

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства

Министерство здравоохранения Хабаровского края
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов
здравоохранения»

СОГЛАСОВАНО
Министр здравоохранения
Хабаровского края

В.В. Витько
Витько



Инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр-вирусной этиологии.

Современные подходы к диагностике и лечению

Методические рекомендации для врачей

Хабаровск
2016

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства

Министерство здравоохранения Хабаровского края
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов
здравоохранения»

СОГЛАСОВАНО

Директор Хабаровского филиала
ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, д.м.н.
О.А.Лебедько



СОГЛАСОВАНО

Ректор КГБОУ ДПО «Институт
повышения квалификации специалистов
здравоохранения» МЗ Хабаровского
края, д.м.н., профессор



Г.В.Чижова

Инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр-вирусной этиологии.

Современные подходы к диагностике и лечению

Методические рекомендации для врачей

Хабаровск
2016

УДК 616.155.33- 022.6:616.98(07)
ББК 55.142.274я81
И74

Составители: сотрудники лаборатории молекулярно-генетических методов исследования Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД»- НИИ охраны материнства и детства к.м.н. Е.Б. Наговицына, д.м.н. О.В.Островская, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края к.м.н. М.М. Васильева

Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии. Современные подходы к диагностике и лечению.

Методические рекомендации
Хабаровск, 2016- 17 с.

Рецензенты:

- заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края д.м.н. Т.Е. Макарова
- врач - вирусолог высшей категории, к.м.н. В.И. Резник

Проблема инфекционного мононуклеоза в РФ стоит достаточно остро. Это связано не только с широкой циркуляцией возбудителя среди населения и тропностью его к иммунокомпетентным клеткам, но и с особенностями течения инфекции в разные возрастные периоды. Практические врачи в повседневной практике чаще сталкиваются с клинически манифестными формами первичной Эпштейна– Барр – вирусной инфекции, которая протекает благоприятно и обычно заканчивается выздоровлением, но с пожизненной персистенцией вируса в организме. Однако в 10-25% случаев инфицирования острая инфекция может иметь неблагоприятные последствия с формированием хронических форм заболевания и развитием лимфопролиферативных и онкологических процессов. Отсутствие средств специфической профилактики и этиотропной терапии также не дает возможности прогнозировать исход инфекции.

Методические рекомендации адресованы врачам общей практики, педиатрам, терапевтам, инфекционистам, аллергологам-иммунологам, акушерам - гинекологам.

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Ученого совета Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД»- НИИ Охраны материнства и детства протокол № 2 от 25.02.2016 г.

Значимость герпетических инфекций в последние годы значительно возросла, что объясняется их убикивитарностью (широким распространением), эпидемиологической ролью и сложностью диагностики, а также увеличением числа лиц с вторичными иммунодефицитами, при котором герпетические инфекции являются оппортунистическими.

Среди взрослого населения 60-90% жителей городов нашей планеты в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а чаще несколькими типами вирусов, относящимися к семейству герпесвирусов.

Герпес - вирусы могут поражать практически все органы и ткани вызывать, острую (бессимптомную или манифестную) и хроническую (латентную, персистирующую, рецидивирующую) инфекцию [5].

Семейство герпес - вирусов включает более 90 видов вирусов животных, птиц, рептилий. Только 8 вирусов этого семейства вызывают болезни человека (табл.1).

Таблица 1.

Вирусы семейства *Herpesviridae*, патогенные для человека

Общепринятая аббревиатура	Подсемейство	Название	Основные заболевания
ВПГ-1	α	Вирус простого герпеса 1 типа	Орофациальный герпес, офтальмогерпес, пневмониты, герпетические энцефалиты
ВПГ-2		Вирус простого герпеса 2 типа	Генитальный герпес
VZV		Вирус <i>Varicella-Zoster</i>	Ветряная оспа Опоясывающий лишай
ВЭБ	γ	Вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингиальная карцинома, ворсистая лейкоплакия языка
ЦМВ	β	Цитомегаловирус	Врожденные аномалии. Ретинопатии, пневмониты, гепатиты, сиаладениты.
HHV-6		Герпес-вирус 6 типа	Экзантема у детей раннего возраста, синдром хронической усталости у взрослых, лимфопролиферативные заболевания
HHV-7		Герпес-вирус 7 типа	Лимфопролиферативные заболевания
HHV-8	γ	Герпес-вирус 8 типа	Саркома Капоши

Вирус Эпштейна - Барр (ВЭБ) относится к семейству *герпесвирусов*, подсемейству γ - герпес-вирусов. Другое название ВЭБ - вирус герпеса человека 4 типа (HHV4).

ВЭБ является возбудителем инфекционного мононуклеоза – заболевания, которое проявляется такими симптомами, как: лихорадка, ангина увеличение лимфоузлов, появле-

ние в крови атипичных мононуклеаров. Кроме того, с вирусом Эпштейна Бара у человека связаны некоторые злокачественные новообразования: рак носоглотки, лимфома Беркитта (из ее клеток ВЭБ и был впервые выделен в 1964 году), лимфогрануломатоз, а у больных с ослабленным иммунитетом, в том числе инфицированных ВИЧ – В - клеточные лимфомы. Современный взгляд на проблему герпес вирусных инфекций свидетельствует о том, что ВЭБ может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности и влиять на состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста [3,4].



ВЭБ распространен повсеместно. Чаще всего заражение вирусом происходит в раннем детском и юношеском возрасте, поэтому более 90% взрослого населения к 40 годам уже перенесли эту инфекцию в той или иной форме и имеют антитела к вирусу Эпштейна - Барр. Дети в развивающихся странах заражаются на первом году жизни, в развитых странах инфицирование происходит в 15-19 лет. Средний возраст сероконверсии в мире 3-4 года. Инфекционный мононуклеоз – болезнь молодых.

