) с преимущественным увеличением шейной группы выявлена у 100% детей. У всех пациентов при фарингоскопии обнаружен тонзиллит (катаральный — у 20,3%, лакунарный — у 50,8%, некротический — у 28,8%). У 67,8% больных имела место симптоматика аденоидита — затруднение носового дыхания при отсутствии выделений из носа, гнусавый оттенок голоса, храпящее дыхание во сне. У подавляющего большинства детей (89,8%) выявлена гепатомегалия. Край печени выступал на 1–5 см ниже реберной дуги по срединно-ключичной линии. Спленомегалия обнаружена у 48,3% пациентов. Край селезенки пальпировался на 1–3 см ниже реберной дуги. У 23,7% больных на 4–7 день болезни на коже появилась полиморфная розеолезная, пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь без четкой локализации. Типичные изменения в гемограмме в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза, атипичных мононуклеаров выявлены у 64,4% пациентов. Негладкое течение инфекционного мононуклеоза с развитием осложнений имело место у 14,4% больных. К наиболее частым осложнениям относились гепатит (6,8%) и синусит (5,1%), к более редким — паратонзиллярный абсцесс (1,7%) и лимфаденит (0,8%).

Моно-инфекция ВЭБ диагностирована у 66,1% детей, смешанная инфекция — у 33,9%. Из 40 пациентов со смешанной инфекцией клинико-лабораторные признаки активной формы герпесвирусных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса 1-го и 2 типов, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 6-го типа, выявлена у 42,5%, хламидийно-микоплазменной инфекции — у 25%, герпесвирусной и хламидийно-микоплазменной инфекции — у 32,5%. При бактериологическом обследовании мазков из ротоглотки у 41,5% пациентов выделены *Streptococcus viridans*, у 11,9% — *Candida albicans*, у 8,5% — *Staphylococcus epidermidis*, у 6,8% — *Streptococcus pyogenes*, у 3,4% — *Klebsiella pneumoniae*, у 41,5% — ассоциация различных бактерий.

Клиника острого инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивированной формах ЭБВИ характе-

Таблица 3. Симптоматика острого инфекционного мононуклеоза с учетом формы заболевания

Показатели	Первичная, ЭБВИ, n = 79		Реактивация, ЭБВИ, n = 39		Все больные, n = 118	
	n	%	n	%	n	%
Острое начало	71	89,9	27	69,3*	98	83,1
Лихорадка	79	100	39	100	118	100
ГЛАП	79	100	39	100	118	100
Тонзиллит	79	100	39	100	118	100
Аденоидит	48	60,8	32	82,1*	80	67,8
Гепатомегалия	72	91,1	34	87,2	106	89,8
Спленомегалия	37	46,8	20	51,3	57	48,3
Экзантема	27	34,2	1	2,6*	28	23,7
Атипичные мононуклеары	13	16,4	3	7,7*	16	13,6
Осложнения	7	8,9	10	25,7*	17	14,4
Микст-инфекция	12	15,2	28	71,8*	40	33,9

* — достоверность различий показателей между группами больных с первичной и реактивированной ЭБВИ ($p < 0,05$)

ризовалась одинаковым набором симптомов. Однако, при первичной ЭБВИ чаще имели место острое начало заболевания, экзантема и атипичные мононуклеары в гемограмме, при реактивации ЭБВИ — аденоидит, смешанные инфекции и осложнения.

При серологическом обследовании методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 82,3% больных с первичной ЭБВИ обнаружены IgM к VCA-антигену ВЭБ, у 54,4% — IgG к EA- антигену вируса. У всех пациентов с реактивированной ЭБВИ выявлены IgM и IgG к VCA-, IgG к EA-, IgG к EBNA-антигенам ВЭБ, индекс авидности IgG более 50%.

При исследовании состояния иммунного статуса пациентов с первичной ЭБВИ обнаружены признаки активации иммунной системы в виде увеличения количества Т-лимфоцитов (CD3), цитотоксических CD8-лимфоцитов, маркеров поздних этапов активации иммунокомпетентных клеток (HLA-DR), повышение числа В-лимфоцитов (CD20), продукции IgA, IgM, IgG, активация кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов по данным теста восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). Вместе с тем, имели место признаки угнетения иммунной системы — отсутствие увеличения Т-хелперов (CD4), снижение коэффициента CD4/CD8, уменьшение маркеров ранних этапов активации иммунокомпетентных клеток (CD25), повышение готовности к апоптозу (CD95), нарушение элиминации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижение коэффициента стимуляции НСТ-теста (К ст. НСТ), количество естественных киллерных клеток (CD16).

