

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТЮМЕНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНТОНОВА

Мария Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И
РЕАКТИВАЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

14.01.08 – «Педиатрия»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

КАШУБА Эдуард Алексеевич

Тюмень – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Этиология и патогенез Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза	15
1.2. Динамика развития иммунного ответа при Эпштейна-Барр вирусной инфекции	22
1.3. Современные аспекты клинического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с позиции длительности инфицирования.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика детей с Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом	41
2.2. Специальные методы исследования	50
2.2.1. Общеклинические и микробиологические методы исследования	50
2.2.2. Методы исследования иммунного статуса.....	51
2.3. Статистические методы исследования	54
Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАКТИВАЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	57
3.1. Анализ клинико-anamnestических данных детей с инфекционным мононуклеозом при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции	57
3.2. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза у детей	

в зависимости от возраста при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции	60
3.3. Гематологические изменения при инфекционном мононуклеозе у детей при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции	72
3.4. Биохимические показатели крови при инфекционном мононуклеозе у детей при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции	79
3.5. Результаты иммуноферментного анализа крови при инфекционном мононуклеозе у детей при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции	82
3.6. Способ дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей.....	85
Глава 4. СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАКТИВАЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	95
4.1 Динамика иммунологических показателей детей с инфекционным мононуклеозом при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции. .	95
4.2 Дифференциально-диагностические аспекты иммунного ответа детей с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АС	– аллергический синдром
ВА	– высокоавидные антитела
В-Лф	– В-лимфоциты
ДК	– дендритные клетки
ИМ	– инфекционный мононуклеоз
ИН	– иммунная недостаточность
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИС	– инфекционный синдром
КС	– коэффициент стимуляции
КТС	– коэффициент тесноты связей
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
Лф	– лимфоциты
НА	– низкоавидные антитела
НК	– натуральные киллеры
Нф	– нейтрофилы
ПИ	– первичная инфекция
пЭБВИ	– первичная Эпштейна-Барр вирусная инфекция
РИ	– реактивация инфекции
рЭБВИ	– реактивация Эпштейна-Барр вирусной инфекции
СДС	– сила (сумма) достоверных связей
СИС	– средняя интенсивность связей
Т-Лф	– Т-лимфоциты
УПМ	– условно-патогенная микрофлора
Фа	– фагоцитоз адгезии
Фп	– фагоцитоз поглощения
ХЭБВИ	– хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция
ЦИК 3,5% ПЭГ	– крупномолекулярные циркулирующие иммунные

	комплексы
ЦИК 5,5% ПЭГ	– среднемолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
	комплексы
ЦИК 7,5% ПЭГ	– низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
ЭБВ	– вирус Эпштейна-Барр
ЭБВИ	– Эпштейна-Барр вирусная инфекция
CTL	– цитотоксический лимфоцит
IgA	– иммуноглобулины класса А
IgG	– иммуноглобулины класса G
IgM	– иммуноглобулины класса М
NK	– натуральные киллерные клетки

ВВЕДЕНИЕ

По данным Европейского регионального бюро ВОЗ, герпетическая инфекция относится к группе заболеваний, которые будут определять будущее инфекционной патологии [35, 126, 166]. Это связано с широким тканевым тропизмом вирусов, их повсеместным распространением, способностью к длительной, зачастую пожизненной персистенции, и как результат — высоким процентом инфицирования взрослого населения [56, 121, 133]. При этом в ряду герпес вирусов особое место занимает вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) [134]. Заболевания, вызванные ЭБВ, — одна из наиболее актуальных проблем педиатрии и детской инфектологии. Это обусловлено не только возрастающей заболеваемостью, но и тем, что в последние годы ЭБВ инфекцию (ЭБВИ) рассматривают как иммунопатологический процесс, склонный к затяжному или хроническому течению, способный индуцировать лимфопролиферативные состояния и не имеющий эффективного этиотропного препарата для лечения [2, 8, 12, 14, 20, 23, 32, 42, 47, 53, 63, 64, 68, 69, 71, 74, 79, 87, 96, 97, 99, 104, 105, 112, 107, 113, 118, 139, 148, 152, 153, 160, 169, 181, 194, 202, 210, 223, 224, 231].

По данным ВОЗ, 90-98% взрослого населения планеты имеют антитела к ЭБВ. При этом процент инфицированности в разных странах значительно отличается. В развивающихся странах средний возраст сероконверсии — 3–4 года, однако инфицирование детей часто происходит уже на первом году. К примеру, в КНР инфицированность ЭБВ детей младше года превышает 80%. В развитых странах максимальный риск заражения ЭБВ отмечается у подростков 15–19 лет. В частности, в США лишь 50% детей к пяти годам имеют в крови антитела к ЭБВ. К 25-летнему возрасту процент инфицированности возрастает уже до 90%. Таким образом, наблюдается бимодальный подъем заболеваемости: первый пик — дети младше 5 лет, а второй — старше 10 лет [121, 180, 183, 184, 192, 197, 199, 237, 238].

На фоне массовой инфицированности ЭБВ повсеместно, и в РФ в частности, наблюдается неуклонный рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом (ИМ) как одной из самых частых клинических форм ЭБВИ. Этот показатель в разных странах составляет от 3–5 до 45 случаев на 100 тыс. населения. Обязательный статистический учет ИМ в РФ введен в 1990 году, и, начиная с 2000 года, удельный вес заболевания в структуре инфекционной патологии имеет выраженную тенденцию к росту [54]. Схожая динамика зафиксирована на юге Тюменской области (Рис. 1). По данным Роспотребнадзора, экономический ущерб от ИМ в 2018 году составил 3 942 902,6 тыс. руб., что соответствует 5-му месту в рейтинговой оценке инфекционных болезней (без учета туберкулеза и ВИЧ-инфекции) [24].

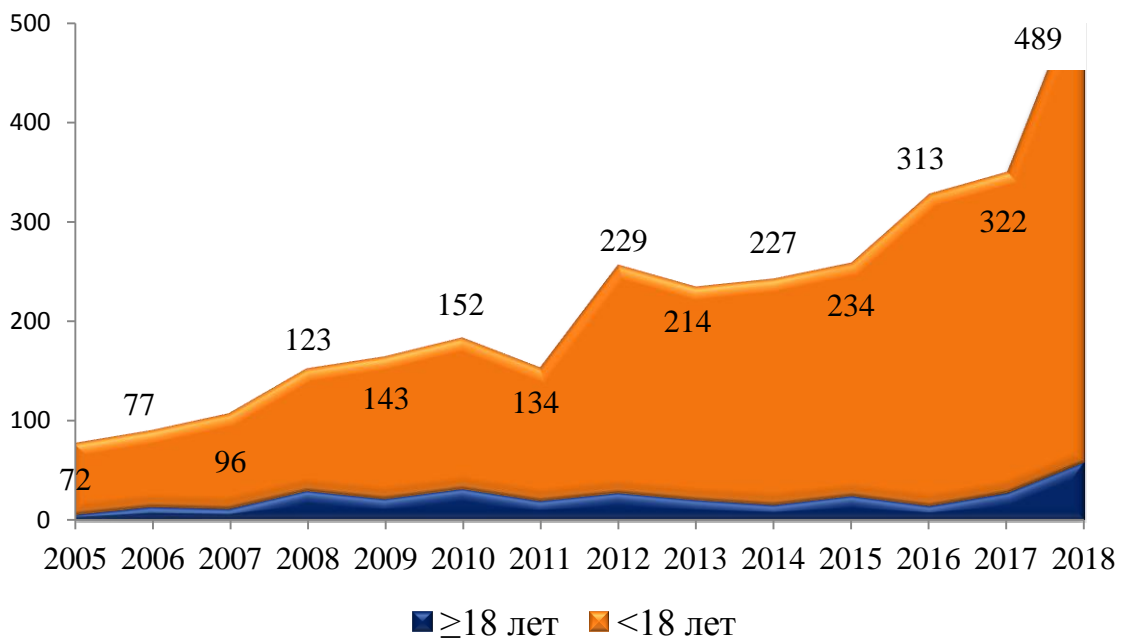


Рис. 1. Количество пациентов с инфекционным мононуклеозом, пролеченных в ГБУЗ ТО ОИКБ за 2005–2018 гг.

Согласно литературным данным, клинические проявления ЭБВИ различны в зависимости от возраста первичного контакта с вирусом. Заражение в раннем возрасте чаще протекает бессимптомно или с развитием проявлений респираторной инфекции. Инфицирование ЭБВ в школьном и подростковом возрасте в подавляющем большинстве случаев (до 75% случаев) приводит к развитию классической симптоматики ИМ. Однако наиболее тяжелое течение

инфекционного мононуклеоза наблюдается в возрастной группе старше 24 лет [199]. При этом доказано, что на развитие симптомокомплекса ИМ оказывает влияние не только возраст, но и другие особенности макроорганизма, в частности, полиморфизм гена, кодирующего ИЛ-10 [192]. Таким образом, развернутая клиническая картина ИМ развивается в 25–75% случаев первичного инфицирования ЭБВ [85].

Как уже отмечалось, первичная ЭБВИ у большинства иммунологически здоровых людей переходит в латентную форму, которая считается клиническим выздоровлением [134]. Однако под действием различных неблагоприятных факторов, приводящих к развитию иммунодефицита, обычно транзиторного, ЭБВ может активироваться и вызывать активную инфекцию, чаще в субклинической форме [79]. В подавляющем большинстве случаев реактивация ЭБВ является доброкачественной и остается незамеченной. Считается, что периодическая реактивация вируса отмечается примерно у 10% здоровых людей. По другим данным, она определяется более чем у трети здоровых людей [209]. Манифестная реактивация ЭБВ чаще наблюдается среди детей первых лет жизни, что, вероятно, объясняется онтогенетическими особенностями, присущими детям данной возрастной группы [83, 133]. Таким образом, клинически манифестную реактивацию ЭБВ можно рассматривать как признак неблагополучия в макроорганизме, а у части пациентов — даже как начальный этап формирования хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Следует отметить, что, по данным последних эпидемиологических исследований, регистрируется не только увеличение числа детей с первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, но и с ее реактивацией, затяжным, а также хроническим течением [58, 70, 117, 120, 130, 131, 132, 134, 146, 165, 230]. В настоящее время достаточно хорошо изучены вопросы иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза у детей при первичном инфицировании Эпштейна-Барр вирусом, в том числе в катамнестическом периоде [4, 8, 13, 17, 27, 30, 32, 40, 59, 76, 92, 91, 213, 105, 113, 116, 121, 147, 153, 156, 157, 160, 163,

165, 166, 171, 173, 175, 179, 181, 186, 194, 196, 207, 208, 209, 220, 223, 227, 233]. Ряд исследователей занимается проблематикой хронической ЭБВИ [20, 47, 58, 62, 70, 104], однако данных о причинах рецидивирования и особенностях реагирования иммунной системы при клинически манифестной реактивации вируса недостаточно [23, 63, 114, 120, 230]. Кроме того, до настоящего времени не утвержден единый алгоритм диагностики разных вариантов течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции и мониторинга вирусной активности. Особенности клинических проявлений Эпштейна-Барр вирусной инфекции, в зависимости от длительности пребывания вируса в организме, освещены частично, а информация относительно возрастных аспектов реактивации практически отсутствует [132].

Цель исследования: обосновать клинико-иммунологические критерии инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса у детей разного возраста в сравнении с первичной инфекцией.

Задачи исследования:

1. Установить анамнестические и клинические различия инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вируса в группах детей 3–6, 7–11 и 12–17 лет.
2. Определить лабораторные критерии дифференциации инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии при первичном заражении и реактивации инфекции.
3. Выявить особенности реагирования иммунной системы детей разного возраста с инфекционным мононуклеозом при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вируса.
4. Разработать математическую модель и алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста для оптимизации диагностики инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса.

Научная новизна исследования

В результате комплексного клинико-anamnestического, гематологического, серологического и иммунологического обследования детей определены факторы риска и маркеры инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса. Так, предикторами развития ИМ в результате рЭБВИ являются частые респираторные заболеваниями (ИР>0,3) (OR=3,47 [95% CI, 1,21–9,97]) и рецидивирующие тонзиллофарингиты (>7/год) (OR=2,04 [95% CI, 1,04–3,97]). К маркерам ИМ, рЭБВИ относятся легкая степень тяжести заболевания (OR=13,34 [95% CI, 6,58–27,00]) и отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (OR=10,36 [95% CI, 4,33–24,78])

Получены актуальные данные о возрастных особенностях клинического течения и лабораторных показателей инфекционного мононуклеоза при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции. В возрастной группе 3–6 лет отмечена максимальная выраженность лихорадочно-интоксикационного синдрома (лихорадка более 39,0°C в 40,5% случаев: $\chi^2_{1-3}=4,25$, $df=1$, $p=0,039$) и аденоидита (храпящее дыхание во сне у 43,0%: $\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$). У детей 7–11 лет число статистически значимых различий было минимально: выраженность проявлений тонзиллита была сопоставима с симптомами в группе 3–6 лет, а лимфаденопатии и гепатоспленомегалии — с изменениями в группе 12–17 лет. У пациентов 12–17 лет преобладает гепатолиенальный синдром (АСаТ повышался в 61,3±8,7% случаев ($p_{1-3}=0,012$)).

При реактивации Эпштейна-Барр вируса во всех возрастных группах прослеживается тенденция, связанная с сохранением выраженности лихорадочно-интоксикационного и минимальным проявлением лимфопролиферативного синдрома.

В результате анализа лабораторных показателей установлено, что для ИМ, рЭБВИ характерны нетипичные гематологические изменения (незначительные лейкоцитоз — 11,14±0,69*10⁹/л, лимфоцитоз — 36,6±2,4% и минимальное содержание атипичных мононуклеаров — 4,3±1,5% (OR=10,36), содержание

показателей биохимического анализа крови в пределах референсных значений (OR=2,84), а также значимо меньший индекс позитивности VCA IgM ($7,10 \pm 0,66$).

У пациентов с ИМ при первичной ЭБВИ реакция иммунной системы зависит от возраста и заключается в следующих изменениях. В группе 3–6 лет изменение содержания иммунологических показателей выражено максимально и заключается в увеличении содержания CD7+ в 6,6 раз, CD54+ в 13,8 раз, CD38+ в 4,4 раза, CD71+ в 1,8 раза, CD54+ в 11,04 раза, НСТ спонт в 6,9 раз, НСТ стим в 2,9 раза. В группах 7–11 и 12–17 лет иммунный ответ характеризуется значимым увеличением CD8+ в 5,3 раза

Определены значимые различия в реагировании иммунной системы детей с первичной и реактивацией Эпштейна-Барр вируса, протекающей по типу инфекционного мононуклеоза. Данные изменения в группе 3–6 лет заключаются в значимо меньшем содержании клеточных и гуморальных факторов (CD3+ в 2 раза, CD8+ в 3 раза, HLA-DR+ в 4,2 раза, CD38+ в 2,8 раза). Среди пациентов 7–11 и 12–17 лет имеет место значительное увеличение содержания плазматических клеток CD38+Лф (в 2,2 раза).

Впервые на основе математической модели разработана компьютерная программа, позволяющая с вероятностью 75% дифференцировать инфекционный мононуклеоз при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вируса.

Теоретическая и практическая значимость

Доказано наличие значимых различий клинико-лабораторных показателей и развития иммунологических реакций у детей с первичной и реактивацией ЭБВИ, в том числе в возрастном аспекте.

В результате проведенного исследования показано, что частые острые респираторные заболевания и рецидивирующие тонзиллиты в анамнезе ребенка предшествуют клинически манифестной реактивации Эпштейна-Барр вируса по типу инфекционного мононуклеоза, которая, в свою очередь,

характеризуется легким течением, отсутствием атипичных моноклеаров в общем анализе крови и нетипичной реакцией иммунной системы.

Использование компьютерной программы EBV-form позволяет выделить среди детей с клиническими проявлениями ИМ пациентов с высокой вероятностью рецидивирующих форм ЭБВИ и обосновать их расширенное лабораторное обследование и лечение.

Методология и методы исследования

Методологической основой для научно-исследовательской работы послужили труды отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Дизайн клинического исследования — это сравнительный анализ инфекционного моноклеоза у детей трех возрастных групп с первичной и реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции с использованием клинко-лабораторных, иммунологических, аналитических и статистических методов. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Личный вклад автора

Проведен аналитический обзор зарубежных и отечественных литературных источников, определены цель, задачи и объем исследования, проведен сбор данных и их последующий анализ (личное участие 90%).

Автором проведено наблюдение за течением инфекционного моноклеоза у 207 детей с изучением иммунного статуса ребенка в динамике (личное участие 70%).

Проведено обобщение полученных клинко-лабораторных данных, статистический анализ результатов с применением компьютерных программ. Сформулированы выводы и практические рекомендации (доля участия более 85%).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз у детей характеризуется значимыми различиями между возрастными группами, а также при первичном течении и реактивации инфекции.

2. При инфекционном мононуклеозе в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции не наблюдаются типичные для первичного инфицирования гематологические изменения в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза и атипичных мононуклеаров и регистрируется значительно меньший индекс позитивности VCA IgM.

3. Анализ иммунологических показателей детей с Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом выявил возрастные особенности реагирования иммунной системы, заключающиеся в менее сбалансированном ответе в группе 3–6 лет.

4. Степень и направленность иммунологических реакций, зависящие от возраста ребенка, сопряжены с частотой развития манифестного рецидивирования Эпштейна-Барр вирусной инфекции и особенностями клинических проявлений инфекционного мононуклеоза при этом.

5. Разработанная компьютерная программа EBV-form (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.) и алгоритм диагностики позволяют на догоспитальном этапе обосновать назначение дополнительных методов диагностики, не предусмотренных клиническими рекомендациями от 2013 г., с целью выявления рецидивирующих форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Реализация и внедрение полученных результатов работы

Выводы, сформулированные на основании полученных при исследовании результатов, используются в процессе преподавания дисциплин «детские инфекции» и «инфекционные болезни у детей» на кафедре инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского ГМУ Минздрава России. Материалы работы использованы при

составлении методического пособия для студентов лечебного и педиатрического факультетов «Воздушно-капельные инфекции» (Тюмень, 2019г.).

Компьютерная программа EBV-form (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.) внедрена в работу приемного отделения ГБУЗ ТО ОИКБ.

По теме диссертационной работы опубликована 31 печатная работа, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций (одна из них — в базе данных Web Of Science). Получен один Патент РФ на изобретение и одно Свидетельство РФ на программу ЭВМ.

Апробация и публикация материалов исследования

Материалы научной работы доложены на нескольких конференциях и форумах: научно-практической конференции по УрФО «Актуальные вопросы инфекционной патологии. Современные аспекты педиатрии Уральского федерального округа» 16.03.2016 г. (г. Екатеринбург); Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки» 07.04.2016 г. (г. Тюмень); конгрессе «Человек и лекарство. Урал – 2016» 02.11.2016 г. (г. Тюмень); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» 03.11.2016 г. (г. Сочи); научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири» 02.06.2017 г. (г. Екатеринбург); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» 01.11.2017 г. (г. Сочи); Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки – 2018», посвященном 55-летию Тюменского ГМУ 12.04.2018 г. (г. Тюмень).

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационной работы изложены на 160 страницах машинописного текста и состоят из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Результаты представлены в 40 таблицах и 11 рисунках. Список литературы включает 238 источников, в том числе 93 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза

Инфекционный мононуклеоз — полиэтиологическое инфекционное заболевание, вызываемое различными вирусами из семейства *Herpesviridae* с преобладанием Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной этиологии, как в виде моно-, так и микст-инфекции. Заболевание проявляется синдромом интоксикации с развитием лихорадки, увеличением лимфатических узлов, поражением рото- и носоглотки, гепатоспленомегалией и циркуляцией в периферической крови атипичных мононуклеаров [49, 50, 68, 69, 52, 76, 83, 101, 136, 138, 197, 198, 199, 216].

Вирус Эпштейна-Барр относится к γ -герпесвирусам (герпес вирус 4 типа) [221]. Генетический материал ЭБВ представлен двухцепочечной линейной ДНК, длина которой составляет 172 тысячи пар нуклеотидов. Вирус продуцирует короткие цепи нетранслируемых мРНК, называемых EBERs (Epstein-Barr virus Encoded RNAs) — EBER-1 и EBER-2. Эти последовательности выступают в роли диагностических маркеров латентной инфекции [90].

Экспрессия генов ВЭБ приводит к синтезу большого количества белков: gp350, gp42, gp110, BMRF2, EBNA1, EBNA2, EBNA3, EBNA-LP, LMP1, LMP2A, BARF1, BHRF1, BCRF1, BPLF1, BGLF4, BGLF5, BZLF1, BRLF1, BILF1, EBERs и микро-РНК. Благодаря современным лабораторным технологиям определена роль большого количества белков в патогенезе инфекционного процесса. В частности, белок наружной мембраны gp350(340)/220 отвечает за тропность ЭБВ к CD21+ В-лимфоцитам (Лф). Его структура имеет сходство с молекулой C3dg (продуктом распада третьего компонента системы комплемента) [49, 107, 121, 130, 136, 138, 157, 208, 220].

Проникновение Эпштейна-Барр вируса в организм человека происходит воздушно-капельным путем, чаще со слюной. Входными воротами служат эпителиальные клетки носо- и ротоглотки, в результате разрушения которых вирус распространяется на смежные структуры, в том числе слюнные железы и лимфоидную ткань [157]. ЭБВ обладает широким тканевым тропизмом, он способен размножаться в В-лимфоцитах (В-Лф), Т-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах, макрофагах, плазматических клетках, нейтрофилах, дендритных клетках лимфоидных фолликулов, клетках плоского и железистого эпителия, гладкомышечных клетках, клетках костного мозга [83, 100, 140, 179, 191, 195]. Однако, прежде всего вирус поражает В-Лф [178, 179].

Вирусный белок gp350 связывается с рецептором CD21+, в результате чего происходит адгезия ЭБВ на поверхности клетки и начало эндоцитоза. После проникновения ЭБВ в цитоплазму клетки-мишени происходит разрушение нуклеокапсида и транспорт вирусного генома в ядро, где он реплицируется ДНК-полимеразой. Большинство авторов отмечают отсутствие интеграции ДНК ЭБВ в геном В-лимфоцита [23].

При первичном инфицировании ЭБВ пораженность В-лимфоцитов вирус составляет 1/1000 [158]. Однако в организме взрослого человека и подростка до 50% Т-Лф несут рецепторы к ЭБВ, что объясняет более частое развитие клинических проявлений ИМ при первичном инфицировании людей более старшего возраста [181].

В связи с тем, что входными воротами для ЭБВ чаще всего служат В-лимфоциты, локализующиеся в рото- и носоглотке, следствием разрушения этих клеток является попадание вируса в слюну, в которой он может определяться до 12–18 месяцев с момента инфицирования. В дальнейшем, в пораженных вирусом эпителиальных клетках и лимфоцитах возможна реактивация ЭБВ, в результате чего у 20–30% лиц с латентной инфекцией вирус периодически появляется в слюне [30, 117, 157, 158, 221]. Результаты количественного ПЦР исследования свидетельствуют о возможности

одновременной репликации в лимфоэпителиальном кольце от 5 до 1000 копий вируса. Однако лишь 10% вирусных частиц завершают репликативный цикл. Таким образом, ЭБВ выделяют менее 100 клеток лимфоэпителиального кольца. Этим можно объяснить небольшие показатели количественных ПЦР в слюне у большинства здоровых носителей [28, 77, 81, 221].

Несмотря на то, что стратегии взаимодействия ВЭБ с клетками изучены недостаточно, существует гипотеза, что инфицированные В-Лф передают вирус сначала CD14+ моноцитам подслизистой оболочки или периферической крови [23]. Активированные моноциты дифференцируются в макрофаги — клетки Лангерганса, которые мигрируют в слизистую оболочку ротовой полости и приводят к распространению и репликации вируса в пределах эпителиального слоя [131, 177, 179, 195].

В результате репликации ВЭБ с последующей виремией в инфекционный процесс вовлекается лимфоретикулярный аппарат (печень, селезенка, В-Лф периферической крови), что клинически проявляется гиперплазией лимфоидной ткани, характерной для ИМ [22, 66].

Пожизненная персистенция Эпштейна-Барр вируса становится возможной благодаря тому, что вирус использует все этапы развития В-лимфоцитов: активацию и дифференцировку в герминативном центре, образование клеток памяти (длительная персистенция вируса) и плазматических клеток (репликация вируса) [221, 228]. По данным Л.В. Ковальчук, ЭБВ способен ингибировать программу апоптоза в инфицированных клетках, с чем и связана его длительная, зачастую пожизненная персистенция. С другой стороны, он усиливает апоптоз в интактных клетках, приводя к развитию вирусиндуцированной иммуносупрессии [71, 72].

Во время активного размножения ЭБВ продуцирует IL-10 подобный белок, который угнетает Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов (CTL), макрофагов, а также нарушает все этапы функционирования NK-клеток. Продукт вирусного гена LMP-1 (субъединица

IL-12) уменьшает синтез IL-12, но увеличивает — IL-27. Это приводит к снижению продукции Т-лимфоцитами, несущими дифференцировочный маркер CD4+, ИФН γ и уменьшению функциональной активности натуральных киллеров (NK-клеток). Продукт другого гена — BCRF1 (вирусный гомолог IL-10) блокирует наработку IL-1, IL-2, ИФН γ , а также дифференцировку Th0 в Th1. Результатом является смещение иммунного ответа в сторону Th2 (гуморального) и недостаточность факторов клеточного типа иммунного ответа [70, 116, 121, 187].

Кроме того, в результате импортизации инфицированных ЭБВ В-лимфоцитов развивается их поликлональная активация, которая приводит к гиперпродукции аутоантител и гетерофильных антител к аминопенициллинам, эритроцитам барана, лошади и быка. С другой стороны, блокада вирусом CD21-рецептора В-Лф (в норме связывается с C3d-компонентом комплемента), а также угнетение экспрессии EBNA-1 приводят к нарушению распознавания антигенов Т-хелперами 2-го типа (Th2) и регуляции синтеза иммуноглобулинов. В результате уменьшается синтез протективных антител. [116].

Еще одним механизмом воздействия ЭБВ на иммунную систему человека является снижение продукции ИФН- γ , ИФН- α и уменьшение экспрессии рецепторов к интерферону на поверхности клеток-мишеней [8, 130].

Вышеперечисленные механизмы, по мнению многих авторов, являются возможными причинами формирования иммунодефицита в результате инфицирования ЭБВ [79, 99, 116, 131].

Репродукция вируса Эпштейна-Барр подразделяется на литическую и «латентную», каждая из которых имеет свои клинико-лабораторные маркеры и исключает второй вариант размножения патогена [23].

Литическая репродукция вируса приводит к гибели инфицированных клеток по иммунопатологическому типу, обусловленному, в основном, действием CTL [59, 79].

Латенция — это состояние персистирования вируса без активной репликации и разрушения инфицированных клеток. Пожизненная циркуляция ЭБВ в организме человека становится возможной в результате подавления вирусом ответа иммунной системы по клеточному типу [99, 130, 131]. При этом репликация вирусной эписомы ЭБВ сопровождается пролиферацией инфицированной клетки [79]. ЭБВ сохраняется, в основном, в плазматических клетках и, в небольшом проценте, — в эпителиоцитах. Доказано, что после стихания острой фазы инфекционного процесса геном вируса сохраняется в одном из миллиона В-Лф. Таким образом, общее количество клеток, инфицированных Эпштейна-Барр вирусом, может достигать 10^4 – 10^7 (в среднем $0,5 \times 10^6$). Согласно современным научным представлениям, геном ЭБВ в В-клетках, инфицированных латентно, существует в форме эписомы. Однако не исключается и возможность интеграции ДНК в геном [213]. Передача вируса от материнской клетки дочерней при латентном инфицировании осуществляется за счет однократной репликации ВЭБ в течение клеточного цикла [214, 216]. Инфицированные таким образом плазматические клетки циркулируют в периферической крови, периодически возвращаясь в лимфоидную ткань аденоидов и небных миндалин. В этих тканях происходит переключение ЭБВ на литическую фазу с образованием новых вирусных частиц. Данный процесс у здоровых инфицированных людей наблюдается практически постоянно. При этом в их крови не удается обнаружить литически инфицированные клетки, а о литической инфекции судят лишь по обнаружению вирионов в слюне [213, 181, 221]. Т.В. Горейко с соавторами утверждают, что возможность «латентной» репродукции вируса — главный способ уклонения ЭБВ от иммунного ответа [22].

В настоящее время стимулы, запускающие вирусную реактивацию *in vivo*, четко не определены. Однако, учитывая неспособность вируса экспрессировать белки, запускающие литическую фазу репликации, можно предположить, что сигналы носят экзогенный характер. Подобным триггером может быть любой

чужеродный антиген [180, 201, 213], который активирует латентно инфицированные В-Лф и запускает их терминальную дифференцировку в плазматические клетки. Это объясняет вторичность развития симптоматики ЭБВИ [188]. Кроме того, Coskun O. доказал зависимость клинически манифестной реактивации ЭБВИ от стресса, следовательно, от уровня эпинефрина, норэпинефрина и кортизола [226]. В исследованиях Thomasini R.L. с соавторами показано увеличение случаев реактивации ЭБВИ среди женщин пожилого возраста [149]. На частоту литической репликации, по данным S Lapsia с соавторами, влияет антиTNF α -терапия, которая используется у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, включая патологию кишечника (ВЗК), и оказывает Т-клеточно супрессивный эффект [148].

На уровне клеточной культуры к пусковым факторам, доказавшим свою способность к переключению латентной репликации ВЭБ на литическую, относят ряд химических и физических факторов: ингибиторы гистондеацетилазы [204], ионофоры кальция [211, 225], антииммуноглобулины, связывающиеся с рецепторами В-клеток [228], трансформирующий фактор роста [233], ингибитор протеасом бортезомиб [159], деметилирующий ДНК агент 5-азациитидин [158], гуманизированные CD3 — специфические моноклональные антитела ChAglyCD3 [234], химиотерапевтические препараты (бендамустин, гемцитабин, ромидепсин и др.) [161, 176, 182], радиация и гипоксия [147].

Вышеперечисленные факторы приводят к нарушениям в работе иммунной системы: неэффективному иммунному ответу по клеточному и гуморальному типу, снижению функциональной активности факторов врожденной резистентности, подавлению апоптоза ВЭБ-инфицированных лимфоцитов [8, 55, 56, 192].

Подводя итог, ЭБВ имеет целый ряд стратегий, позволяющих уклоняться от иммунной атаки и, следовательно, обуславливающих длительную персистенцию вируса [35, 59, 79]. Но, несмотря на это, исход при первичной

Эпштейна-Барр вирусной инфекции зависит не только от свойств вируса, но и от реактивности иммунной системы человека.

1.2. Динамика развития иммунного ответа при Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Согласно актуальным литературным данным, на начальном этапе иммунного ответа на вирус Эпштейна-Барр оказывают влияние неспецифические факторы защиты: секреторный IgA и NK-клетки [1]. IgA связывается с вирусными частицами, в результате чего нарушается адсорбция и проникновение их в клетки. Кроме того, он способен элиминировать вирусы из межклеточного пространства [86]. NK клетки, способные ингибировать трансформацию В-Лф, опосредованную ВЭБ, также играют важную роль в иммунном ответе на вирус [162, 222, 232]. *In vivo* показано, что истощение натуральных киллеров у гуманизированных мышей приводило к развитию тяжелого течения ЭБВИ и частому развитию онкологической патологии, индуцированной ВЭБ [162, 193].

При этом основными инициаторами иммунного ответа являются цитокины, которые не только активно участвуют в формировании регуляторных защитных реакций, но и обеспечивают гомеостаз организма [15, 64]. Дисбаланс в цитокиновой системе — ключевое звено иммунных нарушений при ЭБВИ [121]. Важную роль в сдерживании репликации Эпштейна-Барр вируса при первичном инфицировании выполняют IFN I типа. Эти вещества являются основными противовирусными медиаторами врожденного иммунитета и необходимы для дифференцировки Т-Лф. IFN стимулируют экспрессию костимуляторных молекул на поверхности дендритных клеток (ДК), которые обеспечивают эффективное взаимодействие ДК с CD4+ и CD8+ Т-Лф [23, 64, 146, 172]. Данные цитокины способны блокировать транскрипцию ДНК вирионов. IFN I подавляют пролиферацию клеток, в результате чего

замедляется размножение и распространение вируса. Цитокины также блокируют продукцию НК-клетками $IFN\gamma$ на фоне повышения цитотоксичности данной субпопуляции Т-Лф [146, 166]. $IFN\alpha$ потенцируют экспрессию молекул МСН I класса. Это обеспечивает более эффективное специфическое распознавание Т-Лф инфицированных вирусом клеток [32, 60, 146, 166]. Кроме того, цитокины Th1 иммунного ответа участвуют в формировании специфических субпопуляций Th, развитии и пролиферации В-Лф, секреции антител и переключении синтеза с IgM на IgG [64, 65].

Обратная зависимость между содержанием $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ обусловлена изменением в цитоплазме соотношения молекул, принимающих участие в передаче сигналов. В результате снижения продукции $IFN\gamma$ в НК-клетках не происходит выраженной индукции Th1-ответа. Таким образом, эффективный противовирусный иммунный ответ характеризуется активацией CD8+ Т-Лф и увеличением цитотоксичности НК-клеток [33, 64]. Однако при высокой инфицирующей дозе или несостоятельности местных факторов иммунного ответа происходит дальнейшее распространение инфекции [60].

ВЭБ вызывает экспрессию на поверхности В-Лф лимфоцитдетерминированного мембранного антигена (LYDMA), который распознается Т-Лф как чужеродный. Инфицирование ВЭБ приводит к продукции Т-Лф $IFN\gamma$ и синтезу α/β -IFN [223].

Большое количество авторов указывают на увеличение относительного и абсолютного количества Т-Лф CD3+ в начальном периоде заболевания [27, 120, 160, 196]. Однако в ряде других исследований было показано небольшое уменьшение содержания клеток, несущих этот маркер [120, 172]. Увеличение содержания Т-лимфоцитов происходит преимущественно за счет периферической экспансии цитотоксических CD8+Лф и натуральных киллеров (НК) CD16+ [7, 98]. В частности, показано, что в результате первичного инфицирования ЭБВ, в сравнении с латентной инфекцией, абсолютное содержание цитотоксических Т-Лф в периферической крови увеличивается в 5–

10 раз [160, 232]. CD8+, CD16+, а также CD4+ Лф отводится важная роль в первичном сдерживании ВЭБ [48, 74, 79, 207]. Т-хелперы — клетки Th1 подобного иммунного ответа, экспрессируют Fas-лиганд (FasL) — активатор Fas-рецептора CD95, который начинает продуцировать клетки, инфицированные Эпштейна-Барр вирусом. Этот рецептор индуцирует цепочку биохимических внутриклеточных реакций, результатом которых является апоптоз [79, 207]. С другой стороны, CD8+ и CD16+ Лф способны самостоятельно распознавать и уничтожать клетки, пораженные ВЭБ, не вызывая системного воспалительного ответа. Узнавание инфицированных В-лимфоцитов ЦТЛ происходит за счет комплекса молекул HLA I с антигенами ВЭБ на поверхности клеток [84, 91]. В результате запуска каскада внутриклеточных реакций [4, 163, 171, 207] разрушается не только инфицированная клетка, но и сам вирион, а также активируется продукция цитокинов. Остатки погибших клеток утилизируются макрофагами [101]. Эти процессы обуславливают развитие клинической симптоматики и, в результате адекватного иммунного ответа, гибель инфицированных ВЭБ клеток (В-Лф и эпителиоцитов) с ограничением экспансии вируса. В результате отмечается переход инфекции в латентное состояние [48, 141]. После подавления репликации вируса основная часть активированных Т-Лф, выполнивших свою функцию, подвергается апоптозу, а небольшое количество клеток трансформируются в клетки памяти [48].