Особенностями Эпштейна-Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ) в современных условиях являются:

- рост числа атипичных и тяжелых форм;
- высокая патогенетическая значимость ВЭБ для формирования патологии плода и новорожденного;
 - рост частоты перинатальных потерь вследствие инфекции у женщин, имеющих в анамнезе инфекционный мононуклеоз, либо рецидивирующее течение ангины;
 - рост частоты лимфаденопатий, субфебрилитета у беременных женщин, связанных с активизацией ВЭБ, при отсутствии (или позднем появлении) в гемограмме атипичных мононуклеаров;
 - доказанная корреляция между реактивацией ВЭБ и развитием желтухи и гепатита (в том числе безжелтушных форм) у беременных и новорожденных (при исключении вирусных гепатитов А, В и С)

Источником инфекции обычно служит больной человек или здоровые носители, у которых ВЭБ выделяется со слюной и передается при поцелуях: дети заражаются от взрослых, молодежь друг от друга. Заражение при менее тесных контактах редкость. ВЭБ обнаруживают в слюне более чем у 90% серопозитивных лиц, причем, у четверти из них

вирус выделяется со слюной практически постоянно. Основные пути заражения: воздушно-капельный, контактно-бытовой и половой. Кроме того, вирус передается при переливании крови, трансплантации костного мозга и других парентеральных вмешательствах.

ВЭБ размножается в клетках эпителия ротоглотки и слюнных желез. Заражение В-лимфоцитов происходит при их контакте с эпителиальными клетками, вирус также способен непосредственно проникать в миндаликовые крипты и далее разноситься кровью по всему организму. Пролиферация зараженных В-лимфоцитов и специфических клонов Т-лимфоцитов приводит к гиперплазии лимфоидной ткани, свойственной инфекционному мононуклеозу.

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза различны в зависимости от возраста первичного контакта с инфекцией. При заражении в раннем детстве клиника стертая, либо отсутствует, тогда как при инфицировании ВЭБ в школьном и подростковом возрасте разворачивается классическая картина заболевания. По данным зарубежной литературы развернутая клиника инфекционного мононуклеоза наблюдается у 25-75% инфицированных. Наиболее тяжелое течение острой ЭБВИ наблюдается у лиц старше 24 лет.

Инкубационный период заболевания составляет от 4 до 6 недель. Продромальный период, во время которого наблюдаются такие симптомы, как утомляемость, недомогание, миалгия может длиться от 1 до 2 недель.

Основные клинические симптомы инфекционного мононуклеоза:

- лихорадка
- ангина
- лимфоаденопатия (увеличение лимфоузлов)
- гепатоспленомегалия
- гематологические изменения (появление атипичных мононуклеаров – увеличенных в размерах, нетипичного вида лимфоцитов и моноцитов).

Температура обычно бывает субфебрильной или фебрильной на протяжении первых двух недель болезни, иногда держится до 1 месяца. Увеличение лимфоузлов и ангина наиболее выражены в первые две недели. Лимфоузлы увеличиваются симметрично, они болезненные при пальпации, но подвижные. Чаще всего задействованы заднешейные и затылочные лимфоузлы, но встречается и генерализованное увеличение. В клинической картине обычно преобладает ангина, которая напоминает стрептококковую (небные миндалины отечны и покрыты налетом). У 5% больных появляется пятнисто-папулезная или папулезная сыпь на туловище или на руках.

Печень увеличивается с первых дней, максимум — к 4-10 дню заболевания. Размеры печени уменьшаются более медленно, чем другие симптомы болезни. Полная нормализация размеров печени к концу 1-2 мес. или 3-6 мес. от момента заболевания. Желтуха отмечается в периоде разгара заболевания. Длительность желтухи - 2-3 недели, полное исчезновение желтухи совпадает с моментом клинического выздоровления. Желтуха и ее интенсивность не совпадает с размерами печени.

В первые 3 дня от начала заболевания в 50% увеличивается селезенка. Размеры ее увеличиваются параллельно увеличению размеров печени, нередко опережая их. К концу 3-ей недели спленомегалия может не определяться.

У грудных детей и детей младшего возраста инфекционный мононуклеоз развивается редко. У пожилых людей он чаще протекает без ангины, увеличения лимфоузлов, спленомегалии и атипичных мононуклеаров в крови, проявляясь лишь длительной лихорадкой, недомоганием и миалгией.

Заболевание в большинстве случаев длится от 2 до 4 недель, но недомогание, утомляемость и нарушение концентрации внимания сохраняются до нескольких месяцев

Осложнением инфекционного мононуклеоза может быть поражение ЦНС (менингит, энцефалит, явления менингизма, мозжечковая атаксия), которые обычно развиваются

в первые 2 недели болезни и у некоторых больных, в основном у детей бывают единственным проявлением инфекции. Разрыв селезенки наблюдается менее чем в 0,5% случаев, чаще у мужчин. Из-за отека небных и глоточной миндалин может развиваться обструкция верхних дыхательных путей. 10% больных инфекционным мононуклеозом после разрешения ангины переносят еще и стрептококковую.

Данные литературы свидетельствуют о возможности хронического течения инфекционного мононуклеоза [1,2,11,13]. Характерные клинические проявления инфекционного мононуклеоза в сроки от полугода и более после перенесенной острой формы ЭБВИ расцениваются как хроническая форма данного заболевания. Симптоматика складывается из общеинфекционного, интоксикационного, лимфопролиферативного, кардиального и артралгического синдромов.

Интоксикационный синдром проявляется слабостью, вялостью, повышенной утомляемостью вплоть до адинамии, снижением аппетита, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, головной и сердечными болями.

Астеновегетативные расстройства наблюдаются у 90% пациентов и характеризуются повышенной раздражительностью, подавленностью, гиперестезией и сенестопатией. Отмечены также нарушения сна, сверхчувствительность к колебаниям погоды, повышенная утомляемость.

Лимфопролиферативный синдром регистрируется у всех больных и проявляется аденоидитом, тонзиллитом и генерализованной лимфоаденопатией.

