

УДК 616.988.55-053.2

А.П. Волоха

## Епштейн—Барр вірусна інфекція у дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):103-110; doi10.15574/SP.2015.68.103

*Вірус Епштейн—Барр (EBV) — надзвичайно поширений у популяції вірус, збудник інфекційного мононуклеозу, персистує безсимптомно протягом усього життя у інфікованих осіб. На відміну від інших герпесвірусів, реактивація EBV не має суттєвого значення в клінічній практиці, за винятком імуноскомпрометованих пацієнтів (Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, імуносупресія після трансплантації), у яких розвиваються лімфопроліферативні захворювання. Вірус Епштейн—Барр асоціюється з розвитком злоякісних пухлин. Первинна EBV-інфекція зазвичай безсимптомна у дітей раннього віку, в старшому віці перебігає з класичними симптомами: лихоманка, фарингіт, лімфаденопатія. Одуjuanня повне за кілька тижнів від початку захворювання. Основою лікування EBV-індукованого інфекційного мононуклеозу є симптоматична терапія. Призначення противірусних препаратів та кортикостероїдів у лікуванні первинної EBV-інфекції залишається дискусійним і загалом не рекомендується.*

**Ключові слова:** вірус Епштейн—Барр, інфекційний мононуклеоз, діти.

Вірус Епштейн—Барр (EBV) — вірус герпесу 4-го типу, або g-герпес-вірус, збудник інфекційного мононуклеозу (ІМ). Вірусом інфіковано понад 95% населення у світі. Встановлений також етіологічний зв'язок EBV з розвитком деяких злоякісних пухлин. Вірус виділений вченими Епштейн і Барр у 1964 році з тканини злоякісної пухлини — ендемічної лімфоми Беркгітта. Через декілька років був встановлений взаємозв'язок між EBV та інфекційним мононуклеозом [5,7,15].

### Біологічні властивості вірусу

Вірус Епштейн—Барр належить до сімейства герпесвірусів. Генوم вірусу представлений ДНК, яка кодує понад 100 білків. Вірус нестійкий у зовнішньому середовищі, швидко інактивується. На сьогодні відомі два типи вірусу: EBV-1 та EBV-2, які відрізняються біологічними особливостями, географічним та етнічним поширенням. У країнах Європи, США, Південній Азії домінує EBV-1, в Африці обидва типи вірусу поширені однаково. Типи 1 і 2 EBV демонструють різну здатність до трансформації клітин, однак між ними не виявлено чітких клінічних відмінностей [11].

Основна мішень EBV — В-лімфоцити, але вірус інфікує також Т-лімфоцити, епітеліальні клітини, міоцити. Проникнення вірусу у В-лімфоцити починається із взаємодії поверхневого білка вірусу gp350 з клітинним рецептором — молекулою CD21 (рецептор С3d компоненту комплементу). В епітеліальні клітини EBV проникає завдяки взаємодії його поверхневого білка VMRF-2 з  $\beta$ -інтегрином клітини. Після інфікування клітини вірусний нуклеокапсид звільнюється в цитоплазмі від ліпідної оболонки, а потім молекула вірусної ДНК проникає у ядро, де відбувається реплікація вірусу за участі вірусної ДНК-полімерази. У подальшому вірусна ДНК набуває кільцеподібної форми (епісоми) і в латентну стадію залишається в ядрі В-лімфоцитів, які уникають імунній відповіді [7,9].

Як і для всіх герпесвірусів, для EBV характерні літична (реплікативна) та латентна стадії існування. У реплікативну стадію відбувається активація понад 100 генів і синтез великої кількості вірусних білків. Роль білків різноманітна: частина з них регулює активність генів вірусу, інші відповідають за реплікацію вірусної ДНК або формують структурні компоненти збудника, деякі білки EBV модулюють імунну відповідь організму. Реплікативна стадія під час гострої EBV-інфекції супроводжується лізісом епітеліальних клітин ротоглотки та частини В-лімфоцитів. Під час латентної інфекції у В-лімфоцитах експресується всього 11 вірусних білків: кілька ядерних протеїнів (EBNA — Epstein—Barr nuclear antigen), два латентні мем-

бранні протеїни (LMP — late membrane proteins). Епісомальна реплікація вірусу в латентну стадію відбувається за допомогою клітинної ДНК-полімерази.

Суттєво обмежена експресія вірусних генів і продукція вірусних протеїнів у латентно інфікованих В-клітинах дозволяє їм уникати розпізнавання цитотоксичними Т-лімфоцитами. Вважають, що деякі з цих білків, а саме LMP-1, спричиняють розвиток онкогенної трансформації В-клітин при латентній інфекції за умови порушення функції цитотоксичних Т-лімфоцитів. При реактивації вірусу в латентно інфікованих В-лімфоцитах значно збільшується продукція вірусних білків, які розпізнаються цитотоксичними Т-лімфоцитами, що призводить до деструкції цих В-лімфоцитів.

### Особливості імунної відповіді при EBV-інфекції

Клітинна ланка імунної системи виконує основну контролюючу функцію по відношенню до EBV [7,11]. Під час гострої інфекції контроль над проліферацією EBV-інфікованих В-лімфоцитів здійснюють клітини — натуральні кілери та EBV-специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити. Регуляцію противірусної імунної відповіді здійснюють специфічні CD4+ Т-лімфоцити 1 типу (Th1), які продукують цитокіни ІЛ-2 та ІFN- $\gamma$ . Кількість CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів збільшується при інфекційному мононуклеозі, характерна інверсія співвідношення CD4+/CD8+. Внаслідок цитотоксичної дії CD8+ Т-лімфоцитів відбувається руйнування інфікованих EBV В-лімфоцитів, і їх кількість зменшується до 1–50/10<sup>6</sup> циркулюючих В-клітин. У імунокомпетентних осіб це число латентно інфікованих В-лімфоцитів надалі залишається стабільним. Після одужання від інфекційного мононуклеозу EBV-специфічні цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити здійснюють постійний контроль за періодичною реактивацією вірусу в латентно інфікованих В-лімфоцитах.

Первинна EBV-інфекція індукує продукцію антитіл, спрямованих проти вірусних антигенів. Специфічні антитіла до вірусних антигенів швидко зв'язують вірус, який потрапляє в кров у разі його реактивації в інфікованих В-лімфоцитах при персистуючій EBV-інфекції. Водночас інфіковані вірусом В-лімфоцити продукують гетерофільні антитіла, які взаємодіють з антигенами еритроцитів тварин (вівці, коня) і не реагують з вірусними антигенами. У частини хворих інфіковані вірусом В-клітини продукують антинейтрофільні, антиеритроцитарні та антитромбоцитарні антитіла, що спричиняють гематологічні ускладнення ІМ.