Усиление апоптотического потенциала отмечается и в нейтрофилах. Этот процесс носит двоякий характер. С одной стороны, это защитная реакция организма, ограничивающая распространение вируса, с другой — причина формирования количественной и качественной недостаточности функционирования нейтрофилов [127].

В более поздние сроки включаются гуморальные механизмы ответа на Эпштейна-Барр вирус. Происходит наработка специфических иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, активных в отношении различных антигенов

вируса. В результате связывания антителами вирусных частиц формируются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), благодаря которым происходит элиминация ВЭБ из внеклеточного пространства [86, 141]. Однако, в связи с тем, что в состав ЦИК входят крупномолекулярные иммуноглобулины класса М, а репликация вируса приводит к фагоцитарной недостаточности гранулоцитов, у пациентов с ВЭБ-инфекцией отмечается продолжительная циркуляция ЦИК в периферическом кровеносном русле [32, 235]. Следовательно, повышенное содержание IgM и ЦИК после стихания острой фазы инфекционного процесса можно расценивать как факторы риска формирования длительной персистенции ЭБВ. При этом повторное появление IgM у пациента, инфицированного ЭБВ, свидетельствует о реактивации вируса [23].

Учитывая различные иммунологические стратегии, направленные на элиминацию ЭБВ, первичное инфицирование вирусом с развитием симптоматики ИМ у иммунологически здоровых пациентов заканчивается клиническим выздоровлением. Однако в большинстве случаев персистенция вируса в организме является пожизненной. А эффективный иммунный ответ, протекающий преимущественно по Th1 типу, предупреждает последующие реактивации и клинические манифестации ЭБВ-инфекции [77, 79, 81]. При недостаточности факторов Th1-зависимых механизмов иммунного ответа, пролиферация ЭБВ становится бесконтрольной, что может привести к развитию ЭБВ-зависимых лимфопролиферативных заболеваний [2, 189].

Таким образом, согласно большому количеству проведенных ранее исследований, эффективный иммунный ответ при первичной ЭБВИ с клиническими проявлениями ИМ характеризуется повышением содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, HLA-DR, CD95+, CD20+ лимфоцитов, уровня IgA, IgM и IgG, уровня α -IFN, γ -IFN, IL-1 β и фактора некроза опухоли TNF- α [36, 41, 51, 53, 74, 79, 140].

Вопросам реагирования иммунной системы детей при ЭБВИ уделяли

внимание несколько авторов. Однако, несмотря на то, что большая часть пациентов с манифестными формами ЭБВИ — это дети, лишь небольшое количество статей посвящены вопросам реагирования иммунной системы детей разных возрастных групп с учетом особенностей становления иммунной системы в постнатальном периоде [16, 30, 132].

Железникова Г.Ф. показала, что выраженность клинических симптомов инфекционного мононуклеоза ассоциирована с иммунологическими изменениями. У детей с клинически легким течением ЭБВ ИМ развивается достаточный ответ Т-Лф в ФГА-РБТЛ (реакция бласттрансформации на ФГА), увеличивается уровень TNF- α , уменьшается содержание IgA и накопление ЦИК. Эти изменения свидетельствуют в пользу преобладания клеточно-опосредованного иммунного ответа. На развитие более выраженной симптоматики заболевания оказывают влияние супрессия ФГА-РБТЛ, преобладание IL-4 на фоне снижения TNF- α , увеличение CD21+Лф, плазматических клеток, IgA и ЦИК, следовательно, смещение баланса в сторону гуморального варианта иммунного ответа [4]. В статье под авторством Симованьян Э.Н. и др. также показана четкая взаимосвязь степени тяжести клинических проявлений ИМ с дисбалансом цитокинового ответа. Выявлено преобладание гуморального и дисфункция клеточного звена иммунного ответа у детей с тяжелым течением ИМ [30].

Возрастные особенности иммунного ответа при ЭБВ ИМ описаны в статьях Железниковой Г.Ф., Фомина В.В., а также в диссертационной работе Банновой С.Л. [6, 35, 45]. Показано, что особенности функционирования иммунной системы детей младше 7 лет, такие как сниженный уровень секреторного IgA и доминирование CD4+Лф Th 2 типа [122], являются причиной более частого затяжного или рецидивирующего течения инфекционного процесса [6, 35, 45]. Кроме того, Кудин А.П. с соавт. указывает, что возрастные особенности выявляются со стороны показателей гуморального иммунитета: у детей младше 5 лет значительно увеличивается абсолютное содержание CD19+Лф и уровень IgM;

у детей 6–17 лет содержание CD19+ Лф значимо меньше, а концентрации IgA, M, G выше [79].

Ряд авторов описывают, что, в случае доброкачественного течения первичной ЭБВИ, у детей формируется напряженный противовирусный иммунитет [45], а нормализация иммунологических показателей происходит в течение 4–6 месяцев с момента стихания клинической симптоматики [17] Это состояние описывают как «клиническое» выздоровление [21]. В последующем у таких детей не наблюдаются эпизоды рецидивирования ЭБВ. Однако в 15–25% случаев формируется хроническая инфекция [121].

Доказано, что предпосылками к активной персистенции ВЭБ являются избыточная вирусная нагрузка, поляризация иммунного ответа по Th-2 типу, цитокиновый дисбаланс и наличие фоновых заболеваний [6, 7, 20, 78, 123]. Кроме того, вирус самостоятельно оказывает влияние на направленность иммунного ответа макроорганизма путем изменения экспрессии своих антигенов. В частности, преимущественная экспрессия EBNA1 повышает активность Т-хелперов 2-го типа, а EBNA3с — хелперов 1-го типа [8].

Случаи клинически манифестного рецидивирования у детей могут протекать с развитием симптомокомплекса мононуклеоза. Иммунологический ответ, по данным Симованьян Э.Н. с соавт., при этом характеризуется признаками угнетения иммунной системы, такими как снижение CD3+, CD4+Лф, умеренное повышение CD8+Лф и значительное уменьшение CD4+/CD8+. Происходит увеличение содержания HLA-DR+Лф и уменьшение CD95+Лф. Сдвиги со стороны В-клеточного звена также выражены значительнее: уменьшается содержание CD20+Лф, продукция IgA и G умеренно повышается, значительно увеличивается содержание ЦИК [120].

Предполагается, что формирование хронических форм ЭБВИ может быть связано с высокой вирусной нагрузкой или с инфицированием клеток, обеспечивающих в обычных условиях противовирусную защиту: Т-Лф (CD4+ и CD8+ клеток) и естественных киллеров (NK-клеток) [13, 93, 114, 117, 121].

Прежде всего инфицирование ЭБВ вызывает нарушение работы факторов врожденного иммунитета и формирование недостаточности клеточного иммунного ответа. В крови у пациентов происходит повышение уровня IL-1-RA, ингибирующего активность IL-1, следовательно, Th1 варианта иммунного ответа [106]. Важную роль в патогенезе ХЭБВИ играет нарушение функциональной активности Т-хелперов 1-го типа, которые секретируют IFN- γ и активируют клеточный вариант иммунного ответа. О недостаточности Th1 подобного иммунного ответа свидетельствуют уменьшение концентрации общего пула Т-Лф (CD3+), лимфоцитов с рецептором к IL-2 (CD25+), NK-клеток (CD16+), IFN- γ , IFN- α и TNF- α , [21, 23, 53, 48, 117], снижение функциональной активности фагоцитов [21, 29, 53]. Отмечается недостаточная продукция клеток, несущих активационный маркер HLA-DR, и повышенная готовность к апоптозу, выражающаяся в избыточной экспрессии CD95 [8, 79, 134].

Кроме того, при ХЭБВИ развиваются нарушения в работе нейтрофилов: уменьшается содержание IL-8 (хемотаксического фактора нейтрофилов), происходит недостаточная активация кислород зависимого метаболизма и адаптационных возможностей по данным НСТ-тестов [134].

С другой стороны, у пациентов с признаками длительной репликации ЭБВ повышается функциональная активность Th2 Лф, проявляющаяся в увеличении концентрации IL-4, IL-6, IL-10, поликлональной активации В-Лф (CD20+), усиленной продукции иммуноглобулинов всех классов (А, М, G) и образовании циркулирующих иммунных комплексов [20, 21, 29, 34, 53, 79, 134]. Данные изменения реагирования иммунной системы приводят к уменьшению активности и распространенности воспалительной реакции в органах и тканях [121]. Но, с другой стороны, являются причиной замедления саногенеза и, в результате, неблагоприятного течения заболевания, развития рецидивирующих, хронических форм ЭБВ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии [12, 18, 20, 21, 32, 55, 86, 142, 145].

Описанные иммунологические сдвиги не только способствуют длительной персистенции ЭБВ, но и активации условно-патогенной микрофлоры (УПМ) [15]. Это подтверждается результатами анализов микробиологического пейзажа слизистых ротоглотки пациентов с ХЭБВИ, в которых определяется активный рост УПМ: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, грибов рода *Candida* и др. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов (90%) определяется активность других герпес вирусов: цитомегаловируса, герпес вируса 6 типа, вирусов простого герпеса 1 и 2 типа [10].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных иммунопатогенезу ЭБВ ИМ, отмечается недостаточность и разрозненность данных об особенностях реагирования иммунной системы детей с учетом возраста, длительности инфицирования ЭБВ, клинической формы и периода заболевания. Отсутствуют критерии прогноза исхода первичной ЭБВИ у детей. [2, 12, 15, 18, 19, 20, 117].

1.3. Современные аспекты клинического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с позиции длительности инфицирования

Первичная ЭБВИ в 60–80% случаев протекает субклинически с последующим развитием сероконверсии. У 20–30% человек развиваются клинико-лабораторные проявления вирусной инфекции. При этом соотношение клинически манифестных и субклинических форм ЭБВИ меняется в разных возрастных группах. У детей младше 2 лет частота инapparантного течения составляет до 90%, в группе 2–10 лет доля бессимптомных форм уменьшается до 30–50% [155, 236, 203, 204, 227], у взрослых в большинстве случаев регистрируются клинически манифестные формы первичной ЭБВИ [5, 180].

Несмотря на то, что инфекционный мононуклеоз является наиболее

распространенной формой ЭБВИ и развивается как при первичном инфицировании, так и при реактивации вируса, существует множество других клинических форм:

- хроническая активная ЭБВ-инфекция;
- X-сцепленная лимфопролиферативная болезнь;
- летальный инфекционный мононуклеоз;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром);
- приобретенная гипогаммаглобулинемия;
- злокачественные лимфомы;
- назофарингеальная карцинома;
- карцинома желудка;
- лимфома Беркитта;
- болезнь Ходжкина;
- лимфопролиферативная болезнь;
- плазматическая гиперплазия;
- В-клеточная гиперплазия;
- В-клеточная лимфома;
- иммунобластная лимфома [3, 80, 86, 142, 189].

Вопреки тому, что в последние годы накоплено большое количество информации, касающейся рецидивирования и хронизации ЭБВ инфекции, единая классификация отсутствует. Большинство специалистов при постановке диагноза опираются на клинические рекомендации, разработанные ФГБУ НИИДИ ФМБА России Мартыновой Г.П. с соавт. в 2013 году.

I. Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-X)

В 27 – инфекционный мононуклеоз.

В 27.0. – мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом.

В 27.1. – цитомегаловирусный мононуклеоз.

В 27.8. – другой инфекционный мононуклеоз.

В 27.9. – инфекционный мононуклеоз неуточненный.

II. Клиническая классификация инфекционного мононуклеоза:

A. По типу:

1. Типичный.
2. Атипичный (бессимптомный, стертый, висцеральный).

B. По тяжести:

1. Легкая форма.
2. Среднетяжелая форма.
3. Тяжелая форма.

C. По характеру течения:

1. Гладкое.
2. Негладкое
 - с осложнениями.
 - с наслоением вторичной инфекции.
 - с обострением хронических заболеваний.
 - с рецидивами.

D. По длительности течения:

1. Острое (до 3 мес.).
2. Затяжное (3–6 мес.).
3. Хроническое (более 6 мес.) [69].

Лабораторными критериями диагностики острой первичной инфекции являются обнаружение в крови ДНК вируса (ПЦР+) более $10^{2.5}$ копий генома/мкг ДНК [85], VCA IgM и/или EA IgG, а также низкоавидных VCA IgG. При реактивации персистирующей инфекции в крови наряду с ДНК вируса, IgM VCA и/или IgG к EA, циркулируют высокоавидные VCA IgG и/или EBNA IgG. Циркуляция в периферическом кровеносном русле только высокоавидных VCA IgG, имеющих способность сохраняться в крови человека пожизненно, свидетельствует о формировании латентной ЭБВ инфекции, которая рассматривается как закономерное завершение иммунологического процесса у иммунологически компетентных пациентов и считается «здоровым

носительством».

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза складывается из нескольких симптомокомплексов, зачастую бывает достаточно разнообразной и зависит не только от этиологии заболевания, но и от возраста, а также преморбидного фона ребенка [77, 137]. Типичный симптомокомплекс складывается из лихорадки, полиаденопатии, поражения рото- и носоглотки, гепатолиенального синдрома и гематологического синдрома [29, 31, 49, 75]. Метаанализ 670 статей, проведенный в 2016 году группой ученых под руководством М.Н. Ebell, позволил определить современные, наиболее специфичные для ЭБВ ИМ, симптомы заболевания. Согласно результатам исследования, вероятность инфекционного мононуклеоза высока у пациентов 5–25 лет с болью в горле, заднешейным, паховым или подмышечным лимфаденитом, спленомегалией, появлением петехиальной энантемы на мягком небе, лимфоцитозе и атипичных мононуклеарах $> 10\%$ [170].

Основная часть клинических проявлений ИМ объясняется иммунопатологическими процессами, основой которых являются выброс большого количества провоспалительных цитокинов, стимуляция иммунного ответа по Th1 типу, последующая периферическая экспансия ЭБВ-специфических цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов и их действием на инфицированные клетки (В-лимфоциты и эпителиоциты ротоглотки). Эти иммунологические реакции являются причиной развития синдрома системного воспалительного ответа. Клиническими симптомами этой реакции являются лихорадка, интоксикация, воспалительные изменения в общем анализе крови. Лимфопролиферативный синдром (тонзиллит, аденоидит, системная лимфаденопатия) развивается в результате асептического воспаления, индуцированного цитотоксическими лимфоцитами в тканях с максимальной концентрацией клеток, инфицированных ЭБВ [52, 77].

Инкубационный период составляет в среднем от 4 до 7 недель [69]. Несмотря на то, что начало заболевания в большинстве случаев считается острым (60–70%), вся полнота клинических проявлений развивается ближе к концу первой недели заболевания, что затрудняет раннюю диагностику и определение оптимальной тактики ведения пациента [42, 50]. Первым симптомом ИМ является постепенно нарастающая лихорадка, редко сопровождающаяся выраженными субъективными ощущениями.

Проявления тонзиллита зачастую выявляются уже в первые дни заболевания [49]: умеренная гиперемия слизистых ротоглотки, увеличение миндалин до 2–3 степени за счет отека и инфильтрации. В ряде случаев отмечается смыкание миндалин с затруднением ротового дыхания, а в ряде случаев — с асфиксией. Задняя стенка глотки гиперемирована, отечна, с гиперплазией фолликулов и боковых валиков (гранулематозный фарингит) [49]. Часто в лакунах небных миндалин с первых дней болезни, но в основном — к концу первой недели заболевания, появляются белые, бело-желтые или сероватые налеты [192, 236, 215]. В сравнении со стрептококковыми тонзиллитами налеты на миндалинах сохраняются дольше, отсутствует положительная динамика от проведения антибактериальной терапии. В настоящее время не существует единого мнения относительно причины появления налетов на небных миндалинах. Согласно результатам, полученным Н. Fota-Markowska, в 75% случаев путем бактериологического исследования в мазках из зева удается обнаружить представителей облигатно или условно патогенной микрофлоры [218]. По мнению L.E. Stenfors et al., причинами развития тонзиллита при ИМ являются тропность ЭБВ к лимфоидной ткани и ухудшение местной иммунологической реактивности миндалин [10, 224]. По данным В.В. Краснова (2003), А.П. Кудина (2006, 2007) и других исследователей, в многочисленных бактериологических посевах материалов из зева детей с ИМ не были обнаружены бактериальные этиологические агенты, способные вызывать проявления тонзиллита. Таким образом, типичные

изменения на миндалинах могут быть связаны с развитием асептического воспаления [52, 77, 81]. В пользу того, что тонзиллит при ИМ — результат вирусно-бактериального процесса при ведущей роли вируса, свидетельствуют также результаты мазков-отпечатков с поверхности миндалин, где выявляются специфические цитологические изменения — массивная колонизация лимфоидными клетками, в том числе атипичными мононуклеарами [111].

Нередко в воспалительный процесс вовлекаются носоглоточные миндалины (аденоиды) и слизистая оболочка нижней носовой раковины. Это приводит к затруднению носового дыхания при отсутствии ринореи, гнусавости голоса, храпу во сне. Лицо ребенка приобретает характерный вид: открытый рот, сухие, потрескавшиеся губы [67, 69, 236].

Полиаденопатия выражается в постепенно нарастающем увеличении шейных лимфоузлов (ЛФ). Они определяются как четко контурируемые, эластичной или плотноэластической консистенции, безболезненные или малоболезненные при пальпации, подвижные, множественные, расположенные «пакетами», «цепочками» или «гроздьями». Размеры зачастую превышают 2 см. Кожные покровы над ЛУ не изменены. Одутловатость лица, пастозность век и изменение конфигурации шеи (симптом «бычьей шеи») являются следствием лимфостаза. У части пациентов увеличиваются и другие группы лимфоузлов: затылочные, подчелюстные, кубитальные, подмышечные, паховые. Полиаденопатия сохраняется в течение длительного времени, в среднем от 3–4 недель до 2–3 месяцев или принимает персистирующий характер [49, 51, 160, 180, 203].

Гепатолиенальный синдром развивается при инфекционном мононуклеозе достаточно часто. Увеличение размеров печени отмечается, по разным источникам, в 10–67% случаев, начинается с первых дней заболевания, но достигает максимума в период разгара. Край печени безболезненный или чувствительный при пальпации, плотноватой консистенции. У части детей, в основном старше 5 лет, часто развивается цитолитический синдром,

проявляющийся умеренным повышением АЛаТ и АСаТ, а также могут присоединяться явления холангита [50, 51, 100, 118, 167, 173, 174]. Синдром холестаза, выражающийся в потемнении мочи, легкой иктеричности кожных покровов и видимых слизистых и билирубинемии, наблюдается редко (от 2 до 10%). Проявления холестаза купируются, как правило, в течение 3–7 дней. Поскольку ЭБВ не способен оказывать прямое цитопатическое воздействие на ткани печени, поражение гепатоцитов происходит в результате иммунологических реакций. Отмечается появление аутоантител к ферменту супероксиддисмутаза. Это приводит к образованию большого количества свободных радикалов, запуску процессов перекисного окисления липидов и в результате — к разрушению гепатоцитов [32, 206]. Течение гепатита является доброкачественным [18].

Спленомегалия появляется на 3–5 сутки, достигает максимума на второй неделе заболевания и начинает купироваться к концу третьей недели. В единичных случаях селезенка может достигать пупочной линии [49].

При ИМ возможно появление экзантемы. Частота развития этого синдрома составляет от 13 до 15%. В литературе описано и считается общепризнанным появление сыпи при использовании антибактериальных препаратов из группы пенициллинов (ампициллин, пенициллин). Существуют данные о связи экзантемы с приемом азитромицина [49, 50, 150, 168]. С другой стороны, ряд исследователей продемонстрировали отсутствие корреляции между назначением антибактериальных препаратов и развитием сыпи [88]. Они предположили, что появлению высыпаний способствует адсорбция ЦИК на стенках малых артериол [195]. Экзантема локализуется на лице, туловище, конечностях, включая ладони и стопы. Она имеет папулезный, реже геморрагический характер, с тенденцией к слиянию отдельных элементов. Изменения на коже чаще появляются на 5–10 день болезни, угасают через пигментацию, иногда с образованием шелушения, через 5–7 дней [49, 137].

В редких случаях описано развитие полирадикулоневрита и

гломерулонефрита [148].

В 1–7% случаев ЭБВ способен поражать периферическую и центральную нервную систему с развитием различных клинических форм: серозный менингит, энцефалит, церебеллит, парезы черепных нервов, радикулоневрит, полирадикулоневрит, острый психоз. Подобные изменения могут появляться параллельно с клиническими проявлениями ИМ, предшествовать или следовать за ними [236, 219]. Группой риска при поражении нервной системы являются подростки и лица молодого возраста [132].

Для инфекционного мононуклеоза характерны специфические гематологические изменения, описанные в качестве еще одного синдрома заболевания. В общем анализе крови у детей отмечаются умеренный или выраженный лейкоцитоз, в редких случаях — вплоть до лейкомоидной реакции (до $15\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и более), или лейкопении. Изменения в лейкоформуле характеризуются нейтропенией, относительным и абсолютным лимфоцитозом, моноцитозом и появлением атипичных мононуклеаров (АМ) [29, 49, 105, 116]. Атипичные мононуклеары, которые являются В-лимфоцитами, инфицированными ВЭБ, выявляются на второй неделе заболевания, сохраняются в течение 1–2 недель, в ряде случаев — в течение 4–12 недель [50]. В поздние сроки заболевания большую часть АМ относят к Т-Лф: 25% — CD8+, 7% — CD4+, а 4% — к CD16+Лф [137].

В связи с тем, что основные клинические симптомы ИМ связаны с реакцией иммунной системы человека, у детей разных возрастных групп частота встречаемости и выраженность различных синдромов значительно варьирует [132]. В частности, у детей раннего возраста клинические проявления ЭБВ инфекционного мононуклеоза в большинстве случаев проявляются непродолжительной и умеренно выраженной субфебрильной лихорадкой, катаральным или гнойным тонзиллитом, аденоидитом, длительно сохраняющимся респираторным синдромом. В раннем возрасте чаще развивается синдром экзантемы. При этом увеличение лимфоузлов в виде

«пакетов» развивается редко, а гепатомегалия незначительна и кратковременна. Таким образом, у детей раннего возраста имеет место развитие атипичных и малосимптомных форм заболевания с более частым переходом в хроническую ЭБВИ [140, 141]. У детей 7–17 лет чаще наблюдается подострое начало заболевания, постепенное развитие и большая продолжительность основных симптомокомплексов [131].

Клинические особенности рецидивирующего течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей

В последние годы появляются исследования, посвященные проблемам длительной персистенции Эпштейна-Барр вируса и особенностям клинических проявлений рецидивирующих форм ЭБВИ. По данным разных авторов, в 25,4–52% случаев симптоматика Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза связана с реактивацией вируса [26, 133, 140]. В немногочисленных источниках описаны некоторые клинические особенности ИМ в этих случаях. По данным Э.Н. Симованьян с соавт., при инфекционном мононуклеозе в результате реактивации ЭБВИ статистически значимо чаще, в сравнении с первичной инфекцией, развиваются аденоидит и осложнения, а в 71,8% случаев имеет место микст инфекция с другими герпес вирусами [140]. В исследовании, проведенном С.А. Хмилевской в двух группах детей (младше 7 лет и старше 7 лет) отмечено, что заболевание, связанное с рецидивирующей ЭБВИ, характеризуется меньшей выраженностью основных синдромов и более медленным обратным развитием симптоматики [132, 133].

Лабораторная диагностика Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза

В последние годы в практическом здравоохранении с целью диагностики ЭБВИ внедрены не только ИФА, но также ПЦР и иммунный блоттинг. Доказано, что обнаружение ДНК ЭБВ в плазме крови человека является

критерием активной фазы инфекционного процесса. Однако отсутствие ДНК в крови не является основанием для исключения вероятности репликации вируса в клетках лимфатических узлов, костного мозга, кожи, желудочно-кишечного тракта и др. Поэтому для повышения точности диагностики ЭБВИ рекомендуется использование ПЦР в комплексе с современными серологическими методами лабораторной диагностики — ИФА. Данная методика позволяет определить вирус специфические антитела классов IgM и IgG к антигенам, на основании которых можно не только определить наличие в организме человека вируса Эпштейна-Барр, но также дифференцировать стадию заболевания (Таблица 1) [191, 194, 224].

Таблица 1

Интерпретация результатов комплексного серологического тестирования при Эпштейна-Барр вирусной инфекции [191]

Фаза инфекции	VCA IgM	VCA IgG	Наличие низкоавидных (НА) или высокоавидных (ВА) VCA IgG	EA IgG	EBNA IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	–	–	–	–	–
Очень ранняя первичная инфекция	+	–	–	–	–
Ранняя первичная инфекция	+	+	НА	+	–
Поздняя первичная инфекция		+	НА/ВА	+	+/-
Атипичная первичная инфекция	+/-	+	НА/ВА	+	+/-
Хроническая инфекция	–	+	ВА	+	+/-
Ранняя паст-инфекция	+/-	+	НА/ВА	+	+
Поздняя паст-инфекция	–	+	ВА	–	+
Поздняя паст-инфекция, иммуносупрессия	–	+	ВА	–	–
Реактивация	+	+	ВА	+	+
Атипичная реактивация	–	+	ВА	+	+

VCA IgM начинают синтезироваться в ранние сроки заболевания. К концу первой недели титр антител достигает большой концентрации, что свидетельствует в пользу острой ЭБВИ. Реактивация вируса приводит к повторному синтезу антител к капсидному антигену, в связи с чем VCA IgM определяются также при хронической и рецидивирующей вирусной инфекции.

VCA IgG обнаруживаются в сыворотке крови на 1–4 неделе заболевания. При выздоровлении антитела класса G могут обнаруживаться в течение нескольких лет, поэтому их обнаружение не является критерием диагностики ИМ.

EBNA IgG синтезируются в поздние сроки заболевания и редко выявляются при первичной ЭБВИ. Уровень антител нарастает в крови ребенка в период выздоровления (через 3–12 месяцев) и может сохраняться на протяжении длительного периода времени [65, 66, 143, 191].

Исходы инфекционного мононуклеоза

Течение заболевания в подавляющем большинстве случаев является благоприятным и завершается выздоровлением. Однако описаны и летальные исходы, обусловленные тяжелым течением ИМ [23, 49, 59]. Известно, что на исход любого инфекционного процесса оказывает влияние множество факторов [51], однако четких критериев прогноза исхода ИМ в настоящее время не разработано. К исходам первичной ВЭБИ относятся выздоровление [60]; латентная — бессимптомная персистенция возбудителя или вирусоносительство с периодическим выделением ЭБВ в окружающую среду; хроническая рецидивирующая форма, характеризующаяся сохранением клинической симптоматики на протяжении более 6 месяцев [14, 56, 83, 70]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 120, 136, 137, 217]. Также выделяют медленную (прогредиентную) ЭБВ-инфекцию [33, 56]. Кроме того, ЭБВ способен индуцировать развитие онкологической патологии [3, 151, 152, 154, 159, 161, 164, 186, 214, 231, 235].

При эффективной реакции иммунной системы на ЭБВ заболевание завершается клиническим выздоровлением. В последующем выделение вируса со слюной регистрируется на протяжении 6–12 месяцев, после чего становится интермиттирующим. Однако более 20–30% детей, перенесших ЭБВИ, постоянно выделяют вирус. В катамнестическом периоде у таких пациентов

вероятность формирования хронической формы колеблется от 15 до 25% [74, 137, 141, 144].

Известно, что причиной неблагоприятного исхода первичной ЭБВИ служат вторичные иммунодефицитные состояния, развивающиеся в результате сочетания неблагоприятных факторов в анте-, интра- и постнатальном периодах, нарушения нейроиммуноэндокринной регуляции [79]. Определенную роль в развитии патологии также может играть генетическая предрасположенность [120]. Метаанализ, проведенный Candy B. et al. в 2002 году, продемонстрировал затяжное течение ИМ у пациентов с плохим физическим развитием [219]. Влияние неблагоприятных факторов нарушает процессы саногенеза, повышает частоту неблагоприятных исходов, увеличивает вероятность формирования хронической формы инфекции, аутоиммунной патологии и ЭБВ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний [20, 70, 79, 154, 164, 200, 212]. К примеру, при развитии иммуносупрессии частота выделения вируса со слюной увеличивается до 60–90%, у 40–60% вирус обнаруживается в крови [74].

Кроме того, согласно результатам исследования, проведенного Хмилевской С.А., вероятность хронизации ЭБВИ увеличивается у детей с эпизодами клинически манифестной реактивации ВЭБ. В сравнении, в катамнестическом периоде ИМ при первичном инфицировании ВЭБ хроническая активная форма заболевания формируется у 7,4% детей младше 7 лет и лишь у 1,1% детей старше 7 лет. ХЭБВИ, как результат клинически манифестной реактивации, имеет место у 19% детей в независимости от возраста [132, 133].

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что имеются многочисленные данные о первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Однако изучение причин и патогенетических особенностей длительной персистенции ЭБВ с освещением возрастных особенностей реактивации остается актуальной проблемой инфектологии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика детей с Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом

Научно-исследовательская работа запланирована и выполнена в соответствии с положением Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Разработан бланк добровольного информированного согласия, утвержденный Комитетом по Этике при ГБОУ ВПО Тюменском ГМУ.

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (ректор, д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ Медведева И.В.). В ней отражены результаты продольного пассивного когортного проспективного клинико-иммунологического исследования 207 детей 3–17 лет в остром периоде инфекционного мононуклеоза, вызванного Эпштейна-Барр вирусом. Обследование проводилось на базе ГБУЗ ТО ОИКБ г. Тюмени (главный врач Сияюткина О.Н.) в период с 2015 по 2017 год.

Постановка диагноза производилась по результатам клинических, серологических и ПЦР исследований. Критериями включения в исследование служили добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов 3–17 лет, развитие типичного симптомокомплекса заболевания, обнаружение в сыворотке крови ДНК ЭБВ вируса методом ПЦР и антител VCA IgM и IgG, EA IgG и EBNA IgG — методом ИФА.

Критериями исключения являлись:

- отсутствие маркеров активной ЭБВ-инфекции;
- обнаружение маркеров активности других герпес вирусов;

- наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии;
- тяжелые сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения;
- диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты;
- отказ законных представителей от участия ребенка в исследовании.

Иммунологическое обследование проведено 168 пациентам. Иммунологические методики выполнялись на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) (главный врач, д.м.н. Кукарская И.И.).

Проверка математической модели выполнена в приемном отделении ГБУЗ ТО г. Тюмени на группе из 100 детей 3–17 лет с симптомокомплексом инфекционного мононуклеоза в 2019 году.

Критериями включения в исследование по проверке математической модели явились добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 3 до 17 лет, наличие типичного симптомокомплекса заболевания инфекционного мононуклеоза. При этом к критериям исключения были отнесены отказ законных представителей от участия ребенка в исследовании, наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты.

В группу контроля были включены 30 условно здоровых детей соответствующего возраста, не имеющих в анамнезе хронической соматической патологии и аллергических заболеваний, не болевших острыми инфекционными заболеваниями в течение 6 месяцев до включения в исследование, а также не инфицированных на момент забора крови вирусом Эпштейна-Барр.

Диагноз «инфекционный мононуклеоз» устанавливался при обнаружении типичного симптомокомплекса заболевания, специфических изменений в гемограмме, а также признаков активности Эпштейна-Барр вируса. При постановке диагноза использовали клиническую классификацию [69].

Для повышения точности определения тяжести течения ИМ была использована таблица, предложенная В.Н. Тимченко с соавт., 2015, дополненная пересчетом степени выраженности каждого признака в баллы от одного до трех, где 1 — минимальная выраженность симптома, а 3 — его максимальные проявления (Таблица 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторные критерии степени тяжести
инфекционного мононуклеоза [67]

Признак	Характеристика признака		
	легкая степень тяжести (1 балл)	средняя степень тяжести (2 балла)	тяжелая степень (3 балла)
Выраженность и продолжительность лихорадки	повышение температуры тела до 38,5 ⁰ С, длительность 3–5 суток	повышение температуры тела до 38,6–39,5 ⁰ С, длительность 6–10 суток	повышение температуры тела 39,5 ⁰ С, длительность более 10 суток
Выраженность и длительность интоксикации	выражена умеренно, 3–5 суток	выражена, 6–10 суток	выражена значительно, более 10 суток
Носовое дыхание	умеренно затруднено	выраженное затруднение	отсутствует
Пастозность век, одутловатость лица	отсутствуют или умеренные	выраженные	резко выраженные
Увеличение лимфатических узлов	переднейшейных и заднейшейных лимфоузлов до 1,0–1,5 см	переднейшейных и заднейшейных лимфоузлов до 2,0–2,5 см, как правило, «цепочкой»; возможно увеличение подмышечных, паховых и других групп лимфоузлов	переднейшейных и заднейшейных лимфоузлов более 2,5 см, как правило «пакетами»; характерна полиаденопатия, в том числе увеличение внутрибрюшных и мезентериальных лимфоузлов
Отек подкожной клетчатки шеи	отсутствуют	умеренный	выраженный

Признак	Характеристика признака		
	легкая степень тяжести (1 балл)	средняя степень тяжести (2 балла)	тяжелая степень (3 балла)
Изменения в ротоглотке	гипертрофия небных миндалин I ст., катаральный или фолликулярный тонзиллит	гипертрофия небных миндалин II ст., лакунарный тонзиллит	гипертрофия небных миндалин III ст., ложно пленчатый или некротический тонзиллит
Степень увеличения печени (ниже края реберной дуги)	до 1,0–2,0 см	2,0–3,0 см	более 3,0 см
Степень увеличения селезенки	до 1,0 см	1,0–2,0 см	более 2,0 см
Обратное развитие клинических симптомов	в течение 2-ой недели	в течение 3–4 недель	более 4–5 недель
Количество атипичных мононуклеаров, %	до 10%	10–20%	более 20%
Увеличение кол-ва лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, ускорение СОЭ	до 15×10^9 /л до 50% до 12% до 20 мм/ч	15–25 $\times 10^9$ /л 50–60% 12–15% 20–30 мм/ч	более 25×10^9 /л более 60% более 15% более 30 мм/ч
Уровень АЛАТ	до 60 ед/л	60–250 ед/л	более 250 ед/л

Для этиологической верификации диагноза проводилось исследование сыворотки крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обнаружением ДНК ЭБВ и иммуноферментного анализа (ИФА) с выявлением антител классов М и G к капсидному антигену ЭБВ (VCA), класса G к раннему антигену (EA) и G к ядерному антигену (EB NA). В исследовании применяли тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, РФ). Для определения титра антител в крови производили расчет индекса позитивности (ИП) по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{\text{оптическая плотность (ОП) образца}}{\text{ОП критическая}},$$

при ИП > 1 сыворотка считалась позитивной.