Кардиальный синдром выявляется у 60% детей. Он проявляется болями в области сердца, дыхательной аритмией. При аускультации выслушивается функциональный систолический шум над всей поверхностью сердца. Артралгический синдром характеризуется поражением крупных суставов, преимущественно коленных. Пациентов периодически беспокоят боли в суставах, некоторое ограничение подвижности, а также их незначительное покраснение и припухлость.

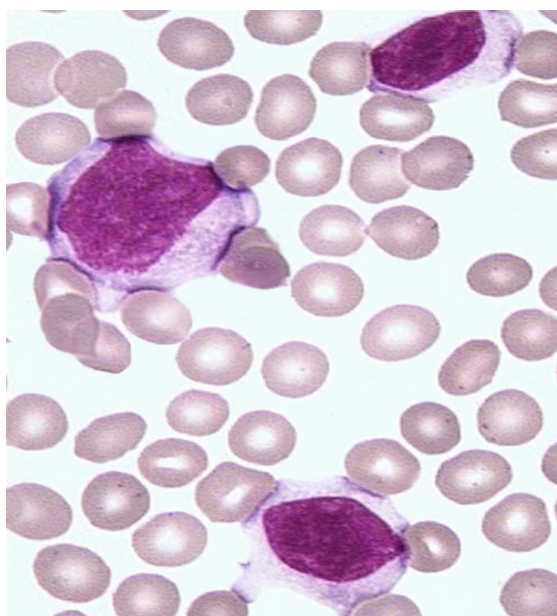
Стоит иметь в виду, что мононуклеозоподобный синдром может быть вызван не только ЭБВИ, но и другими представителями семейства герпесвирусов. Сходные клинические симптомы наблюдаются при инфекции вирусом: герпеса человека 6 типа (9%), цитомегалии (5-7%), а также при токсоплазмозе, хронических вирусных гепатитах, ревматических заболеваниях и др. В этих случаях необходимо проведение дифференциальной диагностики, которая должна быть основана прежде всего на лабораторных данных.

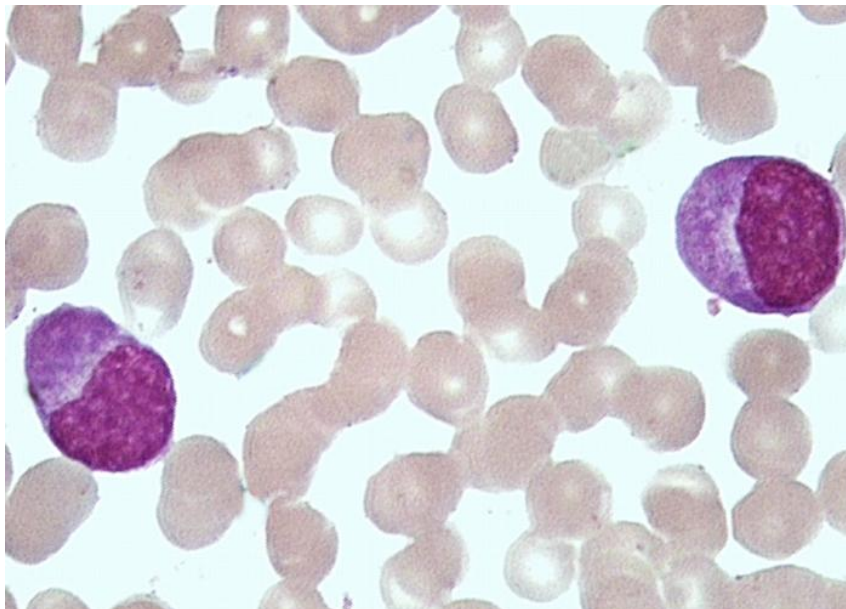
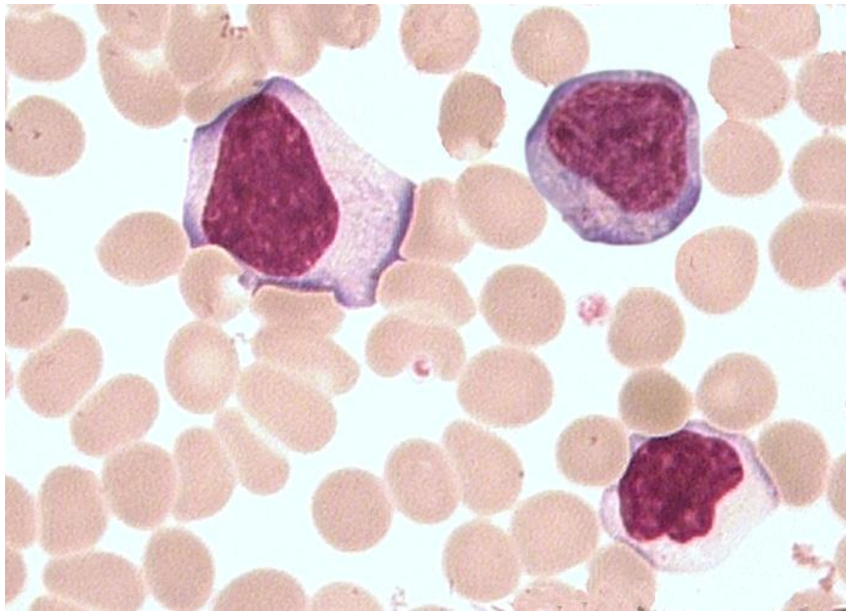
Лабораторная диагностика ЭБВИ должна быть комплексной и включать:

1. Общеклинические лабораторные исследования:

В периферической крови наблюдается чаще лейкоцитоз (до $20 \times 10^9/\text{л}$), снижение абсолютное или относительное нейтрофилов, абсолютный лимфоцитоз (атипичные мононуклеары), единичные плазматические клетки.

Атипичные мононуклеары имеют полиморфную морфологию. Это могут быть клетки с округлыми, неправильными, полиморфными ядрами, нередко похожие на ядра моноцитов. Структура хроматина стертая, лишена грубой глыбчатости, свойственной зрелым лимфоцитам. Цитоплазма клеток может быть различной по объему и окраске: широкая, голубого цвета с краевой базофилией, либо узкая с резкой базофилией.