Можливість довічної персистенції EBV в організмі, попри ефективність імунної відповіді при первинній

інфекції, обумовлена властивостями вірусу уникати дії деяких імунних механізмів. Вірус продукує білки з властивостями цитокинів та цитокинових рецепторів, що модулюють імунну відповідь і сприяють персистенції вірусу в організмі. Вірусний протеїн BCRF1 за структурою і властивостями подібний до інтерлейкіну-10, який є інгібітором продукції інтерферону-гамма. LMP-1 пригнічує у інфікованій вірусом клітині механізми, відповідальні за її апоптоз. У разі неефективної відповіді клітинної ланки імунної системи порушується контроль за EBV-інфекцією і виникають EBV-індуковані злоякісні пухлини.

#### Патогенез

Людина — єдиний відомий резервуар EBV. Вірус присутній у слині інфікованих людей, з її часточками він передається іншим особам. Після первинної інкубації початкова реплікація вірусу відбувається в епітеліальних клітинах ротоглотки. Лізис цих клітин супроводжується звільненням великої кількості віріонів, які проникають у В-лімфоцити лімфоїдної тканини ротоглотки. Масивна реплікація вірусу призводить до вірусемії, і вірус інфікує як циркулюючі В-клітини, так і В-клітини лімфоїдної тканини іншої локалізації. Виразна проліферація В- та Т-лімфоцитів відзначається в різних органах, таких як лімфатичні вузли, печінка, селезінка, кістковий мозок, і обумовлює розвиток характерних клінічних проявів ІМ [11,15].

У хворих на ІМ визначається велика кількість вірусу в слині, загалом більша, ніж у крові. Вірусне навантаження EBV в епітеліальних клітинах ротоглотки та в слині залишається підвищеним впродовж багатьох місяців. Після перенесеного ІМ у більшості людей впродовж 12–18 місяців EBV виділяється зі слиною. Реплікація вірусу EBV при латентній інфекції здійснюється у В-клітинах лімфоїдної тканини ротоглотки, звідки вірус проникає в слину.

Елімінація вірусу з крові відбувається швидше, загалом через 1–2 місяці після початку захворювання. Однак у 10% пацієнтів вірус періодично з'являється в крові після перенесеного ІМ протягом кількох місяців, інколи кількох років.

У більшості хворих на ІМ інфіковано EBV 1–2% В-клітин периферичної крові. Високоімуногенні трансформовані В-лімфоцити швидко елімінуються під час первинної інфекції цитотоксичними Т-лімфоцитами. Частина інфікованих В-клітин проходить диференціацію і у вигляді специфічних до EBV клітин пам'яті перебуває у лімфоїдних органах під час латентної інфекції. Інфікована популяція В-лімфоцитів знаходиться переважно у латентному стані. Однак в латентно інфікованих В-лімфоцитах періодично відбувається реактивація EBV. Реплікація вірусу призводить до інфікування нових В-лімфоцитів та епітеліальних клітин. Реактивація EBV у імунокомпетентних осіб безсимптомна, не супроводжується клінічними проявами ІМ і лімфопроліферацією. Реплікація вірусу у разі його реактивації у імунокомпетентних осіб швидко обмежується імунною системою. У імунокомпрометованих осіб з вродженими або набутими дефектами клітинної ланки імунної системи можливий розвиток лімфопроліферативних захворювань. Тригери реактивації EBV на сьогодні точно не встановлені, найбільш імовірна причина — інтеркурентні інфекції, які стимулюють В-лімфоцити. Так, при загостренні хронічного тонзиліту стрептококової етіології відбувається реактивація EBV в В-лімфоцитах мигдаликів, збільшується кількість вірусу в слині [11,15].

#### Епідеміологія

Серологічні реакції з виявлення антитіл до антигенів EBV позитивні у більшості дорослих людей, що свідчить

про інфікованість вірусом 90–95% дорослого населення у світі. Відзначаються суттєві відмінності у віковій захворюваності на первинну EBV-інфекцію залежно від соціально-економічних умов регіону та певних культурних традицій. Можна чітко простежити взаємозв'язок між віковою частотою первинної інфекції, її клінічною маніфестацією та соціально-економічним рівнем регіону. В країнах, які розвиваються, первинну EBV-інфекцію переносять більшість дітей у ранньому віці, що підтверджується виявленням антитіл до EBV у 80–100% дітей віком 3–6 років. Інфекційний мононуклеоз перебігає переважно в легкій, атипичній або субклінічній формі. Лише 10% дітей раннього віку мають типовий перебіг ІМ. У розвинутих країнах первинна EBV-інфекція розвивається у віці 10–30 років життя і частіше асоціюється з маніфестними проявами захворювання у вигляді класичного мононуклеозоподібного синдрому. Так, 50–75% випадків первинної EBV-інфекції у студентів (США) супроводжувались проявами ІМ [6,11].

Слід зазначити, що в ендемічних регіонах з розвитку злоякісних EBV-асоційованих новоутворень первинна EBV-інфекція характерна для дітей раннього віку. Ендемічні лімфома Беркітта та назофарингеальна карцинома виникають у пацієнтів з давнім інфікуванням EBV [2].

Передача вірусу відбувається при близьких контактах між дорослими та дітьми через слину, зазвичай при поцілунках. Діти можуть інфікувати одне одного граючись забрудненими слиною іграшками. Можлива трансмісія при контамінації слиною продуктів харчування. Описані випадки передачі вірусу через продукти крові серонегативним реципієнтам від серопозитивних донорів, хоча подібний шлях інфікування менш характерний для Епштейн—Барр вірусу порівняно з цитомегаловірусом. Можлива передача EBV при трансплантації органів.

Вірус Епштейн—Барр виділяється з епітелію шийки матки, але роль цього збудника у розвитку неонатального інфікування та статевої передачі остаточно не з'ясована.

Відомо, що близько 20–30% латентно інфікованих EBV людей виділяють вірус зі слиною при його реактивації періодично або постійно впродовж тривалого часу. Ці люди є основним джерелом EBV-інфекції. За наявності імносупресії зростає частота виділення вірусу і кількість його у слині. Епштейн—Барр вірус можуть виділяти у навколишнє середовище до 85–100% імунокомпрометованих пацієнтів, таких як реципієнти трансплантантів, хворі на лейкоз, пацієнти з ВІЛ-інфекцією, іншими вторинними і первинними імунодефіцитами.