В результате проведения ИФА в крови у пациентов обнаруживались различные комбинации антител к ЭБВ, свидетельствующие о разных стадиях инфекционного процесса (Таблица 3).

По результатам серологического обследования пациентов установлено, что клинические проявления заболевания в 34,8% случаев были связаны с реактивацией ЭБВИ. При этом в анамнезе у детей данной группы отсутствовала информация о перенесенной ранее Эпштейна-Барр вирусной инфекции, что указывало на течение первичной инфекции по типу атипичной или субклинической формы. Таким образом, пациенты были разделены на 2 группы:

I группа — 135 детей с инфекционным мононуклеозом при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции (пЭБВИ). В крови у этих пациентов были обнаружены ДНК ЭБВ и антитела VCA IgM, VCA IgG и EA IgG.

II группа — 72 ребенка с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции (рЭБВИ). В сыворотке крови обнаруживались ДНК ЭБВ и VCA IgM, VCA IgG, EA IgG и EBNA IgG (Рис. 2).

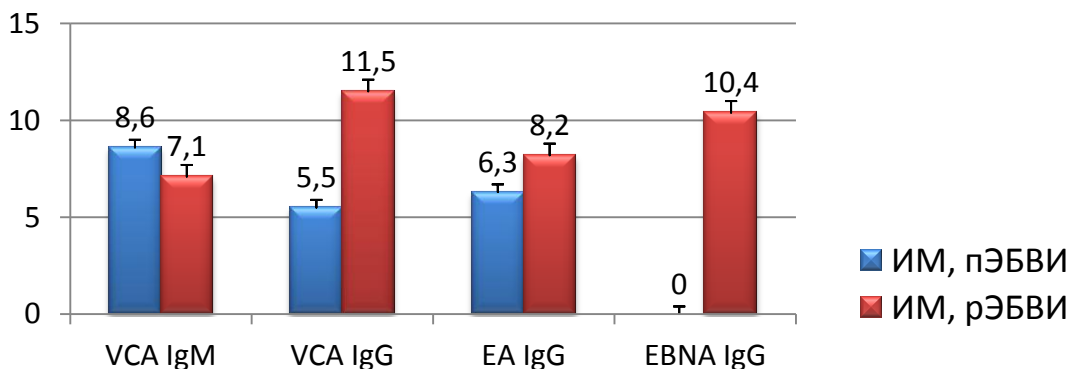


Рис. 2. ИП антител различных классов у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным Эпштейна-Барр вирусом

Было сформировано 3 возрастные группы: I группу составили дети дошкольного возраста от 3 до 6 лет 11 мес. 29 дней (далее — от 3 до 6 лет), II группу — дети раннего школьного возраста от 7 до 11 лет 11 мес. 29 дней (далее — от 7 до 11 лет) и III группу — дети подросткового возраста от 12 до 17 лет 11 мес. 29 дней (далее — 12–17 лет).

При распределении пациентов на группы учитывались процессы постнатального становления иммунной системы. Таким образом, на I группу приходился четвертый критический период, который сопряжен со второй

перестройкой в работе системы кроветворения и, как результат, изменением соотношения основных форменных элементов. Возрастной интервал III группы соответствовал пятому критическому периоду, который обусловлен половой дифференциацией и процессами созревания организма. [122]. Сформированные группы не противоречили педиатрической классификации возрастных периодов развития человека Н.П. Гундобина.

При анализе сезонности заболеваемости ИМ, представленной на рисунке 3, установлено, что большая часть случаев, связанных с первичным инфицированием ЭБВ, приходилась на весенний период (с максимальным повышением в марте–апреле — 37,8%). Сезонность вторичного инфекционного мононуклеоза была выражена менее ярко: небольшой подъем приходился на осенние месяцы (сентябрь–ноябрь — 51,5%) (Рис. 3). Учитывая, что развитие клинически манифестных форм ЭБВИ наблюдается не в 100% случаев, а зависит от эндогенных факторов, то подъем заболеваемости ИМ при пЭБВИ может быть связан с транзиторным иммунодефицитным состоянием в организме ребенка, приходящемся на окончание сезонного увеличения случаев заболеваний ОРЗ и гриппом. А реактивация ЭБВИ скорее связана с эндо- и экзогенными факторами, действующими на организм, а не с передачей вируса от другого человека.

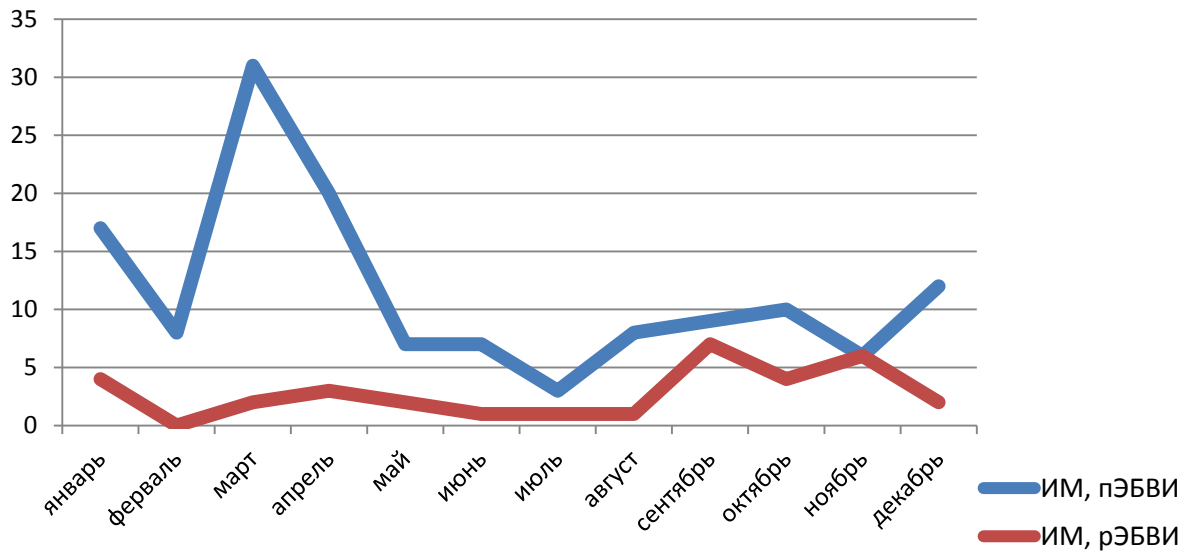


Рис. 3. Сезонность Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей

Известно, что вопрос раннего выявления и дифференциальной диагностики ИМ является непростой задачей. Это связано с постепенным развитием типичного симптомокомплекса заболевания и многообразием клинических проявлений. В связи с этим пациенты направлялись в стационар с разнообразными диагнозами. В I группе лишь 49,6% детей поступили с подозрением на ИМ, у 33% имел место диагноз «Острый тонзиллит», в 10,5% — «ОРЗ», в единичных случаях были заподозрены паротитная инфекция, энтеровирусная инфекция, вирусный гепатит, менингит, скарлатина, псевдотуберкулез и лихорадка неясного генеза. Во II группе частота постановки диагноза на амбулаторном этапе уменьшалась до 7,4% (OR, 13,203 [95% CI, 5,01–34,80], $p=0,000$). В основном на догоспитальном этапе у детей диагностировали острый тонзиллит (37%) и ОРЗ (14,8%). Реже среди направительных диагнозов фигурировали паротитная инфекция, острый гастроэнтерит, аденовирусная инфекция, скарлатина, лихорадка неясного генеза.

Дети поступали в стационар в разные сроки от появления первых симптомов заболевания, что также связано с постепенным появлением типичных проявлений ИМ. В обеих группах более трети пациентов были

госпитализированы к концу первой недели заболевания в $37,9 \pm 4,2\%$ и $36,4\%$ случаев для I и II группы соответственно. Однако при ИМ в результате рЭБВИ $18,2\%$ больных оказывались в стационаре через 14 дней с момента появления первых клинических симптомов, в сравнении с $6,8 \pm 2,2\%$ при пЭБВИ (Рис. 4).

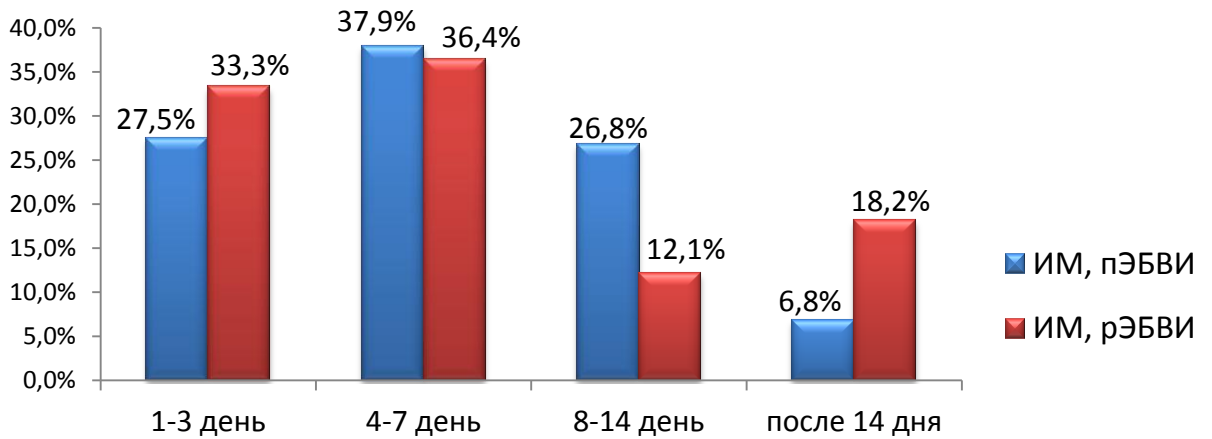


Рис. 4. Сроки поступления детей с инфекционным мононуклеозом в стационар

Среди детей с пЭБВИ доля мальчиков составила $53,6\%$, девочек — $46,4\%$, а при рЭБВИ — $44,4\%$ и $55,6\%$ соответственно (Рис. 5).

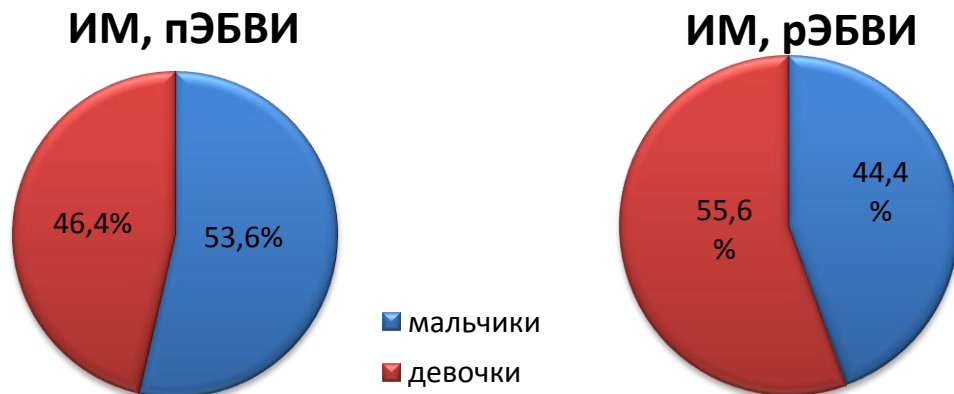


Рис. 5. Гендерная структура детей с инфекционным мононуклеозом

Максимальное количество случаев ИМ приходилось на детей 3–6 лет и составило $58,6\%$ и $66,6\%$ в I и II группах соответственно. Среди детей старше 7 лет заболеваемость ИМ сокращалась. Однако незначительный ее рост был зафиксирован в I группе среди пациентов 13–18 ($p \leq 0,05$), что, вероятно, связано со сменой социальных коллективов (окончание школы, поступление в профессиональные учебные учреждения) и увеличение числа межличностных

взаимодействий в данном возрасте (Рис. 6).

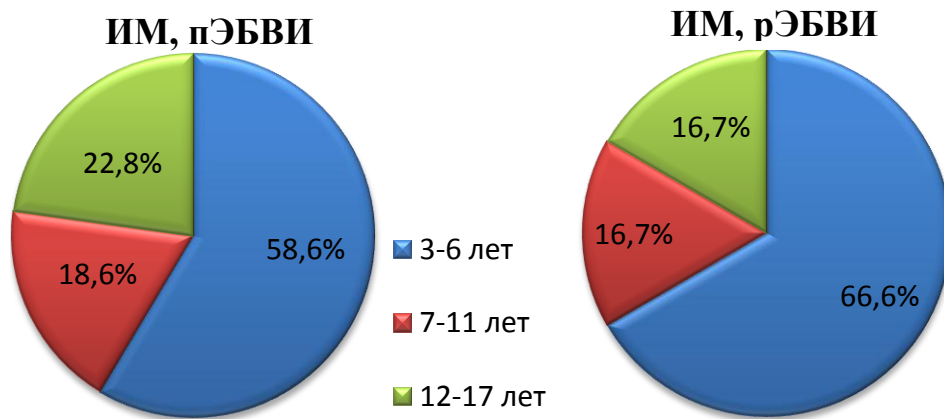


Рис. 6. Возрастная структура детей с инфекционным мононуклеозом

Анализ клинической картины инфекционного мононуклеоз показал, что все пациенты переносили заболевание легкой или средней степени тяжести. При этом во II группе легкое течение ИМ встречалось значительно чаще. При реактивации частота легкого течения заболевания была значительно больше и составила 80,6%, тогда как при первичном инфицировании — 23,7% (OR, 13,34 [95% CI, 6,58–27,00], $p=0,000$). При возрастном анализе тяжести течения заболевания установлено, что доля среднетяжелого течения ИМ среди детей 3–6 лет из I группы составила 76,0%, а среди 7–11 и 12–17 лет 72,0% и 80,6% соответственно. У детей с рЭБВИ клинические проявления соответствовали средней степени тяжести лишь в 33,3% в возрастной группе 3–6 лет, у детей старших возрастных групп проявления заболевания были выражены незначительно ($p \leq 0,05$).

Все дети, находившиеся под наблюдением, получали лекарственную терапию соответственно возрасту и степени тяжести заболевания, предусмотренную Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) оказания медицинской помощи детям больным ИМ, разработанными ФГБУ НИИДИ ФМБА России в 2013 году [69].

2.2 Специальные методы исследования

2.2.1 Общеклинические и микробиологические методы исследования

Всем пациентам было проведено лабораторное обследование, включающее в себя общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АЛаТ, АСаТ, ТП). С целью комплексной оценки соотношения гематологических показателей был рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(2\Pi + \text{С})}{(\text{Лф} + \text{Мон})(\text{Э} + 1)},$$

где Π — палочкоядерные; С — сегментоядерные нейтрофилы; Лф — лимфоциты; Мон — моноциты; Э — эозинофилы [61].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось по клиническим показаниям.

Этиологическая верификация диагноза проводилась на основании комплекса специфических методов исследования:

- иммуноферментный анализ крови с определением антител IgM и IgG к капсидному антигену ВЭБ (VCA), IgG к раннему антигену (EA) и IgG к ядерному антигену (EBNA) с использованием набора реагентов Вектор-Бест (г. Новосибирск, РФ);
- ПЦР сыворотки крови с качественным определением ДНК ВЭБ в режиме реального времени с использованием набора реагентов РеалБест ДНК ВЭБ (г. Новосибирск, РФ);
- ПЦР сыворотки крови с качественным определением ДНК цитомегаловируса и герпес вируса 6 типа в режиме реального времени с использованием наборов реагентов РеалБест ДНК ЦМВ и РеалБест ДНК ВГЧ-6 (г. Новосибирск, РФ).

2.2.2. Методы исследования иммунного статуса

С целью выявления и оценки степени выраженности специфических изменений, обусловленных репликацией Эпштейна-Барр вируса, использовали набор иммунологических тестов 1 и 2 уровня по Р.В. Петрову (ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени).

Оценку иммунологических показателей производили в гепаринизированной крови (25ЕД/мл). Забор крови проводился утром натощак, в интервале с 8.00 до 8.30. Анализ иммунограмм проводился дважды: при поступлении (1–8 день с момента развития клинических проявлений инфекционного мононуклеоза) и по мере стихания симптоматики заболевания (с 12 по 27 день).

Использовали следующие методики:

1. Общий анализ крови с окрашиванием мазка методом Романовского-Гимзе с подсчетом лейкоцитарной формулы.

2. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с использованием расширенной панели моноклональных антител к дифференцировочным антигенам (Таблица 3) [9]. Лимфоциты выделялись путем центрифугирования на градиенте фиколл-верографина в течение 10 минут при 300 g (1000 об/мин). К оставшимся в осадке лимфоцитам добавляли 5 мкл тестируемого моноклонального антитела (ТОО «Сорбент», г. Москва), инкубировали в течение 30–40 минут. В полученную смесь добавляли 150 мкл раствора Хенкса и центрифугировали еще 5 минут. После удаляли супернатант, а к осадку отмытых клеток добавляли 50 мкл F(ab)₂ — фрагментов овечьих антител, меченных ФИТЦ. Клетки суспензировали 30 минут при температуре +4⁰С, затем отмывали 2 раза. Определение субпопуляций лимфоцитов проводили на проточном лазерном цитофлуориметре FASCAN фирмы BectonDickinson (USA) [119].

Дифференцировочные антигены лимфоцитов

CD-антиген	На каких клетках экспрессирован	Функция	Литературные источники
CD7	Тимоциты и Т-клетки,	Передача сигнала Общий маркер Т-клеток, маркер для острой лейкемии	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD3	Тимоциты и Т-клетки, зрелые	Ассоциирован с Т-клеточным рецептором, необходим для его экспрессии и передачи от него сигналов	19, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD4	Т-хелперы, моноциты, макрофаги	Корецептор для МНС- 2	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157, 172, 181
CD8	Т-киллеры, отдельные НК-клетки	Корецептор для МНС-1	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157, 172, 181
CD20	Общий маркер В-Лф неиммуноглобулиновой природы, Нет на плазмочитах	Возможно участие в регуляции активации В-клеток	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157, 173, 175
CD23	Зрелые В-клетки, экспрессирован на активированных клетках	Низкоаффинный рецептор для IgE Индукция клеточного деления	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD54	Т и В-Лф, НК	Молекула адгезии (ICAM-1) Ранний этап активации клетки	19, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD38	Ранние Т- и В-, активированные Т, плазматические клетки	Передача сигнала (адгезия) Ранняя активация Т-Лф	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
HLA-DR	Активированные В-Лф поздняя активация Т-Лф	Передача сигнала Маркер активации Т- и В-клеток	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD71	Активированные Лейкоциты	Молекула активации, рецептор для трансферрина, участие в пролиферации	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD16	Нейтрофилы, НК-клетки,	Опосредует фагоцитоз и антителозависимую	19, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81,

CD-антиген	На каких клетках экспрессирован	Функция	Литературные источники
	макрофаги	клеточную цитотоксичность	84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157
CD11b	Миелоидные клетки и НК	Молекулы адгезии, с С3b, С3 компонентам комплемента Функциональная активность НК	34, 35, 38, 39, 40, 41, 45, 48, 59, 60, 63, 71, 76, 81, 84, 87, 92, 107, 121, 125, 128, 153, 157

3. Радиальная диффузия в геле по Манчини с целью определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA) [205].

4. Фагоцитарная активность нейтрофилов с латексом [43]. Оценивали фагоцитоз адгезии (ФА) и фагоцитоз поглощения (ФП).

5. Определение метаболической активности нейтрофилов в спонтанном и активированном тестах восстановления нитросинего тетразоля. НСТ-тест определяет степень активации глюкозо-монофосфатного шунта и, как результат, образование свободных радикалов кислорода. В основе метода лежит подсчет внутриклеточных отложений диформаза — нерастворимой формы восстановленного синего тетразоля. Спонтанный НСТ-тест характеризует степень функциональной активности клеток *in vivo*, а индуцированный — функциональный резерв клетки, который позволяет предполагать наличие дефектов бактерицидной системы фагоцитов [22].

6. Оценка уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом ИФА после осаждения 3,5%, 5% и 7,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ). Крупномолекулярные ЦИК определяют малыми концентрациями ПЭГ (3,5%). Эти комплексы образуются при эквивалентном соотношении антиген — антитело. Они легко подвергаются солубилизации, фагоцитозу, в связи с чем практически не вызывают агрегации свободных иммуноглобулинов. При использовании средних (5%) и высоких (7,5%) концентраций ПЭГ выявляют среднемолекулярные и мелкомолекулярные иммунные комплексы соответственно. Эти ЦИК слабо активируют комплемент, в результате

затруднены их солюбилизация и фагоцитоз. Результатом является их длительная циркуляция в кровеносном русле и, следовательно, способность вызывать различные иммунопатологические состояния [97].

2.3 Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office и Statistica 10. Проверка нормальности распределений производилась с использованием коэффициента асимметрии, эксцесса, критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В результате для показателей, характеризующих клиническое течение инфекционного мононуклеоза, была подтверждена гипотеза о нормальности распределения, что позволило использовать методы параметрической статистики и ее общепризнанные понятия: среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), относительная величина (P), стандартная ошибка доли (s_p).

При расчете критерия Шапиро-Уилка для ряда иммунологических показателей было обнаружено распределение, отличное от нормального. Это обусловило выбор методов описательной статистики для группы этих показателей в формате $Me (C_{25}-C_{75})$, где Me — это медиана, C_{25} и C_{75} — 25-ый и 75-ый перцентиль соответственно.

Критерий Фишера и t-критерий Стьюдента применяли для проверки гипотезы о равенстве двух средних количественных показателей с нормальным распределением. В случае выявления распределения, отличного от нормального, использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) и критерий Мана-Уитни (для независимых выборок). Критический уровень статистической значимости (p) был равен 0,05. Сравнение двух независимых выборок номинальных данных проводилась с использованием критерия хи-

квадрат (χ^2) Пирсона [109, 124].

Количественная оценка связи двух качественных признаков проводилась с помощью отношения шансов и его 95% ДІ (доверительного интервала) в таблице сопряженности.

Построение модели клинико-лабораторной дифференциальной диагностики первичного и вторичного ЭБВ ИМ выполнялось с использованием метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода был обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Математическое выражение диагностической модели выглядело следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + \beta_n x_n$$

где p — вероятность возникновения изучаемого исхода, x_n — значения критериев, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, a_0 — константа, β_n — коэффициенты регрессии, e — основание натурального логарифма ($e=2,71828$).

Отбор независимых переменных производился методом пошагового исключения предикторов (обратное исключение (Вальд)). Статистическая значимость модели определялась критерием χ^2 .

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в исследовании служил Nagelkerke R Square (R квадрат Найджелкерка) (от 0 до 1).

Для обеспечения наилучшей классификации, использованы ROC-кривые (англ. *receiver operating characteristic*, операционная характеристика приемника) — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации и отображающий зависимость доли верных положительных классификаций от доли ложных положительных классификаций при

варьировании порога решающего правила. Метод построения ROC-кривой подразумевает размещение на осях X и Y частоты истинно положительных результатов (чувствительность) и ложноположительных результатов (100-специфичность) для каждой точки разделения.

С целью получения численного значения клинической значимости, а также для сравнения двух переменных, применяется показатель AUC (Area Under Curve). Судить о качестве можно по экспертной шкале для значений AUC (Таблица 4).

Таблица 4

Экспертная шкала для значений AUC

AUC	
0.5	Случайный классификатор
0.5–0.6	Плохой классификатор
0.6–0.7	Средний классификатор
0.7–0.8	Хороший классификатор
> 0.8	Отличный классификатор

Для проверки на устойчивость, смещенность и гомоскедастичность модели бинарной логической регрессии выборки применена функция случайного распределения Бернулли, рассчитаны нестандартизованные и студенизованные остатки уравнения. Значимым считали $p < 0,05$ [109].

С целью оценки взаимосвязи между иммунологическими показателями, был проведен корреляционный анализ. Проводилось вычисление парных коэффициентов корреляции Спирмена. Интерпретация коэффициента корреляции проводилась с учетом уровня силы связи:

$r > 0,01 \leq 0,29$ — слабая положительная связь,

$r > 0,30 \leq 0,69$ — умеренная положительная связь,

$r > 0,70 \leq 1,00$ — сильная положительная связь,

$r > -0,01 \leq -0,29$ — слабая отрицательная связь,

$r > -0,30 \leq -0,69$ — умеренная отрицательная связь,

$r > -0,70 \leq -1,00$ — сильная отрицательная связь [25, 44, 109].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАКТИВАЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. Анализ клинико-анамнестических данных детей с инфекционным мононуклеозом при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Согласно полученным данным, большинство матерей детей, включенных в исследование, имели отягощенный акушерский анамнез (I группа — 61,5%; II группа — 54,2%). Физиологическое течение настоящей беременности имело место в ¼ случаев. Наиболее значимыми факторами, отягощающими течение беременности, служили анемия, хроническая соматическая патология и острые инфекционные заболевания. При этом угроза прерывания беременности была зафиксирована в 8,8% случаев в I группе и 15,3% — во II группе. При отягощенном течении беременности фетоплацентарная недостаточность развивалась в 17,7% и 13,8% случаев в I и II группах соответственно. Статистически значимых различий в течение перинатального периода в группах пЭБВИ и рЭБВИ зафиксировано не было (Таблица 5).

Таблица 5

Особенности течения перинатального периода у детей
с ЭБВ мононуклеозом

	ИМ, пЭБВИ n=135		ИМ, рЭБВИ n=72		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Отягощенный акушерский анамнез (аборт, выкидыши, преждевременные роды, мертворождение)	83	61,5%	39	54,2%	0,308
Беременность:					
– первая	88	65,2%	42	58,3%	0,331
– повторная	47	34,8%	30	41,6%	0,412
Физиологическое течение беременности	37	27,4%	18	25,0%	0,709

	ИМ, пЭБВИ n=135		ИМ, рЭБВИ n=72		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Рвота беременных	7	5%	2	2,8%	0,419
Артериальная гипертензия, протеинурия, отеки, вызванные беременностью, преэклампсия, эклампсия	33	24,4%	16	22,2%	0,720
Анемия	49	36,3%	25	34,7%	0,822
Неинфекционные заболевания	51	37,8%	29	40,3%	0,725
Инфекционные заболевания (ОРВИ, ОКИ, тонзиллит)	57	42,2%	39	54,2%	0,101
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	24	17,7%	10	13,8%	0,472
Угроза прерывания	12	8,8%	11	15,3%	0,164
Физиологическое течение родов	82	60,7%	41	58,3%	0,593
Срочные роды	134	99,3%	72	100%	0,464
Кесарево сечение	39	28,8%	23	31,9%	0,648
Неонатальный период					
Доношенность	134	99,3%	72	100%	0,464
Масса при рождении менее 2500 гр.	1	0,7%	0	0,0%	0,461
Оценка по шкале Апгар:					
7–10 баллов	124	91,9%	62	86,1%	0,193
меньше 6 баллов	11	8,1%	10	13,9%	0,192
Синдром задержки внутриутробного развития	14	10,4%	10	13,9%	0,451
Вскармливание:					
– исключительно грудное	73	54,1%	37	51,4%	0,712
– искусственное	39	28,8%	22	30,6%	0,802
– смешанное	23	17,1%	13	18,0%	0,854

Подавляющее большинство детей родились в результате доношенной беременности, признаки задержки внутриутробного развития определялись у 10,4% детей с ИМ при первичной ЭБВИ и 13,9% детей с реактивацией ЭБВИ. На исключительно искусственном вскармливании находились 28,8% и 30,6% детей в исследуемых группах соответственно (Таблица 5).

Из таблицы 6 видно, что соматический и аллергологический статус детей с первичной и реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции был сопоставим. Исключение составила частота регистрации рецидивирующих тонзиллитов (13,9%: OR, 3,47 [95% CI, 1,21–9,97], p=0,015). На основании чего можно предположить, что у части детей II группы первичное инфицирование Эпштейна-Барр вирусом сопровождалось развитием синдрома тонзиллита. Кроме того, среди пациентов с рЭБВИ зафиксировано статистически значимое

большее количество детей с рецидивирующими респираторными вирусными инфекциями, рассчитанных по индексу резистентности (30,6%: OR, 2,04 [95% CI, 1,04–3,97], $p=0,035$). Этот факт может указывать на физиологическую незрелость иммунной системы детей данной группы, заключающуюся в количественном или функциональном дефиците Т-Лф, нарушении цитокинового баланса и снижении секреторного, нарушении хемотаксиса иммунокомпетентных клеток, снижении синтеза γ -ИНФ, лизоцима в носовом секретере и т.д. [94]. Вышеперечисленные факторы, по мнению ряда ученых, являются эндогенными причинами клинически манифестной реактивации Эпштейна-Барр вируса [9, 55, 56, 191].

Таблица 6

Структура и частота сопутствующей патологии у детей
с ЭБВ инфекционным мононуклеозом

Класс болезней по МКБ-10	ИМ, пЭБВИ n=135		ИМ, рЭБВИ n=72		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (анемии, связанные с питанием)	18	13,3	16	22,2	0,100
Класс IV. Болезни эндокринной системы (недостаточность коры надпочечников, болезни щитовидной железы)	3	2,3	4	5,6	0,206
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения (энурез, задержка речевого и/или психического развития)	4	2,9	3	4,2	0,648
Класс VI. Болезни нервной системы:					
– эпилепсия	3	2,2	1	1,4	0,678
– резид. церебро-органич. недостаточность	9	6,7	9	12,5	0,156
– детский церебральный паралич	2	1,5	0	0,0	0,299
Класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка (повторные гнойные отиты)					
Класс IX. Болезни системы кровообращения (МАРС, кардиопатии)	7	5,2	2	2,8	0,419
Класс X. Болезни органов дыхания:					
– рецидивирующий тонзиллит	6	4,4	10	13,9	0,015
– аденоидные вегетации	4	2,9	6	8,3	0,086
– рецидивирующие ОРЗ	24	17,8	22	30,6	0,035
– пневмония	7	5,2	8	11,1	0,117
– бронхиальная астма	4	3,0	0	0,0	0,140

Класс болезней по МКБ-10	ИМ, пЭБВИ n=135		ИМ, рЭБВИ n=72		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Класс XI. Болезни органов пищеварения (хр. гастрит, ДЖВП)	13	9,6	5	6,9	0,514
Класс XII. Болезни кожи:					
– инфекции кожи и подкожной клетчатки;	2	1,5	4	5,6	0,096
– атопический и аллергический контактный дерматиты	7	5,2	0	0,0	0,140
– крапивница	24	17,8	8	11,1	0,206
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (ювенильный ревматоидный артрит)	1	0,7	0	0,0	0,464
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (пиелонефрит)	6	4,4	3	4,2	0,926

Примечание: б – статистические значимые различия в группах «ИМ, пЭБВИ» и «ИМ, рЭБВИ».

Подводя итог анализа анамнестических данных детей с инфекционным мононуклеозом, можно заключить, что к факторам, предрасполагающим к развитию клинически манифестной реактивации Эпштейна-Барр вируса, относятся рецидивизирующие респираторные вирусные инфекции и тонзиллиты.

3.2. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от возраста при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции

В ходе изучения клинических проявлений заболевания у всех 207 детей, включенных в исследование, вне зависимости от длительности инфицирования ЭБВ были обнаружены критерии типичного течения ИМ.

У 135 детей (65,2%), согласно данным эпидемиологического анамнеза и результатам серологического исследования крови, имел место инфекционный мононуклеоз, обусловленный первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией.

Инфекционный мононуклеоз в возрастной группе 3–6 лет в 88,9% случаев характеризовался развитием лихорадки с максимальным повышением

температуры тела до уровня 38,1–39,1⁰С в 48,2% случаев, более 39,1⁰С — в 40,05%. Длительность сохранения лихорадки составила 5,67±2,6 суток. Стоит отметить, что в 1,4% случаев (n=2) нормализация температуры тела происходила после 15 суток. Проявления интоксикационного синдрома, такие как общая слабость, вялость, снижение аппетита, нарушение сна, головная боль без четкой локализации регистрировался в течение 5,06±2,6 суток. (Таблица 7).

У детей дошкольного возраста синдром тонзиллита развивался в 100% случаев и характеризовался гиперемией слизистых и появлением налетов в лакунах гипертрофированных небных миндалин. Размеры миндалин достигали 2 степени в 63,3% случаев, 3 степени — в 16,5%. У большинства детей количество наложений на миндалинах было умеренным (62,0%), однако у 16,5% пациентов налеты отличались своей обширностью и сливным характером, а у 15,2% отсутствовали. На фоне лечения сохранялись на протяжении 10,88±4,51 суток, другие изменения в зеве купировались к концу второй недели заболевания (13,95±1,10 суток). Проявления аденоидита заключались в умеренном (69,6%) или значительном затруднении носового дыхания (19,0±4,4), которое в 43,0% случаев ($\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$) сопровождалось появлением храпящего дыхания во сне. Средняя продолжительность этих симптомов составила 9,31±0,79 суток. Лимфаденопатия в большинстве случаев заключалась в гипертрофии лимфоузлов шейной группы. Их размеры не превышали 1 см у 32,5% детей, 1–2 см — в 42,9%, 2–3 см — 18,2%, >3 см — 6,5%. Увеличение размеров печени имело место у подавляющего большинства пациентов (89,9%). Размеры печени превышали возрастные нормативные показатели на 2,76±0,14 см ($p_{1-3}=0,044$). Длительность гепатомегалия составила 15,86±1,15 суток. Клинические проявления холестаза, такие как иктеричность кожных покровов и видимых слизистых, потемнение мочи и ахолия кала, развивались в единичных случаях (3,8%). Частота развития спленомегалии была меньше и составляла 70,9%. Увеличение размеров селезенки в сравнении с возрастной нормой

равнялось $1,35 \pm 0,17$ см ($p_{1-3}=0,005$), нивелирование данных изменений отмечалось через $8,95 \pm 1,24$ суток (Таблица 7).

По данным таблицы 5, у пациентов 3–6 лет на $5,50 \pm 2,54$ суток заболевания в 15,2% случаев развивался синдром экзантемы. Изменения на коже имели пятнисто-папулезный характер, в ряде случаев с геморрагическим компонентом, распространялись повсеместно и имели тенденцию к слиянию. Сыпь угасала в течение 4–7 дней, чаще через пигментацию (Таблица 7).

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей 7–11 лет были типичными. Лихорадка развивалась в 76% случаев. Температура тела была субфебрильной у 4%, колебалась в пределах $38,1-39,0^{\circ}\text{C}$ у 52,0% и превышала $39,0^{\circ}\text{C}$ у 20,0% пациентов. Продолжительность лихорадки составила $5,68 \pm 4,6$ суток, интоксикационного синдрома в общем — $7,72 \pm 5,3$ суток (Таблица 77).