Среди атипичных мононуклеаров могут встречаться иммунобласты. Процент атипичных мононуклеаров может варьировать и достигать 60-80% в разгар заболевания с постепенным снижением по мере выздоровления. В период реконвалесценции характерна эозинофилия и моноцитоз, повышение СОЭ.

Более чем в 90% случаев изменены биохимические показатели функции печени. В сыворотке крови повышена активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, а у 40% больных увеличена концентрация билирубина.

При исследовании биохимических показателей возможны следующие нарушения:

- снижение общего белка сыворотки крови;
- снижение альбуминов;
- снижение альбумин-глобулинового индекса;
- гипербилирубинемия;
- повышение уровня трансаминаз (АЛТ);
- повышение тимоловой пробы;

-превалирует «холестатическая пара» (щелочная фосфатаза + гамма- глутамил-транспептидаза) над «цитолитической» (АСТ+АЛТ), что не соответствует представлениям о банальном цитолизе.

2. *Определение серологических маркеров ЭБВИ в сыворотках крови методом ИФА:*

- IgM к VCA (капсидному антигену) - выявляются в крови в первые дни и недели болезни, максимально на 3-4 неделе заболевания. Циркулируют до 3-х месяцев, затем снижаются до неопределенных величин и исчезают. Выявление более 3- месяцев указывает на затяжное течение болезни. Обнаруживаются у 90-100% больных с острой формой ИМ.

- IgG к VCA (капсидному антигену) - обнаруживаются в крови спустя 1-2 месяца от начала заболевания, затем постепенно снижаются и сохраняются на пороговом (низком уровне) пожизненно. Повышение их титра характерно для обострения хронического ИМ.

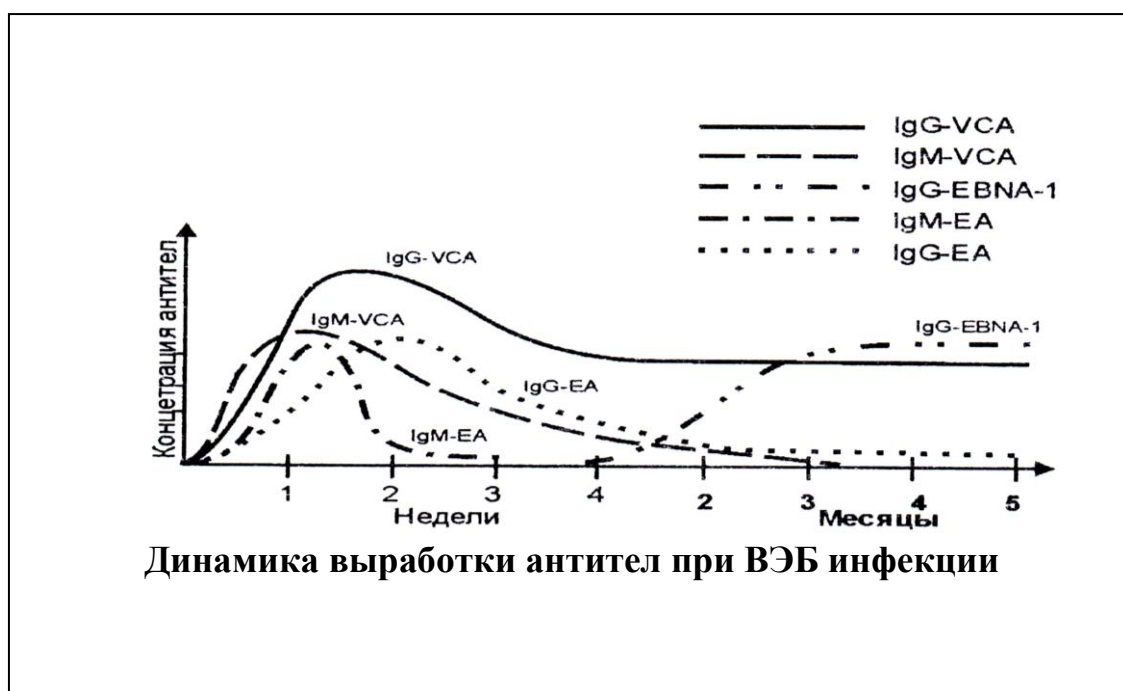
- IgM к EA (раннему антигену) - определяются в крови в первую неделю заболевания, сохраняются в течение 2-3 месяцев и исчезают. Определяются у 75-90% больных. Сохранение в высоких титрах более продолжительное время (более 3-х месяцев) свидетельствует о формировании хронической формы инфекции. Появление их при хронической инфекции является маркером реактивации.

- IgG к EA (раннему антигену) - выявляются к 3-4 неделе заболевания, становятся максимальными на 4-6 неделе болезни, исчезают через 3-6 месяцев. Выявление в высоких титрах повторно указывает на активацию хронической инфекции.

- IgG к NA или EBNA (нуклеарному или ядерному антигену) - являются поздними антителами, поскольку появляются в крови через 1-3 месяца после начала заболевания. Продолжительное время (до 12 месяцев) могут сохраняться в высоких титрах, затем титр снижается и сохраняется на пороговом уровне пожизненно.

Основной целью серодиагностики ЭБВИ является выявление стадии инфекционного процесса или его отсутствие. Целесообразно комплексное определение в сыворотке крови всех серологических маркеров это повышает вероятность постановки точного диагноза и выбора наиболее адекватной терапии заболевания.

Дополнительным маркером, который позволяет разграничить первичную инфекцию от реинфицирования или реактивации и установить примерные сроки перенесенной ЭБВИ, является индекс avidности (ИА) IgG к VCA.



Авидность – характеристика прочности связи между компонентами реакции антиген-антитело, которая зависит от количества образующихся связей и сродства антител к антигену. В ходе развития иммунного ответа после инфицирования (это могут быть недели или месяцы) IgG антитела эволюционируют, постепенно увеличивается их соответствие антигенным структурам возбудителя, повышается эффективность их связывания, т.е. наблюдается рост авидности антител.