#### Клінічні прояви EBV-інфекції

Основною формою первинної EBV-інфекції є ІМ. Первинна EBV-інфекція у дітей раннього віку найчастіше безсимптомна або супроводжується легкими неспецифічними проявами, перебігає як гостре респіраторне захворювання, тонзилофарингіт, тривала лихоманка з лімфаденопатією або без неї. Інкубаційний період ІМ становить близько 2–7 тижнів. Часто спостерігається продромальний період тривалістю 2–5 днів, інколи до двох тижнів, для якого характерні слабкість, незудження, головний біль, міалгії, підвищення температури. У частини пацієнтів можливий раптовий початок захворювання.

Типова клінічна картина ІМ розвивається за перший тиждень захворювання. Кардинальними проявами є лихоманка, тонзилофарингіт, лімфаденопатія. Лихоманка зазвичай утримується 1–2 тижні, інколи довше. *Тонзилофарингіт* перебігає у важкій формі з виразним збільшенням мигдаликів, у третини пацієнтів супроводжується появою нашарувань на мигдаликах, хоча лише у 5% випадків асо-

ціюється зі стрептококовою інфекцією (бета-гемолітичний стрептокок групи А). Розвиток тонзиліфарингіту обумовлений дією безпосередньо EBV. Збільшення мигдаликів у дітей може бути настільки виразним, що призводить у деяких випадках до утрудненого дихання і загрозованої обструкції верхніх дихальних шляхів.

**Лімфаденопатія** — характерна ознака ІМ. Збільшуються переважно задньошийні лімфатичні вузли, часто розвивається генералізована лімфаденопатія. Лімфатичні вузли збільшені зазвичай симетрично, чутливі при пальпації. Гіперплазія лімфоїдної тканини мигдаликів і аденоїдів асоціюється з порушенням відтоку лімфи, що спричиняє набряк повік. Дихання через ніс значно утруднене, хоча прояви риніту відсутні.

У перші три тижні захворювання у 50–65% хворих відзначається *спленомегаля* до 2–3 см нижче краю реберної дуги, може супроводжуватись болями у животі. Часто гепатомегалія при ІМ становить 30–50%, у 5% хворих — із жовтяницею. Збільшення лімфатичних вузлів та гепатоспленомегаля найвиразніші з 2-го по 4-й тижень захворювання.

Макуло-папульозна *висипка* виникає у 3–15% пацієнтів з ІМ, частіше у дітей. Частота висипки зростає у пацієнтів з попереднім прийомом ампіциліну або амоксициліну внаслідок продукції антитіл до цих препаратів. У 25–50% дітей спостерігається енантема на м'якому піднебінні.

У більшості хворих на ІМ переважають симптоми тонзиліфарингіту. Однак для частини пацієнтів характерна так звана «залозиста» форма захворювання, якій властиве суттєве збільшення лімфатичних вузлів з помірним ураженням ротоглотки. Можливий варіант перебігу ІМ з тривалою лихоманкою і виразною слабкістю з мінімальними змінами з боку лімфатичних вузлів і фарингіту. Первинна EBV-інфекція може перебігати у вигляді гепатиту без інших характерних рис ІМ [6,11].

#### **Гострі ускладнення інфекційного мононуклеозу**

Описаний досить широкий спектр ускладнень ІМ. У кожному випадку важлива правильна оцінка клінічної ситуації при проведенні диференціальної діагностики рідкісних проявів EBV-інфекції і випадково асоційованих з нею інших хвороб. Слід пам'ятати, що низький рівень реплікації і виділення вірусу триває довго у багатьох пацієнтів після перенесеного ІМ. Коливання рівня специфічних антитіл до EBV відбувається внаслідок реактивації латентного вірусу, селективної або поліклональної стимуляції інфікованих В-клітин пам'яті антигенами. Не завжди можна чітко встановити зв'язок між визначенням специфічних антитіл до EBV та певними клінічними проявами, які вважають ускладненнями EBV-інфекції. Наявність EBV у невеликій кількості циркулюючих В-лімфоцитів, що присутні у зразках тканин та пухлин, також може бути причиною хибної оцінки результатів молекулярної діагностики. Результати серологічних і вірусологічних досліджень вимагають прискіпливого аналізу при встановленні причинного взаємозв'язку між EBV та специфічними ускладненнями [3,7].

#### **Ускладнення інфекційного мононуклеозу**

**Гематологічні ускладнення** первинної EBV-інфекції виникають внаслідок продукції аутоантитіл при поліклональній активації В-лімфоцитів. *Аутоімунна гемолітична анемія* ускладнює перебіг близько 0,5–3% випадків ІМ, початок її типовий у перші два тижні захворювання з тривалістю до 1–2 місяців. *Тяжка тромбоцитопенія* з кількістю тромбоцитів <50 тисяч/мм<sup>3</sup> зустрічається рідко, є причиною розвитку геморагічного синдрому (пурпура, кровоточивість ясен, гематурія, гематоми селе-

зінки). Більшості пацієнтів з ІМ притаманна легка форма *нейтропенії*, яка утримується кілька тижнів. Кількість нейтрофілів може бути в межах 500–1000/мм<sup>3</sup>. У розвитку нейтропенії також відіграє роль продукція аутоантитіл. Зазвичай ураження мієлопоєзу відсутнє, хоча описані випадки агранулоцитозу у пацієнтів з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом.

**Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.** Вірус Епштейна—Барра — один з відомих тригерів гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз характеризується надмірною активацією лімфоцитів, макрофагів (гістіоцитів) та інфільтрацією кісткового мозку, лімфатичних вузлів, печінки, селезінки та ознаками гемофагоцитозу. На тлі лихоманки, лімфаденопатії, гепатоспленомегаляї прогресує панцитопенія, печінкова недостатність, з'являються легеневі інфільтрати, геморагічний синдром. Сімейні форми гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу — генетичні захворювання з аутосомно-рецесивним успадкуванням — належать до дефектів імунної регуляції з порушенням цитотоксичної функції НК-клітин та CD8+ Т-лімфоцитів [7].

**Лімфоматозний грануломатоз** — рідкісне EBV-асоційоване лімфопроліферативне захворювання з переважним ураженням легень. Це ангіодеструктивна патологія лімфоїдної системи, яка розвивається при первинній EBV-інфекції внаслідок клональної проліферації В-лімфоцитів у пацієнтів з вродженими або набутими імунodefіцитами [9,15]. Клінічні симптоми включають лихоманку, кашель, нездужання, втрату ваги, нерідко в процес залучаються легені, нирки, печінка, шкіра та підшкірна клітковина, центральна нервова система. Типові гістологічні зміни — гранульоми з некрозами та інфільтратами з Т-лімфоцитів, EBV-інфікованих В-лімфоцитів, розміщені по ходу кровоносних судин. Більш ніж у половині випадків лімфоматозний грануломатоз трансформується в лімфому.