Тонзиллит во II возрастной группе проявлялся увеличением размеров миндалин до 1 степени в 40,0%, до 2 степени в — 56,0%, и до 3 степени — лишь в 4,0%. Налеты в лакунах отсутствовали у 12,0% пациентов, но в большинстве случаев были умеренными (48,0%) и сохранялись в течение $10,00 \pm 2,79$ суток. Гиперемия слизистых зева и увеличение размеров миндалин регистрировались на протяжении $13,9 \pm 1,74$ суток. Аденоидит в $76,0 \pm 8,5\%$ заключался в умеренном затруднении носового дыхания, в 24,0% ($\chi^2_{2-3}=6,64$, $df=1$, $p=0,000$) — в храпе во сне. В данной возрастной группе явления аденоидита сохранялись на протяжении $6,39 \pm 0,84$ суток. Размеры лимфоузлов шейной группы чаще колебались в пределах 1–2 см (40,0%) или 2–3 см (24,0%). Гепатомегалия определялась в 92% случаев и характеризовалась превышением нормативных показателей размеров печени на $2,27 \pm 0,32$ см. Купирование симптоматики происходило через $15,71 \pm 1,91$ суток. Спленомегалия имела место у 68,0% детей. Увеличение размеров селезенки в сравнении с возрастной нормой составило $1,0 \pm 0,27$ см и наблюдалось на протяжении $10,79 \pm 1,9$ суток ($p_{2-3}=0,49$) (Таблица 7).

Синдром экзантемы имел место у 24,0% пациентов 7–11 лет. При этом анамнестическая связь с приемом аминопенициллинов прослеживалась лишь у 16,7% детей с сыпью. Высыпания носили типичный характер и появлялись на $4,0 \pm 3,35$ сутки заболевания (Таблица 7).

У пациентов 12–17 лет развитие инфекционного мононуклеоза характеризовалось повышением температуры тела в 85,9% случаев. При этом у 35,5% пациентов лихорадка значимо чаще имела субфебрильный характер ($\chi^2_{1-3}=31,15$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,15$, $df=1$, $p=0,004$) и лишь в 29,0% и 19,4% превышала $38,1^\circ$ и $39,1^\circ\text{C}$ соответственно. Вероятность развития высокой лихорадки у детей старше 12 лет была значимо меньше в сравнении с дошкольниками ($\chi^2_{1-3}=4,25$, $df=1$, $p=0,039$). Лихорадка купировалась через $5,29 \pm 4,0$ суток, общее самочувствие улучшалось через $7,21 \pm 4,6$ суток (Таблица Таблица 77).

Синдром тонзиллита характеризовался 2 степенью увеличения небных миндалин (66,7%) с образованием в глубине лакун умеренного количества налетов ($80,6 \pm 7,1\%$). Несмотря на то, что у детей 12–17 лет изменения в зеве проявлялись умеренно, длительность их регистрации была максимальной: налеты на миндалинах визуализировались в течение $12,55 \pm 4,85$ суток, гиперемия слизистых зева — $14,19 \pm 1,31$ суток (Таблица 5). Выраженность проявлений аденоидита была минимальной и заключалась в умеренном затруднении дыхания через нос (71,0%), которое беспокоило пациентов в течение $5,74 \pm 0,78$ суток. Храпящее дыхание не регистрировалось ($\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,33$, $df=1$, $p=0,004$). Шейная лимфаденопатия характеризовалась увеличением лимфоузлов до 1–2 см в 58,1%, до 2–3 см — в 16,1%, больше 3 см — в 12,9% случаев. Гепатомегалия имела место в 83,9% случаев. Превышение размеров печени составляло $1,65 \pm 0,18$ см. Клинические проявления холестаза, такие как иктеричность кожных покровов и видимых слизистых, потемнение мочи и ахолия кала, развивались в единичных случаях, что соответствовало 3,2% детей (Таблица 5). Спленомегалия развивалась у

58,1% пациентов. Увеличение размеров селезенки составляло в среднем $0,54 \pm 0,12$, что было значимо меньше в сравнении с показателями в I возрастной группе ($p_{1-3}=0,005$), нивелирование данных изменений отмечалось через $8,95 \pm 1,24$ суток (Таблица 7).

Синдром экзантемы характеризовался появлением пятнисто-папулезных распространенных элементов сыпи и развивался у 19,4% детей старше 12 лет. У половины из этих пациентов в анамнезе заболевания имелось указание на прием аминопенициллинов. Появление экзантемы происходило на $7,17 \pm 3,18$ суток (Таблица 7).

Таблица 7

Характеристика симптомокомплексов инфекционного мононуклеоза при пЭБВИ в зависимости от возраста

Синдромы	Симптомы	I группа 3–6 лет (n=79)	II группа 7–11 лет (n=25)	III группа 12–17 лет (n=31)
Общесиндром	$T^{\circ}C \leq 37,0^{\circ}C$, %	11,3%	24,0%	16,1%
	$T^{\circ}C 37,1-38,0^{\circ}C$, %	0,0% ^{###}	4,0% ^{^^}	35,5% ^{###/^^}
	$T^{\circ}C 38,1-39,0^{\circ}C$, %	48,2%	52,0%	29,0%
	$T^{\circ}C \geq 39,1^{\circ}C$, %	40,5% ^{###}	20,0%	19,4% ^{###}
	Длительность:			
	– 1–3 сут., %	27,0%	36,0%	38,7%
	– 4–7 сут., %	48,6%	32,0%	29,0%
– 8–15 сут., %	23,0%	28,0%	32,3%	
– более 15 сут., %	1,4%	0,0%	0,0%	
	Продолжительность лихорадки, сут.	$5,67 \pm 2,6$	$5,68 \pm 4,6$	$5,29 \pm 4,0$
	Длительность интоксикации, сут.	$5,06 \pm 2,6$	$7,72 \pm 5,3$	$7,21 \pm 4,6$
Тонзиллит	Увеличение небных миндалин:			
	– 0 степени, %	1,3%	0,0%	3,3%
	– I степени, %	19,0%	40,0%	20,0%
	– II степени, %	63,3%	56,0%	66,7%
	– III степени, %	16,5%	4,0%	10,0%
	Характер налетов:			
– отсутствуют, %	15,2%	12,0%	3,3%	
– скудные, %	6,3%	20,0%	3,3%	
– умеренные, %	62,0%	48,0% [^]	80,0% [^]	
– обширные, %	16,5%	20,0%	13,4%	
	Проявления тонзиллита, сут.	$10,88 \pm 4,51$	$10,00 \pm 2,79$	$12,55 \pm 4,85$
	Гиперемия слизистых зева, сут.	$13,95 \pm 1,11$	$13,39 \pm 1,74$	$14,19 \pm 1,31$
Аденоидит	Затруднение носового дыхания – отсутствует %	6,3%	8,0%	16,7%

Синдромы	Симптомы	I группа 3–6 лет (n=79)	II группа 7–11 лет (n=25)	III группа 12–17 лет (n=31)
	– незначительное, %	4,3%	4,0%	3,3%
	– умеренное, %	69,4%	76,0%	73,3%
	– выраженное, %	20,0%	12,0%	6,7%
	Храп во сне, %	41,8% ^{###}	24,0% ^{^^}	0,0% ^{###/^^}
	Длительность аденоидита, дни	9,39±0,79	6,39±0,84	5,74±0,78
Лимфаденопатия	Гипертрофия лимфоузлов			
	– заднешейных, %	70,9%	80,0%	71,0%
	– переднешейных, %	70,9%	72,0%	74,2%
	– тонзиллярных, %	93,7%	88,0%	96,8%
	– других групп, %	3,8%	4,0%	0,0%
	Размер < 1 см, %	32,5%	20,0%	12,9%
1-2 см, %	42,9%	40,0%	58,1%	
2-3 см, %	18,2%	24,0%	16,1%	
> 3 см, %	6,5%	16,0%	12,9%	
Экзантема	Частота развития, %	15,2%	24,0%	19,4%
	Связь с аминопенициллинами, %	25,0%	16,7%	50%
	Появление от начала заболевания, сут.	5,50±2,54	4,0±3,35	7,17±3,18
Гепатолитический	Гепатомегалия, %	89,9%	92,0%	83,9%
	Гепатомегалия, см	2,76±0,14 [#]	2,27±0,32	1,83±0,18 [#]
	Гепатомегалия, дни	15,86±1,15	15,71±1,91	14,20±1,8
	Нарушение пигментного обмена, %	3,8%	0,0%	3,2%
	Спленомегалия, %	70,9%	68,0%	58,1%
	Спленомегалия, см	1,35±0,17 ^{##}	1,0±0,27	0,54±0,12 ^{##}
	Спленомегалии, дни	8,95±1,24	10,79±1,9 [^]	6,62±1,39 [^]

Примечание: [#] – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: [#] – p<0,05; ^{##} – p<0,01; ^{###} – p<0,00. [^] – статистически значимые различия между детьми 7–11 и 12–17: [^] – p<0,05; ^{^^} – p<0,01; ^{^^^} – p<0,001.

При анализе клинических проявлений ИМ, представленных в таблице 8, можно заключить, что при первичном инфицировании клинические проявления инфекционного мононуклеоза, с одной стороны, остаются типичными, а с другой — имеют возрастные особенности.

У детей 3–6 лет статистически значимо чаще развивалась лихорадка более 39,0°C (40,5%: $\chi^2_{1-3}=4,25$, df=1, p=0,039). Среди других клинических проявлений заболевания чаще регистрировались проявления аденоидита с умеренным или выраженным затруднением носового дыхания (87,6%) и храпящим дыханием во сне (43,0%: $\chi^2_{1-3}=18,5$, df=1, p=0,000), гепатомегалия и спленомегалия были наиболее выражены (p₁₋₃=0,044 и p₁₋₃=0,005 соответственно).

В возрастной группе 7–11 лет выраженность клинических проявлений

тонзиллита была сопоставима с симптомами в группе 3–6 лет, а проявлений лимфаденопатии и гепатоспленомегалии — с изменениями у детей 12–17 лет. При этом число статистически значимых различий было минимально.

У пациентов 12–17 лет ИМ значимо чаще имела место субфебрильная лихорадка (35,5%: $\chi^2_{1-3}=31,15$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,15$, $df=1$, $p=0,004$), характер налетов на небных миндалинах был более обильным ($\chi^2_{2-3}=5,9$, $df=1$, $p=0,015$), не развивалось храпящее дыхание ($\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,33$, $df=1$, $p=0,004$), размеры печени и селезенки значимо меньше отклонялись от референсных значений ($p_{1-3}=0,044$ и $p_{1-3}=0,005$ соответственно).

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса имели место у 72 детей (34,8%).

В результате анализа стационарных карт выявлено, что в возрастной группе 3–6 лет лихорадка отсутствовала в 8,3% случаев, а 66,7% определялась выше $39,0^\circ\text{C}$ ($\chi^2_{1-2}=6,86$, $df=1$, $p=0,009$; $\chi^2_{1-3}=9,77$, $df=1$, $p=0,002$). Температура тела достигала нормативных значений через $7,48\pm 1,02$ суток, общее самочувствие нормализовалось через $10,86\pm 1,18$ суток (Таблица 8).

В рамках синдрома тонзиллита отмечалось увеличение миндалин, преимущественно до 2 степени (54,2%), с умеренным количеством налетов в лакунах (41,7%). Обильные, сливные налеты образовывались в единичных случаях — 4,2%. Налеты визуализировались в течение $12,72\pm 8,71$ суток, другие изменения слизистых зева — в течение 3 недель ($21,75\pm 2,71$, $p_{1-2}=0,050$). Проявления аденоидита, проявляющиеся затруднением носового дыхания, регистрировались у 54,2% детей 3–6 лет ($\chi^2_{1-3}=6,04$, $df=1$, $p=0,014$) и купировались через $11,41\pm 1,64$ суток. Храп во сне имел место у 29,2% пациентов. Пролиферация лимфоидной ткани у детей с реактивацией ВЭБ затрагивала исключительно лимфоузлы шейной группы. Гипертрофия заднешейных, шейных и тонзиллярных лимфоузлов развивалась в 70,8%, 62,5% и 83,3% случаев соответственно. Размеры лимфоузлов у детей этой возрастной группы не превышали 2 см (>1 см в 70,8%, 1–2 см в 25,0%) (Таблица 8).

У детей дошкольного возраста с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации ЭБВ в 100% случаев отсутствовала экзантема (Таблица 6).

Гепатомегалия диагностировалась в 70,8% случаев. Размеры печени превышали возрастные нормативные значения на $1,65 \pm 0,18$ см. Купирование этих проявлений отмечалось через $20,95 \pm 2,03$ суток ($p_{1-2}=0,027$, $p_{1-3}=0,011$). Спленомегалия диагностировалась лишь в 1/3 случаев (33,3%), и составляла $0,48 \pm 0,22$ см. Сокращение размеров селезенки до нормативных значений происходило через $5,08 \pm 1,82$ суток (Таблица 8).

Инфекционный мононуклеоз, обусловленный реактивацией ЭБВИ, в возрастной группе 7–11 лет в 50,0% случаев сопровождался фебрильной лихорадкой. Температура тела превышала $39,0^\circ\text{C}$ в 25% случаев ($\chi^2_{1-2}=6,86$, $df=1$, $p=0,009$). Явления общеинфекционного синдрома, в том числе лихорадка, сохранялись на протяжении $7,33 \pm 1,08$ суток.

Синдром тонзиллита у 66,7% пациентов характеризовался увеличением небных миндалин до 2 степени. При этом у 50% детей налеты в лакунах отсутствовали ($\chi^2_{2-3}=8,0$, $df=1$, $p=0,005$), у 16,7% имели скудный, а у 33,3% — умеренный характер. Признаки воспаления слизистых зева и небных миндалин сохранялись $13,67 \pm 2,27$ суток ($p_{1-2}=0,050$). Проявления аденоидита, заключающиеся в умеренном или выраженном затруднении носового дыхания и храпе во сне, развивались в 50,0% ($\chi^2_{2-3}=8,0$, $df=1$, $p=0,005$), 16,7% и 16,7% случаев соответственно. Симптомы купировались через $5,50 \pm 2,24$ суток. У всех детей младшего школьного возраста происходило увеличение тонзиллярных лимфоузлов, тогда как изменение размеров шейных и заднешейных лимфоузлов отмечалось в $33,3 \pm 19,2\%$ случаев. Размеры лимфоузлов у 83,3% пациентов не превышали 2 см (Таблица 8).

Синдром экзантемы в возрастной группе 7–11 лет характеризовался появлением на $2,75 \pm 0,85$ суток распространенной пятнисто-папулезной сыпи в 33,3% случаев ($\chi^2_{1-2}=26,67$, $df=1$, $p=0,000$). При этом связь с приемом

антибактериальных препаратов из группы аминопенициллинов не прослеживалась (Таблица 8).

У 75,0% пациентов отмечалась гепатомегалия с превышением референтных значений размеров печени на $1,17 \pm 0,34$ см в течение $11,50 \pm 4,16$ суток ($p_{1-2}=0,027$). Спленомегалию диагностировали у 8% детей 7–11 лет (Таблица 8).

Для пациентов 12–17 лет с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации ЭБВИ было характерно преимущественное развитие субфебрилитета (66,7%; $\chi^2_{1-3}=17,58$, $df=1$, $p=0,000$). Длительность лихорадки — $4,17 \pm 1,80$ суток, проявлений интоксикационного синдрома — $6,50 \pm 2,05$ суток (Таблица 8).

Изменения в зеве в 50% случаев проявлялись увеличением размеров миндалин до 2 степени, а в 33,3% — в образовании на миндалинах обильных налетов. Длительность сохранения налетов составила $11,60 \pm 5,13$ суток. Симптомы аденоидита у пациентов старше 12 лет не развивались. Шейный лимфаденит характеризовался вовлечением в воспалительный процесс заднешейных (50,0%), шейных (66,7%) и тонзиллярных (83,3%) лимфоузлов. Размеры лимфоузлов не превышали 2 см (>1 см в 50,0%, 1–2 см в 33,3%) (Таблица 8).

Через $1,75 \pm 0,96$ суток от начала заболевания у 33,3% пациентов отмечалось появление разлитой полиморфной экзантемы ($\chi^2_{1-3}=26,67$, $df=1$, $p=0,000$) (Таблица 8).

Гепатомегалия имела место у 91,7% детей старшей 12 лет. Спленомегалия развивалась у 12,9% пациентов. Размеры печени и селезенки минимально превышали референтные значения: на $1,33 \pm 0,34$ см и $0,17 \pm 0,12$ см соответственно (Таблица 8).

Характеристика симптомокомплексов инфекционного мононуклеоза при реактивации ЭБВИ в зависимости от возраста

Синдромы	Симптомы	I группа дети 3–6 лет (n=48)	II группа дети 7–11 лет (n=12)	III группа дети 12–17 лет (n=12)
Общесиндромный синдром	T ⁰ C до 37,0 ⁰ C, %	8,3%	0,0%	0,0%
	T ⁰ C до 38,0 ⁰ C, %	6,2% ^{###}	25,0%	66,6% ^{###}
	T ⁰ C 38,1–39,0 ⁰ C, %	18,8%	50,0%	16,7%
	T ⁰ C выше 39,1 ⁰ C, %	66,7% ^{**/##}	25,0% ^{**}	16,7% ^{##}
	Длительность: – 1–3 сут., %	12,5% [#]	0,0% ^{^^}	50,0% ^{#/^^}
	– 4–7 сут., %	50,0%	66,7%	33,3%
– 8–15 сут., %	25,0%	33,3%	16,7%	
– более 15 сут., %	12,5%	0,0%	0,0%	
Продолжительность лихорадки, сут.	7,48±1,02	7,33±1,08	4,17±1,80	
Длительность интоксикации, сут.	10,86±1,18	7,33±1,15	6,50±2,05	
Тонзиллит	Увеличение небных миндалин: – 0 степени, %	0,0%	0,0%	16,7%
	– I степени, %	20,8%	33,3%	33,3%
	– II степени, %	54,2%	66,7%	50,0%
	– III степени, %	25,0%	0,0%	0,0%
	Характер налетов: – отсутствуют, %	25,0%	50,0% ^{^^}	0,0% ^{^^}
	– скудные, %	29,2%	16,7%	0,0%
– умеренные, %	41,7%	33,3%	66,7%	
– обширные, %	4,2%	0,0%	33,3%	
Проявлений тонзиллита, сут.	12,72±8,71	7,67±1,21	11,60±5,13	
Гиперемия слизистых зева, сут.	21,75±2,71 [*]	13,67±2,27 [*]	14,9±2,83	
Аденоидит	Затруднение носового дыхания – отсутствует, %	12,5% ^{###}	33,3% ^{^^}	100,0% ^{###/^^}
	– незначительное, %	0,0%	0,0%	0,0%
	– умеренное, %	54,2% ^{##}	50,0% [^]	0,0% ^{##/^^}
	– выраженное, %	33,3%	16,7%	0,0%
	Храп во сне, %	29,2%	16,7%	0,0%
Продолжительность аденоидита, дни	11,41±1,64 [*]	5,50±2,24 [*]	–	
Лимфаденопатия	Гипертрофия лимфоузлов – заднешейных, %	70,8%	33,3%	50,0%
	– шейных, %	62,5%	33,3%	66,7%
	– тонзиллярных, %	83,3%	100,0%	83,3%
	– других групп, %	0,0%	0,0%	0,0%
	Размер < 1 см, %	70,8%	33,3%	50,0%
	1–2 см, %	25,0%	50,0%	33,3%
2–3 см, %	0,0%	0,0%	0,0%	
> 3 см, %	0,0%	16,7%	0,0%	
Экзантема	Частота развития, %	0,0% ^{*/#}	33,3% [*]	33,3% [#]
	Связь с аминопенициллинами, %	0,0%	0,0%	0,0%
	Появление от начала заболевания,	–	2,75±0,85	1,75±0,96

Синдромы	Симптомы	I группа дети 3–6 лет (n=48)	II группа дети 7–11 лет (n=12)	III группа дети 12–17 лет (n=12)
	сут.			
Гепатолиенальный	Гепатомегалия, %	70,8%	75,0%	91,7%
	Гепатомегалия, см	1,65±0,18	1,17±0,34	1,33±0,34
	Гепатомегалия, дни	20,95±2,03* [#]	11,50±4,16*	11,40±2,97 [#]
	Нарушение пигментного обмена (желтуха), %	0,0%	0,0%	0,0%
	Спленомегалия, %	33,3%	8,0%	12,9%
	Спленомегалия, см	0,48±0,22	0,08±0,09	0,17±0,12
	Спленомегалии, дни	5,08±1,82	1,83±2,01	2,80±3,13

Примечание: * – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 7–11 лет: * – $p < 0,05$. [#] – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p \leq 0,01$; ^{###} – $p \leq 0,001$. [^] – статистически значимые различия между детьми 7–11 и 12–17: [^] – $p < 0,05$.

Таким образом, возрастные особенности инфекционного мононуклеоза при реактивации ЭБВ у детей были сопоставимы с первичной инфекцией. У дошкольников в сравнении с детьми старшего возраста была зафиксирована наибольшая выраженность интоксикационного синдрома, синдромов тонзиллита, аденоидита и гепатоспленомегалии. У детей 7–11 лет выраженность интоксикационного синдрома была сопоставима с группой дошкольников, проявления аденоидита были умеренными, тонзиллита минимальными, а гепатолиенальный синдром был сопоставим с проявлениями в III группе. В группе 12–17 лет имело место более легкое течение заболевания.

В результате сравнительного анализа проявлений инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции обнаружены отличия в частоте, степени выраженности и длительности сохранения основных симптомокомплексов заболевания в зависимости от возраста пациента.

У детей 3–6 лет выявлено максимальное число клинических симптомов, выраженность которых значимо различалась при первичной и реактивации ЭБВ. Для ИМ при рЭБВИ установлен более продолжительный и выраженный общеинфекционный синдром. Тонзиллит характеризовался меньшим

количеством налетов на миндалинах, но длительно сохраняющейся гиперемией слизистых зева. Размеры лимфоузлов шейной группы были меньше. Синдром экзантемы не регистрировался. Кроме того, гепатоспленомегалия проявлялась в реже встречающихся, длительно сохраняющихся, незначительных отклонениях размеров от нормативных значений (Таблица 9).

Таблица 9

Особенности клинического течения ИМ при первичной
и реактивации ЭБВИ у детей 3–6 лет

Клинические симптомы	ИМ, пЭБВИ (n=79)	ИМ, рЭБВИ (n=24)	p
T ⁰ C 38,1 –39,0 ⁰ C, %	48,2%	18,8%	0,020
T ⁰ C выше 39,1 ⁰ C, %	40,5%	66,7%	0,050
Скудный характер налетов в лакунах, %	6,3%	29,2%	0,007
Гиперемия слизистых зева, сут	13,95±1,11	21,75±2,71	0,002
Размер лимфоузлов < 1 см, %	29,1%	70,8%	0,000
Экзантема, %	15,2%	0,0%	0,012
Гепатомегалия, %	89,9%	70,8%	0,012
Гепатомегалия, дни	15,86±1,15	20,95±2,03	0,043
Спленомегалия, %	70,9%	33,3%	0,000
Спленомегалия, см	1,35±0,17	0,48±0,22	0,010

В группе 7–11 лет зафиксированы следующие значимые отличия: длительно сохраняющаяся лихорадка, невыраженные проявления тонзиллита, редкое увеличение шейных лимфоузлов и гепатоспленомегалия (Таблица 10).

Таблица 10

Особенности клинического течения ИМ при первичной
и реактивации ЭБВИ у детей 7–11 лет

Клинические симптомы	ИМ, пЭБВИ (n=25)	ИМ, рЭБВИ (n=12)	p
Температура тела <37,0 ⁰ C, %	24,0%	0,0%	0,033
Длительность лихорадки 1–3 сут., %	36,0%	0,0%	0,048
Отсутствие налетов в лакунах небных миндалин, %	12,0%	33,3%	0,019
Длительность тонзиллита, сут.	10,00±2,79	7,67±1,21	0,014
Гипертрофия заднешейных лимфоузлов, %;	80,0%	33,3%	0,016
– шейных лимфоузлов, %	72,0%	33,3%	0,050
Спленомегалия, %	68,0%	8,0%	0,000
Спленомегалия, см	1,0±0,27	0,08±0,09	0,050
Спленомегалии, дни	10,79±1,9	1,83±2,01	0,006

У подростков 12–17 лет при реактивации ЭБВ, в сравнении с первичным инфицированием, развивался менее продолжительный и выраженный общеинфекционный синдром (статистически незначимо), проявления аденоидита не фиксировались вовсе, гипертрофия лимфоузлов шейной группы была минимальной, редко развивалась спленомегалия. Связь развития синдрома экзантемы с приемом аминопенициллинов не была зафиксирована (Таблица 11).

Таблица 11

Особенности клинического течения ИМ при первичной
и реактивации ЭБВИ у детей 12–17 лет

Клинические симптомы	ИМ, пЭБВИ (n=31)	ИМ, рЭБВИ (n=12)	P
Отсутствие нарушения носового дыхания, %	16,7%	100,0%	0,000
Умеренное затруднение носового дыхания, %	71,0%	0,0%	0,000
Длительность аденоидита, сут.	5,74±0,78	–	–
Увеличение лимфоузлов < 1 см, %	12,9%	50,0%	0,029
Связь экзантемы с аминопенициллинами, %	50%	0,0%	0,000
Спленомегалия, %	58,1%	12,9%	0,002

Таким образом, выявлена обратная зависимость между возрастом детей и количеством значимых различий в клинических проявлениях ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ.

3.3. Гематологические изменения при инфекционном мононуклеозе у детей при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Анализ результатов общего анализа крови показал, что изменения во всех возрастных группах при заболевании, вызванном первичной ЭБВИ, были типичны: лейкоцитоз, нейтропения, моноцитоз, лимфоцитоз и появление большого количества атипичных мононуклеаров. Однако в степени выраженности этих изменений были обнаружены возрастные особенности

(Таблица 12).

Лейкоцитоз во всех возрастных группах в сравнении с контрольным показателем был значимым ($p=0,000$). У детей 3–6 лет содержание лейкоцитов было максимальным — $13,92\pm 0,70\cdot 10^9/\text{л}$. За счет типичного для всех вирусных инфекций и ЭБВИ, в частности, лимфоцитоза, у всех обследованных пациентов была выявлена выраженная относительная нейтропения ($p_1=0,004$, $p_2=0,000$, $p_3=0,000$ в сравнении с контролем), усугубляющаяся в старших возрастных группах ($p_{1-2}=0,026$, $p_{1-3}=0,001$). При пересчете в абсолютные цифры в I группе количество нейтрофилов было повышено — $4,79\pm 0,38\cdot 10^9/\text{л}$, во II группе не изменено — $3,01\pm 0,30\cdot 10^9/\text{л}$, а в III группе значимо снижено — $2,76\pm 0,15\cdot 10^9/\text{л}$ ($p_3=0,031$). Таким образом, минимальное содержание нейтрофилов было зафиксировано у пациентов подросткового возраста ($p_{1-2}=0,012$, $p_{1-3}=0,001$). Процентное содержание эозинофилов в разгаре заболевания было ниже в сравнении с показателем в контрольной группе ($0,88\pm 0,17\%$, $p_1=0,000$; $1,50\pm 0,60\%$, $p_2=0,009$; $0,92\pm 0,19$, $p_3=0,000$). Абсолютное количество этих клеток также было значимо снижено ($0,10\pm 0,02\cdot 10^9/\text{л}$, $p_1=0,004$, $0,11\pm 0,05\cdot 10^9/\text{л}$, $p_2=0,076$; $0,09\pm 0,02\cdot 10^9/\text{л}$, $p_3=0,003$). Содержание моноцитов во всех возрастных группах было значимо больше в сравнении с показателями в контрольной группе: $0,87\pm 0,11\cdot 10^9/\text{л}$ ($p_1=0,005$) в возрасте 3–6 лет, $1,07\pm 0,36\cdot 10^9/\text{л}$ ($p_2=0,045$) в 7–11 лет и $1,07\pm 0,25$ ($p_3=0,012$) в 12–17 лет. Уровень лимфоцитов, повышенный во всех группах в два раза по сравнению с контрольным показателем в относительном выражении и в 4 раза в абсолютном ($p=0,000$), изменялся, в том числе и за счет появления большого количества атипичных мононуклеаров: $19,28\pm 1,53\%$ в I группе, $18,95\pm 2,91\%$ во II группе, $24,61\pm 1,65\%$ в III группе (Таблица 12).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), как неспецифический критерий воспалительной реакции в организме, значимо увеличивалась во всех группах ($p=0,000$) (Таблица 12).

Показатели лейкограммы детей с инфекционным мононуклеозом
при первичной ЭБВИ

Критерии			I группа 3–6 лет (n=79)	II группа 7–11 лет (n=25)	III группа 12–17 лет (n=31)
			M±m / P±s _p	M±m / P±s _p	M±m / P±s _p
Лейкоциты	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	13,92±0,70	12,06±0,75	11,73±0,56
		контроль (n=30)	8,50±0,31	7,23±0,32	6,92±0,64
Нейтрофилы	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	4,79±0,38* ^{###}	3,01±0,30*	2,76±0,15 ^{###}
		контроль (n=30)	3,86±0,21	3,65±0,21	3,88±0,33
	%	ИМ, пЭБВИ	35,92±1,97* ^{###}	27,29±2,38*	25,0±1,70 ^{###}
		контроль (n=30)	45,52±2,18	50,50±1,48	56,00±1,61
Эозинофилы	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	0,10±0,02	0,11±0,05	0,09±0,02
		контроль (n=30)	0,08±0,01	0,15±0,03	0,17±0,04
	%	ИМ, пЭБВИ	0,88±0,17	0,11±0,05	0,92±0,19*
		контроль (n=30)	1,0±0,40	2,06±0,49	2,49±0,17
Моноциты	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	0,87±0,11	1,07±0,36	1,07±0,25
		контроль (n=30)	0,52±0,15	0,47±0,17	0,49±0,20
	%	ИМ, пЭБВИ	6,31±0,57	9,25±2,87	9,03±1,99
		контроль (n=30)	6,17±0,39	6,51±0,50	7,01±0,32
Лимфоциты	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	7,90±0,53	7,52±0,73	7,94±0,52
		контроль (n=30)	3,70±0,18	2,82±0,14	2,49±0,16
	%	ИМ, пЭБВИ	71,36±2,95	72,33±6,14	67,68±2,65
		контроль (n=30)	43,50±1,21	39,00±1,50	36,04±1,40
Атипичные мононуклеары	%	ИМ, пЭБВИ	19,28±1,53	18,95±2,91	24,61±1,65
		контроль (n=30)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
СОЭ	мм/час	ИМ, пЭБВИ	24,70±1,36	21,33±2,32	22,41±2,42
		контроль (n=30)	5,60±0,36	5,0±0,28	6,38±0,50

Примечание: статистически значимые различия с показателем контрольной группы: 35,92±1,97 – p<0,05; 2,76±0,15 – p<0,01; 13,92±0,70 – p<0,001. * – статистически значимые различия между показателями I и II группы: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001. # – статистически значимые различия между показателями I и III группы: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001.

Во всех возрастных группах установлено значимое, в сравнении с контрольным показателем, увеличение ЛИИ как интегративного показателя гемограммы и косвенного признака состояния иммунокомпетентных клеток (p=0,000) (Таблица 13). Наименьшее значение было зафиксировано у детей 3–6 лет (p₁₋₂=0,011). По данным Я.Я. Кальф-Калифа [16], ЛИИ у здоровых людей составляет 0,3–1,5.

Лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу у детей
с инфекционным мононуклеозом при первичной ЭБВИ

Возрастные группы	Значение в контрольной группе	Значение
	M±m	M±m
I гр. 3–6 лет (n=79)	1,02±0,12	0,36±0,04*
II гр. 7–11 лет (n=25)	1,20±0,24	0,83±0,30*
III гр. 12–17 лет (n=31)	1,38±0,20	0,49±0,29

Примечание: статистически значимые различия с показателем контрольной группы: 0,36±0,04 – p<0,001, между показателями I и II групп: * – p<0,05.

Таким образом, выраженные сдвиги в гемограмме, максимально проявившиеся в старшей возрастной группе, такие как лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз и большое количество АМ, на наш взгляд, связаны с внедрением ВЭБ в CD21+ В-Лф и развитием последующей вирус-индуцированной клеточной пролиферации. Причиной данных изменений также может служить активация клеточного звена на начальном этапе иммунного ответа на вирусную инфекцию, проявляющаяся увеличением концентрации и активности CD8+ и CD4+ лимфоцитами.

Анализ гематологических показателей у детей с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции продемонстрировал минимальные отклонения значений показателей в сравнении с контролем.

В частности, в общем анализе крови регистрировался лейкоцитоз, более высокий в I группе (11,79±0,94, p_I=0,000; 10,20±1,71, p_{II}=0,015; 10,23±1,48, p_{III}=0,007). С этим, на наш взгляд, был связан абсолютный нейтрофилез у детей 3–6 лет (5,65±0,82*10⁹/л, p_I=0,009). У детей 7–11 лет прослеживалась аналогичная тенденция (6,22±1,46*10⁹/л). При этом относительное содержание нейтрофилов не отличалось от контрольного значения. Во всех группах был зафиксирован относительный и абсолютный лимфоцитоз, наиболее ярко проявившийся у старших школьников (1,38±0,46%, p_{III}=0,020; 13,33±4,0*10⁹/л,

$p_{III}=0,001$, $p_{I-III}=0,047$). Реактивации ВЭБ сопровождалась минимальным лимфоцитозом, значимым лишь в I и II группах (I — $5,07 \pm 0,64 \cdot 10^9/\text{л}$, $p_I=0,000$; II — $3,34 \pm 0,44 \cdot 10^9/\text{л}$, $p_{II}=0,007$). При этом в периферической крови лишь в $25,0 \pm 5,1\%$ случаев ($OR=9,63$, $p \leq 0,05$) обнаруживались единичные атипичные мононуклеары (I — $4,75 \pm 2,15\%$, $p_I=0,032$). СОЭ была максимальна у детей 3–6 и 7–11-летнего возраста (I — $31,83 \pm 3,10$ мм/ч, $p_I=0,000$, $p_{I-III}=0,039$; II — $35,17 \pm 6,38$ мм/ч, $p_{II}=0,000$, $p_{II-III}=0,050$) (Таблица 14).