При реактивации ЭБВИ признаки угнетения иммунной системы были более выраженными и заключались в снижении CD3-, CD4-лимфоцитов, умеренном увеличении числа CD8-клеток, значительном уменьшении коэффициента CD4/CD8. Более существенные изменения выявляли со стороны маркеров активации иммунокомпетентных клеток в виде умеренного повышения HLA-DR-позитивных лимфоцитов и уменьшения готовности к апоптозу (CD95). Сдвиги со стороны В-клеточного звена также были более выраженными и включали уменьшение содержания CD20-лимфоцитов, умеренное повышение продукции

IgA, IgG, значительное повышение содержания ЦИК. Особенности показателей, характеризующих факторы врожденной резистентности, являлись выраженной редукция адаптационных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (К ст. НСТ) и увеличение количества CD16-лимфоцитов.

Нами обследованы 168 детей с ХЭБВИ, в том числе в форме моно-инфекции — 70 человек (41,7%), микст-инфекции с хламидиозом — 98 пациентов (58,3%). Анализ преморбидного фона выявил наличие групп риска у всех пациентов. Достаточно часто регистрировалась патология беременности и родов у матерей, в том числе гестоз — у 25,6% женщин, угроза прерывания беременности — у 41,1%, хроническая внутриутробная гипоксия плода — у 38,7%, анемия — у 24,4%, стремительные роды — у 20,2%, преждевременные роды — у 11,9%, оперативные вмешательства — у 10,7% женщин. У обследованных детей имела место высокая частота фоновых состояний в периоде новорожденности. Так, у 13,1% пациентов диагностирована асфиксия, у 35,1% — затянувшаяся желтуха в периоде новорожденности. У 64,3% больных выявлены признаки перинатального поражения ЦНС, у 20,2% — врожденные пороки развития. Острые кишечные инфекции перенесли 36,3% пациентов. Клинически манифестные формы инфекции простого герпеса имели место у 11,3% детей, ветряная оспа — у 27,4%. Следует отметить, что лишь 36,3% детей в анамнезе имели указания на перенесенный острый инфекционный мононуклеоз. У 11,3% больных выявлены различные аллергические заболевания.

У больных с микст-ХЭБВИ имела место более высокая частота групп риска по сравнению с моно-ХЭБВИ, в том числе указаний в анамнезе на хроническую внутриутробную гипоксию плода во время беременности у матери (50% и 22,9%, соответственно; $P < 0,05$), затяжную желтуху в периоде новорожденности (45,9% и 20%, соответственно; $P < 0,05$), перинатальное поражение ЦНС (73,5% и 51,4%, соответственно; $P < 0,05$), перенесенные острые кишечные инфекции (49% и 7,1%, соответ-

Таблица 4. Клиническая симптоматика хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции с учетом формы заболевания

Показатели	Моно-ХЭБВИ, n = 70		Микст-ХЭБВИ, n = 98		Все больные, n = 168	
	n	%	n	%	n	%
Интоксикационный синдром	53	75,7	77	78,6	130	77,4
Лимфопролиферативный синдром:	70	100	98	100	168	100
ГЛАП	70	100	98	100	168	100
Гипертрофия небных миндалин, в т.ч.	70	100	98	100	168	100
1 степени	39	55,7	50	51	89	53
2—3 степени	31	44,3	48	49	79	47
Гипертрофия глоточной миндалины, в т.ч.	49	70	72	73,4	121	72
1 степени	28	40	22	24,4*	50	29,8
2—3 степени	21	30	50	51*	71	42,2
Гепатомегалия	42	60	78	79,6*	120	71,4
Спленомегалия	30	42,9	64	65,3*	94	55,9
Респираторный синдром:	70	100	98	100	168	100
Ринофарингит	15	21,4	34	34,7*	49	29,2
Фаринготонзиллит	55	78,6	64	65,3*	119	70,8
Аденоидит	32	45,7	40	40,8	72	42,9
О. бронхит, о. обструктивный бронхит	9	12,9	49	50*	58	34,5
О. пневмония	?	?	10	10,2*	10	5,9
Церебральный синдром:	36	51,4	54	55,1	90	53,6
гипертензионно-гидроцефальный синдром	18	25,7	44	44,9*	62	36,9
синдром дефицита внимания с гиперактивностью	21	30	20	20,4	41	24,4
судорожный синдром	13	18,6	18	18,4	31	18,5
Вегето-висцеральный синдром	28	40	22	22,4*	50	29,8
Гастроинтестинальный синдром:	39	55,7	58	59,2	97	57,7
Аномалии развития ЖКТ	16	22,9	38	38,8*	54	32,1
Хронический гастрит	37	52,9	23	23,5*	60	35,7
Дискинезия желчевыводящих путей	15	21,4	18	18,4	33	19,6
Артралгический синдром	24	34,3	33	33,7	57	33,9
Кардиальный синдром	28	40	31	31,6	59	35,1

* — достоверность различий показателей у больных с моно- и микст-ХЭБВИ ($p < 0,05$)

ственно; $P < 0,05$) и ветряную оспу (36,7% и 14,3%, соответственно; $P < 0,05$).