При первичном инфицировании более 80% сывороток являются низкоавидными и имеют индекс авидности анти-VCA-IgG ниже 60%, что свидетельствует об острой стадии первичной инфекции или о недавней первичной инфекции в анамнезе.

В течение нескольких недель - месяцев происходит созревание антител и возрастание ИА.

Значение ИА > 70% указывает на наличие высокоавидных антител, что при отсутствии IgM к VCA указывает на паст-инфекцию. Наличие высокоавидных антител IgG к VCA в присутствии IgM к VCA предполагает либо реактивацию вируса, либо позднюю первичную инфекцию.

Значение ИА в интервале 60 -70% - пограничный результат, выявление которого указывает на позднюю первичную, либо раннюю паст инфекцию.

Возможная интерпретация результатов комплексного серологического обследования представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Интерпретация результатов комплексного обследования методом ИФА

Фазы инфекции	VCA		Индекс авидности*	EA	EBNA
	IgM	IgG		IgG	IgG
Отсутствие инфекции (инкубационный период)	-	-	н/о	-	-
Очень ранняя первичная инфекция	+	-	н/о	-	-
Ранняя первичная инфекция	+	+	<60%	+	-
Поздняя первичная инфекция	+/-	+	60-70%	+	+/-
Паст-инфекция	-	+	>70%	-	+
Реактивация	+/-	+	>70%	+	+
Поздняя паст-инфекция, иммуносупрессия	-	+	>70%	-	-

* оценка результатов показателей авидности приведена для наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово, Новосибирская обл.)

Оценка результатов серологической диагностики ВЭБ - инфекции в ряде случаев имеет некоторые особенности:

- не всегда первоначальная продукция IgM к VCA предшествует таковой для IgG VCA, возможно также их одновременное появление или полное отсутствие их выработки на фоне иммуносупрессии

- у некоторых пациентов может наблюдаться длительная персистенция IgM к VCA (более 3-4 месяцев). В этих случаях при паст- инфекции выявляется серологический профиль поздней первичной инфекции. (см. таблицу 1)

- в некоторых редких случаях наблюдается полное отсутствие продукции IgG к EBNA

- выявление IgG к EA не всегда свидетельствует об острой ранней стадии первичной инфекции. Эти антитела выявляются у 70% больных инфекционным мононуклеозом, в тоже время они могут определяться у здоровых доноров, а также при реактивации Эпштейн-Барр- вирусной инфекции.

3. ПЦР диагностика.

Параллельно с определением серологических маркеров у больных с подозрением на инфекционный мононуклеоз проводят выявление ДНК возбудителя методом ПЦР в крови или другом биологическом материале (слюна, мазки из ротоглотки). При необходимости исследуют методом ПЦР биоптаты печени, лимфоузлов, слизистой кишечника и т.д

Оценка результатов данного метода в клинической практике затруднена, так как высокая чувствительность ПЦР не дает возможности отличить здоровое носительство от проявлений инфекции с активной репликацией вируса. Поэтому ряд авторов указывают на необходимость использования в клинической практике количественного варианта ПЦР [10,11,19]. При этом считают, что определение в пробе 10 копий ДНК ВЭБ (1000 ГЭ/мл в 1 мл образца), характеризует как здоровое носительство, а выявление 100 и более копий (10000 ГЭ/мл в 1 мл образца) позволяет установить активную фазу Эпштейна - Барр - вирусной инфекции.

Кроме того, метод ПЦР эффективен для обнаружения ВЭБ у новорожденных, когда определение серологических маркеров малоэффективно вследствие не сформировавшейся иммунной системы, а так же в сложных и сомнительных случаях диагностики ВЭБ у взрослых.

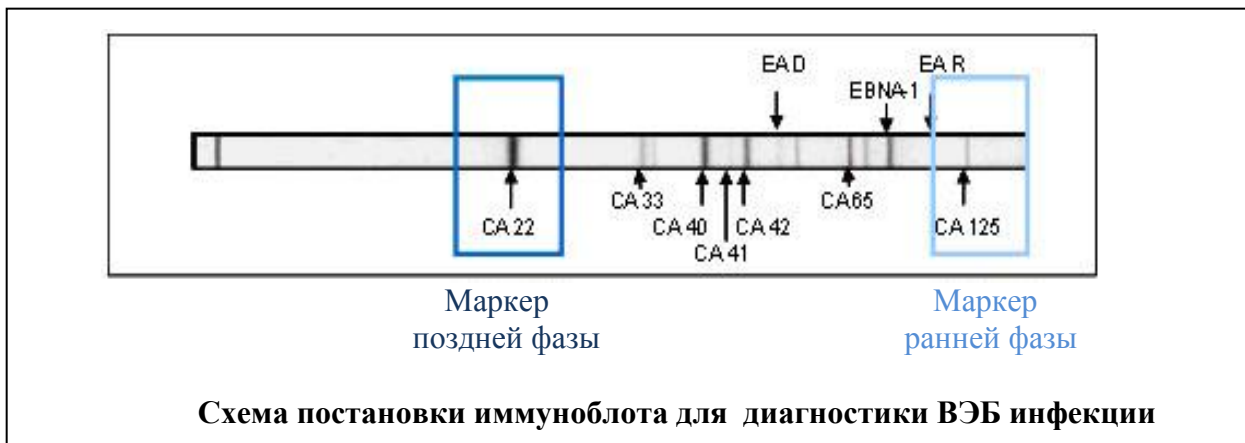
Дополнительную информацию о течении инфекции может дать использования иммуноблота. Иммуноблоттинг (иммуноблот) - высокоспецифичный и высокочувствительный **референтный** метод, подтверждающий диагноз для пациентов с положительными или неопределенными результатами анализов, полученных, в т. ч. при помощи РПГА или ИФА. Этот метод выявления антител к отдельным антигенам возбудителя основан на постановке ИФА на нитроцеллюлозных мембранах, на которые в виде отдельных полос нанесены специфические белки, разделенные гель - электрофорезом. Если имеются антитела против определенных антигенов - появляется темная линия в соответствующем локусе стрипа. Уникальность иммуноблота заключается в его высокой информативности и достоверности получаемых результатов.