Таблица 14

Показатели лейкограммы детей с инфекционным мононуклеозом
в результате реактивации ЭБВИ

Критерии			3–6 лет (n=24)	7–11 лет (n=12)	12–17 лет (n=12)
			M±m / P±s _p	M±m / P±s _p	M±m / P±s _p
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	ИМ, рЭБВИ	$11,79 \pm 0,94$	$10,20 \pm 1,71$	$10,23 \pm 1,48$
		контроль (n=30)	$8,50 \pm 0,31$	$7,23 \pm 0,32$	$6,92 \pm 0,64$
Нейтрофилы	$10^9/\text{л}$	ИМ, рЭБВИ	<u>$5,65 \pm 0,82$</u>	$6,22 \pm 1,46$	$3,37 \pm 1,41$
		контроль (n=30)	$3,86 \pm 0,21$	$3,65 \pm 0,21$	$3,88 \pm 0,33$
	%	ИМ, рЭБВИ	$45,04 \pm 4,41$	$57,67 \pm 6,25$	$37,33 \pm 13,6$
		контроль (n=30)	$45,52 \pm 2,18$	$50,50 \pm 1,48$	$56,00 \pm 1,61$
Эозинофилы	$10^9/\text{л}$	ИМ, рЭБВИ	$0,18 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,11$
		контроль (n=30)	$0,08 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,04$
	%	ИМ, рЭБВИ	$1,92 \pm 0,54$	$2,0 \pm 0,85$	$2,83 \pm 1,80$
		контроль (n=30)	$1,0 \pm 0,40$	$2,06 \pm 0,49$	$2,49 \pm 0,17$
Моноциты	$10^9/\text{л}$	ИМ, рЭБВИ	$0,88 \pm 0,12$	$0,53 \pm 0,15$	$1,38 \pm 0,46$
		контроль (n=30)	$0,52 \pm 0,15$	$0,47 \pm 0,17$	$0,49 \pm 0,20$
	%	ИМ, рЭБВИ	$7,58 \pm 1,09^{\#}$	$6,67 \pm 1,29$	$13,33 \pm 4,0^{\#}$
		контроль (n=30)	$6,17 \pm 0,39$	$6,51 \pm 0,50$	$7,01 \pm 0,32$
Лимфоциты	$10^9/\text{л}$	ИМ, рЭБВИ	$5,07 \pm 0,64$	<u>$3,34 \pm 0,44$</u>	$3,16 \pm 0,77$
		контроль (n=30)	$3,70 \pm 0,18$	$2,82 \pm 0,14$	$2,49 \pm 0,16$
	%	ИМ, рЭБВИ	$45,21 \pm 4,14$	$36,0 \pm 5,70$	$30,50 \pm 5,94$
		контроль (n=30)	$43,50 \pm 1,21$	$39,00 \pm 1,50$	$36,04 \pm 1,40$
Атипичные мононуклеары	%	ИМ, рЭБВИ	$4,75 \pm 2,15$	$0,0 \pm 0,0$	$4,69 \pm 4,05$
		контроль (n=30)	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
СОЭ	мм/час	ИМ, рЭБВИ	$31,83 \pm 3,10^{\#}$	$35,17 \pm 6,38^{\wedge}$	$17,33 \pm 6,12^{\#\wedge}$
		контроль (n=30)	$5,60 \pm 0,36$	$5,0 \pm 0,28$	$6,38 \pm 0,50$

Примечание: статистически значимые различия с показателем контрольной группы: $35,92 \pm 1,97$ – $p < 0,05$; $2,76 \pm 0,15$ – $p < 0,01$; $13,92 \pm 0,70$ – $p < 0,001$. * – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 7–11 лет: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. # – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: # – $p < 0,05$; ## – $p \leq 0,01$; ### – $p \leq 0,001$. ^ – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p \leq 0,01$; ^^ – $p \leq 0,001$.

Минимальные отклонения в гемограмме при ИМ в результате рЭБВИ нашли свое отражение в значениях ЛИИ. Уровень этого показателя у детей во всех возрастных группах значимо не отличался от контрольных показателей (Таблица 15).

Таблица 15

Лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу у детей с инфекционным мононуклеозом при реактивации ЭБВИ

Возрастные группы	Значение в контрольной группе	Значение
	M±m	M±m
I гр. 3–6 лет (n=24)	1,02±0,12	0,95±0,22
II гр. 7–11 лет (n=12)	1,20±0,24	1,34±0,48
III гр. 12–17 лет (n=12)	1,38±0,20	1,01±0,52

Таким образом, у детей с клиническими проявлениями ИМ при реактивации ЭБВИ в общем анализе крови отсутствовали типичные изменения. В большинстве случаев содержание лейкоцитов незначительно превышало возрастную норму, отмечался моноцитоз и отсутствие атипичных мононуклеаров (OR, 10,36 [95% CI, 4,33-24,78], $p=0,000$). Специфические гематологические сдвиги фиксировались лишь у 20,8% пациентов младшей возрастной группы.

Учитывая обнаружение значимых различий в степени выраженности и продолжительности клинической картины ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ, в этих группах также были проанализированы показатели общего анализа крови.

Инфекционный мононуклеоз, связанный с реактивацией Эпштейна-Барр вируса, у детей 3–6 лет, в сравнении с группой первичной инфекции, характеризовался бóльшим относительным содержанием нейтрофилов ($p=0,034$) и эозинофилов ($p=0,030$). При этом как абсолютный, так и относительный уровень лимфоцитов и атипичных мононуклеаров были статистически значимо ниже ($p=0,000$; $p=0,001$; $p=0,000$ соответственно). СОЭ значимо увеличивалась ($p=0,018$) (Таблица 16).

Показатели лейкограммы детей с инфекционным мононуклеозом
при первичной и реактивации ЭБВИ

Показатели			3–6 лет	7–11 лет	12–17 лет
			M±m / P±s _p	M±m / P±s _p	M±m / P±s _p
Лейкоциты	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	13,92±0,70	12,06±0,75	11,73±0,56
		ИМ, рЭБВИ	11,79±0,94	10,20±1,71	10,23±1,48
Нейтрофилы	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	4,79±0,38*/###	3,01±0,30*	2,76±0,15###
		ИМ, рЭБВИ	5,65±0,82	6,22±1,46	3,37±1,41
	%	ИМ, пЭБВИ	35,92±1,97*/###	27,29±2,38*	25,0±1,70###
		ИМ, рЭБВИ	45,04±4,41	57,67±6,25	37,33±13,6
Эозинофилы	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	0,10±0,02	0,11±0,05	0,09±0,02
		ИМ, рЭБВИ	0,18±0,05	0,09±0,07	0,19±0,11
	%	ИМ, пЭБВИ	0,88±0,17	0,11±0,05	0,92±0,19*
		ИМ, рЭБВИ	1,92±0,54	2,0±0,85	2,83±1,80
Моноциты	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	0,87±0,11	1,07±0,36	1,07±0,25
		ИМ, рЭБВИ	0,88±0,12	0,53±0,15	1,38±0,46
	%	ИМ, пЭБВИ	6,31±0,57	9,25±2,87	9,03±1,99
		ИМ, рЭБВИ	7,58±1,09 [#]	6,67±1,29	13,33±4,0 [#]
Лимфоциты	10 ⁹ /л	ИМ, пЭБВИ	7,90±0,53	7,52±0,73	7,94±0,52
		ИМ, рЭБВИ	5,07±0,64	3,34±0,44	3,16±0,77
	%	ИМ, пЭБВИ	71,36±2,95	72,33±6,14	67,68±2,65
		ИМ, рЭБВИ	45,21±4,14	36,0±5,70	30,50±5,94
Атипичные мононуклеары	%	ИМ, пЭБВИ	19,28±1,53	18,95±2,91	24,61±1,65
		ИМ, рЭБВИ	4,75±2,15	0,0±0,0	4,69±4,05
СОЭ	мм/час	ИМ, пЭБВИ	24,70±1,36	21,33±2,32	22,41±2,42
		ИМ, рЭБВИ	31,83±3,10 [#]	35,17±6,38 [^]	17,33±6,12 ^{#/^}

Примечание: статистически значимые различия с показателем в группы ИМ, пЭБВИ и ИМ, рЭБВИ: 35,92±1,97 – $p < 0,05$; 24,70±1,36 – $p < 0,01$; 7,90±0,53 – $p < 0,001$. * – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 7–11 лет: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. [#] – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$; ^{###} – $p < 0,001$. [^] – статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$.

Во II возрастной группе (7–11 лет) тенденция, связанная с различиями в содержании показателей общего анализа крови, была аналогичной. При реактивации ЭБВИ имели место значимо большее относительное и абсолютное содержание нейтрофилов ($p=0,033$; $p=0,000$ соответственно) и меньшее — лимфоцитов ($p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,000$ соответственно). СОЭ в сравнении с группой с пЭБВИ было больше ($p=0,044$) (Таблица 16).

У пациентов старшей возрастной группы количество статистически

значимых различий было минимально и заключалось в меньшем содержании лимфоцитов, в том числе атипичных мононуклеаров ($p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,000$ соответственно) (Таблица 16).

Таким образом, при диагностике у детей инфекционного мононуклеоза, обусловленного реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции, необходимо учитывать отсутствие в большинстве случаев типичных гематологических изменений, таких как лейкоцитоз, лимфоцитоз и наличие атипичных мононуклеаров (OR, 10,36 [95% CI, 4,33-24,78], $p=0,000$).

3.4. Биохимические показатели крови при инфекционном мононуклеозе у детей при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Развитие гепатита оценивали по наличию специфических лабораторных синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимального воспаления.

У детей с ИМ при первичном инфицировании ЭБВ признак поражения гепатоцитов — повышение уровня аланинаминотрансферазы — значимо чаще регистрировался в III группе: $58,1 \pm 6,7\%$ против $34,2\%$ в I группе и $44,0\%$ во II группе ($p_{1-3}=0,017$). При этом среди детей дошкольного возраста с цитолитическим синдромом средний уровень АЛат составил $146,23 \pm 15,15$ ЕД/л, у младших школьников — $170,04 \pm 18,81$ ЕД/л, тогда как у подростков — $181,05 \pm 16,65$ ЕД/л (Таблица 17).

Частота увеличения содержания АСаТ была статистически значимо больше у детей старше 12 лет в сравнении с дошкольниками и составляла $61,3\%$ ($p_{1-3}=0,012$). Абсолютное содержание аспартатаминотрансферазы у детей с признаками цитолиза находилось на уровне 3–3,5 норм, статистически значимой разницы в возрастных группах зафиксировано не было (Таблица 17).

Лабораторные признаки поражения печени при инфекционном
мононуклеозе при первичной ЭБВИ у детей

Критерии	дети 3–6 лет (n=79)	дети 7–11 лет (n=25)	дети 12–17 лет (n=31)
	M±m	M±m	M±m
АЛаТ>49ЕД/л, %	34,2 [#]	44,0	58,1 [#]
АЛаТ, ЕД/л (среднее значение при повышении)	146,23±15,15	170,04±18,81	181,05±16,65
АСаТ>49ЕД/л, %	32,9 [#]	48,0	61,3 [#]
АСаТ, ЕД/л (среднее значение при повышении)	141,01±19,35	131,38±24,43	164,68±22,36
Общий билирубин>20,5 мкмоль/л, %	2,5 [#]	4,0	16,1 [#]
ТП>4 ЕД, %	54,4	52,0	45,2
ТП, ЕД (среднее значение при повышении)	8,03±0,36	8,20±2,04	7,93±2,71

Примечание: статистически значимые различия между детьми 3–6 и 12–17: [#] – p<0,05.

Уровень билирубина превышал нормативные значения в небольшом проценте случаев: 2,5% у детей 3–6 лет, 4,0% у детей 7–11 лет и 16,1% у детей 12–17 лет ($p_{1-3}=0,028$). Это свидетельствовало о нетипичности холестатического синдрома для легкого и среднетяжелого течения Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей (Таблица 17).

Тимоловая проба, как критерий наличия синдрома мезенхимального воспаления, возрастала примерно в 50% случаев, значимых различий среднего значения в группах зафиксировано не было (Таблица 17).

Таким образом, частота выявления лабораторных признаков гепатита при инфекционном мононуклеозе на фоне первичной ЭБВИ была больше среди детей старше 12 лет.

Частоту и степень выраженности поражения печени при инфекционном мононуклеозе в результате реактивации ЭБВИ оценивали по частоте увеличения и уровню АЛаТ, АСаТ, билирубина и ТП.

В частности, признаки цитолиза регистрировались у меньшего количества детей. Повышение АЛаТ отмечалось в 12,5%, 33,3% и 33,3% случаев в I, II и III возрастных группах соответственно. Среднее значение АЛаТ в этих случаях

колебалось в пределах 2–2,5 норм, разница показателей была статистически незначима (Таблица 18).

Таблица 18

Лабораторные признаки поражения печени при инфекционном мононуклеозе, обусловленном реактивацией ЭБВИ у детей

Критерии	дети 3–6 лет (n=24)	дети 7–11 лет (n=12)	дети 12–17 лет (n=12)
	P±s _p / M±m	P±s _p / M±m	P±s _p / M±m
АЛаТ>49ЕД/л, %	12,5	33,3	33,3
АЛаТ, ЕД/л (среднее значение при повышении)	104,20±25,18	102,29±30,18	119,42±42,10
АСаТ>49ЕД/л, %	29,2	33,3	33,3
АСаТ, ЕД/л (среднее значение при повышении)	74,09±15,09	97,52±21,75	110,42±51,45
Общий билирубин>20,5 мкмоль/л, %	4,2	0,0	0,0
ТП>4 ЕД, %	33,3	33,3	33,3
ТП, ЕД (среднее значение при повышении)	6,77±1,49	5,85±1,64	6,02±2,11

АСаТ превышал нормативные значения у 1/3 пациентов. Абсолютное содержание этого фермента в этих случаях было больше у детей старше 12 лет — 110,42±51,45ЕД/л (Таблица 18).

Уровень общего билирубина повышался лишь у 4,2% детей в I группе (Таблица 18Таблица 18).

Тимоловая проба — критерий мезенхимально-воспалительного синдрома, увеличивалась у 1/3 детей с ИМ в результате рЭБВИ. Среднее значение показателя в разных возрастных группах значимо не отличалось (Таблица 18).

Можно заключить, что инфекционный мононуклеоз при реактивации ЭБВИ у детей независимо от возраста характеризовался незначительными изменениями, характерными для синдрома гепатита.

При сравнительном анализе биохимических показателей крови детей, в зависимости от длительности инфицирования Эпштейна-Барр вируса у детей с инфекционным мононуклеозом при пЭБВИ, вне зависимости от возраста, чаще регистрировался цитолитический синдром, повышение уровня билирубина и

тимоловой пробы, что свидетельствовало о поражении паренхимы печени преимущественно при первичном инфицировании вирусом. Статистически значимые различия были зафиксированы в младшей возрастной группе: при ИМ и первичной ЭБВИ у детей чаще отмечалось повышение уровня АСаТ ($p \leq 0,05$), уровень билирубина был выше ($p \leq 0,05$) (Таблица 17, 18).

Таким образом, различия в биохимических показателях крови детей с пЭБВИ и рЭБВИ, заключающиеся в более частом развитии поражения паренхимы печени (цитолитического и мезенхимально-воспалительный синдромы) у детей при пЭБВИ, не имели статистической значимости, что, вероятно, связано не со специфическим гепатотропным действием вируса, а иммуноопосредованным механизмом органного поражения.

3.5. Результаты иммуноферментного анализа крови при инфекционном мононуклеозе у детей при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции

В связи с тем, что Эпштейна-Барр вирус тропен к иммунокомпетентным клеткам, а симптомы инфекционного мононуклеоза являются, прежде всего, результатом ответа иммунной системы организма ребенка на внедрение чужеродного микроорганизма, был проведен анализ оптической плотности антител к различным антигенам ВЭБ в зависимости от длительности инфицирования, возраста ребенка и степени тяжести течения заболевания.

Как видно из таблицы 17, частота обнаружения антител к различным антигенам вируса была различной. В большинстве случаев в группе детей с первичным инфицированием ВЭБ выявлялись антитела класса IgM к капсидному антигену вируса (93,1%). Клинически манифестную реактивацию определяли по наличию в крови ребенка антител к капсидному и нуклеарному

антигенам (VCA IgM — 91,9%; EB NA IgG — 100,0%). Исходя из того, что антитела VCA IgG и EA IgG обнаруживались в обеих группах менее чем в половине случаев, а EB NA IgG — только во II группе, сравнительный анализ оптической плотности был проведен в отношении VCA IgM. (Таблица 19).

Таблица 19

Частота выявления антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр

Группа	VCA IgM	VCA IgG	EA IgG	EB NA IgG
I группа ИМ, пЭБВИ (n=135), %	93,1	15,8	36,6	5,0
II группа ИМ, рЭБВИ (n=72), %	91,9	10,8	35,1	100,0

Установлено, что ОП VCA IgM в I и II группах среди детей 3–6 лет не отличалась ($7,92 \pm 0,62$ и $8,85 \pm 0,59$ соответственно). У пациентов 7–11 лет содержание антител к капсидному антигену вируса в группе ИМ при первичной ЭБВИ составляло $8,74 \pm 0,99$ и было статистически значимо большим в сравнении с группой с реактивацией ЭБВИ, в которой данный показатель равнялся $3,01 \pm 0,60$ ($p=0,004$). У подростков количество антител в I группе в сравнении со II также \pm было больше (I — $8,47 \pm 0,89$; II — $2,59 \pm 0,64$, $p=0,011$) (Рис. 7).

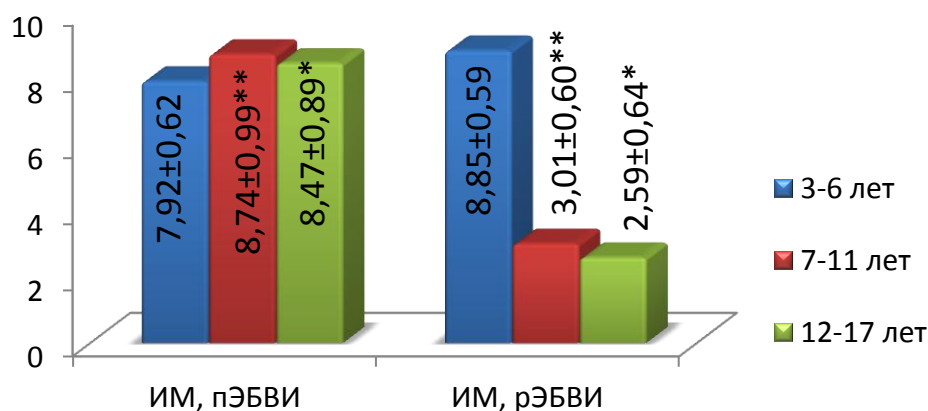


Рис. 7. Оптическая плотность VCA IgM ($M \pm m$) при первичной и реактивации ЭБВИ в зависимости от возраста

Учитывая, что выявлено статистически значимое более легкое течение

инфекционного мононуклеоза у детей в результате реактивации ЭБВИ, был проведен анализ ОП VCA IgM у детей различной степени тяжести течения заболевания. Установлено, что среднетяжелое течение ИМ в независимости от длительности инфицирования ЭБВ сопровождалось наработкой антител к капсидному антигену в большей оптической плотности. Разница была статистически значима во II группе ($p=0,012$) (Рис. 8).

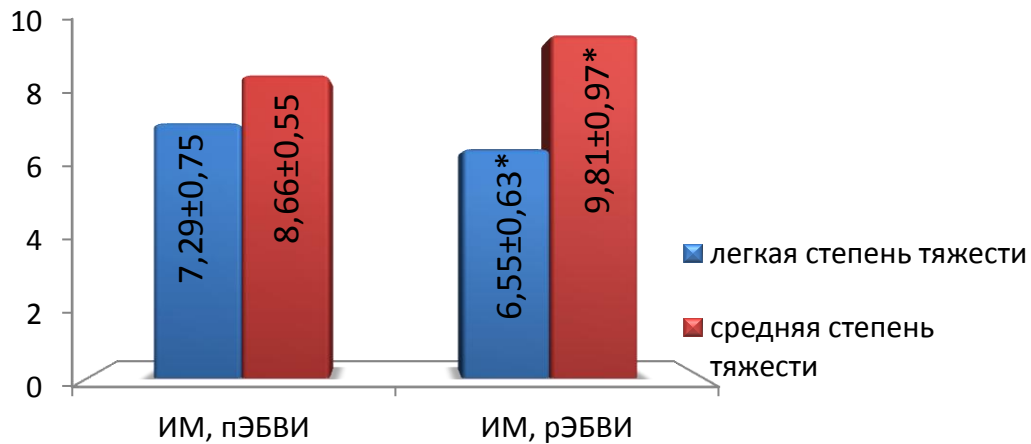


Рис. 8. Оптическая плотность VCA IgM ($M\pm m$) при первичной и реактивации ЭБВИ при разной степени тяжести

Таким образом, наименьшая концентрация VCA IgM была зафиксирована у детей 7–11 и 12–17 лет при легкой степени тяжести ИМ в результате реактивации ЭБВ. Подобная закономерность, на наш взгляд, подтверждает ведущую роль иммунной системы в развитии симптомокомплекса заболевания.

Подводя итог сравнительного анализа клинико-лабораторного течения ИМ у детей в зависимости от длительности инфицирования Эпштейна-Барр вирусом, было выявлено, что в дошкольном возрасте инфекционный мононуклеоз, вызванный реактивацией ЭБВИ, характеризовался меньшей выраженностью основных синдромов, сохраняющихся более продолжительное время. У детей старше 7 лет прослеживалась общая тенденция, связанная с более легким течением заболевания. В общем анализе крови у подавляющего большинства детей с реактивацией ЭБВИ отсутствовали типичные

гематологические сдвиги, позволяющие заподозрить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию в ранние сроки.

3.6. Способ дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей

В связи с тем, что в последние годы у детей возрастает частота манифестных рецидивов Эпштейна-Барр вирусной инфекции, все большую актуальность приобретает разработка подходов ранней дифференциальной диагностики первичных и рецидивирующих форм. Для решения этой проблемы нами использовали метод бинарной логистической регрессии.

Переменная «Группа» делила пациентов на две группы: «Инфекционный мононуклеоз, первичная ЭБВИ» и «Инфекционный мононуклеоз, реактивация ЭБВИ»; при помощи остальных переменных предстояло прогнозировать принадлежность к одной из групп.

При создании модели учитывались данные, доступные врачам первичного звена: общая информация о пациенте (возраст, пол), клинические данные и показатели общего анализа крови, представленные в таблице 21.

Таблица 20

Клинико-лабораторные критерии, включенные в анализ

Имя переменной	Значение
Группа	Исход (0 = ИМ, пЭБВИ, 1 = ИМ, рЭБВИ)
Возраст	Возраст
Пол	Пол (1 = мужской, 2 = женский)
Наличие лихорадка свыше 39,1	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Наличие лихорадки 38,1–39,0	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Наличие кашля	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Затрудненное носовое дыхание	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Храп во сне	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Гиперемия зева	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Боли в горле	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Имя переменной	Значение
Увеличение лимфоузлов (см)	Размеры (см)

Имя переменной	Значение
Увеличение заднешейных лимфоузлов	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Увеличение переднешейных лимфоузлов	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Увеличение тонзиллярных лимфоузлов	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Увеличение лимфоузлов генерализованное	Наличие (1 = есть, 0 = нет)
Увеличение селезенки (см)	Размеры (см)
Лейкоциты	10 x 9/л
Эозинофилы	%
Эозинофилы	Абсолютные
Нейтрофилы	%
Нейтрофилы	Абсолютные
Моноциты	%
Моноциты	Абсолютные
Атипичные мононуклеары	%
Атипичные мононуклеары	Абсолютные
Лимфоциты, включая атипичные мононуклеары	%
Лимфоциты, включая атипичные мононуклеары	Абсолютные
ЛИИ	Интегральный показатель, который рассчитывается по лейкограмме

На основании представленных показателей методом логистического регрессионного анализа путем пошагового исключения предикторов (обратное исключение (Вальд)) была сформирована математическая модель — формула оценки вероятности рецидивирующего течения ЭБВИ у пациентов. В уравнение вошли 4 показателя. Рассчитанные коэффициенты формулы бинарной логистической регрессии представлены в таблице 22.

Таблица 21

Сводка для модели

Шаг	- 2 Log-правдоподобие	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нэйджелкерка
1	91,842а	0,359	0,564

Примечание: а. Оценка прекращена на итерации номер 7, так как оценки параметров изменились менее чем на 0,001.

Для оценки дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии применена мера определенности по методу R-квадрат Нэйджелкерка (псевдо-коэффициент детерминации), которая равна 0,564%, то есть часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии составляет 56,4%.

Таблица 22

Коэффициенты регрессионной функции

	Показатель	Коэффициент β	Среднеквадратичная ошибка коэффициента	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости
α_0	Свободный член	4,786	1,038	21,243	0,000
X_1	Гиперемия зева	-1,964	0,570	11,856	0,001
X_2	Увеличение лимфоузлов (см)	-1,129	0,425	7,062	0,008
X_3	Увеличение селезенки (см)	-1,137	0,512	4,926	0,026
X_4	Лимфоциты, включая атипичные мононуклеары (%)	-0,055	0,014	15,991	0,000

Таблица 23

Таблица классификации ^a

	Наблюдённые		Предсказанные		
			Группа		Процент правильных
			ИМ, пЭБВИ	ИМ, рЭБВИ	
Шаг 1	Группа	ИМ, пЭБВИ	128	7	94,8
		ИМ, рЭБВИ	18	51	75,0
	Общая процентная доля				87,9

Примечание: а. Значение отсечения – 0,500

Согласно полученным данным (Таблица 22), уравнение регрессии обеспечивало показатель конкордации, равный 88,3%.

Таблица 24

Таблица классификации ^a

Наблюдаемые		Предсказанные					
		Выбранные наблюдения ^b			Невыбранные наблюдения ^c		
		Группа		% правильных	Группа		% правильных
		ИМ, пЭБВИ	ИМ, рЭБВИ		ИМ, пЭБВИ	ИМ, рЭБВИ	
Группа	ИМ, пЭБВИ	66	5	92,9	61	3	95,3

	ИМ, рЭБВИ	14	26	65,0	11	21	65,6
Общая процентная доля				82,8			85,4

Примечание: а. Значение отсечения – 500; б. Выбранные наблюдения rand EQ 1; с. Невыбранные наблюдения rand NE 1.

Для проверки на устойчивость модели бинарной логической регрессии выборка функцией случайного распределения Бернулли разделена на обучающую и экспериментальную группу. В качестве метода использован метод Enter (вложение), при котором в расчет одновременно вовлекаются все переменные, объявленные ковариатами. Согласно полученным данным, процент предсказанных значений по ненаполненной группе (ИМ, рЭБВИ) в экспериментальной и обучающей подвыборке составляет более 50%. Из этого следует, что модель устойчива и может работать на любой иной выборке из той же генеральной совокупности.

Для проверки на смещенность и гомоскедастичность модели проведена оценка нестандартизованных («сырых») и стьюдинизованных остатков.

Согласно полученным данным описательной статистики, среднее значение нестандартизованных остатков составляет – 0,0292 и на 95% доверительном интервале (– 0,072; 0,0223) оно проходит через ноль. Таким образом, прогностическая модель была не смещена. Посредством дисперсионного анализа проведена проверка гомоскедастичности данных, на которых построена модель. Использованы в качестве зависимой переменной стьюдинизованные остатки, а в качестве ковариатов — все предикторы, отобранные для итоговой модели (*Таблица 25*).

Судя по величине F-значимости, стьюдинизованные остатки не имеют связи ни с одним предиктором ($p > 0,05$), т.е. их вариация сугубо случайна, следовательно, данные гомоскедастичны.

Таблица 25

Критерии межгрупповых эффектов

Зависимая переменная: стьюдинизованный остаток

	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Значимость
Скорректированная модель	1,033a	4	0,258	0,387	0,818
Свободный член	0,501	1	0,501	0,750	0,389
Гиперемия зева	0,079	1	0,079	0,118	0,732
Увеличение лимфоузлов, (см)	0,000	1	0,000	0,001	0,979
Увеличение селезенки (см)	0,012	1	0,012	0,018	0,894
Лимфоциты, включая атипичные мононуклеары (%)	0,731	1	0,731	1,094	0,299
ошибка	48,759	73	0,668		
Всего	50,312	78			

Примечание: а. R-квадрат = 0,008 (Скорректированный R-квадрат = - 0,033).

Оценка вероятности развития реактивации у пациента рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + \beta_n x_n$$

Для оценки качества модели бинарной логистической регрессии применили ROC-анализ (рис. 6). Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) равнялось 0,918 95% ДИ [0,874; 0,962] (Таблица 24). Критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности выбран для определения оптимального порога отсечения. При пороге отсечения P=0,51 чувствительность (Se) составила 0,910, специфичность (Sp) — 0,750 (Рис. 9). Таким образом, значения $p < 0,51$ свидетельствовали о низкой вероятности реинфекции у пациента.

Таблица 26

Площадь под кривой

Переменные результата проверки: предсказанная вероятность

Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая знач. ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,918	0,023	0,000	0,874	0,962

Примечание: а – в соответствии с непараметрическим предположением; б – нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5.

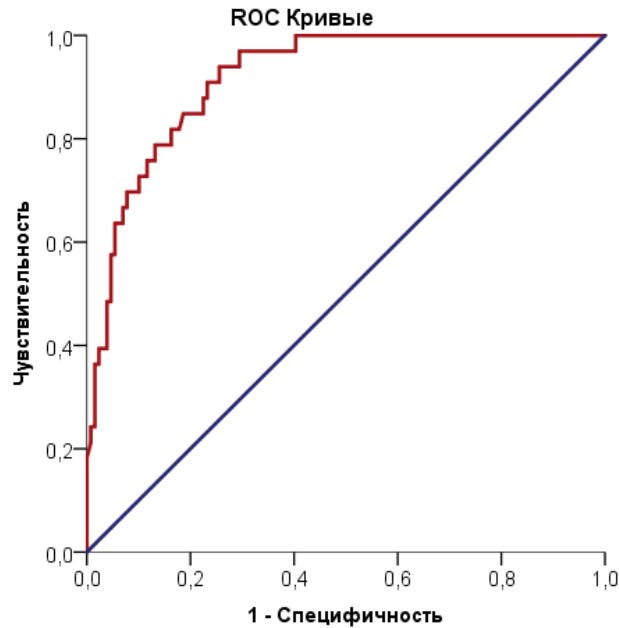


Рис. 9. ROC-кривая, иллюстрирующая отношение между чувствительностью и специфичностью для различных точек разделения предсказанной вероятности классификации групп. Площадь под кривой равна 0,918

Для наглядной демонстрации использования формулы приведем несколько примеров (Таблица 27, 28).

Таблица 27

Пример 1. Показатели пациента H_1 , учитываемые при расчете

Показатель	Коэффициент
Увеличение лимфоузлов (см)	0,8
Лимфоциты, включая атипичные мононуклеары (%)	41
Гиперемия зева	Нет (0)
Увеличение селезенки (см)	0

Для пациента H_1 , применяя созданную модель, проведем расчеты с определением значения функции Z :

$$z = a_0 + \beta_n x_n$$

Получаем:

$$Z = 4,786 + (-1,964) * 0 + (-1,129) * 0,80 + (-1,137) * 0 + (-0,055) * 41 = 1,6278$$

Теперь подставляем значение функции $Z=1,6278$ в формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,71828^{-1,6278}} = 0,836$$

По результатам расчетов, показатель $p=0,836 > 0,51$. Таким образом, у пациента H_1 высокая вероятность ИМ в результате реактивации ЭБВИ.

В последующем в крови у пациента методом ИФА были выявлены антитела VCA IgM, ИП=4,87, EA IgG, ИП=11,26, EBNA IgG, ИП=14,44, методом ПЦР обнаружена ДНК ЭБВ.

Таким образом, окончательный диагноз: инфекционный мононуклеоз, вызванный реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции, средней степени тяжести.

Таблица 28

Пример 2. Показатели пациента H_2 , учитываемые при расчете

Показатель	Коэффициент
Увеличение лимфоузлов (см)	4,0
Лимфоциты, включая атипичные мононуклеары (%)	67
Гиперемия зева	Есть (1)
Увеличение селезенки (см)	6,0

Аналогично рассчитаем Z и P для пациента H_2 .

$$Z = 4,786 + (-1,964) * 1 + (-1,129) * 4 + (-1,137) * 6 + (-0,055) * 67 = -12,201$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,71828^{-(-12,201)}} = 0,00001$$

По результатам модели, значение $p=0,00001 < 0,51$, следовательно, у пациента H_2 низкая вероятность реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

В последующем в крови у пациента методом ИФА были выявлены антитела VCA IgM, ИП=3,92, EA IgG, ИП=12,10, EBNA IgG не определялись, методом ПЦР обнаружена ДНК ЭБВ.

Таким образом, окончательный диагноз: инфекционный мононуклеоз, вызванный Эпштейна-Барр вирусом, средней степени тяжести.

С целью оптимизации использования в практической деятельности уравнения, полученного в результате проведенной бинарной логистической регрессии, была разработана компьютерная программа «Способ дифференциальной диагностики первичного и вторичного Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза» (EBV-Form). Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК. Язык: Visual Basic. NET. ОС: Windows 95/98/2000/XP/7/8/10. Объем программы: 1,08 Мб.

Данная программа предназначена для дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза, вызванного первичной и реактивацией ЭБВИ. Программа позволяет максимально быстро и точно определять форму инфекционного мононуклеоза, основываясь на наборе дифференциальных диагностических критериев, а именно на оценке клинических симптомов заболевания и результатов общего анализа крови у конкретного пациента. Программа может быть использована в условиях поликлиники и приемного отделения стационара в практической деятельности врачей-инфекционистов при подозрении на Эпштейна-Барр вирусную инфекцию у ребенка с целью дифференциальной диагностики клинических форм инфекции, а следовательно, оптимизации плана лабораторной диагностики.

Апробация программы проведена в условиях приемного отделения ГБУ ТО ОИКБ. Размер выборки — 100 пациентов 3–17 лет. Доля неверно классифицированных пациентов составила 25%. В 6% ошибки были связаны с неверным определением в группу, 6% — с микст инфекцией (ЭБВИ + ЦМВИ), в 13% — с цитомегаловирусной инфекцией. Таким образом, 75% пациентов были правильно определены в группу (Рис. 10).

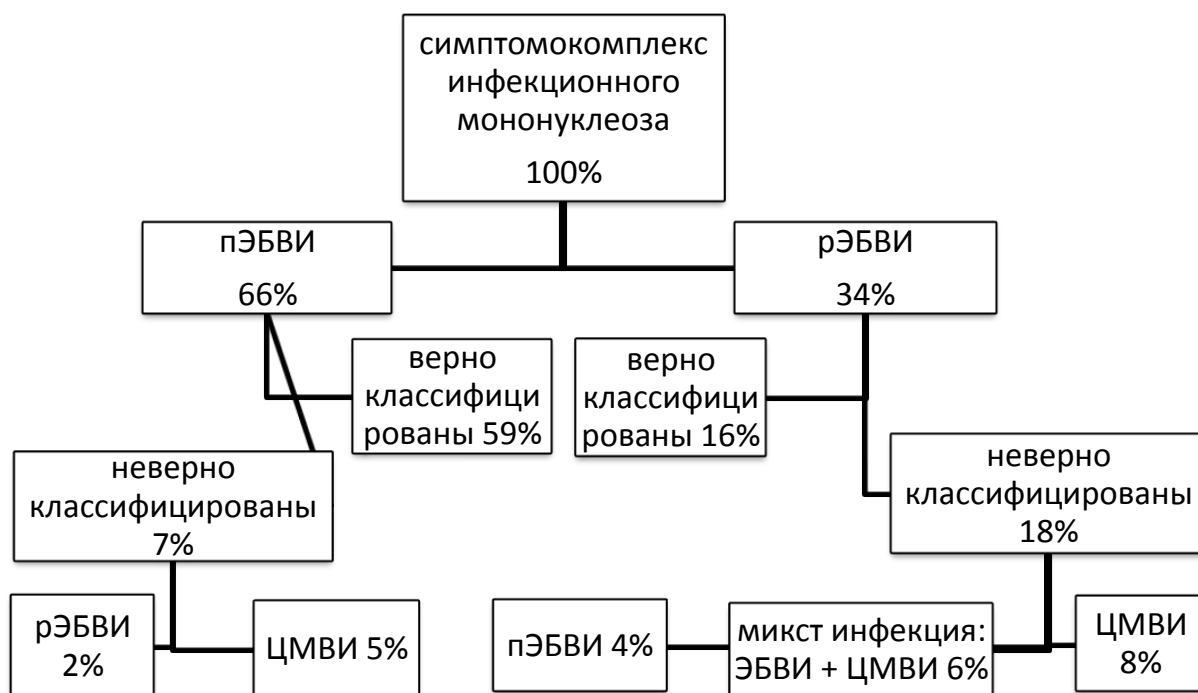


Рис. 10. Результаты апробации компьютерной программы EBV-form

Таким образом, для оптимизации процесса диагностики инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей врачами-инфекционистами первичного звена предлагается использовать компьютерную программу EBV-form (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.). При наличии у ребенка симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза и факторов, увеличивающих вероятность рецидивирующего течения ЭБВИ (частые респираторные заболевания или рецидивирующие тонзиллиты в анамнезе, легкая степень тяжести настоящего заболевания, отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови), предлагается выполнить расчет, подразумевающий введение в компьютерную программу клинических и гематологических критериев пациента. При получении ответа «Инфекционный мононуклеоз, первичная Эпштейна-Барр вирусная инфекция» врачу следует назначить пациенту проведение ИФА крови на VCA IgM. При получении положительного результата диагноз подтверждается, дополнительное обследование не показано. Если антитела к капсидному

антигену вируса (VCA IgM) не обнаружены, ребенку необходимо провести расширенное серологическое исследование с целью исключения цитомегаловирусной инфекции или герпес вирусной инфекции 6 типа (Рис. 8).