**Неврологічні ускладнення.** Головний біль присутній у багатьох пацієнтів з ІМ, але тяжкі неврологічні ускладнення описані у 1–5% хворих. Найчастішим і найважчим серед них є *гострий енцефаліт*, який характеризується порушенням свідомості, судомами, вогнищевою симптоматикою. Лімфоцитарний цитоз відзначають у 25% пацієнтів. У частині хворих описані вогнищеві ураження на МРТ. Неврологічні ускладнення зазвичай розвиваються при згасанні клінічної симптоматики ІМ, але можуть передувати розвитку захворювання або виникають після ліквідації основних проявів хвороби. Енцефаліт характеризується розвитком віддалених наслідків у 40% хворих, хоча у більшості випадків клінічні прояви ураження ЦНС зникають через 1–3 місяці.

За розвиток неврологічних ускладнень ІМ відповідають інфекційні та імунологічні механізми. У лікворі визначали наявність нуклеїнових кислот вірусу та специфічних антитіл до його антигенів. Серед інших неврологічних ускладнень ІМ описані *синдром Гієна—Барре, оптичний неврит, параліч черепно-мозкових нервів, попереочний мієліт, мозочкова атаксія*. Патологія нервової системи, спричинена EBV, іноді може розвиватись за відсутності чітких проявів ІМ. Повідомлення про гострі психотичні реакції, галюцинації зустрічаються у підлітків з первинною EBV-інфекцією [9,15].

**Гепатит.** В основі ураження печінки при ІМ лежить лімфоцитарна інфільтрація та проліферація клітин Купфера з розвитком помірного внутрішньопечінкового холестазу без порушення структури та некрозів. Транзиторне підвищення рівня трансамінз у кілька разів, характерне

для 2–4 тижня перебігу ІМ, визначається у 50–80% пацієнтів, хоча інколи рівні АЛТ та АСТ сягають високих цифр. Коагулопатія не характерна. Жовтяниця виникає у 5% хворих на ІМ внаслідок холестазу і вірус-індукованого гемолізу. Одування самостійне і повне, але описані випадки фульмінантного гепатиту у хворих на вроджені імунodefіцити.

**Розрив селезінки.** Субкапсулярні гематоми селезінки та спонтанний її розрив — рідкісні тяжкі ускладнення ІМ, описані менш ніж у 0,5% дорослих на 2–3 тижні захворювання [7,9]. Основною причиною вважають травматичне ушкодження селезінки, тому пальпація слід проводити обережно. Однак майже в половині випадків розрив селезінки виникає спонтанно. Раптовий гострий абдомінальний біль у лівому верхньому квадранті з ірадіацією в ліве плече дозволяє запідозрити селезінкову кровотечу, особливо при появі ознак шоку. Основний метод лікування розриву селезінки — спленектомія. Лікування субкапсулярних гематом переважно консервативне.

**Обструкція верхніх дихальних шляхів.** Найбільший ризик виникнення значної обструкції верхніх дихальних шляхів внаслідок гіпертрофії мигдаликів та аденоїдів з набряком навколишніх тканин існує у дітей раннього віку. При утрудненому прийомі їжі та рідини можливий розвиток дегідратації. Більшість пацієнтів швидко відповідає на консервативне лікування, у важких випадках застосовується ендотрахеальна інтубація, інколи навіть виникає необхідність адено- або тонзилектомії.

**До рідкісних ускладнень первинної EBV-інфекції** належить пневмонія, яка виникає внаслідок коінфекції бактеріальними збудниками, іншими вірусами, мікоплазмами. Описані випадки міокардиту, інтерстиційного нефриту, міозиту, мезентеріального аденіту [15].

**Аутоімунні ускладнення.** Віруси можуть бути тригерами аутоімунних захворювань у генетично схильних осіб. Існує гіпотеза про можливість індукції вірусом EBV розвитку системного червоного вовчачка та розсіяного склерозу, проводяться наукові дослідження в цьому напрямку [7].

На сьогодні не доведений причинний взаємозв'язок між EBV та розвитком синдрому хронічної втоми [15].

**Хронічна активна EBV-інфекція** — рідкісне захворювання, яке характеризується персистенцією симптомів ІМ і активною EBV-інфекцією тривалістю не менше, ніж 6 місяців [8,14]. Хвороба описана в Азії та Південній Америці, на противагу іншим EBV-асоційованим лімфопроліферативним захворюванням, супроводжується проліферацією Т-лімфоцитів або НК-клітин. Клінічно у хворих постійно утримується лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія з підвищенням рівня печінкових ферментів, цитопенії. Характерні ураження інших органів і систем: інтерстиціальна пневмонія, увеїт, міокардит, гепатит, енцефаліт. Активність інфекції підтверджується високим рівнем EBV ДНК у крові. Перебіг захворювання довготривалий, нерідко рецидивний, переважно фатальний. Причина смерті — прогресуюча панцитопенія, печінкова недостатність, Т/НК-клітинні лімфоми, гемофагоцитарний синдром. Ефективні методи лікування на сьогодні не розроблені.

**Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (ХЛПС, хвороба Дункана)** — рідкісний первинний імунodefіцит з частотою 1–2 на 1 000 000, належить до вроджених дефектів імунної регуляції [9,13,17]. Характеризується порушенням імунної відповіді на EBV і спричинений мутаціями гена *SH2D1A*, який кодує протеїн SAP (SLAM-associated protein). При ХЛПС відмічено дефекти цитотоксичної функції НК-клітин, NKT-клітин

і CD8+ Т-лімфоцитів. Відсутність адекватної активації Т-лімфоцитів і НК-клітин призводить до порушення контролю за проліферацією та елімінацією інфікованих вірусом В-клітин. Неспроможність елімінації інфікованих вірусом В-лімфоцитів призводить до надмірної презентації антигенів вірусу і гіперактивації цитотоксичних лімфоцитів та макрофагів. Фульмінантна форма ІМ розвивається не через недостатній контроль за вірусом (вірусне навантаження EBV помірне), а внаслідок порушення імунного гомеостазу після активації вірусом імунної відповіді.

Основні прояви ХЛПС — фатальний ІМ, злоякісна лімфома, вірус-асоційований гемофагоцитарний синдром, гіпоамаглобулінемія. Фульмінантний перебіг ІМ описаний у 50% пацієнтів з ХЛПС. Більшість пацієнтів помирає від фульмінантного гепатиту внаслідок некротичного ураження печінки. Можливий розвиток менінгоенцефаліту, панцитопенії. У частині пацієнтів з ХЛПС розвивається EBV-асоційований гемофагоцитарний синдром. У пацієнтів з ХЛПС після перенесеного ІМ виникають не-Ходжкінські лімфоми, часто з локалізацією в центральній нервовій системі або кишечнику. Ізольована гіпоамаглобулінемія описана у 10–15% пацієнтів з ХЛПС. Можливий розвиток важких ускладнень гострої EBV-інфекції у дітей з ХЛПС — апластичної анемії, агранулоцитозу.