Материалом для исследования является сыворотка или плазма крови человека. Для исследования на одном стрипе необходимо 1,5-2 мл крови или 15-25 мкл сыворотки. Для диагностики ЭБВИ используют набор, с помощью которого определяют широкий спектр вирусспецифических белков, характеризующих определенную фазу заболевания (табл.3)

Таблица 3

Специфические антигены, нанесенные на стрип иммуноблота для диагностики ЭБВИ

VCA капсидный антиген	EA ранний антиген	NA ядерный антиген	другие антигены
p125, p65, p42, p41, p40, p33, p22 (p22 – является маркером поздней фазы ВЭБ-инфекции)	EA-R p93, EA-D p45, EA-D p43	EBNA-1 p79	p27



Так, выявление белка VCA 125 указывает на раннюю фазу инфекции. В период разгара заболевания и на этапе завершения острого процесса появляются VCA 19. О поздней фазе течения инфекции свидетельствует обнаружение высокоспецифичного маркера VCA 22, который выявляется одиночно или совместно с EBNA 1 (p-79). Последний белок длительно присутствует у лиц, переболевших инфекцией, и убедительно свидетельствует о перенесенной инфекции. Отмечается частое присутствие IgM p-45 и IgM p-79 при активном процессе, IgM p43 и IgG -27 коррелируют с тяжестью течения инфекции, а выявление IgM p-65 и p-33 – с наличием гепато- и спленомегалии. [4,9]

Таким образом, для постановки диагноза инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ, помимо проведения общеклинического обследования, набора стандартных лабораторных показателей - (общий анализ крови, биохимические исследования), необходимы:

- количественное определение ДНК вируса в различном биологическом материале;
- серологические исследования специфических противовирусных антител;
- определение индекса авидности в динамике;

Лечение.

По мнению ряда исследователей, лечение больных с любой формой ЭБВИ должно быть комплексным с учетом клинических проявлений, тяжести течения, периода болезни, иммунологических нарушений и иммуногенетической предрасположенности к ВЭБ – ассоциированным заболеваниям, что на практике бывает крайне трудно реализовать.

Целью терапии инфекционного мононуклеоза является не только купирование симптомов заболевания, но и перевод острой стадии инфекции в латентную и, тем самым, снижение риска развития хронической ВЭБ и ассоциированных с ней лимфопролиферативных, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

До настоящего времени нет четких критериев, позволяющих прогнозировать исход первичного инфицирования ВЭБ. Также как до сих пор нет четкой патогенетически обоснованной схемы лечения больных, а имеющиеся указания носят рекомендательный характер [1,7,14].

Лечение больных, как правило, проводится в амбулаторных условиях, изоляции пациентов не требуется. Показаниями к госпитализации следует считать длительную лихорадку, выраженный синдром интоксикации, тяжелый тонзиллит и/или ангина, желтуху, анемию, обструкцию дыхательных путей, боли в животе и развитие осложнений (хирургических, неврологических, со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем) [15].

Базисная терапия инфекционного мононуклеоза включает охранительный режим, симптоматическую терапию: адекватная регидратация (обильное питье), полоскание горла антисептиками, жаропонижающие по показаниям. По строгим показаниям назначают **антибактериальные препараты**. Применение антибиотиков оправдано в случаях присоединения бактериальной инфекции, которая проявляется в сохранении в течение 3 и более суток выраженных воспалительных изменений со стороны гемограммы и явлений

лакунарной или некротической ангины. Препаратами выбора являются **цефалоспорины 2-3 поколения, современные макролиды, карбапенемы** [17]. **Противогрибковые препараты** показаны при подозрении на грибковую этиологию тонзиллита. В случаях развития некротической ангины, сопровождающейся гнилостным запахом изо рта, когда возможно в поражении миндалин участвуют анаэробные бактерии, используют **метронидазол**.

В отношении назначения гормональных препаратов - до настоящего времени сохраняется эмпирический подход к назначению **глюкокортикостероидов** больным с ЭБВИ. Глюкокортикостероиды (преднизолон, преднизон, дексаметазон) рекомендуются больным с тяжелым течением Эпштейна-Барр-инфекционного мононуклеоза, обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими осложнениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) [21,22]. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2004), глюкокортикостероиды показаны только пациентам с выраженным отеком глотки и обструкцией верхних дыхательных путей. Суточная доза преднизолона составляет 60-80 мг в течение 3-5 дней (реже 7 дней) с последующей быстрой отменой препарата. Одинаковой точки зрения на назначение глюкокортикостероидов больным Эпштейна – Барр-вирусного мононуклеоза, осложнившимся миокардитом, перикардитом и поражениями ЦНС, нет.

Применение глюкокортикостероидов у больных с латентной ЭБВИ приводит к ее реактивации с литической репликацией ВЭБ через индуцирование немедленно-раннего гена BZLF1, кодирующего литический трансактивирующий белок ZEBRA .

Следует помнить о возможных неврологических и септических осложнениях применения глюкокортикостероидов. В результате двойного слепого рандомизированного исследования Е.Тунелл и соавт.(1996) показали неэффективность комплексного применения ацикловира и преднизолона.

Течение и исход многих инфекционных заболеваний зависят от способности системы интерферона быстро реагировать на внедрение возбудителя. Синтез интерферонов является одной из ранних реакций врожденного иммунитета в ответ на попадание патогенов. В результате образуется эндогенный интерферон ИФН, который препятствует проникновению инфекционного агента внутрь клетки, запуская цитотоксический ответ и адаптивный иммунитет, обеспечивая эффективную защиту организма от вирусных и бактериальных инфекций.