Следует особо отметить значимость ХЭБВИ в формировании группы ЧБД, к которой относились все обследованные пациенты. Эпизоды ОРЗ возникали с частотой $8,3 \pm 0,3$ раз в год и продолжались в среднем $11,9 \pm 0,2$ дней. Острые ринофарингиты развились у 29,2% пациентов, фаринготонзиллиты — у 72%, аденоидиты — у 42,9%, бронхиты — у 38,1%, пневмонии — у 7,7%. Пациенты чаще относились к смешанному типу ЧБД (55,3%), реже — к соматическому (17,3%) и оториноларингологическому типам (27,4%). Причем, у пациентов с микст-ХЭБВИ частота эпизодов ОРЗ ($9,4 \pm 0,3$ раз в год) была более высокой, чем при моно-инфекции ($7,2 \pm 0,2$ раз в год; $P < 0,05$), с более высокой частотой развивались острые ринофарингиты (34,7% и 21,4%, соответственно; $P < 0,05$), бронхиты (50% и 19,9%, соответственно; $P < 0,05$), реже регистрировался острый фаринготонзиллит (67,7% и 78,6%, соответственно; $P < 0,05$). В этой группе чаще диагностирован смешанный тип ЧБД (64,3% и 42,8% соответственно; $P < 0,05$).

При изучении клиники ХЭБВИ установлено, что у 77,4% больных имела место симптоматика интоксикационного синдрома — вялость, слабость, адинамия, снижение аппетита, субфебрилитет (табл. 4). У всех больных выявлен лимфопролиферативный синдром, который включал ГЛАП — у 100%, гипертрофию небных миндалин — у 100% (в том числе 1 степени — у 53%, 2—3 степени — у 47%), гипертрофию глоточной миндалины — у 72% (в том числе 1 степени — у 29,8%, 2—3 степени — у 42,2%), гепатомегалию — у 71,4%, спленомегалию — у 55,9%. Край печени выступал на 1—3 см ниже края реберной дуги, край селезенки — на 0,5—2 см. Кроме того, клиническая картина ХЭБВИ включала разнообразную полиорганную патологию. У всех больных выявлено поражение респираторного тракта, в том числе острый ринофарингит — у 29,2%, фаринготонзиллит — у 70,8%, аденоидит — у 43%, острый бронхит, острый обструктивный бронхит — у 35,7%, острая сегментарная пневмония — у 5,9% детей. Церебральный синдром имел место у 53,6% пациентов и включал гипертензионно-гидроцефальный синдром — у 36,9%, синдром дефицита внима-

ния с гиперактивностью — у 24,4%, судорожный синдром — у 18,5%, вегето-висцеральный синдром — у 29,8%. К симптоматике гастроинтестинального синдрома (57,7% больных) относились аномалии развития ЖКТ — у 32,1%, хронический гастрит — у 35,7%, дискинезия желчевыводящих путей — у 19,6% детей. Артралгический синдром выявлен у 33,9% пациентов, кардиальный синдром (боли в области сердца, сердцебиение, нарушение ритма) — у 35,1% детей. Осложнения имели место у 38,1% больных, в том числе отиты — у 19,6%, синуситы — у 16,7%, патология мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит) — у 13,1%, анемия — у 5,9%, дисбактериоз кишечника — у 5,9% пациентов.

У больных микст-ХЭБВИ с более высокой частотой, чем при моно-инфекции, регистрировались гипертрофия глоточной миндалины 2–3 степени, гепатомегалия, спленомегалия, острый ринофарингит, простой бронхит, обструктивный бронхит, пневмония, гипертензионно-гидроцефальный синдром, аномалии ЖКТ, осложнения. Особенностью симптоматики моно-ХЭБВИ являлась более высокая частота острого фаринготонзиллита, вегето-висцерального синдрома и хронического гастрита.

При серологическом обследовании у всех детей обнаружены маркеры ХЭБВИ в стадии типичной и атипичной реактивации, в том числе IgM к VCA — у 100%, IgG к EA — у 89,3%, IgG к EBNA — у 100% больных. У пациентов с микст-ХЭБВИ выявлены серологические показатели активной формы хламидийной инфекции: антитела класса IgA — у 15,5%, IgM — у 13,1%, IgG — у 43,5% детей. При обследовании методом ПЦР у всех больных обнаружена ДНК ВЭБ, в том числе в плазме крови — у 61,9%, в слизи ротоглотки — у 75% детей.