Діагноз Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому встановлюють за допомогою молекулярної діагностики, при виявленні мутацій гена *SH2D1A*. Радикальний метод лікування ХЛПС — трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку. Тимчасове покращення у пацієнтів з важким перебігом первинної EBV-інфекції на тлі ХЛПС спостерігалось при призначенні протівірусних препаратів (ацикловір, ганцикловір) та кортикостероїдів. У деяких хворих позитивна динаміка отримана при застосуванні моноклональних антитіл проти CD20 (ритуксимабу).

#### **Пухлини, асоційовані з вірусом Епштейн–Барр**

**Ендемічна лімфома Беркітта.** У світі описані два види лімфом Беркітта — ендемічна, яка завжди асоціюється з EBV, та не-ендемічна, для якої не доведений взаємозв'язок з персистенцією EBV [8]. Геном EBV визначають у 98% випадків ендемічної лімфоми Беркітта у порівнянні з 20% випадків не-ендемічної лімфоми Беркітта. Ендемічна (африканська) лімфома Беркітта — найпоширеніша злоякісна пухлина у дітей регіону екваторіальної Африки. Пухлина локалізується в ділянці щелепи, виникає найчастіше у віці 5–10 років. Для цього регіону характерний високий рівень захворюваності на первинну EBV-інфекцію серед дітей раннього віку. Основним чинником розвитку пухлин вважають ендемічність малярії. Постійна експозиція з малярійними антигенами призводить до поліклональної активації та проліферації В-клітин, інфікованих EBV. Пригнічення функції Т-лімфоцитів з порушенням їх контролю за надмірною проліферацією EBV-інфікованих В-лімфоцитів є однією з передумов розвитку злоякісної лімфоми. Гістологічно лімфома Беркітта — моноклональна недиференційована В-клітинна лімфома.

**Назофарингеальна карцинома** (рак носоглотки) поширена у Південно-Східній Азії. У Південному Китаї її частота досягає 50:100 000 населення. Вважають, що ендемічному розповсюдженню цієї пухлини сприяють поєднання генетичних та вірусологічних чинників з особливостями навколишнього середовища. Зокрема не виключена роль канцерогенів нітрозамінів, що утворюються у солоній і в'яленій рибі. Спорадичні випадки назофарингеаль-

ної карциноми реєструються в інших регіонах земної кулі. Пухлина походить з епітелію носоглотки. Близько 100% анапластичних або недиференційованих назофарингеальних карцином містять велику кількість епісом EBV.

**Хвороба Ходжкіна.** ДНК EBV визначали у 40–60% зразках пухлин у пацієнтів з хворобою Ходжкіна, зокрема у клітинах Штернберга. Пацієнти з хворобою Ходжкіна мають високий титр антитіл до EBV перед розвитком або за наявності лімфоми. Водночас роль EBV як головного чинника хвороби Ходжкіна на даний час не доведена.

**Лімфопроліферативні захворювання.** Вірус Епштейн–Барр асоціюється з лімфопроліферативними захворюваннями у пацієнтів з вродженими та набутими імунodefіцитами [2,11,17]. За наявності вроджених дефектів клітинної ланки імунної системи відповідь на первинну EBV-інфекцію або її реактивацію порушена і розвивається надмірна безконтрольна проліферація EBV-інфікованих В-клітин. Індуковані EBV лімфопроліферативні захворювання можуть бути гістологічно плейоморфними (В-лімфопроліферативні захворювання) або відносно мономорфними (В-лімфоми). У реципієнтів трансплантованих органів EBV-асоційовані лімфопроліферативні захворювання найчастіше виникають у перший рік після трансплантації. Серед клінічних проявів у цих хворих можуть спостерігатися типові симптоми ІМ або лихоманка з локалізованою чи дисемінованою лімфопроліферацією з ураженням лімфатичних вузлів, печінки, легень, нирок, кісткового мозку, центральної нервової системи або тонкого кишечника. Найбільший ризик розвитку цієї патології відмічений у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку, при первинній EBV-інфекції у посттрансплантаційний період. Зазвичай у цих пацієнтів виявляється високий рівень EBV в крові. Більшість посттрансплантаційних уражень регресує при закінченні імуносупресивної терапії. Однак у частини хворих може бути дисемінація В-клітин та інвазія всіх органів. Для діагностики EBV-лімфопроліферативних захворювань необхідне визначення ДНК EBV, РНК EBV або вірусних протеїнів при біопсії тканин.

У пацієнтів з вродженими імунodefіцитами, такими як атаксія-телеангіектазія, синдром Віскотта–Олдріча, синдром Чедіака–Хігасі, загальний варіабельний імунodefіцит, відзначають високий ризик виникнення EBV-індукованих лімфопроліферативних захворювань.

#### **Вірус Епштейн–Барр і ВІЛ-інфекція**

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів при прогресуванні імунodefіциту поступово знижується функція CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів, які здійснюють контроль за EBV-інфікованими В-клітинами. У стадію важкої імуносупресії хворі на ВІЛ-інфекцію мають у 10–20 разів більше EBV-інфікованих В-клітин, ніж здорові особи. Зниження рівня EBV-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів і підвищення концентрації вірусу передують розвитку EBV-асоційованих не-Ходжкінських лімфом у хворих з ВІЛ-інфекцією [7,9].

**Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія (ЛІП)** до розвитку епідемії ВІЛ-інфекції описана у хворих з вродженими імунodefіцитами. Відомі дві форми захворювання – обмежена ураженням легень або в асоціації із системними лімфопроліферативними захворюваннями. Частота ЛІП значно зростає зі збільшенням кількості ВІЛ-інфікованих хворих. Захворювання частіше зустрічається у ВІЛ-інфікованих дітей з імуносупресією, нерідко поєднується з генералізованою лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, хронічним паротитом. Для ЛІП характерний підгострий або хронічний перебіг з прогресуванням дихальної недостатності, нечастим сухим кашлем, відсут-

ністю лихоманки. У хворих з ЛІП виявляють дифузні інтерстиціальні інфільтрати в тканині легень, морфологічно – інфільтрацію альвеолярних септ В- і Т-лімфоцитами. ДНК EBV і його протеїни виявляли в легеневих ураженнях у понад 80% дітей з ЛІП. Вважають, що частіше ЛІП асоціюється з первинною EBV, чим і пояснюється частота цього захворювання у дитячому віці.