Если программа выдает ответ «Инфекционный мононуклеоз, реактивация Эпштейна-Барр вирусной инфекции», пациенту показано проведение углубленного обследования: VCA IgM, EB NA IgG, ПЦР ЭБВ количественная, CMV IgM, ВГЧ 6 типа IgM (Рис. 11).

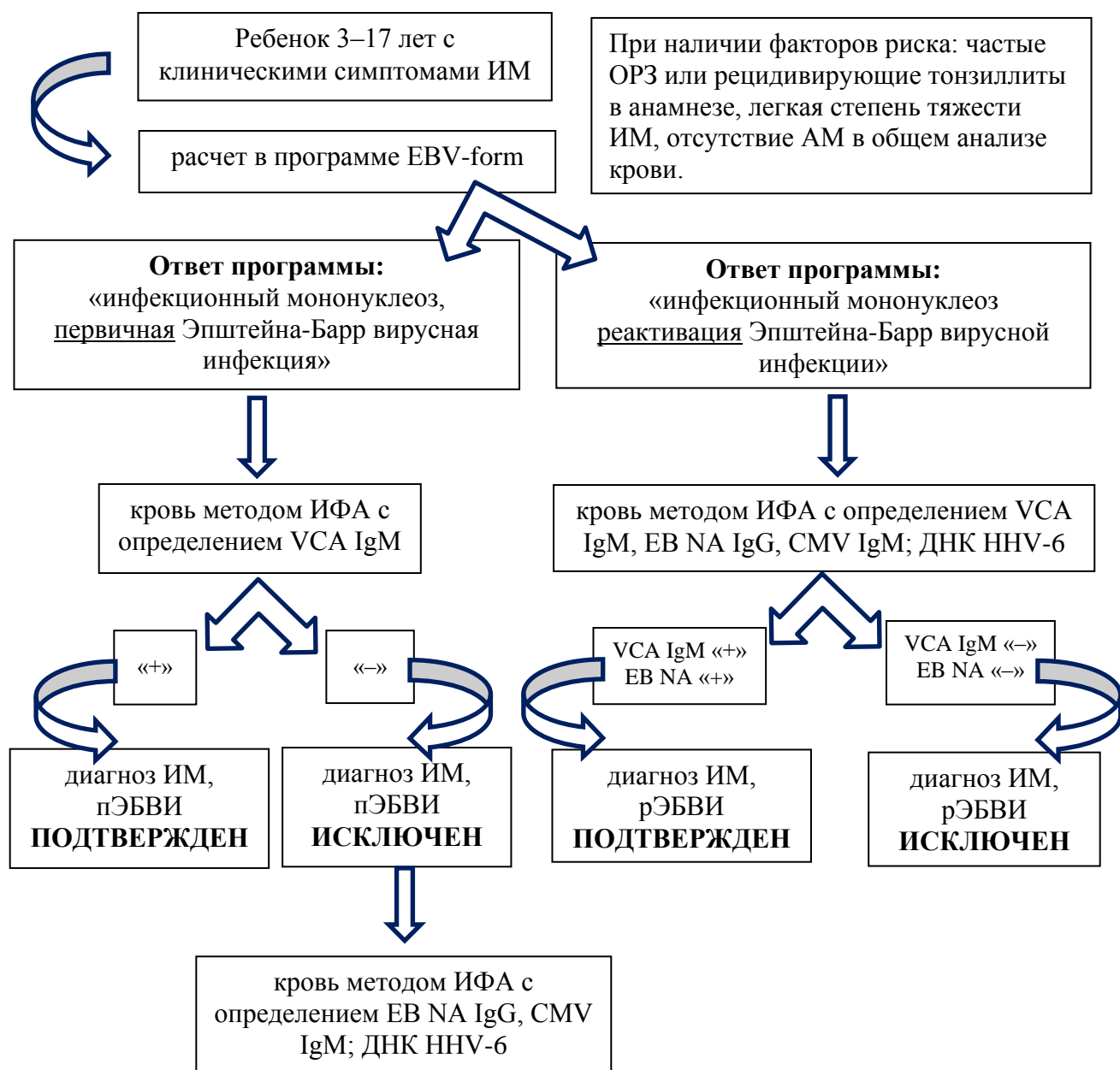


Рис. 11. Алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста для выявления рЭБВИ с применением компьютерной программы EBV-form

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАКТИВАЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

По результатам проведенного анализа клинико-лабораторного течения ИМ у детей разных возрастных групп, были зафиксированы статистически значимые различия степени выраженности и длительности обнаружения основных симптомокомплексов заболевания в зависимости от длительности инфицирования Эпштейна-Барр вирусом. В связи с тем, что ЭБВИ — это иммунопатологическое состояние, степень выраженности симптоматики инфекционного мононуклеоза во много определяется эндогенными факторами, реакцией иммунной системы в частности, было проведено изучение состояния иммунной системы детей с инфекционным мононуклеозом при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

4.1 Динамика иммунологических показателей детей с инфекционным мононуклеозом при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Показатели клеточного и гуморального звена иммунного на первой неделе первичного инфекционного мононуклеоза

Согласно таблице 27, в начальном периоде заболевания показатели клеточного звена иммунного ответа у детей всех возрастных групп менялись аналогично. Относительное и абсолютное содержание тимоцитов (CD7+Лф) увеличивалось максимально в I группе ($p_{1\%}=0,009$; $p_1=0,000$; $p_2=0,008$; $p_2=0,000$). У пациентов 12–17 лет абсолютное количество CD7+Лф также было значимо повышенным, однако меньше отклонялось от референсного значения.

Уровень CD3+Лф в относительном и абсолютном выражении повышался ($p_{1\%}=0,045$; $p_{2\%}=0,02$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_2=0,000$). Для данной субпопуляции лимфоцитов определялись отрицательные корреляционные связи умеренной силы со степенью тяжести течения заболевания ($r=-0,351$, $p=0,021$), продолжительностью аденоидита ($r=-0,303$, $p=0,048$) и размерами селезенки ($r=-0,306$, $p=0,046$). Абсолютное и относительное количество клеток с хелперной функцией (CD4+Лф) менялось разнонаправленно: процентное содержание уменьшалось более чем в два раза в сравнении с показателями в группе контроля, тогда как абсолютное количество статистически незначимо увеличивалось ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,000$; $p_{3\%}=0,000$). Уровень CD8+Лф, клеток с неспецифической цитотоксической активностью, CD16+Лф и CD11b+Лф, выполняющих киллерные функции, менялся разнонаправленно. Содержание цитотоксических Т-лимфоцитов значимо повышалось во всех возрастных группах, однако, максимальные значения регистрировались в старшей возрастной группе ($p_{1\%}=0,012$; $p_{2\%}=0,001$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,003$; $p_3=0,000$). Количество клеток данной субпопуляции обратно коррелировало со степенью тяжести течения инфекционного мононуклеоза ($r=-0,336$, $p=0,028$) (Таблица 29).

Содержание CD16+Лф в абсолютном выражении во всех группах значимо увеличивалось ($p_1=0,016$; $p_2=0,023$; $p_3=0,007$), а в относительном — уменьшалось. Повышение количества CD11b+Лф в начальном периоде ИМ происходило за счет абсолютных значений и было более выражено у детей II и III групп ($p_{1\%}=0,021$; $p_{2\%}=0,034$; $p_1=0,001$; $p_2=0,021$; $p_1=0,000$) (Таблица 29).

Показатели клеточного звена иммунитета у детей на первой неделе инфекционного мононуклеоза при пЭБВИ

Субпопуляции	контроль, n=30		1 группа 3–6 лет, n=18		2 группа 7–11 лет, n=13		3 группа 12–17 лет, n=25	
	Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺ Лф	73,55 (69,40–75,65)	1,46 (1,26–1,71)	79,25** (77,50–79,75)	9,67*** (5,45–11,92)	79,0* (77,30–86,40)	7,82** (3,87–8,03)	84,0 (69,10–85,40)	3,88*** (2,09–8,06)
CD3 ⁺ Лф	64,40 (60,25–70,45)	1,36 (1,09–1,56)	77,45* (61,85–82,30)	5,19*** (2,19–10,05)	78,0* (64,60–82,75)	3,46*** (2,35–6,99)	82,15*** (76,7–86,5)	5,04*** (2,56–7,92)
CD4 ⁺ Лф	37,95 (33,80–40,50)	0,77 (0,62–0,89)	16,8*** (12,30–22,40)	1,07 (0,67–1,60)	17,60*** (14,60–28,10)	0,92 (0,76–1,30)	12,45*** (9–15,1)	0,87 (0,36–1,14)
CD8 ⁺ Лф	26,45 (23,30–29,0)	0,56 (0,39–0,66)	38,80* (27,85–55,2)	2,31*** (1,11–6,80)	51,55*** (31,55–57,25)	2,44** (1,0–5,26)	53,05*** (41–69,9)	2,94*** (1,14–5,75)
ИРИ	1,25 (1,25–1,34)		0,39 (0,26–0,81)*		0,34 (0,26; 0,98)***		0,225 (0,12–0,37)***	
CD16 ⁺ Лф	20,55 (15,40–20,85)	0,42 (0,26–0,52)	12,20 (6,70–15,86)	0,66* (0,44–0,89)	15,30 (10,40–19,25)	0,74* (0,41–1,25)	11,25 (8,10–14,20)	0,62** (0,52–1,10)
CD11b ⁺ Лф	17,3 (13,5–21,8)	0,43 (0,39–0,58)	12,5* (10,0–21,0)	0,90** (0,79–1,81)	19,80* (18,50–24,0)	1,75* (0,62–2,11)	17,4 (14,90–21,80)	1,15*** (0,63–2,06)
CD54 ⁺ Лф	19,35 (9,10–21,55)	0,27 (0,19–0,54)	34,85*** (29,30–44,55)	3,73*** (2,40–5,34)	24,60** (23,80–32,70)	1,19** (1,07–3,16)	26,7*** (19,30–33,80)	1,37*** (0,82–1,61)
CD71 ⁺ Лф	8,65 (7,0–11,25)	0,17 (0,14–0,24)	3,5*** (2,15–4,20)	0,31 (0,16–0,50)	2,20*** (1,70–2,70)	0,14 (0,10–0,14)	1,3*** (0,90–1,80)	0,07 (0,05–0,26)
HLA-DR ⁺ Лф	15,35 (9,95–18,30)	0,5 (0,20–0,38)	61,85*** (55,30–72,50)	5,52*** (3,20–8,80)	58,45*** (47,20–74,0)	4,14*** (2,36–6,13)	58,8*** (43,80–77,60)	4,54*** (1,84–6,68)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля.

Уровень лимфоцитов, несущих маркер раннего этапа активации клеток и адгезии CD54+, значимо повышался во всех обследуемых группах ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,005$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$). Относительное содержание клеток, экспрессирующих CD71+ (маркер пролиферативной активности), уменьшалось и было минимальным в группе детей 3–6 лет ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$). Была показана прямая зависимость между количеством CD71+Лф и продолжительностью аденоидита ($r=0,502$, $p=0,008$), а также размерами лимфоузлов ($r=-0,368$, $p=0,049$). Относительные и абсолютные значения HLA-DR+Лф, клеток, несущих маркер поздней активации, были повышенными ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,000$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$) (Таблица 29).

Реакция гуморального звена иммунитета на первичную Эпштейна-Барр вирусную инфекцию в возрастной группе 12–17 лет, в сравнении с другими группами, проявлялась значимым снижением относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD20+) ($p_{3\%}=0,000$; $p_{2-3\%}=0,045$; $p_1=0,001$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$; $p_{1-3}=0,034$, $p_{2-3}=0,043$). Уровень этой субпопуляции лимфоцитов характеризовался наличием отрицательной корреляционной связи с размерами лимфоузлов ($r=-0,353$, $p=0,020$) и положительной связи с размерами селезенки ($r=0,309$, $p=0,043$). Содержание активированных В-Лф (CD23+) уменьшалось вне зависимости от возраста ($p_{1\%}=0,010$; $p_{2\%}=0,005$; $p_{3\%}=0,000$). Подобная динамика изменения содержания В-Лф могла быть связана с миграцией клеток в ткани с последующим их преобразованием в плазматические клетки. Это предположение подтверждалось значимым повышением уровня CD38+Лф ($p_1=0,000$; $p_2=0,005$; $p_3=0,004$) (Таблица 30).

Показатели гуморального и неспецифического звеньев иммунитета у детей
на первой неделе инфекционного мононуклеоза при пЭБВИ

Субпопуляции		контроль, n=30	I группа 3–6 лет, n=18	II группа 7–11 лет, n=13	III группа 12–17 лет, n=25
		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25– Q75)	Me (Q25–Q75)
CD20 ⁺ Лф	%	8,6 (7,20–9,95)	5,9 (1,65; 7,9)	4,75 (3,05–5,0)	2,2*** (1,30–2,90)
CD20 ⁺ Лф	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,25*** (0,17–0,46)	0,20*** (0,14–0,27)	0,11*** (0,10–0,17)
CD23 ⁺ Лф	%	7,35 (7,20–9,95)	1,75** (1,30–2,10)	2,75** (1,40–5,80)	1,8*** (1,40–1,90)
	10 ⁹ /л	0,15 (1,06–2,35)	0,22 (0,05–0,33)	0,16 (0,12–0,18)	0,11 (0,07–0,20)
CD38 ⁺ Лф	%	39,6 (36,0–49,4)	38,75 (37,0–46,2)	43,05 (24,2; 60,0)	32,4 (18,80–55,90)
	10 ⁹ /л	0,89 (0,76–1,15)	3,88*** (2,15–6,33)	2,60** (1,82–3,12)	2,47** (1,10–3,06)
IgA	мг/мл	152,4 (75,0–184,0)	130,0* (86,0–239,0)	217,0 (84,0–371,0)	226,0** (184,0–279,0)
IgM	мг/мл	133,4 (104,0–164,0)	286,0*** (143,0–300,0)	286,0*** (215,0–300,0)	286* (180,0–286,0)
IgG	мг/мл	1243 (862,0–1528,0)	1127,0 (757,0–1417,0)	1891,0*** (932,0–2479,0)	1681 (1164,0–1799,0)
ЦИК 3,5%	у.е.	7,6 (4,50–11,0)	21,0 (7,0–24,0)	17,0 (8,0–27,50)	28,5*** (25,50–42,50)
ЦИК 5,5%	у.е.	8,3 (6,50–11,0)	73,0*** (41,0–75,0)	36,50 (23,50–82,0)	81,5*** (55,50–87,50)
ЦИК 7,5%	у.е.	62,3 (39,50–75,0)	156,0*** (149,0–171,0)	176,0*** (136,50–179,0)	174,0*** (152,0–186,0)
Фа	%	2,2 (0,0–5,0)	1,0 (0,0–1,0)	0 (0–1,0)	0,5 (0–1)
Фп	%	86,9 (86,0–92,0)	90,0 (88,0–92,0)	80,0 (80,0–86,0)	92,5 (90,0–94,0)
НСТ спонт	%	8,5 (4,0–13,0)	59,0** (13,0–86,0)	29,0* (8,0–60,0)	39,0** (19,50–63,0)
НСТ стимул	%	27,3 (14,0–41,5)	78,0*** (62,0–94,0)	65,0** (49,50–79,50)	62,0*** (59,50–80,0)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 4,75 (3,05–5,0) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями II и III групп; 0,25 (0,17–0,46) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями I и III групп.

Уровень сывороточного IgA был максимальным в III группе ($p_I=0,031$; $p_{III}=0,008$), тогда как в I — снижался меньше контрольного значения, что,

вероятно, связано с возрастными особенностями становления иммунной системы дошкольников. Кроме того, прослеживались взаимосвязь между уровнем IgA и некоторыми клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза: отрицательные связи с продолжительностью аденоидита ($r=-0,329$, $p=0,040$), размерами печени ($r=-0,382$, $p=0,016$) и селезенки ($r=-0,375$, $p=0,019$) и положительная связь с размерами лимфоузлов ($r=0,352$, $p=0,027$). Уровень иммуноглобулинов класса M, максимум синтеза которых приходится на острый период инфекционного процесса, был наибольшим при первом обследовании (первая неделя ИМ) ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$; $p_3=0,028$). Проведенный корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи между уровнем IgM и продолжительностью регистрации явлений аденоидита ($r=-0,329$, $p=0,041$). Содержание IgG значимо повышалось среди пациентов 7–11 лет ($p_2=0,000$) и обратно коррелировало со степенью тяжести заболевания ($r=-0,335$, $p=0,037$), продолжительностью аденоидита ($r=-0,416$, $p=0,008$) и размерами селезенки ($r=-0,367$, $p=0,021$). Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) происходило уже на первой неделе заболевания. Содержание крупных ЦИК было максимальным у пациентов 12–17 лет ($p_3=0,000$), тогда как уровень средних и мелких ЦИК повышался во всех возрастных группах (ЦИК 5,5%: $p_1=0,003$; $p_2=0,033$; $p_3=0,005$; ЦИК 7,5%: $p_1=0,000$, $p_2=0,000$; $p_3=0,000$). По результатам корреляционного анализа была зафиксирована отрицательная связь между ЦИК 7,5% и степенью тяжести ИМ ($r=-0,500$, $p=0,012$). Во всех изучаемых группах отмечалось значимо увеличение стимулированного НСТ ($p_1=0,000$; $p_2=0,009$; $p_3=0,000$). Изменения активности фагоцитарного звена у детей разного возраста носили однонаправленный характер (Таблица 28).

У детей со среднетяжелым течением инфекционного мононуклеоза при пЭБВИ установлено значимо меньшее содержание Т-лимфоцитов CD3+ ($p=0,025$), клеток, обладающих цитотоксической активностью CD8+

($p=0,037$) и IgG ($p=0,041$) (Таблица 31).

Таблица 31

Значимые иммунологические различия у детей с инфекционным мононуклеозом при пЭБВИ в зависимости от степени тяжести течения заболевания

	легкое течение	среднетяжелое течение	Р
	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	7,05 (4,89–11,33)	4,57 (2,80–6,47)	0,025
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	4,52 (3,41–7,16)	2,76 (1,45–4,39)	0,037
IgG, мг/мл	1831,50 (1293,00–2141,00)	1340,00 (1019,00–1649,00)	0,041

Таким образом, повышение CD7+Лф и CD3+Лф на первой неделе ИМ, по всей видимости, связано с преимущественной активацией клеточного иммунного ответа на ЭБВ в начальном периоде заболевания. Было выявлено значимое уменьшение относительного содержания CD4+Лф. Однако в абсолютном выражении уровень Т-хелперов имел тенденцию к повышению. Подобная динамика также была выявлена в отношении ряда других субпопуляций Лф: CD16+Лф и CD11b+Лф. Это, вероятнее всего, связано со значительным лимфоцитозом и увеличением числа Т-цитотоксических Лф (CD8+). Таким образом, обоснованным представляется учет не только относительных, но и абсолютных величин субпопуляций лимфоцитов, более адекватно характеризующих изменения в организме ребенка с первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией (Таблица 29).

В начальном периоде ИМ фиксировалось значимое повышение содержание относительного и абсолютного количества CD8+Лф, что отражало адекватную реакцию макроорганизма на внедрение ЭБВ. Эта реакция заключалась в периферической экспансии и активном участии цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) в апоптозе ЭБВ-трансформированных клеток (Таблица 29). Запуск клеточно-опосредованных иммунологических реакций, кроме того, подтверждался увеличением количества активированных Лф, несущих дифференцировочные маркеры HLA-DR+ и CD54+.

Уменьшение содержания В-лимфоцитов, несущих маркеры CD20+ и

CD23+, максимально проявившееся в начальном периоде заболевания у детей 12–17 лет, по всей видимости, было связано с элиминацией лимфоцитов этих субпопуляций, инфицированных ЭБВ, за счет цитотоксической активности CD8+Лф. С другой стороны, эти изменения могли носить перераспределительный характер и развиваться в результате миграции В-лимфоцитов в ткани, их трансформации в плазматические клетки с последующей продукцией антител (Таблица 30). Кроме того, у детей дошкольного возраста регистрировалось закономерное низкое содержание иммуноглобулинов класса А.

Показатели клеточного и гуморального звена иммунного ответа на третьей неделе инфекционного мононуклеоза при первичной ЭБВИ

В динамике на третьей неделе ИМ в группе детей 3–6 лет тенденция, связанная с быстрой нормализацией основных субпопуляций Т-лимфоцитов, была выражена максимально. У пациентов 7–11 лет было зафиксировано уменьшение числа CD7+Лф. В результате этих изменений содержание тимоцитов в разных возрастных группах практически сравнялось, но сохранялось на значимо высоком уровне в сравнении с показателем в группе контроля ($p_{2\%}=0,004$; $p_{3\%}=0,005$; $p_1=0,013$, $p_2=0,000$; $p_3=0,000$). Уровень CD3+Лф снижался, минимальное значение определялось в I группе ($p_{1\%}=0,018$, $p_{2\%}=0,049$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$, $p_2=0,000$; $p_3=0,000$). Содержание CD4+Лф, выраженное в относительных и абсолютных значениях, изменялось неодинаково: относительное количество было значимо меньше в I и II группах ($p_{1\%}=0,024$; $p_{2\%}=0,014$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,021$), абсолютное количество оставалось повышенным. Абсолютное и относительное число клеток, экспрессирующих маркер CD8+, уменьшалось, что можно считать закономерной динамикой содержания иммунологических показателей в поздние сроки заболевания, однако оставалось значимо повышенным ($p_{1\%}=0,041$; $p_{3\%}=0,005$; $p_1=0,000$, $p_2=0,004$; $p_3=0,000$). Уровень CD16+ во всех группах соответствовал

возрастным референсным значениям ($p_{1\%}=0,016$; $p_{3\%}=0,010$; $p_{1-2\%}=0,050$, $p_{2-3\%}=0,033$). При повторном исследовании была зафиксирована значимая разница содержания CD11b+Лф в I группе, которое соответствовало контрольному значению, с повышенным уровнем лимфоцитов во II и III группах ($p_{1\%}=0,005$, $p_{2\%}=0,049$; $p_{3\%}=0,041$; $p_{1-3\%}=0,020$; $p_2=0,003$; $p_3=0,000$) (Таблица 32).

Показатели клеточного звена иммунитета у детей на 3 неделе инфекционного мононуклеоза

	контроль, n=30		1 группа 3–6 лет, n=12		2 группа 7–11 лет, n=11		3 группа 12–17 лет, n=16	
	Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺	73,55 (69,40–75,65)	1,46 (1,26–1,71)	73,10 (64,30–81,90)	4,26 (3,84–4,68)	82,5** (79,3–90,8)	3,13*** (2,92–3,66)	83,45** (77,90–84,75)	3,09*** (2,71–3,63)
CD3 ⁺	64,40 (60,25–70,45)	1,36 (1,09–1,56)	78,0* (74,50–80,30)	3,71*** (2,68–5,38)	70,8* (70,3–80,0)	2,83*** (2,61–2,85)	77,9*** (75–80,4)	3,24*** (1,91–3,81)
CD4 ⁺	37,95 (33,80–40,50)	0,77 (0,62–0,89)	25,65* (17,80–33,20)	1,04* (0,97–1,50)	22,4* (20,7–28,0)	0,90 (0,69–1,13)	20,9*** (17,3–26,1)	0,85 (0,72–1,15)
CD8 ⁺	26,45 (23,30–29,0)	0,56 (0,39–0,66)	32,90* (28,50–37,0)	1,65 (1,16–2,21)	31,5 (28,2–40,0)	1,14** (1,05–1,61)	42,40** (32,90–52,0)	1,67*** (0,74–2,50)
ИРИ	1,25 (1,25–1,34)		0,78 (0,62–0,89)		0,66 (0,56–0,993)		0,57 (0,34–0,98)	
CD16 ⁺	20,55 (15,40–20,85)	0,42 (0,26–0,52)	10,95* (9,50–13,80)	0,70 (0,33–0,82)	15,1 (14,50–17,0)	0,58* (0,57–0,64)	11,3** (7,40–12,90)	0,50 (0,30–0,66)
CD11b ⁺	17,3 (13,5–21,8)	0,43 (0,39–0,58)	12,55** (9,5–13)	0,64 (0,45–0,89)	27,20* (21,20–28,40)	0,84** (0,71–1,14)	22,35* (19,0–25,10)	0,90*** (0,77–1,12)
CD54 ⁺	19,35 (9,10–21,55)	0,27 (0,19–0,54)	8,75 (4,80–12,70)	0,52 (0,28–0,76)	23,80* (20,40–29,0)	0,82* (0,80–0,89)	36,7*** (25,75–45,60)	1,31*** (0,91–1,70)
CD71 ⁺	8,65 (7,0–11,25)	0,17 (0,14–0,24)	7,55 (2,80–12,30)	0,45 (0,16–0,74)	2,0*** (1,70–2,30)	0,08 (0,07–0,12)	0,85*** (0,65–2,70)	0,04** (0,03–0,11)
HLA-DR ⁺	15,35 (9,95–18,30)	0,5 (0,20–0,38)	40,25*** (35,0–58,50)	1,98*** (1,41–3,98)	25,60* (22,20–36,70)	1,03*** (0,89–1,23)	56,9*** (33,40–61,60)	2,34*** (1,52–2,86)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 10,95 (9,50–13,80)% – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями I и II групп; 15,1 (14,5–17,0)% – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями II и III групп; 12,55 (9,5–13)% – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями I и III групп.

Изменения содержания лимфоцитов с активационными маркерами заключалось в нормализации уровня CD54+ в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группами ($p_{2\%}=0,015$; $p_{3\%}=0,000$; $p_2=0,011$; $p_3=0,000$). Количество CD71+Лф у детей 3–6 лет на третьей неделе ИМ соответствовало нормативному значению, тогда как в группах 7–11 и 12–17 лет значительно уменьшалось не только в процентном, но и в абсолютном выражении ($p_{2\%}=0,001$; $p_{3\%}=0,000$; $p_3=0,003$). Уровень Т-Лф с активационным маркером HLA-DR+ в динамике, уменьшаясь практически в 2 раза, сохранялся на значимо высоком уровне в сравнении с контрольной группой. В III группе содержание этой субпопуляции лимфоцитов было значимо меньше ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,038$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$) (Таблица 32).

Повторное иммунологическое обследование, выполненное на третьей неделе ИМ, продемонстрировало сохранение значимого дефицита CD20+ В-Лф во II и III группах ($p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,001$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$; $p_{1-2}=0,030$; $p_{1-3}=0,018$). Отсутствие схожих изменений в I группе могло быть связано с физиологическим лимфоцитозом у детей 3–6 лет. Число В-лимфоцитов с маркером CD23+ у пациентов 3–6 лет повышалось до уровня возрастных референсных значений и, соответственно, становилось более высоким в сравнении со старшими группами ($p_{1\%}=0,049$; $p_{2\%}=0,003$; $p_{3\%}=0,000$; $p_{1-3}=0,050$). Зафиксировано увеличение процентного содержания CD38+Лф и уменьшение — абсолютного ($p_{1\%}=0,009$, $p_{3\%}=0,041$; $p_1=0,010$, $p_3=0,001$). При этом минимальные значения данного показателя определялись в группе пациентов 7–11 лет. На третьей неделе заболевания в I и III группах IgA был максимальным ($p_1=0,000$; $p_2=0,025$; $p_3=0,018$). Тогда как IgM уменьшался ($p_1=0,000$; $p_3=0,000$). В I группе IgG достигал максимальных значений ($p_1=0,005$; $p_3=0,029$). Содержание циркулирующих иммунных комплексов изменялось следующим образом: ЦИК 3,5% уменьшались до значений в контрольной группе, ЦИК 5,5% в I и III группе снижались в 2 раза, при этом оставаясь значимо повышенными ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$), ЦИК 7,5%

оставались на уровне первой недели ($p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$). Показатели, характеризующие функциональную активность фагоцитов, значимо не менялись. Результат спонтанного НСТ-теста во всех группах был ниже в сравнении с первой неделей практически в 3 раза ($p_1=0,022$; $p_3=0,009$), а стимулированного — соответствовал результату первого исследования, что свидетельствовало о наличии резервных возможностей нейтрофилов к фагоцитозу ($p_1=0,040$; $p_2=0,011$; $p_3=0,033$) (Таблица 33).

Таблица 33

Показатели гуморального и неспецифического звеньев иммунитета на третьей неделе инфекционного мононуклеоза при пЭБВИ

		контроль, n=30	1 группа 3–6 лет, n=12	2 группа 7–11 лет, n=11	3 группа 12–17 лет, n=16
		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)
CD20 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	5,55 (4,10–7,0)	3,0 (1,70–3,80)	3,0*** (2,30–4,40)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,31*** (0,24–0,35)	0,09*** (0,09–0,15)	0,12*** (0,10–0,21)
CD23 ⁺	%	7,35 (7,20–9,95)	4,55* (2,90–7,0)	2,20** (1,90–3,60)	2,1*** (1,30–3,80)
	10 ⁹ /л	0,15 (1,06–2,35)	0,21 (0,17–0,27)	0,08 (0,07–0,14)	0,09 (0,05–0,18)
CD38 ⁺	%	39,6 (36,0–49,4)	47,80** (43,0–76,70)	40,1 (38–40,8)	48,0* (37,30–71,50)
	10 ⁹ /л	0,89 (0,76–1,15)	2,21** (1,38–5,32)	1,34 (1,26–1,53)	1,98*** (1,44–3,06)
IgA	мг/мл	152,4 (75,0–184,0)	237,50*** (215,0–268,0)	215,0* (191,0–290,0)	246,5* (167,0–290,0)
IgM	мг/мл	133,4 (104,0–164,0)	206,0*** (174,0–216,0)	161,0 (113,0–286,0)	268,5*** (216,0–286,0)
IgG	мг/мл	1243,0 (862,0–1528,0)	1566,0** (1482,0–1979,0)	1144,0 (953,0–1376,0)	1673,0* (1240,0–2014,0)
ЦИК 3,5%	у.е.	7,60 (4,50–11,0)	8,50 (2,0–16,0)	11,0 (3,0–18,50)	4,0 (2,0–27,0)
ЦИК 5,5%	у.е.	8,30 (6,50–11,0)	42,50*** (23,0–48,0)	48,0*** (32,50–58,50)	47,0*** (22,0–68,0)
ЦИК 7,5%	у.е.	62,30 (39,50–75,0)	181,0*** (166,0–199,0)	126,50*** (116,0–154,0)	158,0*** (96,0–200,0)
Фа	%	2,20 (0,0–5,0)	0 (0; 0)	1,0 (0–2,0)	0,0 (0–1,5)
Фп	%	86,90 (86,0–92,0)	82,50 (80,0–85,0)	80,0 (78,0–82,0)	91,5 (85,0–95,50)
НСТ спонт	%	8,50 (4,0–13,0)	17,0* (15,0–18,0)	12,0 (7,0–15,0)	19,0** (7,0–42,0)
НСТ стим	%	27,30 (14,0–41,5)	54,50* (46,0–65,0)	66,0* (53,0–78,0)	56,0* (25,0–75,0)

Примечание: 3,0 (1,7; 3,8) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями I и II групп; 5,55 (4,10–7,0) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями I и III групп.

Таким образом, сохранение значимо высоких показателей CD3+ЛФ, CD8+Лф и HLA-DR+Лф на третьей неделе ИМ указывало на длительно сохраняющиеся иммунологические сдвиги в организме ребенка (Таблица 29,32). Уменьшение процентного и абсолютного содержания CD16+Лф можно рассматривать как процесс, закономерный для периода ранней реконвалесценции, учитывая важную роль НК-клеток в раннем неспецифическом иммунном ответе на внедрение вирусного агента. С другой стороны, уменьшение уровня CD16+Лф может быть связано с разрушением лимфоцитов данной субпопуляции Эпштейна-Барр вирусом. Наиболее значительно эта динамика прослеживалась в группе пациентов 7–11 лет. Уровень CD54+ в I группе значимо не отличался от контрольного показателя, а во II и III группах оставался значимо высоким, достигая максимума у пациентов 12–17 лет (Таблица 32).

Крупные ЦИК быстро элиминировались из кровеносного русла, тогда как средние и мелкие продолжали циркулировать на прежнем уровне. Поглотительная и переваривающие способности нейтрофилов сохранялись на высоком уровне. Эти изменения указывали на незавершенность иммунного ответа на ЭБВ к концу третьей недели заболевания. С другой стороны, длительная циркуляция ЦИК 7,5% является фактором риска развития иммунопатологических заболеваний (Таблица 30, 33).

У детей с легким и среднетяжелым течением инфекционного мононуклеоза при первичном инфицировании ЭБВ на третьей неделе заболевания значимых различий в содержании иммунологических показателей зафиксировано не было.

Завершая анализ динамики иммунологических показателей у детей разного возраста с инфекционным мононуклеозе при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции, можно сделать вывод, что у детей 3–6 лет развивались

значимые отклонения содержания бóльшей части субпопуляций лимфоцитов (CD16+, CD11b+, CD54+, CD38+, CD71+, HLA-DR+) с более быстрым обратным развитием изменений. Напротив, содержание HLA-DR+Лф не достигало нормативного значения. Длительное сохранение высокого уровня этого активационного маркера может служить фактором риска затрудненной элиминации вируса и формирования затяжного течения ЭБВИ.

У детей 7–11 лет в начальном периоде заболевания иммунологические сдвиги были аналогичны изменениям, отмеченным в младшей возрастной группе, однако степень их выраженности была меньше. Исключением было содержание киллерных клеток (CD11b), которое увеличивалось не только в сравнении с группой контроля, но и с дошкольниками. При повторном исследовании была зафиксирована менее значимая динамика по нормализации иммунологических показателей, в сравнении с I группой, проявившаяся, в частности, увеличением содержания CD54+Лф и HLA-DR+Лф.