При исследовании микробного пейзажа верхних дыхательных путей у 32,1% пациентов выделен *Streptococcus pyogenes*, у 29,2%, — *Streptococcus viridans*, у 17,3% — *Staphylococcus aureus*, у 5,4% — *Staphylococcus epidermidis*, у 3% — *Pseudomonas aeruginosa*, у 1,2% — *Klebsiella pneumoniae*, у 1,2% — *Escherichia coli*. При сопоставлении клинической симптоматики с учетом микробного пейзажа установлено, что у пациентов с выделением *Streptococcus pyogenes* чаще, чем у остальных пациентов, регистрировались синдром пленчатой ангины (90,7% и 72,8%, соответственно; $P < 0,05$), гипертрофия небных и глоточной миндалин 3 степени (76,9% и 34,2%, соответственно; $P < 0,05$), аденоидит (59,2% и 35,1%, соответственно; $P < 0,05$), осложнения (59,3% и 28,1%, соответственно; $P < 0,05$).

При исследовании иммунного статуса у пациентов с моно- и микст-ХЭБВИ выявлены односторонние изменения. Следует отметить более выраженные признаки активации иммунной системы при смешанной инфекции — более существенное увеличение CD8-лимфоцитов, HLA-DR-позитивных клеток, гиперпродукция IgA. Однако, у этих пациентов имели место также более существенные показатели угнетения иммунной системы — значительное снижение коэффициента CD4/CD8, нарушение элиминации ЦИК.

Диагностика ЭБВИ, таким образом, независимо от формы заболевания, должна проводиться с учетом дан-

ных эпидемического анамнеза, клинической картины и результатов лабораторного обследования. Важное значение имеет анализ групп риска в антенатальном и постнатальном периодах, особенно указаний на повторные ОРЗ в анамнезе (группа ЧБД). Следует учитывать, что симптоматика острого инфекционного мононуклеоза (сочетание лихорадки, ГЛАП, тонзиллита, аденоидита, гепатомегалии, спленомегалии, полиморфной сыпи, изменений в гемограмме) может быть результатом как первичной ЭБВИ, так и реактивации инфекционного процесса. Необходимо учитывать, что острый инфекционный мононуклеоз в качестве проявления первичной ЭБВИ чаще встречается у детей старше семи лет жизни, характеризуется острым началом заболевания, появлением сыпи и изменений в гемограмме. При реактивации ЭБВИ чаще выявляют анамнестические группы риска, с более высокой частотой развиваются аденоидит, смешанные инфекции и осложнения.

При диагностике ХЭБВИ также следует учитывать факторы риска, а также наличие у больного симптоматики хронического инфекционного мононуклеоза (синдрома хронической интоксикации, ГЛАП, гипертрофии небных и глоточной миндалин, гепатомегалии, спленомегалии) в сочетании с полиорганной патологией — поражением респираторного тракта, ЦНС, ЖКТ, опорно-двигательного аппарата. Причем, у большинства пациентов заболевание протекает в форме микст-инфекции в сочетании с различными ассоциантами, что накладывает отпечаток на клиническую симптоматику. В частности, у больных ХЭБВИ в сочетании с хламидийной инфекцией с более высокой частотой обнаруживают анамнестические группы риска, проявления лимфопролиферативного синдрома, поражение нижних отделов респираторного тракта, патологию ЦНС, ЖКТ, осложнения.

При выявлении анамнестических и клинических признаков ЭБВИ пациенты нуждаются в углубленном лабораторном обследовании. Методом ИФА определяют IgM и IgG к VCA-, IgG к EA-, IgG к EBNA-антигенам ВЭБ, индекс авидности IgG. С помощью метода ПЦР исследуют кровь и мазки из ротоглотки (предпочтительно исследовать титр вируса в плазме крови, лимфоцитах и слизи из ротоглотки методом ПЦР в режиме реального времени). В план обследования следует включать исследование иммунного статуса, с помощью которого выявляют признаки активации (чаще при первичной ЭБВИ, микст-ХЭБВИ) и/или угнетения иммунного ответа по клеточному, гуморальному типам, нарушение факторов врожденной резистентности (чаще при реактивации ЭБВИ, моно-ХЭБВИ).

Нами изучена эффективность включения инозина пранобекс в комплексную терапию острой и хронической ЭБВИ у детей. Препарат применяли по следующей схеме: детям старше трех лет с массой тела 15–20 кг в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь в течение 10 дней. Проводили три десятидневных курса с интервалом 10 дней.

Комплексная этиотропная терапия ЭБВИ включала следующие этапы.