**Волосяно-клітинна лейкоплакія** зустрічається у ВІЛ-інфікованих хворих, іноді у пацієнтів з імуносупресією після трансплантації. Захворювання більш характерне для дорослих, описані поодинокі випадки у дітей з ВІЛ-інфекцією. Клінічно характеризується нашаруваннями білого кольору на латеральній поверхні язика, схожими на орофарингеальний кандидоз. За морфологічними властивостями – це доброякісні гіперпластичні ураження епітеліальних клітин. ДНК EBV та вірусні часточки визначали у верхніх, кератизованих, епітеліальних клітинах цих уражень. Захворювання доброякісне, у більшості випадків спостерігають зворотний розвиток на антиретровірусній терапії.

**Не-Ходжкінські лімфоми** у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризуються екстранодальною локалізацією (ЦНС, кишечник). ДНК EBV або його протеїни виявляють у тканині 50–60% цих пухлин. Більшість пухлин – імунобластні лімфоми або лімфоми Беркітта. Лімфоми типу Беркітта у ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто передують розвитку важкого імунodefіциту. Імунобластні лімфоми зазвичай розвиваються на пізній стадії імунodefіциту, частіше EBV-позитивні. У тканині лімфом ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначають ДНК EBV. Ці пухлини виникають у хворих з низьким рівнем CD4+ клітин. Діагностичним маркером лімфоми ЦНС у пацієнтів з ВІЛ/СНІД за наявності вогнищевих уражень мозку вважають визначення ДНК EBV методом ПЛР у спинномозковій рідині.

У ВІЛ-інфікованих дітей з тяжкою імуносупресією описані лейоміосаркоми, в тканині яких визначали геном EBV.

**Вроджена EBV-інфекція.** Первинна EBV-інфекція у вагітних зустрічається рідко, оскільки більшість дорослих людей EBV-серопозитивні. На сьогодні не доведений взаємозв'язок первинної EBV-інфекції у вагітних з розвитком аномалій плода. Ризик внутрішньоутробної трансмісії низький, навіть якщо у вагітної спостерігаються клінічні прояви ІМ [8,11].

#### **Діагностика EBV-інфекції**

Діагностика EBV-індукованого ІМ зазвичай ґрунтується на виявленні типових клінічних ознак, змін гемограми. У разі необхідності діагноз підтверджують визначенням специфічних антитіл до антигенів вірусу [10].

**Загальний аналіз крові.** Класичні гематологічні зміни при ІМ – лімфоцитоз >50% та наявність атипичних лімфоцитів (мононуклеарів) >10%. Лейкоцитоз в межах 10,0–20,0x10<sup>9</sup>/л визначають у 90% пацієнтів з ІМ. Характерним проявом є лімфоцитоз більше 50% (>4500/мкл), максимально виразний на 2–3 тижні захворювання, утримується впродовж 2–6 тижнів. Зазвичай у хворих на ІМ визначають 20–40% мононуклеарів, однак у частини пацієнтів з ІМ кількість мононуклеарів <10%. Більшість атипичних лімфоцитів – активовані цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити. Хоча атипичні лімфоцити виявляються і при інших захворюваннях, найвища кількість їх характерна для первинної EBV-інфекції. Мононуклеари визначають у хворих на цитомегаловірусну інфекцію, токсоплазмоз, краснуху, аденовірус, розеола, вірусний гепатит А та деякі інші вірусні інфекції. Легка форма

нейтропенії притаманна 60–90% пацієнтів з ІМ. У 25–50% хворих на ІМ на 2–3 тижні захворювання відзначається тромбоцитопенія в межах 100 000–150 000/мм<sup>3</sup>.

**Печінкові ферменти** можуть бути підвищені під час перебігу ІМ у 80–100% хворих. У більшості випадків печінкові ферменти нормалізуються в межах трьох місяців, ГГТ іноді підвищена до 12 місяців.

**Гетерофільні антитіла.** Епштейн–Барр вірусна інфекція стимулює поліклональну продукцію антитіл інфікованими В-лімфоцитами, у тому числі і транзиторну продукцію гетерофільних антитіл. Гетерофільні антитіла належать до класу IgM, з'являються на 1–2 тижні захворювання, їх титр поступово знижується впродовж 2–3 місяців і через 6 місяців після перенесеного ІМ вони зникають. На даний час з метою експрес-діагностики ІМ застосовують «моноспот» тест для визначення гетерофільних антитіл. Слайд-тести використовують еритроцити коня. Експрес-тест на гетерофільні антитіла до EBV позитивний у 75–80% хворих на ІМ. Можливі псевдопозитивні результати у пацієнтів з лімфомою або гепатитом [10,16].

**Серологічна діагностика EBV-інфекції.** Специфічні антитіла до EBV визначаються у разі необхідності підтвердження діагнозу первинної EBV-інфекції або раніше перенесеного захворювання. Серологічна діагностика EBV-інфекції важлива при атипових формах ІМ, тяжкому і тривалому перебігу ІМ, ускладнених формах ІМ, лімфопроліферативних захворюваннях.

Продукція специфічних антитіл до антигенів вірусу здійснюється відповідно до стадій інфекційного процесу, які характеризуються появою різних антигенів. З діагностичною метою визначаються антитіла до наступних вірусних антигенів: капсидного (VCA), ранніх (EA) та ядерного (EBNA).

Інфекційний мононуклеоз супроводжується продукцією антитіл класу IgM та IgG до вірусного капсидного антигену. Антитіла класу IgM циркулюють 2–3 місяці, антитіла класу IgG персистують довічно. Можливі псевдопозитивні реакції на анти-EBV VCA IgM у випадку наявності ревматоїдного фактору. Максимальний рівень IgG-антитіл до VCA визначається при ІМ, поступово знижується наступні декілька тижнів або місяців, надалі залишається довічно на стабільному рівні.

Антитіла до ранніх антигенів продукуються при ІМ пізніше, ніж антитіла до капсидного антигену. Ранні антигени розподіляють на дві групи: «обмежений» компонент (R – Restricted) раннього антигену визначається тільки в цитоплазмі інфікованих клітин, «дифузний» (D-Diffuse) розподілений по всій клітині. Антитіла до EA/R частіше визначають у дітей віком до чотирьох років з первинною EBV-інфекцією, а також при безсимптомній інфекції. У 80% пацієнтів з ІМ виявляють анти-EA/D. Рівень антитіл до ранніх антигенів досягає максимальних значень під час фази реконвалесценції, у більшості пацієнтів антитіла зникають через 6 місяців. Відомо, що інколи вони персистують у низьких титрах кілька років після перенесеного ІМ, з'являються при реактивації EBV-інфекції.

Антитіла до EBNA з'являються пізніше за інші при EBV-інфекції, оскільки експресія EBNA характерна для латентно інфікованих клітин. Ці антитіла можна визначити через 2–6 місяців після перенесеного ІМ, у низькому титрі вони персистують довічно [4,12,16].