В последние годы все чаще для лечения ЭБВИ стали применять **рекомбинантные α -интерфероны** (интрон, роферон, реоферон) по 1 млн МЕ в/м в течение 5-7 дней или через день; при хронической активной ЭБВИ - 3 млн МЕ в/м 3 раза в неделю, курс-12-36 недель. У. Wu и соавт. (1996) показали, что рекомбинантный α -интерферон в дозе 1 млн МЕ/сутки в/м ежедневно на протяжении 5-7 дней укорачивает длительность эпизода инфекционного мононуклеоза у детей по сравнению с контрольной группой.

Л.В.Крамарь и др. (2012) рекомендуют интерферон α -2b (виферон, генферон лайт, кипферон и др.) для лечения Эпштейна-Барр-вирусного инфекционного мононуклеоза: по 250 000-500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5-10 дней. Препараты α -интерферонов тормозят репликацию вирусов за счет разрушения вирусной матричной РНК, модулируют иммунный ответ, стимулируют выработку цитокинов, повышают функциональную активность макрофагов и нейтрофилов. Входящие в их состав природные антиоксиданты (витамины А и С) стабилизируют клеточные мембраны. Данная группа препаратов особенно показаны детям первых 3-х лет жизни и подросткам, больных инфекционным мононуклеозом, так как именно в эти возрастные периоды заболевание протекает особенно тяжело.

Лекарственные препараты, относящиеся к группе **индукторов интерферонов**, обладают выраженными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, используются в настоящее время как эффективные средства профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний. Отличающиеся по своей химической природе ин-

дукторы интерферонов действуют на разные этапы репродукции вирусов и звенья врожденного и адаптивного иммунитета, что объясняет расширяющиеся масштабы применения индукторов интерферонов в лечении вирусных инфекций. Для лечения больных при быстро развивающихся вирусных инфекциях необходимо использовать индукторы, способные к быстрому синтезу раннего эндогенного интерферона [8].

К этой группе препаратов относится циклоферон, при применении которого уже через 2 часа увеличивается концентрация эндогенного ИФН в крови, а через 4-6 час. – в тканях легких.

Некоторые авторы рекомендуют применение циклоферона при среднетяжелом и тяжелом течение инфекционного мононуклеоза: по 450 мг однократно на 1, 3,5,8,11,14,17,20,23 и 26-й дни лечения, детям 1-4 лет рекомендуется парентеральное введение циклоферона в дозе 6-10 мг/кг/сутки.

При тяжелом течении ЭБВИ рекомендуется использовать циклоферон по 250 мг (12,5% 2,0 мл) в/м, 1 раз в сутки, № 10 (первые двое суток ежедневно, затем через день) или по схеме: 250 мг/сутки, в/м на 1,2,4, 6, 8,11,14,17,20,23,26 и 29-й день в сочетании с этиотропной терапией. Перорально циклоферон назначается по 0,6 г/сутки, курсовая доза (6-12 г, т.е. 20-40 таблеток). Лечебный эффект усиливается при сочетании с обработкой слизистой оболочки небных миндалинах 5% линиментом циклоферона 2-3 раза в сутки.

В последние годы для лечения больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр – вирусной этиологии рекомендуют применять инозин пранобекс (гроприносин, применяется в России с 2010г. как у взрослых, так и у детей с герпесвирусными инфекциями (1-2 типов, ВЭБ, ЦМВ), обладающего **иммуномодулирующей активностью** и неспецифическим противовирусным действием [12]. Рекомендуемая доза взрослым по 6-8 таблеток (500 мг) в сутки. При тяжелых формах доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг/сутки, разделенных на 4-6 приемов; максимальная суточная доза для взрослых 3-4 г/сутки. Продолжительность лечения зависит от особенностей течения инфекционного процесса:

- при остром инфекционном мононуклеозе в течение 5-14 дней (до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней уже при отсутствии симптомов);

- при хроническом рецидивирующем процессе – 3 курса по 5-10 дней с перерывом в приеме по 8 дней;

- для проведения поддерживающей терапии в бессимптомный период доза инозина пронабекса может быть снижена до 500-1000 мг/сутки (1-2 таблетки) в течение 30 дней.

Эффективность применения полиоксидония у больных со среднетяжелым и тяжелым течением Эпштейна – Барр- вирусного мононуклеоза (из расчета 0,1-0,15 мг/кг в виде ректальных свечей 1 раз в сутки 3 дня подряд, затем через день, № 10 или парентерально 1 раз в сутки через 48-72 ч, курсом 5-7 инъекций) имеет пока низкую доказательную базу [14].

Рядом авторов в комплексной терапии ЭБВИ рекомендуется внутривенное введение препаратов **иммуноглобулинов** класса G (привиджен, гамунекс, интратек, октагам, интраглобин, и другие препараты, содержащие не менее 95% иммуноглобулинов класса G, за исключением пентаглобина, отличающегося более низким содержанием иммуноглобулинов класса G). При нейроинфекциях (синдроме Гийена-Барре), тромбоцитопенической пурпуре доза иммуноглобулина класса G может быть повышена до 500-600 мг/кг/сутки. В отличие от α - интерферонов препараты иммуноглобулинов действуют преимущественно на внеклеточно расположенные ВЭБ.

Этиотропный эффект иммуноглобулинов выражается в вируцидном и вирустатическом действии препарата и развитии антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичности, особенно актуальной в профилактике виремии при персистирующей ЭБВИ. G. Ferrara и соавт. (2012) рекомендуют использование препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в комбинации с антимикробными химиопрепаратами при тяжелых, трудно поддающихся лечению формах болезни.

Учитывая, что слизистая оболочка кишечника обеспечивает первую линию противoinфекционной защиты и предопределяет формирование адекватного иммунного ответа, при инфекционном мононуклеозе показано назначение **пробиотиков** (предпочтительнее таргетного действия – риюфлора иммуно 1 табл. в день 1-2 мес.) независимо от тяжести заболевания и иммунного статуса пациента [1,12].

Практический интерес представляют исследования применения анти-C020 моноклональных антител (ритуксимаб, ритуксан, мабтера) у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, осложнившей течение первичной ЭБВ-инфекции.