Стартовая терапия (10 дней) — инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН α 2b (ВИФЕРОН®) в полной дозе [20].

Поддерживающая терапия (4–8 недель) — повторные курсы инозина пранобекс + рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в поддерживающей дозе.

Закрепляющая терапия (с 5–9 недели) — индукторы ИФН.

В комплекс патогенетической терапии включали следующие группы препаратов:

Иммунокорригирующие препараты (на этапе закрепляющей этиотропной терапии),

Витаминно-минеральные комплексы, антиоксиданты,

Пробиотики и пребиотики,

Препараты метаболической реабилитации,

Энтеросорбенты.

Препараты церебральной поддержки, ферменты, гепатопротекторы и др. — по показаниям.

Для оценки эффективности комплексной терапии острой ЭБВИ методом случайной выборки больные были распределены на две группы, оказавшие сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям. Пациенты первой группы (39 человек) получали инозин пранобекс в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$, дети второй группы (40 человек) — монотерапию рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$. Пациентов обследовали до начала лечения и через три месяца. У детей, получавших инозин пранобекс, в момент окончания исследования с меньшей частотой, по сравнению с контрольной группой, обнаруживали симптомы интоксикации (10,3% и 30%, соответственно; $P < 0,05$), ГЛАП (17,9% и 40%, соответственно; $P < 0,05$), тонзиллит (10,3% и 30%, соответственно; $P < 0,05$), аденоидит (5,1% и 22,5%, соответственно; $P < 0,05$), гепатомегалию (7,7% и 27,5%, соответственно; $P < 0,05$), спленомегалию (0% и 15%, соответственно; $P < 0,05$), а также серологические маркеры активности ВЭБ — IgM к VCA- (0% и 15%, соответственно; $P < 0,05$) и IgG EA-антигенам ВЭБ (19,3% и 45%, соответственно; $P < 0,05$). Назначение комплексной противовирусной терапии способствовало модуляции иммунного ответа по клеточному типу, о чем свидетельствовало увеличение CD3-, CD4-, CD8-, CD16- и HLA-DR-лимфоцитов. Нормализовалась готовность иммунокомпетентных клеток к апоптозу (CD95). Отмечались положительные сдвиги со стороны В-клеточного звена — восстановление количества CD20-клеток, стимуляция выработки IgA, переключение синтеза антител с IgM на IgG, снижение содержания ЦИК. Повышалась интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.), происходило восстановление его адаптационных возможностей (К с. НСТ).

Эффективность комплексной терапии исследована также у 50 больных моно-ХЭБВИ, которые методом случайной выборки были распределены на две сопоставимые по клинико-лабораторным показателям на момент начала лечения группы. В первую группу вошли 24 ребенка, получавших инозин пранобекс в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$, во вторую группу — 26 человек, которым назначали только рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$. Сопоставляли клинико-лабораторные данные до начала лечения и через 12 месяцев. Установлено, что на фоне лечения инозином пранобекс к моменту окончания исследования реже регистрировали симптомы интоксикации

(8,3% и 42%, соответственно; $P < 0,05$), ГЛАП (12,5% и 62,5%, соответственно; $P < 0,05$), гипертрофию небных миндалин (75% и 100%, соответственно; $P < 0,05$), глоточной миндалины (41,6% и 70,8%, соответственно; $P < 0,05$), гепатомегалию (37,5% и 62,5%, соответственно; $P < 0,05$), спленомегалию (8,3% и 41,7%, соответственно; $P < 0,05$), фаринготонзиллит (25% и 75%, соответственно; $P < 0,05$), аденоидит (12,5% и 33,3%, соответственно; $P < 0,05$), осложнения (4,2% и 29,2%, соответственно; $P < 0,05$). Следует отметить, что назначение инозина пранобекс способствовало более существенному уменьшению частоты ОРЗ ($3,2 \pm 0,3$ раз в год и $5,6 \pm 0,4$ раз в год, соответственно; $P < 0,05$) и их продолжительности ($4,6 \pm 0,3$ дней и $8,8 \pm 0,3$ дней, соответственно; $P < 0,05$). У детей этой группы реже выявляли маркеры активности ВЭБ, в том числе IgM к VCA- (0% и 20,8%, соответственно; $P < 0,05$) и IgG EA-антигенам ВЭБ (8,3% и 45,8%, соответственно; $P < 0,05$). Использование инозина пранобекс приводило к нормализации показателей Т-клеточного звена (CD3, CD4) и активации иммунокомпетентных клеток (HLA-DR, CD95). Со стороны В-клеточного звена имело место восстановление количества CD20-лимфоцитов и продукции IgM, со стороны факторов врожденной резистентности — нормализация адаптационных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (К ст. НСТ) и числа CD16-лимфоцитов.