Широкий спектр індивідуальної гуморальної відповіді на вірусні антигени, застосування різних лабораторних методів ускладнюють інтерпретацію одержаного профілю

**Інтерпретація серологічних результатів при EBV-інфекції [15]**

Анти-EBV VCA IgM	Анти-EBV VCA IgG	Анти-EBNA	Інтерпретація результатів серологічного дослідження
-	-	-	Серологічні докази EBV-інфекції відсутні
+	+	-	Притаманно інфекційному мононуклеозу або нещодавно перенесеній інфекції
-	+	+	Свідчить про раніше перенесений інфекційний мононуклеоз

антитіл. Найбільш раціональним для діагностики EBV-інфекції вважають визначення антитіл IgM та IgG до VCA, антитіл до EBNA (табл.).

**Вірусологічна діагностика EBV-інфекції.** У деяких пацієнтів (з атиповим перебігом ІМ, лімфопроліферативними захворюваннями) серологічна відповідь на антигени EBV може бути неповноцінною і недостатньою для діагностики, тому виникає необхідність визначення антигенів EBV або нуклеїнових кислот у крові або тканинах. З метою визначення геному вірусу або його антигенів використовуються різні методи діагностики: ПЛР, імунний блотинг, ДНК-гібридизація [16].

За допомогою кількісної ПЛР досліджували рівень ДНК EBV в крові або плазмі при ІМ. Рівень вірусемії поступово знижується у період реконвалесценції, у латентно інфікованих пацієнтів вірусна ДНК в крові зазвичай відсутня. При реактивації захворювання, наперед у пацієнтів з посттрансплантаційними лімфопроліферативними захворюваннями, ДНК EBV визначається у сироватці крові у великій кількості [11]. Інколи ДНК EBV з'являється в крові при реактивації вірусу навіть у імунокомпетентних осіб, однак вона швидко зникає завдяки ефективному імунному контролю. З метою діагностики нейроінфекцій, спричинених EBV, досліджують ДНК вірусу в лікворі. Визначення ДНК EBV у слині не доцільне для діагностики як первинної інфекції, так і реактивації захворювання, оскільки після перенесеного ІМ вірус виділяється зі слиною впродовж багатьох місяців [8].

**Диференціальна діагностика мононуклеозоподібного синдрому**

Близько 10–20% випадків мононуклеозоподібного синдрому викликані іншими збудниками, такими як цитомегаловірус, ВІЛ, аденовірус, токсоплазмоз, вірус герпесу 6 типу, можливо вірус герпесу 7 типу [11,15].

**Первинна ВІЛ-інфекція** за перебігом подібна до ІМ. Найчастіші прояви: лихоманка, фарингіт, лімфаденопатія. На відміну від ІМ, для первинної ВІЛ-інфекції характерніші виразки слизових оболонок, висипка в перші дні захворювання. Атипові лімфоцити можуть бути присутні в крові хворих на первинну ВІЛ-інфекцію у невеликій кількості.

**Цитомегаловірус** викликає синдром, схожий на ІМ. Хвороба характеризується насамперед тривалою лихоманкою, менш виразною лімфаденопатією і відсутністю або слабкими проявами фарингіту. Гепатит визначають майже у всіх хворих. Гематологічна картина нагадує первинну EBV-інфекцію. Переважна більшість пацієнтів видужує без будь-яких ускладнень. Діагноз підтверджують виявленням IgM-антитіл до CMV.

*Токсоплазмоз* інколи спричиняє синдром з лихоманкою і лімфаденопатією. Рідко спостерігається фарингіт або порушення функції печінки, гематологічні зміни не властиві.

Симптоматична *первинна інфекція HHV-6* або *HHV-7* у підлітків та дорослих людей інколи перебігає у вигляді мононуклеозоподібного синдрому.

#### Лікування

У разі неускладненого перебігу ІМ призначають симптоматичне лікування. Рекомендують жарознижувальні засоби (ацетамінофен, нестероїдні протизапальні препарати), при болю в горлі — аерозолі або льодяники, що містять бензокаїн або фенол разом з лідокаїном 2%. Важливо вживати достатньо рідини, дотримуватись адекватного харчування. На гострий період захворювання показано обмеження фізичної активності. Рекомендують утриматись від занять спортом впродовж 4–8 тижнів, залежно від важкості хвороби та тривалості спленомегалії, оскільки абдомінальна травма може спровокувати розрив селезінки [7,9,10].

Застосування кортикостероїдів показано тільки при ускладнених формах захворювання. Кортикостероїди призначають коротким курсом: преднізолон у дозі 1 мг/кг на добу (максимум 60 мг/24 год) протягом 5–7 днів зі зниженням дози наступні 7 днів або дексаметазон у дозі 0,3–0,6 мг/кг/добу 1–3 дні рекомендують при виразній обструкції верхніх дихальних шляхів, ураженні ЦНС, тромбоцитопенії з геморагічним синдромом та аутоімунній гемолітичній анемії [1,7,15]. Зважаючи на роль імносупресії у розвитку онкогенних ускладнень EBV-інфекції, слід обережно ставитися до призначення кортикостероїдів та уникати їх застосування при неускладнених формах захворювання.

**Противірусна терапія.** Ацикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір подавляють реплікацію вірусу, впливаючи на літичну фазу EBV-інфекції шляхом пригнічення вірусної ДНК-полімерази. Ці препарати не впливають на латентну фазу захворювання, оскільки не діють на циркулярний геном вірусу у вигляді епісоми при латентній EBV-інфекції [7,9].

Як свідчать дані п'яти рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, парентеральне введення ацикловіру або призначення валацикловіру при ІМ знижує рівень реплікації вірусу, але не впливає суттєво на перебіг захворювання [15]. Рівень реплікації вірусу відіграє менш

важливу роль у розвитку симптомів захворювання EBV-індукованого ІМ порівняно з імунною відповіддю організму. Дослідження продемонстрували пригнічення виділення вірусу зі слиною інфікованих пацієнтів, але реплікація EBV відновилась після припинення лікування.

Ефективність комбінованої терапії (кортикостероїди + противірусний препарат) вивчали у плацебо-контрольованому дослідженні подвійним сліпим методом у 94 хворих на ІМ. Пацієнти отримували ацикловір 800 мг всередину п'ять разів на день і преднізолон 0,7 мг/кг протягом 4 днів з наступним зниженням дози 0,1 мг/кг/день протягом 6 днів. Це дослідження показало, що додавання преднізолону не виявило істотного впливу на тривалість загального захворювання, біль у горлі, втрату ваги, відсутність в школі та на роботі.