Наиболее дискуссионным остается вопрос назначения противовирусной терапии больным с Эпштейна-Барра инфекционным мононуклеозом.

Среди препаратов, которые могут быть использованы в качестве этиотропных, в первую очередь ряд исследователей рекомендуют входящие в группу ациклических нуклеозидных аналогов (АНА) - **ацикловир, валацикловир (валтрекс)** и т.д. Несомненно, что одной из причин перехода острой ЭБВИ в хроническую является высокая вирусная нагрузка при острой инфекции. Уровень свободной ДНК вируса в крови прямо коррелирует с тяжестью заболевания. Уменьшение вирусной нагрузки в крови под действием ациклических нуклеозидов позволяет снизить тяжесть заболевания и вероятность перехода инфекции в хроническую форму. Однако, следует помнить, что эффективное действие этих препаратов возможно только в остром периоде заболевания или при реактивации инфекции, когда происходит активная репликация вирусных частиц. Именно в этих случаях происходит синтез вирусных ферментов, активирующих лекарственные, которые в свою очередь подавляют синтез вирусной ДНК. При латентном течении инфекции этого не происходит и применение указанных препаратов неэффективно [7,14,20].

В Российской Федерации показаний для лечения ЭБВИ для препаратов ацикловир и валацикловир не зарегистрировано.

Таким образом, залогом успешного лечения Эпштейна- Барр- вирусного инфекционного мононуклеоза должна быть комплексная терапия и индивидуальная тактика ведения конкретного больного, как на этапе амбулаторного, так и стационарного наблюдения.

Список литературы

1. Виговская О.В., Крамарев С.А., Дорошенко В.О., Шпак И.В. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр- вирусной этиологии: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения. // Лечащий врач.-2012. - №4. - С.29-34
2. Глей А.И. Хроническая форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология.- 2009.-№2.- С.69-72.
3. Долгих Т.И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник заведующего КДЛ.- 2011.-№4 С.21-32.
4. Долгих Т.И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник заведующего КДЛ.- 2011.-№5.- С.24-34.
5. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации. – М.: Спецкнига.-2012.- 128 с.
6. Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Комплексная терапия Эпштейна –Барр-вирусной инфекции у детей //Архив внутренней медицины-2012.-№1.-С.25-28.
7. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. СПб.: Н.Новгород, 2003.-75с.
8. Коваленко А.Л., Шафранская Е.Г., Мухоярова Е.Н., Валеев В.В. Циклоферон. Лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ: Сборник научных работ. – Санкт – Петербург: Тактик-Студио, 2015. – 184 с.
9. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний: справочник под ред. В.И.Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А.Шипулина.- М:Бином.-2013.- 648с.
10. Львов Н.Д. Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна - Барр - вирусной инфекции // Инфекционные болезни.-2013.-№3.-С.24-32.
11. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения// Лечащий врач.-2003.-№9.-С.8-10
12. Симоновьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Б.Ф., Григорян А.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Лечащий врач.-2007.- №7.- С.36-41.
13. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики //Лечащий врач .-2010.-№10.-
14. Шестакова И.В. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр- вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик // Инфекционные болезни.-2013.-№3.-С.12-24.
15. Fota- Markowcka H. et al. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis // Wiad. Lek. 2002. Vol.55, N 34.P.150-157.
16. Ferrara G., Zumla A., Maeurer M. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for refractory and difficult-to-treat infections // Am. J. Med. - 2012. - Vol. 125 (10). - P. 1036.e1- 1036.e8.
17. Gershburg E., Pagano J.S. Epstein Barr infections: prospects for treatment // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol.56, N 2. P .277 - 281.
18. Mark H. Ebell EpsteinBarr virus infectious mononucleosis // Fam.Physician. 2004.Vol.70 (7). P.1279-1287.
19. Maurmann S., Fricke L., Wagner H.-J. et al Molecular Parameters for Precise Diagnosis of Asymptomatic Epstein-Barr Virus Reactivation in Healthy Carriers // J. Clin. Microbiol. - Dec. 2003. - P. 5419-5428.
20. Okano M., Gross G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for EpsteinBarr virus infection in immunocompromised patients // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. - 2007. Vol.5.- N 3. P. 403 – 413.

21. Roy M., Bailey B., Amre D.K. et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, doubleblind, placebocontrolled, clinical trial // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004. Vol.158. P.250 - 254.

22. Tynell E., Aurelius E., Bransdell A. et al. // Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter double-blind, placebo-controlled study // J. Infect.Dis.- 1996.-Vol.174.-P.324-331.

23. Wu Y., Luo C., Lu Z. et al. Curative effect of interferon alpha in children with infectious mononucleosis // Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. - 1996. - Vol. 27 (1). - P. 82-84.

24. Zaczny V.L., Gershburg E., Davis M.G. et al. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by benzimidazole L-riboside: novel antiviral mechanism of 5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosyl 1H-benzimidazole // J. Virol. - 1999. - Vol. 73. -P.1122-1128.

При подготовке рекомендаций были использованы оригиналы инструкций к диагностическим наборам и опыт работы лаборатории.

Лаборатория молекулярно – генетических методов исследования НИИ охраны материнства и детства проводит комплексную диагностику Эпштейна-Барр инфекции включающую:

1. Исследование сыворотки крови методом ИФА для определения специфических антител к различным белкам ВЭБ (IgM и IgG к VCA; IgG к EA; IgG к EBNA), определение индекса avidности IgG VCA. Для диагностики используются диагностические наборы фирмы ЗАО «Вектор-Бест», пос. Кольцово, Новосибирская область.

2. Определение ДНК ВЭБ методом ПЦР в качественном и количественном вариантах в любом клиническом материале (мазок со слизистой ротоглотки, слюна, кровь, ликвор и др.). Для ПЦР используются наборы производства ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва.

Лаборатория расположена по адресу: г. Хабаровск, ул. Воронежская ,49, корп.1, 2 этаж, каб. № 9; телефон (4212) 98-05-91

Время работы с 8-30 до 15-30 с понедельника по пятницу.