Таким образом, оптимизация лечения ЭБВИ у детей заключается в использовании инозина пранобекс в сочетании со средствами патогенетической терапии, что способствует положительной динамике клинико-иммунологических и серологических показателей и является следствием противовирусной и иммунокорригирующей активности препарата.

Больные ЭБВИ нуждаются в длительном диспансерном наблюдении, реализации комплекса реабилитационных мероприятий под контролем клинико-лабораторных показателей. Диспансерное наблюдение должно проводиться педиатром и инфекционистом с привлечением, по показаниям, других специалистов. Ориентировочная кратность контроля клинических, лабораторных (гемограмма, биохимический анализ крови, ИФА, ПЦР, иммунограмма), инструментальных данных (УЗИ, ЭКГ, доплерометрия и др.) — один раз в три месяца, по показаниям — чаще. Реабилитационная терапия должна включать поддерживающие курсы противовирусных препаратов, патогенетическую терапию (иммунокорригирующие препараты, витаминно-минеральный комплекс, пробиотики, пребиотики, препараты метаболической реабилитации, энтеросорбенты и др.). Диспансерное наблюдение продолжают до шести месяцев стойкой ремиссии.

Выводы

1. Широкое эпидемическое распространение, иммунодепрессивная активность возбудителя, неблагоприятные последствия ЭБВИ для организма ребенка диктуют необходимость совершенствования диагностики и лечения заболевания.

2. Для своевременной диагностики ЭБВИ необходим комплексный анализ данных анамнеза, клинической симптоматики, включающей проявления острого и хрониче-

ческого мононуклеозоподобного синдрома в сочетании с полиорганной патологией, а также результаты лабораторного обследования (ИФА, ПЦР, иммунограмма).

3. Больные ЭБВИ нуждаются в проведении комплексного лечения и этапной реабилитации с использованием препарата с противовирусной и иммуномодулирующей активностью инозина пранобекс, средств сопроводительной терапии под контролем клинико-лабораторных показателей.

Литература/References:

1. Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей. — М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. — 256 с.
Bokovoy A.G., Egorov A.I. *Herpesvirusnye infekcii u detej i roditel'ej* [Herpesvirus infections in children and parents] — M.: Centr strategicheskoy kon'unktury, 2014. — 256 s. (In Russ.)
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: Спецлит, 2013. 670 с.
Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnye infekcii cheloveka*. [Human herpesvirus infections]. — SPb.: Speclit, 2013. 670 s. (In Russ.)
3. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейн-Барр вирусной инфекции // Детские инфекции. 2014. №2. С. 28—33.
Barycheva L.Ju. Golubeva M.V., Volkova A.V. Faktory i mehanizmy immunosupressii pri Jepshtejna-Barr virusnoj infekcii [Factors and mechanisms of immunosuppression by Epstein-Barr virus infection] // *Detskie Infekcii*. 2014. №2. S. 28—33. (In Russ.)
4. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейн-Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // Медицинские новости. 2006. №7. <http://www.mednovosti.by>.
Kudin A.P. Jeta «bezobidnaja» virus Jepshtejna-Barra infekcija. Chast' 1. Harakteristika vzbuditelja. Reakcija immunnoj sistemy na virus [This «harmless» Epstein-Barr virus infection. Part 1. Characteristics of the pathogen. The reaction of the immune system to the virus] // *Medicinskie Novosti*. 2006. №7. <http://www.mednovosti.by>. (In Russ.)
5. Human herpesviruses / Ed. by A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski et al. Cambridge, Cambridge University Press, 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47376>.
6. Raab-Traub N. Novel mechanisms of EBV induced oncogenesis // *Curr. Opin. Virol*. 2012. Vol. 2, N 4. P. 453—458.
7. Бабаченко И.В., Кветная А.С., Мельник О.В., Левина А.С. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейн-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекцией // Журнал инфектологии. 2011. №4. С. 67—42.
Babachenko I.V., Kvetnaja A.S., Melnik O.V., Levina A.S. Patogenez formirovaniya chastyh respiratornyh zabolevanij u detej s Jepshtejna-Barr virusnoj i citomegalovirusnoj infekciej [The pathogenesis of the formation of frequent respiratory infections in children with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections] // *Zhurnal Infekologii*. 2011. №4. S. 67—42. (In Russ.)
8. Полтавцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Мамедова Е.А. и др. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста // Детские инфекции. 2012. №2. С. 51—53.
Poltavceva T.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Ju., Mamedova E.A. i dr. Diagnostika herpesvirusnoj infekcii u detej rannego vozrasta [Diagnosis of herpesvirus infection in young children] // *Detskie Infekcii*. 2012. №2. S. 51—53. (In Russ.)
9. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н., Саухат С.Р., Колпаков Д.С. и др. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей с ВИЧ-инфекцией // Материалы X Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2011. С. 31.
Denisenko V.B., Simovanyan E.N., Sauhat S.R., Kolpakov D.S. i dr. Jepshtejna-Barr virusnaja infekcija u detej s VICH-infekciej [Epstein-Barr virus infection in children with HIV infection] // *Materialy X Kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktualnye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki»*. — M., 2011. S. 31. (In Russ.)
10. Tracy S.I., Kakalacheva K., Lunemann J.D., Luzuriaga K. et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells // *J. Virol*. 2012. Vol. 88, N 22. P. 12330—12340.
11. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. 2006. №3. С. 3—9.
Harlamova F.S., Egorova N.Ju., Guseva L.N. Virusy semejstva gerpesa i immunitet [Viruses herpes family and immunity] // *Detskie Infekcii*. 2006. №3. S. 3—9. (In Russ.)
12. Хмилевская С.А. Эпштейн-Барр вирусный мононуклеоз у детей: клинико-патогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Саратов, 2010. 50 с.
Hmylevskaja S.A. Jepshtejna-Barr virusnyj mononukleoz u detej: kliniko-patogeneticheskie aspekty, kriterii diagnostiki, taktika terapii i dispanserizacii razlichnyh variantov techenija zabolevanija [Epstein-Barr virus mononucleosis in children: clinical and pathogenetic aspects, criteria for diagnosis, therapy tactics and medical examination of the different variants of the disease]: *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk* [Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences]. — Saratov, 2010. 50 s. (In Russ.)
13. Юлиш Е.И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений // Здоровье ребенка. 2009. №4. С. 114—122.
Julish E.I. Persistirujushhie infekcii i chelovek. Strategija vzaimootnoshenij [Persistent infection and people. The strategy of mutual relations] // *Zdorovie Rebenka*. 2009. №4. S. 114—122. (In Russ.)
14. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова Е.Н. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. 2003. №9. С. 32—38.
Malashenkova I.K., Didkovskij N.A., Sarsanija Zh.Sh., Zharova E.N. i dr. Klinicheskie formy hronicheskoj Jepshtejna-Barr virusnoj infekcii: voprosy diagnostiki i lechenija [The clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: diagnosis and treatment issues] // *Lechashhij Vrach*. 2003. №9. S. 32—38. (In Russ.)
15. Савенкова М.С., Савенков М.П., Абрамова Н.А., Красева Г.Н. Правильно ли мы выбираем иммуномодуляторы для лечения часто болеющих детей? // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. №1. С. 96—99.
Savenkova M.S., Savenkov M.P., Abramova N.A., Kraseva G.N. Pravil'no li my vybiraem imunomodulyatory dlja lechenija chastj bolejuushhij detej? [Do we choose to treat immunomodulatory for frequently ill children?] // *Pediatrija. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*. 2014. №1. S. 96—99. (In Russ.)
16. Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Гусева Н.А., Фомичева Е.А. и др. Лечение Эпштейн-Барр вирусного мононуклеоза у детей на современном этапе // Детские инфекции. 2010. №3. С. 57—60.
Guseva L.N., Egorova N.Ju., Guseva N.A., Fomicheva E.A. i dr. Lechenie Jepshtejna-Barr virusnogo mononukleozu u detej na sovremennom etape [Treatment of Epstein-Barr virus mononucleosis in children at the modern stage] // *Detskie Infekcii*. 2010. №3. S. 57—60. (In Russ.)
17. Oertel S.H., Riess H. Antiviral treatment of Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations // *Recent. Results Cancer*. 2002. Vol. 159. P. 89—95.
18. Булгакова В.А. Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей // Здоровье ребенка. 2014. №2. С. 78—84.
Bulgakova V.A. Protivovirusnaja terapija ostryh respiratornyh infekcij u detej [Antiviral therapy of acute respiratory infections in children] // *Zdorov'e Rebenka*. 2014. №2. S. 78—84. (In Russ.)

19. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Эрман Е.С. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. №4. С. 35—41.
Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obrazcova E.V., Jerman E.S. i dr. Izoprinazin v terapii ORVI u chasto bolejuushih detej [Isoprinazine in the treatment of acute respiratory infections in frequently ill children] // Detskie Infekcii. 2008; 4: 35—41. (In Russ.)
20. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон: комплексный противовирусный препарат для взрослых и детей. — М., 2006. 56 с.
Malinovskaja V.V., Delenjan N.V., Arinenko R.Ju., Meshkova E.N. Viferon: kompleksnyj protivovirusnyj preparat dlja vzroslyh i detej. [Viferon: complex antiviral drug for adults and children]. — M., 2006. 56 s. (In Russ.)