Лікування типових неускладнених форм ІМ не потребує призначення противірусної терапії [7,9,10]. При ускладнених і важких формах ІМ можливе застосування ацикловіру (600–800 мг внутрішньо 5 разів на добу 7–10 днів або 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 годин 7 днів) або валацикловіру (3 г/добу 14 днів або 20 мг/кг 3 рази на добу 14 днів).

У лікуванні EBV-інфекції не доведена ефективність препаратів інтерферону-альфа та його індукторів, препаратів інтерлейкіну-2, специфічного імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення. Оскільки основним контролюючим противірусним механізмом при EBV-інфекції є клітинна ланка імунної системи, ефективність додаткового введення специфічних антитіл сумнівна. Відомо також, що у пацієнтів з пухлинами, асоційованими з EBV, визначається високий рівень антитіл до EBV, але при цьому у них відсутній контроль за трансформованими В-клітинами, інфікованими EBV [10,15].

Після перенесеного ІМ пацієнти можуть повернутись в школу або на роботу при покращенні самопочуття. Одування повне зазвичай через кілька тижнів після початку захворювання, у підлітків може утримуватись втом впродовж кількох місяців. Інфекційний мононуклеоз не належить до надто контагіозних захворювань, більшість людей інфіковані вірусом, тому спеціальні запобіжні заходи проти передачі EBV у пацієнтів із симптомами ІМ та після перенесеної хвороби не потрібні. Крім того, вірус виділяється зі слиною у пацієнтів з ІМ за 4–8 тижнів до появи симптомів [5,7]. Триває робота над створенням вакцини проти EBV.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Candy B. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis / B. Candy, M. Hotopf // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — Vol. 3. — CD004402.
2. Carbone A. EBV-Associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment / A. Carbone, A. Gloghini, G. Dotti // *The Oncologist.* — 2008. — Vol. 13. — P. 577–585.
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases. Epstein—Barr virus and infectious mononucleosis [Electronic resource] Updated May 16, 2006. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>. Accessed December 20, 2011.
4. Ebell M. H. Epstein—Barr virus infectious mononucleosis / M. H. Ebell // *Am Fam Physician.* — 2004. — Vol. 70 (7). — P. 1279–1287.
5. Hellwig T. Management options for infectious mononucleosis / T. Hellwig, K. Jude, B. Meyer // *US Pharmacist.* — 2013. — Vol. 38 (5). — P. 38–41.
6. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease / Macsween K. F., Higgins C. D., McAulay K. A. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 50. — P. 699–706.
7. Johanssen E. C. Epstein—Barr virus (Infectious mononucleosis, Epstein—Barr virus-associated malignant diseases, and other diseases) / E. C. Johanssen, K. M. Kaye // *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. Mandell.* — 7th Ed. — Churchill Livingstone Elsevier, 2010. — P. 1989–2010.
8. Junker A. K. Epstein—Barr virus / A. K. Junker // *Pediatrics in review.* — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 79–85.
9. Katz B. Z. Epstein—Barr virus (mononucleosis and lymphoproliferative disorders) / B. Z. Katz // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases / Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G.* — Churchill Livingstone, 2008. — P. 1036–1044.

10. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // *N. Engl. J. Med.* — 2010, Vol. 362, № 7. — P. 1993—2000.
11. Odumade O. A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein—Barr virus infections / O. A. Odumade // *Clin. Microbiology review.* — 2011. — Vol. 24 (1). — P. 193—209.
12. Paschale M. Serological diagnosis of Epstein—Barr virus infection: Problems and solutions / M. Paschale, P. Clerici // *World J. Virol.* — 2012. — Vol. 1 (1). — P. 31—43.
13. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K. E. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1329—41.
14. Prognostic factors for chronic active Epstein—Barr Virus infection / Kimura H., Morishima T., Kanegane H. [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* — 2003. — Vol. 187. — P. 527—33.
15. Sumaya C. V. Epstein—Barr virus / C. V. Sumaya // *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* / R. D Feigin, J. D. Cherry. — 4th Ed. — Philadelphia : W. B. Saunders, 2009. — P. 1751—1762.
16. Valachis A. Mononucleosis and Epstein—Barr virus infection: treatment and medication / A. Valachis, D. P. Kofteridis // *Virus Adaptation and Treatment.* — 2012. — Vol. 4. — P. 23—28.
17. Williams H. Epstein—Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice / H. Williams, D. H. Crawford // *Blood.* — 2006. — Vol. 107. — P. 862—869.

### Эпштейн—Барр вирусная инфекция у детей

**А.П. Волоха**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Вирус Эпштейн—Барр (EBV) — чрезвычайно распространенный в популяции вирус, возбудитель инфекционного мононуклеоза, персистирует бессимптомно на протяжении всей жизни у инфицированных лиц. В отличие от других герпесвирусов, реактивация EBV не имеет существенного значения в клинической практике, за исключением иммунокомпрометированных пациентов (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, иммуносупрессия после трансплантации), у которых развиваются лимфопролиферативные заболевания. Вирус Эпштейн—Барр ассоциируется с развитием злокачественных опухолей. Первичная EBV-инфекция обычно бессимптомная у детей раннего возраста, в старшем возрасте протекает с классическими симптомами: лихорадка, фарингит, лимфаденопатия. Выздоровление полное через несколько недель после начала заболевания. Основой лечения EBV-индуцированного инфекционного мононуклеоза является симптоматическая терапия. Назначение противовирусных препаратов и кортикостероидов в лечении первичной EBV-инфекции остается дискуссионным и в целом не рекомендуется.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейн—Барр, инфекционный мононуклеоз, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):103-110; doi10.15574/SP.2015.68.103

### Epstein—Barr viral infection in children

**А.П. Волоха**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Epstein—Barr virus (EBV) — extremely common virus in a population, the causative agent of infectious mononucleosis, symptoms persist lifelong in infected individuals. Unlike other herpesviruses reactivation of EBV does not have significant value in clinical practice, except immunocompromised patients (X-linked lymphoproliferative syndrome, immunosuppression after transplantation), who develops lymphoproliferative disorders. Epstein—Barr virus is associated with the development of malignancy. Primary EBV infection is usually asymptomatic in young children, at an older age it occurs with classical symptoms: fever, sore throat, lymphadenopathy. Recovery complete within a few weeks of onset. The mainstay of treatment EBV-induced infectious mononucleosis is symptomatic therapy. The issue of appointment of antiviral drugs and corticosteroids in the treatment of primary EBV-infection is debatable and not recommended in general.

**Key words:** Epstein—Barr virus, infectious mononucleosis, children.

### Сведения об авторах:

**Волоха Алла Петровна** — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 16.03.2015 г.