У детей 12–17 лет, в сравнении с другими возрастными группами, абсолютное содержание CD7+Лф, CD4+Лф, CD54+Лф, CD20+Лф и CD23+Лф было наименьшим, а CD8+Лф наибольшим. При стихании симптоматики изменения в содержании иммунологических показателей были минимальны, однако количество CD23+Лф статистически значимо уменьшалось.

Для пациентов со среднетяжелым течением ИМ характерным было меньшее содержание CD3+, CD8+Лф и IgG, что подтверждалось результатами корреляционного анализа.

4.2 Дифференциально-диагностические аспекты иммунного ответа детей с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции

В связи с тем, что клинически значимая рЭБВИ развивается у детей разных

возрастных групп с неодинаковой частотой, нами было оценено содержание иммунологических показателей детей в начальном периоде заболевания в сравнении с группой с ИМ, пЭБВИ в зависимости от возраста.

Отличительные особенности реагирования иммунной системы детей 3–6 лет

Со стороны основных субпопуляций Т-Лф отмечалось статистически значимое, в сравнении с группой контроля и пЭБВИ, увеличение относительного содержания тимоцитов ($p_{к-р}=0,013$). Однако абсолютный уровень CD7+Лф относительно пЭБВИ был меньше. При этом у детей с рЭБВИ были выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем CD7+ и степенью тяжести течения заболевания ($r=0,694$, $p=0,037$), выраженность заложенности носа ($r=-0,839$, $p=0,005$) и степенью увеличения селезенки ($r=-0,720$, $p=0,029$). Абсолютное содержание активированных Т-Лф CD3+ уменьшалось в сравнении с показателем в группе ИМ, пЭБВИ ($p=0,000$; $p_{п-р}=0,041$) и коррелировало со степенью тяжести ИМ ($r=-0,589$, $p=0,021$), заложенностью носа ($r=0,556$, $p=0,031$), длительностью сохранения налетов в лакунах миндалин ($r=-0,661$, $p=0,010$) и размерами селезенки ($r=0,498$, $p=0,004$). Относительное и абсолютное количество CD4+, клеток выполняющих хелперную функцию, в сравнении с первичной инфекцией меньше отклонялось от уровня контрольного показателя ($p_{\%}=0,013$; $p=0,027$), значимых различий с первичной инфекцией зафиксировано не было. Уровень Т-хелперов у детей с рЭБВИ находился в прямой зависимости со степенью тяжести течения заболевания ($r=0,524$, $p=0,045$) и размерами селезенки ($r=0,368$, $p=0,027$). Цитотоксические лимфоциты CD8+ определялись на уровне контрольных значений ($p_{п-р\%}=0,005$; $p_{п-р}=0,041$). При этом содержание данной субпопуляции находилось в прямой корреляционной связи с выраженностью аденоидита ($r=0,764$, $p=0,001$) и размерами селезенки ($r=0,633$, $p=0,011$). Схожая тенденция прослеживалась и в отношении клеток с киллерными функциями CD16+ и CD11b+, что, с одной

стороны, могло указывать на второстепенную роль неспецифических киллеров в сдерживании литической репликации вируса при рецидивировании инфекции, а с другой — могло явиться одной из причин манифестной реактивации ЭБВИ (Таблица 34).

Содержание маркера ранней активации CD54+ повышалось до уровня, сопоставимого с ИМ при пЭБВИ, что было значимо выше в сравнении с контрольным значением ($p_{\%}=0,013$; $p=0,007$). Содержание клеток, несущих рецептор поздней активации (HLA-DR+), значительно повышалось, однако было статистически значимо ниже в сравнении с детьми с первичным инфицированием ($p_{\%}=0,007$; $p=0,000$; $p_{п-р}=0,041$) (Таблица 34).

Маркеры дифференцировки и активации клеточного звена иммунитета у детей 3–6 лет
при ИМ, вызванном первичной и реактивацией ЭБВ

Показатель	контроль, n=30		ИМ, пЭБВИ, n=18		ИМ, рЭБВИ, n=14	
	Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺	73,55 (69,40–75,65)	1,46 (1,26–1,71)	79,25** (77,50–79,75)	9,67*** (5,45–11,92)	85,60 * (80,10–89,20)	3,52* (2,90–3,96)
CD3 ⁺	64,40 (60,25–70,45)	1,36 (1,09–1,56)	77,45* (61,85–82,30)	5,19*** (2,19–10,05)	67,0 (60,0–68,0)	2,47*** (2,08–2,59)
CD4 ⁺	37,95 (33,80–40,50)	0,77 (0,62–0,89)	16,8*** (12,30–22,40)	1,07 (0,67–1,60)	30,50** (20,60–36,30)	0,95 (0,85–1,39)
CD8 ⁺	26,45 (23,30–29,0)	0,56 (0,39–0,66)	38,80* (27,85–55,2)	2,31*** (1,11–6,80)	22,0 (22,0–27,0)	0,84 (0,84–0,91)
ИРИ	1,25 (1,25–1,34)		0,39 (0,26–0,81)*		1,13 (0,94–1,65)	
CD16 ⁺	20,55 (15,40–20,85)	0,42 (0,26–0,52)	12,20 (6,70–15,86)	0,66* (0,44–0,89)	11,50 (10,0–26,0)	0,38 (0,36–1,07)
CD11b ⁺	17,3 (13,5–21,8)	0,43 (0,39–0,58)	12,5* (10,0–21,0)	0,90** (0,79–1,81)	17,0 (10,0–50,10)	0,65 (0,31–2,06)
CD54 ⁺	19,35 (9,10–21,55)	0,27 (0,19–0,54)	34,85*** (29,30–44,55)	3,73*** (2,40–5,34)	46,0* (40,20–57,60)	1,89* (1,52–2,53)
CD71 ⁺	8,65 (7,0–11,25)	0,17 (0,14–0,24)	3,5*** (2,15–4,20)	0,31 (0,16–0,50)	3,0 (1,87–3,80)	0,12 (0,08–0,42)
HLA-DR ⁺	15,35 (9,95–18,30)	0,50 (0,20–0,38)	61,85*** (55,30–72,50)	5,52*** (3,20–8,80)	34,15** (22,0–46,30)	1,29*** (0,68–1,91)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 5,19 (2,19–10,05) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

Гуморальное звено при рЭБВИ реагировало значимым повышением относительного и уменьшением абсолютного содержания В-Лф CD20+ в сравнении с контролем ($p=0,001$; $p_{п-в\%}=0,026$). Кроме того, были обнаружены прямые корреляционные связи между некоторыми клиническими симптомами ИМ в результате рЭБВИ и содержанием В-лимфоцитов: со степенью тяжести ($r=0,559$, $p=0,030$) и длительностью сохранения налетов на миндалинах ($r=0,381$, $p=0,029$). При этом количество активированных клеток CD23+ было сопоставимо со значениями при первичной инфекции. Абсолютное содержание плазматических клеток (CD38+Лф) возрастало ($p=0,011$), но также было значимо ниже в сравнении с группой первичной ВЭБИ ($p_{п-р}=0,011$). Подобная динамика, вероятно, указывала на меньший процент клеток, инфицированных ЭБВ, в сравнении с первичной инфекцией, или на апоптоз инфицированных В-лимфоцитов. Уровень клеток, несущих данный маркер, напрямую коррелировал с выраженностью аденоидита ($r=0,641$, $p=0,015$) и размерами селезенки ($r=0,572$, $p=0,011$) (Таблица 35).

Таблица 35

Показатели гуморального и неспецифического звеньев иммунитета у детей 3–6 лет при ИМ, вызванном первичной и реактивацией ЭБВ

Показатель		контроль, n=30	ИМ, пЭБВИ, n=18	ИМ, рЭБВИ, n=14
		Me (Q25–75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)
CD20 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	5,9 (1,65–7,9)	15,60 (7,70–20,70)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,25*** (0,17–0,46)	0,60*** (0,32–0,64)
CD23 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	1,75** (1,30–2,10)	7,20 (1,30–14,10)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,22 (0,05–0,33)	0,27 (0,04–0,58)
CD38 ⁺	%	39,6 (36,0–49,4)	38,75 (37,0–46,2)	37,0 (18,0–40,30)
	10 ⁹ /л	0,89 (0,76–1,15)	3,88*** (2,15–6,33)	1,41** (0,56–1,66)
IgA	мг/мл	152,4 (75,0–184,0)	130,0* (86,0–239,0)	192,0 (158,0–225,0)
IgM	мг/мл	133,4	286,0***	149,0

Показатель		контроль, n=30	ИМ, пЭБВИ, n=18	ИМ, рЭБВИ, n=14
		Me (Q25–Q75) (104,0–164,0)	Me (Q25–Q75) (143,0–300,0)	Me (Q25–Q75) (122,0–218,0)
IgG	мг/мл	1243 (862,0–1528,0)	1127,0 (757,0–1417,0)	739,0 (133,0–992,0)
ЦИК 3,5%	у.е.	7,6 (4,50–11,0)	21,0 (7,0–24,0)	11,50 (10,0–13,0)
ЦИК 5,5%	у.е.	8,3 (6,50–11,0)	73,0*** (41,0–75,0)	45,0** (31,0–59,0)
ЦИК 7,5%	у.е.	62,3 (39,50–75,0)	156,0*** (149,0–171,0)	280,0** (216,0–344,0)
Фа	%	2,2 (0,0–5,0)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)
Фп	%	86,9 (86,0–92,0)	90,0 (88,0–92,0)	92,0 (82,0–94,0)
НСТ спонт	%	8,5 (4,0–13,0)	59,0** (13,0–86,0)	18,0 (9,0–27,0)
НСТ стимул	%	27,3 (14,0–41,5)	78,0*** (62,0–94,0)	62,0** (59,0–65,0)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 5,9 (1,65–7,9) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

Содержание иммуноглобулинов при инфекционном мононуклеозе в результате реактивации ЭБВИ значительно отличалось, в сравнении с контрольным показателем и показателем при пЭБВИ. Сывороточный IgA был выше, IgM сопоставим с контрольным показателем, а IgG — значимо ниже ($p_{п-р} = 0,005$), что было нетипично для длительно протекающего инфекционного процесса. Степень тяжести ИМ и длительность регистрации налетов на миндалинах имели обратную корреляционную связь с уровнем IgG ($r = -0,563$, $p = 0,045$; $r = -0,322$, $p = 0,047$ соответственно). Количество циркулирующих иммунных комплексов повышалось преимущественно за счет ЦИК 7,5%, что было значимо в сравнении с содержанием в контрольной группе и группе детей с первичным инфицированием ($p = 0,004$; $p_{п-р} = 0,020$). Кроме того, количество мелких циркулирующих иммунных комплексов обратно коррелировало с выраженностью заложенности носа ($r = -0,355$, $p = 0,049$) и длительностью обнаружения налетов на небных миндалинах ($r = -0,430$, $p = 0,021$). Функция нейтрофилов по элиминации ЦИК по результатам спонтанного НСТ-теста была

сопоставима с контрольными значениями. При этом резервная способность к фагоцитозу оставалась сохранной, что выражалось в увеличении стимулированного НСТ ($p=0,004$) (Таблица 35 Таблица 35).

Таким образом, у детей дошкольного возраста с ИМ, рЭБВИ, было выявлено большое количество показателей, уровень которых статистически значимо отличался от значений в группе контроля и пЭБВИ. В частности, в сравнении с группой детей с первичным инфицированием были зафиксированы меньшая активность клеточного звена иммунного ответа (уменьшение CD3+, CD8+, HLA-DR+, CD38+Лф, увеличение CD4+/CD8+), преобладание специфического реагирования и присутствие в периферическом кровеносном русле большого количества мелких циркулирующих иммунных комплексов. Депрессия клеточных факторов защиты может служить причиной недостаточного сдерживания латентной репликации вируса с переходом в литическую и развитием клинической манифестации ЭБВ инфекции. На наш взгляд, эта иммунологическая особенность детского организма объясняет более частую и тяжело протекающую реактивацию ЭБВИ у детей младше 6 лет.

Отличительные особенности реагирования иммунной системы детей 7–11 лет

У детей 7–11 лет с ИМ и рЭБВИ, в сравнении с первичным инфицированием, отмечалось статистически значимое меньшее содержание тимоцитов (CD7+Лф) ($p \leq 0,01$), которое, однако, было больше, чем у детей в группе контроля ($p \leq 0,05$). Уровень и соотношение основных показателей клеточного звена иммунного ответа были сопоставимы со значениями в группе ИМ, пЭБВИ. Количество CD11b+Лф было значимо меньше, в сравнении с группой детей с первичной инфекцией, и достоверно не отличалось от контрольных значений ($p_{\%} \leq 0,01$; $p_{п-р} \leq 0,05$). Как относительное, так и абсолютное содержание CD71+Лф, было значимо меньше в сравнении обеими группами ($p \leq 0,05$; $p_{п-р} \leq 0,05$) (Таблица 36).

Маркеры дифференцировки и активации клеточного звена иммунитета у детей 7–11 лет при ИМ, вызванном первичной и реактивацией ЭБВ

Показатель	контроль, n=30		ИМ, пЭБВИ, n=29		ИМ, рЭБВИ n=8	
	Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺	73,55 (69,40–75,65)	1,46 (1,26–1,71)	79,0* (77,30–86,40)	7,82** (3,87–8,03)	61,90* (56,40–65,20)	2,30** (2,09–2,72)
CD3 ⁺	64,40 (60,25–70,45)	1,36 (1,09–1,56)	78,0* (64,60–82,75)	3,46*** (2,35–6,99)	75,5** (71,0–80,0)	2,88*** (2,64–3,12)
CD4 ⁺	37,95 (33,80–40,50)	0,77 (0,62–0,89)	17,60*** (14,60–28,10)	0,92 (0,76–1,30)	20,85*** (16,0–25,70)	0,79 (0,63–0,96)
CD8 ⁺	26,45 (23,30–29,0)	0,56 (0,39–0,66)	51,55*** (31,55–57,25)	2,44** (1,0–5,26)	44,95** (34,60–55,30)	1,72*** (1,29–2,16)
ИРИ	1,25 (1,25–1,34)		0,34 (0,26; 0,98)***		0,51 (0,29–0,74)***	
CD16 ⁺	20,55 (15,40–20,85)	0,42 (0,26–0,52)	15,30 (10,40–19,25)	0,74* (0,41–1,25)	13,0** (12,30–13,70)	0,50 (0,46–0,54)
CD11b ⁺	17,3 (13,5–21,8)	0,43 (0,39–0,58)	19,80* (18,50–24,0)	1,75* (0,62–2,11)	15,60** (13,20–18,0)	0,60 (0,49–0,70)
CD54 ⁺	19,35 (9,10–21,55)	0,27 (0,19–0,54)	24,60** (23,80–32,70)	1,19** (1,07–3,16)	31,90 (30,45–36,20)	1,19* (0,90–1,54)
CD71 ⁺	8,65 (7,0–11,25)	0,17 (0,14–0,24)	2,20*** (1,70–2,70)	0,14 (0,10–0,14)	0,50** (0,35–0,80)	0,02** (0,01–0,03)
HLA-DR ⁺	15,35 (9,95–18,30)	0,5 (0,20–0,38)	58,45*** (47,20–74,0)	4,14*** (2,36–6,13)	54,75*** (45,20–64,30)	2,1*** (1,68–2,51)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 79,0 (77,30–86,40) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

Основные изменения в гуморальном звене иммунитета у детей 7–11 лет с реактивацией ЭБВИ соответствовали показателям в группе с первичной инфекцией, однако различия выражались в меньшей степени. Статистически значимые отличия в группах были обнаружены для маркера плазматических клеток CD38+, уровень которого был выше при ИМ, рЭБВИ ($p_{п-р} \leq 0,01$), что может служить подтверждением длительно протекающего инфекционного процесса (Таблица 37).

Отличия в содержании иммуноглобулинов между группами носили разнонаправленный характер. Количество IgA у детей с рЭБВИ было сопоставимо с группой контроля и ниже в сравнении с детьми с первичной инфекцией. Уровень IgM в группе ИМ, рЭБВИ находился на промежуточном уровне между группами контроля и пЭБВИ. А содержание IgG было максимальным. Подобное содержание иммуноглобулинов в сыворотке пациента с длительно протекающим инфекционным процессом является типичным. Содержание циркулирующих иммунных комплексов различных размеров было сопоставимо с группой с первичным инфицированием. Это, на наш взгляд, связано с достаточной элиминирующей функцией нейтрофилов, выраженной в статистически значимо более высоких в сравнении с группой с пЭБВИ результатах спонтанного и стимулированного НСТ тестов ($p_{п-р} \leq 0,05$). Фагоцитарные способности оставались сохраненным (Таблица 37).

Таблица 37

Показатели гуморального и неспецифического звеньев иммунитета у детей 7–11 лет при ИМ, вызванном первичной и реактивацией ЭБВ

		контроль, n=30	ИМ, пЭБВИ n=29	ИМ, рЭБВИ n=8
		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)
CD20 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	4,75 (3,05–5,0)	4,55*** (4,50–4,60)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,20*** (0,14–0,27)	0,17*** (0,17–0,18)
CD23 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	2,75** (1,40–5,80)	3,40** (0,80–6,0)

		контроль, n=30	ИМ, пЭБВИ n=29	ИМ, рЭБВИ n=8
		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)
CD23 ⁺	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,16 (0,12–0,18)	0,13 (0,03–0,23)
CD38 ⁺	%	39,6 (36,0–49,4)	43,05 (24,2–60,0)	71,25** (62,50–80,0)
	10 ⁹ /л	0,89 (0,76–1,15)	2,60** (1,82–3,12)	2,72*** (2,32–3,12)
IgA	мг/мл	152,4 (75,0–184,0)	217,0 (84,0–371,0)	124,5 (80,0–205,60)
IgM	мг/мл	133,4 (104,0–164,0)	286,0*** (215,0–300,0)	206,0 (112,0–300,0)
IgG	мг/мл	1243 (862,0–1528,0)	1891,0*** (932,0–2479,0)	3434,0 (1249,0–5620,0)
ЦИК 3,5%	у.е.	7,6 (4,50–11,0)	17,0 (8,0–27,50)	15,0 (9,0–24,0)
ЦИК 5,5%	у.е.	8,3 (6,50–11,0)	36,50 (23,50–82,0)	28,0 (20,50–29,30)
ЦИК 7,5%	у.е.	62,3 (39,50–75,0)	176,0*** (136,50–179,0)	178,0** (130,0–184,0)
Фа	%	2,2 (0,0–5,0)	0 (0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)
Фп	%	86,9 (86,0–92,0)	80,0 (80,0–86,0)	90,0 (85,0–90,0)
НСТ спонт	%	8,5 (4,0–13,0)	29,0* (8,0–60,0)	48,0 (36,0–60,0)
НСТ стимул	%	27,3 (14,0–41,5)	65,0** (49,50–79,50)	87,0 (64,0–91,0)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 43,05 (24,2; 60,0) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

Подводя итог, у детей 7–11 лет с ИМ, вызванным реактивацией ЭБВИ, содержание основных клеточных показателей иммунного ответа, при сравнении с группой контроля, изменялось аналогично пЭБВИ. Тем не менее в группах с пЭБВИ и рЭБВИ были зафиксированы некоторые статистически значимые различия. Помимо уменьшения количества CD7⁺, значимо меньше было содержание CD11b⁺Лф и CD71⁺Лф (схожая динамика была зафиксирована в младшей возрастной группе). Напротив, уровень плазматических клеток значимо превышал значение в группе ИМ, пЭБВИ, что подтверждало факт длительного инфицирования ЭБВ. Содержание циркулирующих иммунных комплексов, в частности, ЦИК 7,5%, значимо

повышалось, в сравнении с контролем, и находилось практически на уровне с группой ИМ, пЭБВИ.

Отличительные особенности реагирования иммунной системы детей 12–17 лет

В III группе относительное и абсолютное содержание тимоцитов было значимо больше в сравнении с контролем и меньше в сравнении с группой ИМ, пЭБВИ ($p_{\%} \leq 0,01$, $p \leq 0,01$, $p_{п-р\%} \leq 0,05$, $p_{п-р} \leq 0,05$). Количество активированных В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов значимо не отличалось от показателей в группе детей с первичным инфекционным мононуклеозом. В связи с этим величина ИРИ у детей с первичной и реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции была сопоставима и отличалась от контрольной группы статистически значимыми низкими значениями ($p=0,000$). Уровень клеток с киллерной активностью — CD16+ и CD11b+Лф также был сопоставим со значениями при первичном инфицировании и значимо повышенным в сравнении с контрольным значением ($p \leq 0,05$) (Таблица 35). Содержание активационных маркеров не отличалось от группы пЭБВИ (Таблица 38).

Маркеры дифференцировки и активации клеточного звена иммунитета у детей 12–17 лет при ИМ, вызванном
первичной и реактивацией ЭБВ

	контроль, n=30		ИМ, пЭБВИ, n=25		ИМ, рЭБВИ n=11	
	Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)		Me (Q25–Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺	73,55 (69,40–75,65)	1,46 (1,26–1,71)	84,0 (69,10–85,40)	3,88*** (2,09–8,06)	47,65** (38,30–57,0)	2,52** (2,09–2,96)
CD3 ⁺	64,40 (60,25–70,45)	1,36 (1,09–1,56)	82,15*** (76,7–86,5)	5,04*** (2,56–7,92)	75,20* (70,0–80,40)	4,39** (2,56–6,21)
CD4 ⁺	37,95 (33,80–40,50)	0,77 (0,62–0,89)	12,45*** (9–15,1)	0,87 (0,36–1,14)	14,0** (12,90–15,10)	0,78 (0,55–0,99)
CD8 ⁺	26,45 (23,30–29,0)	0,56 (0,39–0,66)	53,05*** (41–69,9)	2,94*** (1,14–5,75)	46,20** (41,0–51,40)	2,74** (1,50–3,97)
ИРИ	1,25 (1,25–1,34)		0,23*** (0,12–0,37)		0,31*** (0,25–0,37)	
CD16 ⁺	20,55 (15,40–20,85)	0,42 (0,26–0,52)	11,25 (8,10–14,20)	0,62** (0,52–1,10)	14,15 (14,10–14,20)	0,81* (0,52–1,10)
CD11b ⁺	17,3 (13,5–21,8)	0,43 (0,39–0,58)	17,4 (14,90–21,80)	1,15*** (0,63–2,06)	16,0* (14,90–17,10)	0,89* (0,63–1,15)
CD54 ⁺	19,35 (9,10–21,55)	0,27 (0,19–0,54)	26,7*** (19,30–33,80)	1,37*** (0,82–1,61)	18,50 (17,70–19,30)	1,04* (0,71–1,37)
CD71 ⁺	8,65 (7,0–11,25)	0,17 (0,14–0,24)	1,3*** (0,90–1,80)	0,07 (0,05–0,26)	1,10** (0,90–1,30)	0,06** (0,05–0,07)*
HLA-DR ⁺	15,35 (9,95–18,30)	0,5 (0,20–0,38)	58,8*** (43,80–77,60)	4,54*** (1,84–6,68)	56,95** (55,10–58,80)	3,28** (2,02–4,54)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 84,0 (69,10–85,40) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

Гуморальное звено иммунного ответа реагировало значимым, по сравнению с контролем, уменьшением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов CD20+ и CD23+ (CD20+Лф: $p_{\%} \leq 0,01$, $p \leq 0,01$; CD23+Лф: $p_{\%} \leq 0,01$, $p \leq 0,05$). Напротив, содержание плазматических клеток при рЭБВИ значимо возрастало не только в сравнении с группой контроля, но и с группой пЭБВИ ($p_{\%} \leq 0,01$, $p_{п-р\%+} \leq 0,05$, $p \leq 0,01$). Концентрация сывороточного IgA была сопоставима с контрольным показателем, IgM и IgG — со значениями в группе пЭБВИ, статистически значимых отклонений зафиксировано не было. Содержание циркулирующих иммунных комплексов было выше, в сравнении с группой контроля (ЦИК 3,5% — $p \leq 0,05$; ЦИК 5,5% — $p \leq 0,05$; ЦИК 7,5% — $p \leq 0,05$). При этом процесс их элиминации протекал активнее, что выразилось в значимом увеличении показателей НСТ-тестов (НСТ — $p \leq 0,05$; НСТ стим — $p \leq 0,05$). Поглощительная способность была повышена ($p_{\text{конт-п}} \leq 0,05$) (Таблица 39).

Таблица 39

Показатели гуморального и неспецифического звеньев иммунитета у детей 12–17 лет при ИМ, вызванном первичной и реактивацией ЭБВ

		контроль, n=30	ИМ, пЭБВИ, n=25	ИМ, рЭБВИ, n=11
		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)
CD20 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	2,2*** (1,30–2,90)	2,85** (2,80–2,90)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,11*** (0,10–0,17)	0,16** (0,10–0,22)
CD23 ⁺	%	8,6 (7,20–9,95)	1,80*** (1,40–1,90)	1,60** (1,40–1,80)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06–2,35)	0,11 (0,07–0,20)	0,09* (0,07–0,11)
CD38 ⁺	%	39,6 (36,0–49,4)	32,4 (18,80–55,90)	72,40** (69,30–75,50)
	10 ⁹ /л	0,89 (0,76–1,15)	2,47** (1,10–3,06)	4,19** (2,54–5,84)
IgA	мг/мл	152,4 (75,0–184,0)	226,0** (184,0–279,0)	166,0 (148,0–184,0)
IgM	мг/мл	133,4 (104,0–164,0)	286* (180,0–286,0)	222,0 (144,0–300,0)
IgG	мг/мл	1243	1681	1526,0

		контроль, n=30	ИМ, пЭБВИ, n=25	ИМ, рЭБВИ, n=11
		Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)
		(862,0–1528,0)	(1164,0–1799,0)	(1346,0–1726,0)
ЦИК 3,5%	у.е.	7,6 (4,50–11,0)	28,5*** (25,50–42,50)	18,0* (9,0–20,0)
ЦИК 5,5%	у.е.	8,3 (6,50–11,0)	81,5*** (55,50–87,50)	44,7* (25,0–62,0)
ЦИК 7,5%	у.е.	62,3 (39,50–75,0)	174,0*** (152,0–186,0)	205* (196,0–311,0)
Фа	%	2,2 (0,0–5,0)	0,5 (0–1)	1,5 (0,0–3,0)
Фп	%	86,9 (86,0–92,0)	92,5 (90,0–94,0)	94,0* (90,0–95,0)
НСТ спонт	%	8,5 (4,0–13,0)	39,0** (19,50–63,0)	17,0 (6,0–19,0)
НСТ стимул	%	27,3 (14,0–41,5)	62,0*** (59,50–80,0)	71,0* (62,0–90,0)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; 43,05 (24,2; 60,0) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

Таким образом, у детей 12–17 лет инфекционный мононуклеоз в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции протекал с наименьшим количеством статистически значимых различий содержания иммунологических показателей в сравнении с первичной ЭБВИ. Это заключалось в уменьшении числа тимоцитов, что приводило к появлению тенденции по уменьшению содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов. Исключение составили CD38+Лф, численность которых, как в относительном, так и в абсолютном выражении, увеличивалась практически в 2 раза. Подобное отклонение в содержании плазматических клеток являлось косвенным подтверждением длительного инфицирования ЭБВ.

При анализе иммунологических показателей детей с ИМ, рЭБВИ в зависимости от степени тяжести течения заболевания установлено, что среднетяжелое течение инфекционного мононуклеоза характеризовалось значимо меньшим содержанием CD8+Лф ($p=0,049$), клеток, несущих маркер поздней активации HLA-DR+ ($p=0,043$), и плазматических клеток CD38+ ($p=0,007$). Напротив, уровень CD7+Лф и В-Лф CD20+ было значимо больше

($p=0,018$, $p=0,017$, соответственно) (Таблица 40).

Таблица 40

Значимые иммунологические различия у детей с инфекционным мононуклеозом при рЭБВИ в зависимости от степени тяжести течения заболевания

	легкое течение	среднетяжелое течение	p
	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	
CD7+ Лф, 10^9 /л	2,30 (2,09–3,01)	3,52 (3,40–3,64)	0,018
CD8 ⁺ Лф, 10^9 /л	1,64 (0,87–2,80)	0,91 (0,80–1,21)	0,049
CD20+Лф, 10^9 /л	0,19 (0,17–0,46)	0,50 (0,32–0,64)	0,017
HLADR+Лф, 10^9 /л	2,02 (1,68–2,51)	1,50 (0,68–1,91)	0,043
CD38+ЛФ, 10^9 /л	2,42 (1,54–3,12)	1,02 (0,56–0,66)	0,007

Подводя итог сравнительного анализа иммунологических показателей, можно заключить, что едиными иммунологическими критериями ИМ, вызванного реактивацией ЭБВИ, можно считать меньшую активацию клеточного звена (CD7+ЛФ, CD3+Лф, CD8+Лф, HLA-DR+Лф), существенное повышение содержания плазматических клеток (CD38+Лф) и содержание большого количества ЦИК. При этом у детей 3–6 лет был зафиксирован наименьший уровень клеточных показателей. Содержание плазматических клеток увеличивалось пропорционально возрасту ребенка, что объясняется физиологической недостаточностью гуморальных факторов защиты детей младшей возрастной группы. При среднетяжелом течении заболевания было выявлено меньшее содержание CD8+, HLA-DR+ и CD38+Лф и более высокий уровень CD7+ и CD20+Лф.

Разница, выявленная в состоянии иммунной системы пациентов с ИМ, рЭБВИ в зависимости от возраста и степени тяжести, вероятно, может служить одним из объяснений более частой и тяжело протекающей реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей дошкольного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционный мононуклеоз, вызванный Эпштейна-Барр вирусом, — это иммунопатологическое заболевание, склонное к затяжному или хроническому течению и не имеющее эффективного этиотропного препарата для лечения. При это ЭБВ способен индуцировать лимфопролиферативные состояния [2, 8, 12, 14, 20, 23, 32, 42, 47, 53, 63, 64, 68, 69, 71, 74, 79, 87, 97, 99, 104, 105, 107, 113, 118, 148, 153, 160, 181, 194, 223, 224].

По данным ВОЗ, 90–98% взрослого населения планеты имеют антитела к ЭБВ. При этом наблюдается бимодальное повышение заболеваемости: первый пик приходится на детей младше 5 лет, а второй — на детей старше 10 лет [180, 192, 197, 199, 237]. Повсеместно, и в РФ в частности, регистрируется постоянный рост заболеваемости ИМ. Этот показатель в разных странах мира составляет от 3–5 до 45 случаев на 100 тыс. населения. В нашей стране он составляет 37,4 на 100 тыс. [23]. По данным последних эпидемиологических исследований, отмечается не только увеличение количества пациентов с первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, но и с ее реактивацией, затяжным, а также хроническим течением [57, 58, 104, 114, 117, 120, 130, 131, 132, 134, 165, 230].

Клинически манифестная первичная ЭБВИ у большинства иммунокомпетентных людей завершается переходом в латентную форму с обратным развитием клинической симптоматики. При этом варианте инфекции вирус в неактивном состоянии сохраняется в единичных клетках, как правило, В-лимфоцитах [134]. В последующем, под действием экзо- или эндогенных факторов, может происходить периодическая реактивация вируса с последующим выделением вирионов со слизистых оболочек дыхательных путей. По литературным данным, манифестная реактивация ЭБВ чаще наблюдается среди детей первых лет жизни, что, вероятно, объясняется

онтогенетическими особенностями, присущими детям этого возраста [83, 133].

В настоящее время стимулы, запускающие вирусную реактивацию *in vivo*, четко не определены. При этом, учитывая неспособность вируса экспрессировать белки, запускающие литическую фазу репликации, предполагают, что сигналы носят экзогенный характер [147, 159, 161, 176, 182, 226, 228, 233, 234].

В исследованиях, проведенных Хмилевской С.А., показано, что реактивация ЭБВ у детей протекает с меньшей выраженностью, но большей продолжительностью основных проявлений заболевания [132]. Симованьян Э.Н. с соавторами описали, что клинически манифестная реактивация ЭБВ сопровождается снижением CD3+, CD4+, CD95+Лф, CD20+Лф и умеренным повышением CD8+, HLA-DR+, продукции IgA и G и значительным увеличением содержания ЦИК [120]. Кроме того, показана бóльшая частота формирования хронической ЭБВИ после перенесенной манифестной реактивации. Однако отсутствует информация о возрастных особенностях клинико-лабораторного течения вторичного ИМ и иммунологических предпосылках реактивации ЭБВ.

Учитывая актуальные проблемы в изучении Эпштейна-Барр вирусной инфекции, была поставлена **ЦЕЛЬ** настоящего исследования — обосновать клинико-иммунологические критерии инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса у детей разного возраста в сравнении с первичной инфекцией.

Исходя из поставленной цели, было проведено продольное пассивное когортное проспективное исследование 207 детей 3–17 лет, включающее клиническое наблюдение, забор общего и биохимического анализа крови, а также расширенное иммунологическое обследование. В группу контроля были включены 30 условно здоровых детей. Критериями включения в эту группу явились: отсутствие симптомов острых инфекционных заболеваний в течение последних 6 месяцев; отсутствие в анамнезе рецидивирующих или хронических

воспалительных процессов и аллергических заболеваний, отсутствие лабораторных признаков инфицирования ЭБВИ на момент включения в исследование. Проверка математической модели была проведена в 2019 году в приемном отделении ГБУЗ ТО г. Тюмени на группе из 100 детей 3–17 лет с симптомокомплексом инфекционного мононуклеоза.

Критериями включения в проспективное исследование стали добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 3 года до 17 лет, наличие типичного симптомокомплекса заболевания, обнаружение в сыворотке крови ДНК ЭБВ вируса методом ПЦР и антител VCA IgM и IgG, EA IgG и EBNA IgG — методом ИФА. Для оценки степени тяжести течения заболевания была использована таблица, разработанная В.Н. Тимченко с соавт. в 2015 году и дополненная балльной шкалой оценки выраженности симптомов ИМ.

К критериям «исключены» были отнесены отказ законных представителей от участия ребенка в исследовании, отсутствие маркеров активной ЭБВ-инфекции, обнаружение маркеров активности других герпес вирусов, наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты.

Критериями включения в исследование по проверке математической модели явились добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 3 года до 17 лет, наличие типичного симптомокомплекса заболевания инфекционного мононуклеоза. При этом к критериям «исключены» были отнесены отказ законных представителей от участия в исследовании, наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани,

ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты.

Учитывая серологический профиль, пациенты были разделены на две группы [123]: I группа — 135 детей с инфекционным мононуклеозом на фоне первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции. В крови у этих пациентов были обнаружены антитела класса VCA IgM, VCA IgG и EA IgG. II группа — 72 ребенка с инфекционным мононуклеозом в результате реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции. В сыворотке крови обнаруживались VCA IgM, VCA IgG, EA IgG и EBNA IgG.

Разделение детей на возрастные группы было проведено с учетом особенностей становления иммунной системы и согласно педиатрической классификации возрастных периодов развития человека по Н.П. Гундобину. В I группу были включены дети от 3 до 6 лет, во II группу — дети от 7 до 11 лет и в III группу — дети 12–17 лет.