Перинатальная ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге и современная терапия сопутствующих вирусных инфекций

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, Е. Б. ЯСТРЕБОВА², О. В. БУЛИНА¹

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет¹,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова², РФ

Под наблюдением находились 338 ВИЧ-инфицированных детей (В-23) и 350 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R-75), состоящих на диспансерном учете в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского городского центра СПИД. У 32 чел. (9,5%) диагностированы вторичные инфекции. В структуре оппортунистических инфекций вирусные (герпес-вирусные, ОРВИ) составили 39,8%, бактериальные (бронхит, ангина, пиодермия, туберкулез легких) — 34,8%, грибковые и паразитарные (кандидоз слизистой оболочки полости рта, пневмоцистная пневмония) — 25,4%. Комплексная терапия (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая) ОРВИ у детей с В-23 и R-75 позволяет добиться в ранние сроки (6-е сут. лечения) регресса основных симптомов острых респираторных заболеваний. Современная терапия врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) у детей с В-23 и R-75 первого года жизни с применением антицитомегаловирусного иммуноглобулина и препарата человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий — ВИФЕРОН®, обуславливает стойкую нормализацию клинико-лабораторных показателей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, ВААРТ, острые респираторные вирусные инфекции, врожденная цитомегаловирусная инфекция

Perinatal HIV-infection in Sankt Petersburg and Modern Therapy Concomitant Viral Infections

V. N. Timchenko, E. B. Yastrebova, O. V. Bulina

Sankt Petersburg State Pediatric Medical University, Sankt Petersburg State Medical University, Russian Federation

The study included 338 HIV-infected children (B-23) and 350 children with perinatal contact HIV infection (R-75), consisting on the dispensary in the department of maternal and child the St. Petersburg City AIDS Center. In 32 persons (9.5%) diagnosed with secondary infections. In the structure of viral opportunistic infections (herpesvirus, SARS) amounted to 39.8%, bacterial (bronchitis, tonsillitis, pyoderma, tuberculosis) — 34.8%, fungal and parasitic (candidiasis of the oral mucosa, PCP) — 25.4 %. Combined therapy (causal, pathogenetic, symptomatic) SARS in children with B-23 and R-75, allows you to get in early (6th d. Treatment) regress the main symptoms of acute respiratory diseases. Modern therapy of congenital cytomegalovirus infection (VTSMI) in children with B-23 and R-75 of the first year of life with antisytmegalovirusnogo immunoglobulin and preparation of human recombinant interferon alfa-2b in the form of rectal suppositories — VIFERON, causes persistent normalization of clinical and laboratory parameters.

Keywords: HIV infection, children, HAART, acute respiratory viral infections, congenital cytomegalovirus infection

Контактная информация: Тимченко Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ; Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; (812) 295-26-55; timchenko220853@yandex.ru

Timchenko Vladimir Nikolaevich — M.D., professor, Head of the Department of infectious diseases in children named after prof. M.G. Danilevich, Saint-Petersburg State University of Pediatrics; Russian Federation, St. Petersburg, ul. Litovskaya, 2; tel. (812) 295-26-55; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

УДК 616.98:578.828

По данным ЮНЭЙДС, ВОЗ, 2013, в мире насчитывается 35,3 млн. чел., живущих с ВИЧ-инфекцией, из них 2,3 млн. детей. Среди взрослых, живущих с ВИЧ, женщины составляют 16 млн. (48,5%). По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в Российской Федерации (РФ) на 31.12.2014 г. выявлено 907 607 ВИЧ-инфицированных людей. Отмечается увеличение доли гетеросексуального пути передачи ВИЧ как в РФ — с 33,2% в 2006 г. до 40,3% в 2014 г., так и в Санкт-Петербурге (СПб) — с 7,5% в 2006 г. до 38,0% в 2014 г. [1, 2] (рис. 1).

В большей степени половой путь передачи ВИЧ отмечается у женщин. В РФ к концу 2013 г. в структуре ВИЧ-инфекции у женщин половой путь выявлен в 68,3%, в свою очередь, в СПб — 62,0%. В связи с этим в стране ежегодно растет число ВИЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста, к концу 2014 г. их число составило более 330 тыс. (36,9%), в СПб — почти 20 тыс. (39,5%). Следовательно, возрастает количество беременностей и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией в России (кумулятивно рождено более 120 тыс. детей), зарегистрировано 9004 ВИЧ-инфицированных ребенка. В СПб ВИЧ-инфекция об-