Большая часть случаев ИМ при пЭБВИ у детей приходилась на весенние месяцы. Сезонность ИМ в результате рЭБВИ была выражена незначительно: небольшой подъем приходился на осенний период. Дети направлялись в стационар с различными предварительными диагнозами. Вероятность диагностики инфекционного мононуклеоза на амбулаторном этапе была выше у детей с пЭБВИ — 49,6%, в сравнении с 7,4% при рЭБВИ (OR, 13,203 [95% CI, 5,01–34,80], $p=0,000$) / ($\chi^2=37,72$, $df=1$, $p=0,000$). Постепенное развитие типичного симптомокомплекса заболевания приводило к позднему обращению за специализированной медицинской помощью. В обеих группах большая часть детей была госпитализирована к концу первой недели заболевания. Однако при реактивации ЭБВИ 18,2% пациентов госпитализировались после 14 дня от начала заболевания.

Максимальное количество случаев ИМ приходилось на возрастной период 3–6 лет: 58,6% в I группе и 66,6% – во II. Факт более частого рецидивирования ЭБВИ в дошкольном возрасте можно объяснить тропностью вируса к

иммунокомпетентным клеткам, с одной стороны, и особенностями становления иммунной системы детей данной возрастной группы, с другой.

В результате анализа выраженности клинических проявлений ИМ было установлено, что все пациенты переносили заболевание в легкой (ИМ, пЭБВИ — 24,4%; ИМ, рЭБВИ — 77,8%) или средней степени тяжести (75,6% и 22,2% соответственно). Таким образом, у детей с рЭБВИ была зафиксирована статистически значимо большая вероятность легкого течения заболевания (OR, 13,34 [95% CI, 6,58–27,00], $p=0,000$).

При анализе анамнестических данных выявлено, что предикторами ИМ в результате рЭБВИ явились частые рецидивирующие тонзиллиты (13,9%: OR, 3,47 [95% CI, 1,21–9,97], $p=0,015$) и респираторные вирусные инфекции (30,6%: OR, 2,04 [95% CI, 1,04–3,97], $p=0,035$). Значимых различий в течение перинатального периода в I и II группах зафиксировано не было. Соматический и аллергологический статус были сопоставимы.

Следовательно, к эпидемиологическим особенностям ИМ в результате реактивации ЭБВИ относятся:

- рецидивирующие тонзиллиты или частые острые респираторные заболевания в анамнезе;
- отсутствие сезонности;
- расхождение предварительного и окончательного диагнозов;
- более поздние сроки поступления в стационар;
- наиболее частое развитие у детей 3–6 лет;
- легкая степень тяжести клинических проявлений.

При оценке возрастных особенностей клинического течения первичной ЭБВИ с симптомокомплексом инфекционного мононуклеоза установлено, что клинические проявления инфекционного мононуклеоза, с одной стороны, остаются типичными, а с другой — имеют возрастные особенности.

У детей 3–6 лет статистически значимо чаще развивалась лихорадка более $39,0^{\circ}\text{C}$ (40,5%: $\chi^2_{1-3}=4,25$, $df=1$, $p=0,039$). Среди других клинических

проявлений заболевания чаще регистрировались проявления аденоидита с умеренным или выраженным затруднением носового дыхания (87,6%) и храпящим дыханием во сне (43,0%: $\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$), гепатомегалия и спленомегалия были наиболее выражены ($p_{1-3}=0,044$ и $p_{1-3}=0,005$ соответственно).

В возрастной группе 7–11 лет выраженность клинических проявлений тонзиллита была сопоставима с симптомами в группе 3–6 лет, а проявлений лимфаденопатии и гепатоспленомегалии — с изменениями у детей 12–17 лет. При этом число статистически значимых различий было минимально.

У подростков 12–17 лет ИМ значимо чаще имела место субфебрильная лихорадка (35,5%: $\chi^2_{1-3}=31,15$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,15$, $df=1$, $p=0,004$), характер налетов на небных миндалинах был более обильным ($\chi^2_{2-3}=5,9$, $df=1$, $p=0,015$), не развивалось храпящее дыхание ($\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,33$, $df=1$, $p=0,004$), размеры печени и селезенки значимо меньше отклонялись от референсных значений ($p_{1-3}=0,044$ и $p_{1-3}=0,005$ соответственно).

В результате сравнительного анализа проявлений инфекционного мононуклеоза при пЭБВИ и рЭБВИ, обнаружены отличия в частоте, степени выраженности и длительности сохранения основных симптомокомплексов заболевания в зависимости от возраста пациента.

У детей 3–6 лет зафиксировано максимально количество значимых различий в клиническом течении ИМ в зависимости от длительности инфицирования ЭБВ. Для ИМ в результате реактивации ЭБВИ установлена статистически значимо более частое повышение температуры тела $\geq 39,1^\circ\text{C}$ (66,7%, $p=0,050$). Тонзиллит характеризовался меньшим количеством налетов на миндалинах (29,2%, $p=0,000$), но длительно сохраняющейся гиперемией слизистых зева. Размеры лимфоузлов шейной группы были менее 1 см (70,8%, $p=0,000$). Синдром экзантемы не регистрировался (0,0%, $p=0,012$). Кроме того, гепато- и спленомегалия проявлялись в реже встречающихся (70,8%, $p=0,012$; 33,3%, $p=0,000$), длительно сохраняющихся ($21,75 \pm 2,71$ суток $p=0,007$;

20,95±2,03 суток $p=0,000$) незначительных отклонениях размеров от нормативных значений (0,48±0,22 см, $p=0,012$).

В группе 7–11 лет зафиксированы следующие значимые отличия: длительнее сохраняющаяся лихорадка (более 3 суток – 100,0%, $p=0,048$), реже развивающийся тонзиллит (66,7%, $p=0,014$), шейный лимфаденит (72,0%, $p=0,016$) и спленомегалия (8,0%, $p=0,000$). Проявления тонзиллита и спленомегалии купировались быстрее (7,67±1,21 суток, $p=0,014$; 1,83±1,01 см, $p=0,006$).

У подростков 12–17 лет при реактивации ЭБВ в сравнении с первичным инфицированием развивался менее продолжительный и выраженный общеинфекционный синдром (статистически незначимо), проявления аденоидита не фиксировались вовсе (0,0%, $p=0,000$), гипертрофия лимфоузлов шейной группы в 50,0% случаев не превышала 1 см ($p=0,000$), редко развивалась спленомегалия (12,9%, $p=0,002$). Связь развития синдрома экзантемы с приемом аминопенициллинов не была зафиксирована.

Анализ результатов гемограммы показал, что изменения во всех возрастных группах при пЭБВИ были типичными и проявлялись лейкоцитозом, нейтропенией, моноцитозом, лимфоцитозом, накоплением атипичных мононуклеаров и ускорением СОЭ. В степени выраженности этих изменений также обнаружены возрастные особенности: лейкоцитоз был максимальным в группе 3–6 лет, моноцитоз — у пациентов 7–11 и 12–17 лет ($p_2=0,045$; $p_3=0,012$), а содержание нейтрофилов — минимальным у детей 12–17 лет ($p_{3\%}=0,000$; $p_{1-3\%}=0,001$; $p_3=0,03$). Относительное содержание лимфоцитов во всех группах увеличивалось практически в 2 раза, а абсолютное — в 4 раза ($p=0,000$). Это происходило, в том числе, за счет появления атипичных мононуклеаров, максимальное количество которых определялось у детей 12–17 лет. Лейкоцитарный индекс интоксикации, как интегративный показатель гемограммы, уменьшался ($p=0,000$), наиболее значимо у дошкольников ($p_{1-2}=0,011$).

У детей с ИМ в результате реактивации ЭБВИ изменения в общем анализе крови заключались в следующих изменениях: лейкоцитоз и абсолютной нейтрофилез у детей 3–6 лет ($p_1=0,009$) и 7–11 лет; моноцитоз во всех возрастных группах ($p_{III\%}=0,020$; $p_{III}=0,001$; $p_{I-III}=0,047$); лимфоцитоз у детей младше 12 лет ($p_1=0,000$; $p_2=0,007$); редкое (25,0%) появление атипичных мононуклеаров (OR, 10,36 [95% CI, 4,33–24,78], $p=0,000$); ускорение СОЭ, наиболее выраженное в группе 12–17 лет; уровень ЛИИ, соответствующим нормативным значениям.

Таким образом, только в возрастной группе 3–6 лет реактивация ЭБВИ сопровождалась минимальными характерными гематологическими сдвигами (лейкоцитоз менее $12 \cdot 10^9/\text{л}$, моноцитоз и единичные атипичные мононуклеары (менее 5%)), которые могли учитываться в процессе диагностики ИМ. У детей 7–11 и 12–17 лет изменения в гемограмме были диагностически незначимы.

Лабораторные признаки поражения печени при первичной ЭБВИ значимо чаще имели место у детей подросткового возраста. В частности, повышение уровня АЛаТ диагностировалось в 58,1% ($p_{1-3}=0,017$) случаев и составляло 3 нормы ($181,05 \pm 16,65 \text{ЕД/л}$). Схожая тенденция прослеживалась в отношении АСаТ. Уровень билирубина превышал нормативные значения в единичных случаях, значимо чаще в группе 12–17 лет (I — 2,5%; II — 8,0%; III — 16,1%; $p_{1-3}=0,028$), что подтверждало нетипичность нарушений пигментного обмена при ИМ. Тимоловая проба, как критерий наличия синдрома мезенхимального воспаления, возрастала примерно в 50% случаев, значимых различий в группах зафиксировано не было.

Реактивация ЭБВИ, независимо от возраста ребенка, характеризовалась незначительными биохимическими отклонениями. Вероятность развития цитолитического синдрома была значимо меньше, чем в группе детей с пЭБВИ (30,6%: $\chi^2=11,79$, $df=1$, $p=0,000$), и реализовывалась чаще среди пациентов 7–11 и 12–17 лет. У пациентов с признаками цитолиза АЛаТ колебался на уровне 102–120ЕД/л, АСаТ — 74–110ЕД/л. Уровень билирубина повышался лишь у

4,2% детей 3–6 лет. Тимоловая проба увеличивалась у 1/3 детей.

Таким образом, при сравнительном анализе биохимических показателей крови у детей с первичной инфекцией в сравнении с реактивацией инфекции чаще регистрировался цитолитический синдром (55,6%: $\chi^2=11,79$, $df=1$, $p=0,000$), повышение уровня билирубина (6,7%: $\chi^2=1,41$, $df=1$, $p=0,235$) и тимоловой пробы (52,6%: $\chi^2=7,01$, $df=1$, $p=0,009$), что свидетельствовало о поражении паренхимы печени преимущественно при первичном инфицировании вирусом.

Реактивация ЭБВИ, протекающая в 77,8% случаев в легкой степени тяжести, характеризовалась значимо меньшим индексом позитивности VCA IgM у детей 7–11 лет (4,00; 95% CI 1,22–4,87; $p=0,014$) и 12–17 лет (2,50; 95% CI 1,08–4,22; $p=0,011$).

Подводя итог сравнительного анализа клинико-лабораторного течения ИМ у детей при первичной и реактивации ЭБВИ, было выявлено, что в дошкольном возрасте реактивация ЭБВИ характеризовалась меньшей выраженностью основных синдромов, сохраняющихся более продолжительное время. У детей старше 7 лет прослеживалась общая тенденция, связанная с более легким клинико-лабораторным течением заболевания. В общем анализе крови у подавляющего большинства детей с реактивацией ЭБВИ отсутствовали типичные гематологические сдвиги, позволяющие заподозрить ЭБВИ в ранние сроки. По результатам ИФА крови, ОП VCA IgM была меньше. Данные особенности могут, на наш взгляд, объяснять трудности в диагностике и постановке развернутого диагноза пациентам с клинически манифестной реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Для решения проблемы дифференциальной диагностики первичных и рецидивирующих форм ЭБВИ нами был использован метод бинарной логистической регрессии клинико-гематологических проявлений ИМ у детей. С целью оптимизации использования в практической деятельности уравнения, полученного в результате проведенной бинарной логистической регрессии,

была разработана компьютерная программа «Способ доэтиологической дифференциальной диагностики первичного и вторичного Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза» (EBV-Form). Данная программа предназначена для доэтиологической дифференциальной диагностики ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ. Она может использоваться в условиях детской поликлиники и приемного отделения стационара в практической деятельности врачей-инфекционистов при подозрении на ЭБВИ у ребенка с целью дифференциальной диагностики клинических форм инфекции и, следовательно, оптимизации плана лабораторной диагностики.

Апробация программы проведена в условиях приемного отделения ГБУ ТО ОИКБ. Размер выборки — 100 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет включительно. Доля неверно классифицированных пациентов составила 25%. В 6% ошибки были связаны с неверным определением в группу, 6% — с микст инфекцией (ЭБВИ+ЦМВИ), в 13% — с цитомегаловирусной инфекцией. Таким образом, 75% пациентов были правильно определены в группу (Рис. 10).

Для оптимизации процесса диагностики инфекционного мононуклеоза при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей врачами-педиатрами и инфекционистами первичного звена предлагается использовать компьютерную программу EBV-for (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.). Расчет, подразумевающий введение в компьютерную программу клинических и гематологических критериев пациента, предлагается выполнять при наличии у ребенка симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза и следующих факторов риска:

1. Наличие в анамнезе рецидивирующего тонзиллита (OR, 3,47 [95% CI, 1,21–9,97], $p=0,015$) или частых респираторных заболеваний (OR, 2,04 [95% CI, 1,04–3,97], $p=0,035$);
2. Легкая степень тяжести течения настоящего заболевания (OR, 13,34 [95% CI, 6,58–27,00], $p=0,000$);

3. Отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (OR, 10,36 [95% CI, 4,33–24,78], $p=0,000$).

При получении ответа «Инфекционный мононуклеоз, первичная Эпштейна-Барр вирусная инфекция» врачу следует назначить пациенту проведение ИФА крови на VCA IgM. Если программа выдает ответ «Инфекционный мононуклеоз, реактивация Эпштейна-Барр вирусной инфекции», пациенту показано проведение углубленного обследования: VCA IgM, EB NA IgG, ПЦР ЭБВ количественная, CMV IgM, ПЦР ВГЧ 6.

Реагирование иммунной системы детей на первой неделе ИМ при первичной ЭБВИ характеризовалось типичным увеличением содержания общих популяционных маркеров Т-Лф CD7+ ($p_{1\%}=0,009$; $p_1=0,000$; $p_2=0,008$; $p_2=0,000$) и CD3+ ($p_{1\%}=0,045$; $p_{2\%}=0,02$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_2=0,000$). Это сопровождалось увеличением содержания CD8+Лф ($p_{1\%}=0,012$; $p_{2\%}=0,001$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,003$; $p_3=0,000$) уже в начальном периоде заболевания. Относительное содержание CD4+Лф уменьшалось более чем в 2 раза. Однако в абсолютном выражении уровень Т-хелперов имел тенденцию к повышению в сравнении с контролем ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,000$; $p_{3\%}=0,000$). Подобная динамика также просматривалась в отношении ряда других субпопуляций лимфоцитов: относительное количество Лф CD16 ($p_1=0,016$; $p_2=0,023$; $p_3=0,007$;) и CD11b ($p_{1\%}=0,021$; $p_{2\%}=0,034$; $p_1=0,001$; $p_2=0,021$; $p_1=0,000$) уменьшалось, а абсолютное — значимо увеличивалось. В связи с этим при Эпштейна-Барр вирусной инфекции обоснованным представляется учет как относительных, так и абсолютных величин субпопуляций лимфоцитов. Содержание активированных Т-лимфоцитов, увеличивающееся в ранние сроки заболевания за счет преимущественно HLA-DR+Лф ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,000$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$), CD54+Лф ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,005$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$), свидетельствовало о запуске клеточно-опосредованных иммунологических реакций.

Уменьшение субпопуляций В-лимфоцитов, несущих маркеры CD20+

($p_{3\%}=0,000$; $p_{2-3\%}=0,045$; $p_1=0,001$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$; $p_{1-3}=0,034$, $p_{2-3}=0,043$) и CD23+ ($p_{1\%}=0,010$; $p_{2\%}=0,005$; $p_{3\%}=0,000$), наиболее выраженное в начальном периоде ИМ у детей 12–17 лет, вероятно, могло быть связано с элиминацией ЭБВ-инфицированных клеток CD8+Лф. С другой стороны, данные изменения могли носить компенсаторно-перераспределительный характер — миграция В-лимфоцитов в ткани с трансформацией в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Кроме того, у детей дошкольного возраста регистрировалась характерная недостаточность синтеза иммуноглобулинов класса А.

На третьей неделе заболевания у детей с первичной ЭБВИ отмечалось сохранение значимо высоких значений CD8+Лф ($p_{1\%}=0,041$; $p_{3\%}=0,005$; $p_1=0,000$, $p_2=0,004$; $p_3=0,000$), что указывало на длительно сохраняющиеся иммунологические сдвиги в организме ребенка. Снижение относительного и абсолютного содержания клеток с киллерной активностью (CD16+Лф) ($p_{1\%}=0,016$; $p_{3\%}=0,010$) могло объясняться активацией процессов апоптоза. Максимально эта особенность была выражена у детей школьного возраста. Уровень субпопуляций лимфоцитов, несущих активационный маркер CD54+ ($p_{2\%}=0,015$; $p_{3\%}=0,000$; $p_2=0,011$; $p_3=0,000$), у детей 3–6 лет статистически значимо не отличался от контрольных значений, тогда как в старших группах оставался значительно повышенным.

В период ранней реконвалесценции выявлена более быстрая элиминация из кровеносного русла крупных ЦИК. Средние ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$) и мелкие ЦИК ($p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$) при повторном исследовании продолжали циркулировать. При этом поглотительная и переваривающая способности нейтрофилов оставались достаточно активными ($p_1=0,040$; $p_2=0,011$; $p_3=0,033$). Необходимо учитывать, что длительная циркуляция ЦИК 7,5% является фактором риска развития иммунопатологических состояний.

Анализируя возрастные аспекты реагирования иммунной системы детей при первичном ЭБВИ, было установлено, что у детей 3–6 лет развивались

значительные отклонения содержания бóльшей части субпопуляций лимфоцитов (CD16+, CD11b+, CD54+, CD38+, CD71+, HLA-DR+Лф), с более быстрым обратным развитием изменений, что коррелирует с выраженной клинической манифестацией и ее быстрой обратной динамикой. Однако содержание HLA-DR+Лф не достигало нормативного значения, что, по мнению ряда авторов, может служить фактором риска затрудненной элиминации вируса и формирования затяжного течения ЭБВИ [20, 53].

У детей 7–11 лет в начальном периоде заболевания иммунологические сдвиги были аналогичны изменениям, отмеченным у дошкольников, однако степень их выраженности была меньше. Исключением было содержание киллерных клеток (CD11b+Лф), которое увеличивалось не только в сравнении с группой контроля, но и с дошкольниками. При повторном исследовании была зафиксирована менее значимая динамика по нормализации иммунологических показателей, в сравнении с I группой проявившаяся, в частности, увеличением содержания CD54+ и HLA-DR+Лф. Уровень CD20+Лф значительно снижался.

У детей 12–17 лет, в сравнении с другими возрастными группами, абсолютное содержание CD7+, CD4+, CD54+, CD20+ и CD23+Лф было наименьшим, а CD8+Лф — наибольшим. При стихании симптоматики изменения в содержании иммунологических показателей были минимальны, однако количество CD23+Лф статистически значимо уменьшалось.

При сравнении уровня иммунологических показателей у детей, в зависимости от степени тяжести течения ИМ, установлено статистически значимо меньший уровень CD3+, CD8+ и IgG у пациентов со среднетяжелым течением заболевания. Эта зависимость была подтверждена по результатам корреляционного анализа (степень тяжести — CD3+Лф: $r=-0,351$, $p=0,021$; CD8+Лф: $r=-0,336$, $p=0,028$; IgG: $r=-0,335$, $p=0,037$). Из числа клинических проявлений заболевания выявлено, что продолжительность явлений аденоидита обратно коррелировала с уровнем CD3+Лф ($r=-0,303$, $p=0,048$), IgA ($r=-0,329$, $p=0,040$), IgG ($r=-0,329$, $p=0,041$), напрямую — с уровнем CD71+Лф ($r=0,502$,

$p=0,008$). Размеры лимфоузлов находились в обратной зависимости от уровня CD71+Лф ($r=-0,368$, $p=0,049$) и CD20+Лф ($r=-0,353$, $p=0,020$) и напрямую коррелировали с уровнем IgA ($r=0,352$, $p=0,027$). Размеры селезенки зависели от содержания CD3+ Лф ($r=-0,306$, $p=0,046$), CD20+Лф ($r=0,309$, $p=0,043$), IgA ($r=-0,375$, $p=0,019$) и IgG ($r=-0,367$, $p=0,021$). Была зафиксирована отрицательная корреляционная связь размеров печени с IgA ($r=-0,382$, $p=0,016$).

В группе детей 3–6 лет с реактивацией ЭБВИ выявлено наибольшее количество статистически значимых различий в уровнях иммунологических показателей в сравнении с пЭБВИ. Зафиксированы меньшее содержание Т-Лф с маркерами CD3+ ($p_{п-р}=0,041$), CD8+ ($p_{п-р\%}=0,005$; $p_{п-р}=0,041$), HLA-DR+ ($p_{п-р}=0,041$). Значение ИРИ (CD4+/CD8+) было значимо больше ($p_{п-р}=0,019$). Из числа показателей гуморального звена иммунного ответа отмечалось уменьшение CD38+Лф ($p_{п-р}=0,011$). Содержание в периферическом кровеносном русле мелких циркулирующих иммунных комплексов было значимо больше ($p_{п-р}=0,020$).

У пациентов 7–11 лет ИМ в результате реактивации ЭБВИ содержание большинства иммунологических показателей изменялось аналогично показателям в группе с пЭБВИ. При этом уровень CD7+ ($p_{п-р\%}\leq 0,05$, $p_{п-р}\leq 0,05$), CD11b+ ($p_{п-р}\leq 0,05$) и CD71+Лф ($p_{п-р}\leq 0,05$) был значимо меньше. Напротив, содержание плазматических клеток (CD38+) значимо превышало значение в группе пЭБВИ ($p_{п-р\%}\leq 0,01$). Элиминирующая функция нейтрофилов по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-тестов была активировано значимо больше ($p_{п-р}\leq 0,05$).

У пациентов 12–17 лет реактивация Эпштейна-Барр вируса сопровождалась наименьшим количеством статистически значимых различий содержания иммунологических показателей в сравнении с первичной ЭБВИ. В частности, имел место меньший уровень CD7+Лф ($p_{п-р\%}\leq 0,05$, $p_{п-р}\leq 0,05$) и большее содержание CD38+Лф ($p_{п-р\%}\leq 0,05$).

Среднетяжелое течение ИМ, рЭБВИ, в сравнении с легкой степенью тяжести, характеризовалось значимо меньшим содержанием CD8+ ($p=0,049$), HLA-DR+ ($p=0,043$) и CD38+Лф ($p=0,007$). В сравнении, уровень CD7+ ($p=0,018$) и CD20+Лф ($p=0,017$) был значимо больше. Кроме того, между степенью тяжести заболевания и рядом иммунологических показателей выявлены корреляционные связи: CD7+ ($r=0,694$, $p=0,037$), CD3+ ($r=-0,589$, $p=0,021$), CD4+ ($r=0,524$, $p=0,045$), CD20+Лф ($r=0,559$, $p=0,030$), IgG ($r=-0,563$, $p=0,045$). На выраженность явлений аденоидита оказывали влияние содержание CD7+ ($r=-0,839$, $p=0,005$), CD3+ ($r=0,556$, $p=0,031$), CD8+ ($r=0,764$, $p=0,011$), CD38+Лф ($r=0,641$, $p=0,015$), ЦИК 7,5% ($r=-0,355$, $p=0,049$). Длительность проявлений тонзиллита (сохранения налетов в лакунах небных миндалин, суток) напрямую зависела от уровня В-Лф с маркером CD20 ($r=0,381$, $p=0,029$) и обратно коррелировала с уровнями CD3+Лф ($r=-0,661$, $p=0,010$), IgG ($r=-0,322$, $p=0,047$) и ЦИК 7,5% ($r=-0,430$, $p=0,021$). Между размерами селезенки иммунологическими показателями выявлены корреляционные связи разной направленности (CD7+ ($r=-0,720$, $p=0,029$), CD3+ ($r=0,498$, $p=0,004$), CD4+ ($r=0,368$, $p=0,027$), CD8+ ($r=0,633$, $p=0,011$), CD38+Лф ($r=0,572$, $p=0,018$)).

Подводя итог сравнительного анализа иммунологических показателей при первичной и реактивации инфекции, можно заключить, что едиными иммунологическими критериями ИМ, вызванного рЭБВИ, можно считать меньшую активацию клеточного звена (CD3+ — в 2 раза, CD8+ — в 3 раза, HLA-DR+Лф — в 4,2 раза), существенное повышение содержания плазматических клеток (CD38+Лф — в 2,8 раза). При этом у детей 3–6 лет была зафиксирована наименьшая реакция клеточных показателей. Уровень плазматических клеток увеличивался пропорционально возрасту ребенка, что объясняется физиологической недостаточностью гуморальных факторов защиты дошкольников. Выявленная разница в состоянии иммунной системы детей разного возраста с рЭБВИ, вероятно, может служить одним из объяснений более частой реактивации вирусной инфекции у детей

дошкольного возраста.

Таким образом, реактивация ЭБВИ характеризуется минимальными гематологическими изменениями, минимальной реакцией клеточных факторов иммунной системы, значительным увеличением содержания плазматических клеток в начальном периоде заболевания и наличием большого количества статистически значимых сильных корреляционных связей. Эти изменения не сдерживают литическую репликацию вируса, и происходит развитие клинической картины ИМ.

ВЫВОДЫ

1. Значимыми анамнестическими данными и клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса являются частые респираторные заболеваниями (ИР $>$ 0,3) (OR=3,47 [95% CI, 1,21–9,97]), рецидивирующие тонзилофарингиты ($>$ 7/год) (OR=2,04 [95% CI, 1,04–3,97]), легкая степень тяжести основного заболевания (OR=13,34 [95% CI, 6,58–27,00]) и отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (OR=10,36 [95% CI, 4,33–24,78]).

2. Выявлены единые возрастные изменения клинических проявлений инфекционного мононуклеоза: у детей 3–6 лет максимально выражены лихорадочно-интоксикационный синдром, реакция лимфоидного аппарата, тонзиллит и аденоидит, у пациентов 7–11 лет выраженность проявлений тонзиллита сопоставима с группой 3–6 лет, а лимфаденопатии и гепатоспленомегалии – 12–17 лет, у пациентов 12–17 лет превалирует гепатолиенальный синдром. При реактивации Эпштейна-Барр вируса во всех возрастных группах прослеживается тенденция, связанная с сохранением выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома и минимальным — лимфопролиферативного.

3. Для инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции в сравнении с первичным инфицированием характерны нетипичные минимальные гематологические изменения (незначительные лейкоцитоз — $11,14 \pm 0,69 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз — $36,6 \pm 2,4\%$ и минимальное содержание атипичных мононуклеаров — $4,3 \pm 1,5\%$ ($OR=10,36$), содержание показателей биохимического анализа крови — в пределах референсных значений ($OR=2,84$), а также значимо меньший индекс позитивности VCA IgM ($7,10 \pm 0,66$).

4. При первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции реакция иммунной системы характеризуется значимыми изменениями содержания большинства показателей клеточного и гуморального звеньев, зависящие от возраста пациента: максимально выражены изменения в группе 3–6 лет (увеличение уровня CD7+ в 6,6 раз, CD54+ в 13,8 раз, CD38+ в 4,4 раза, CD71+ в 1,8 раза, CD54+ в 11,04 раза, НСТ спонт в 6,9 раз, НСТ стим в 2,9 раза), а в группе 12–17 лет иммунный ответ заключается в значимо меньших отклонениях уровней иммунологических показателей от контрольных значений при закономерном увеличении CD8+ в 5,3 раза.

5. При реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции в группе 3–6 лет развивается недостаточность клеточных и гуморальных факторов (уменьшение содержания CD3+ в 2 раза, CD8+ в 3 раза, HLA-DR+ в 4,2 раза, CD38+ в 2,8 раза); среди пациентов 7–11 и 12–17 лет имеет место значительное увеличение содержания плазматических клеток CD38+Лф — в 2,2 раза.

6. Алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста, основанный на компьютерной программе EBV-form (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.), позволяет оптимизировать и обосновать план дополнительного специфического обследования ребенка, что улучшает выявляемость рецидивирующих форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления детей с клинически манифестной реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции врачами-педиатрами и инфекционистами амбулаторного звена предлагается использовать компьютерную программу EBV-form (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.). Расчет в программе необходимо выполнять при наличии у пациента факторов риска: частые респираторные заболевания или рецидивирующие тонзиллиты в анамнезе, легкая степень тяжести настоящего заболевания, отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови.

2. По результатам EBV-form, план обследования детей с подозрением на первичное инфицирование ЭБВ остается стандартным и включает ИФА крови на VCA IgM. При получении положительного результата диагноз подтверждается, дополнительное обследование не показано.

3. При отсутствии в крови у ребенка с подозрением на ИМ, пЭБВИ антител к капсидному антигену вируса (VCA IgM), необходимо провести расширенное обследование с целью исключения течения цитомегаловирусной инфекции или герпес вирусной инфекции 6 типа (EB NA IgG, CMV IgM, CMV IgG, ДНК HHV-6).

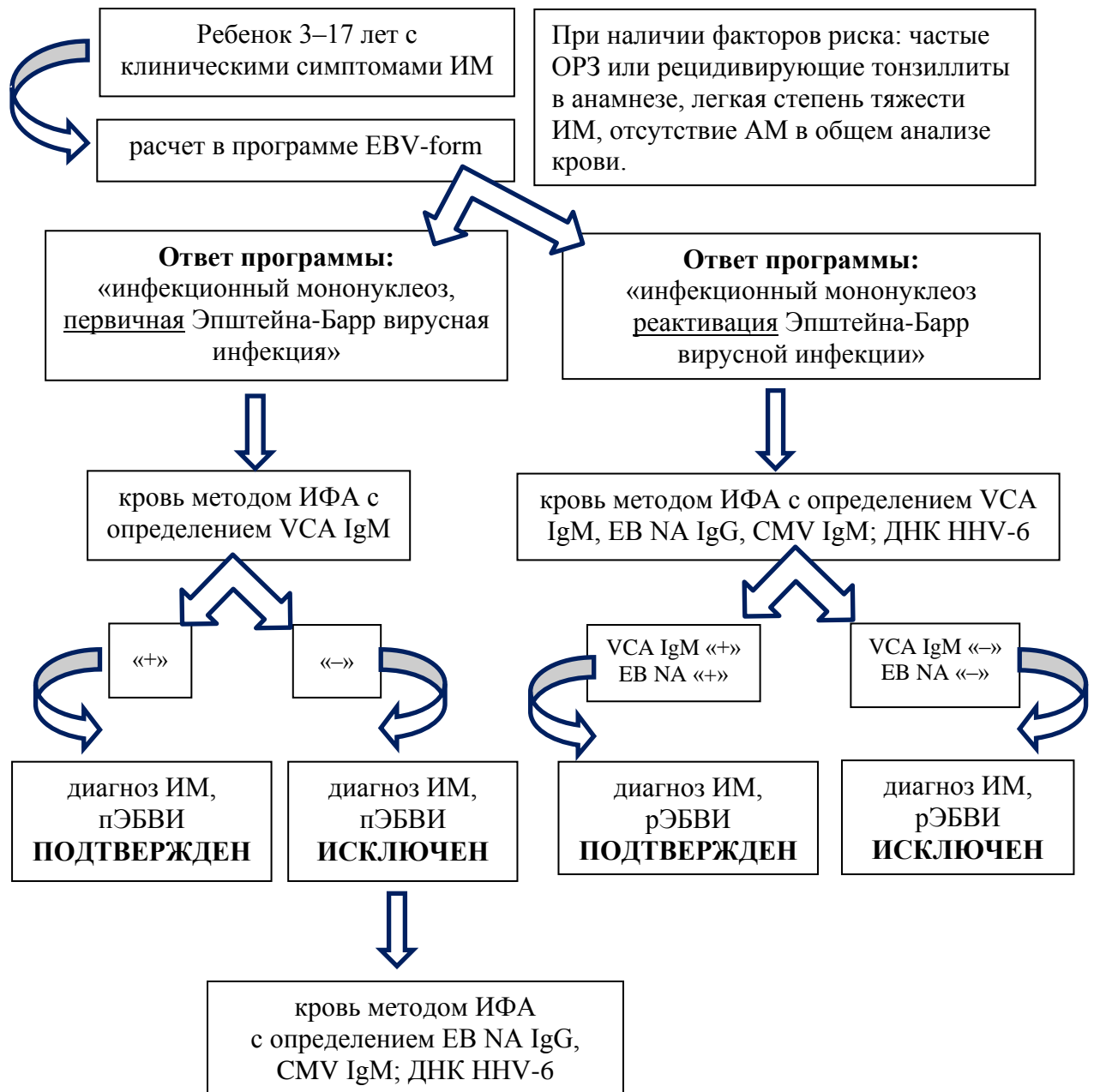
4. При подозрении на инфекционный мононуклеоз при реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции, ребенку показано проведение углубленного обследования: VCA IgM, EB NA IgG, ПЦР ЭБВ количественная, CMV IgM, ДНК HHV-6.

5. В лекарственную терапию детей с ИМ рЭБВИ, в связи с недостаточностью клеточных факторов иммунного ответа, целесообразно включение препаратов интерферон I типа (альфа-2b).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста по диагностике инфекционного мононуклеоза с применением компьютерной программы EBV-form



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакушина, Е.В., Основные свойства и функции НК-клеток человека / Е.В. Абакушина, Е.Г. Кузьмина, Е.И. Коваленко // Иммунология. – 2012. – № 4. – С. 220–224.
2. Азова, М.М. Роль вируса Эпштейна-Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний / М.М. Азова, О.Б. Гигани // Естествознание и гуманизм. – 2006. – Т. 3. – № 3. – С. 3.
3. Анохин, В.А. Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции / В.А. Анохин, Г.Р. Фаткуллина, Л.Б. Акчурина // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 81–84.
4. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г.Ф. Железникова, Л.И. Васякина, Н.Е. Монахова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94.
5. Арова, А.А. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А.А. Арова, Л. В. Крамарь, А.М. Алюшин, О.А. Карпухина // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 26–31.
6. Баннова, С.Л. Возрастные клиничко-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии на современном этапе : дисс. ...канд. мед. наук. / С.Л. Баннова – Санкт-Петербург, 2010. – 178 с.
7. Барычева, Л.Ю. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 30–33.
8. Барычева, Л.Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Детские инфекции. – 2014. – № 2. – С. 28–33.
9. Барышников, А.Ю. Моноклональные антитела против дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека / А.Ю. Барышников // Молекулярно-клеточные механизмы иммунной регуляции гомеостаза и проблемы математического моделирования: Тез. Докл. – Красноярск. – 1990. – С. 5.
10. Белова, Е.Г. Клиничко-лабораторная характеристика, состояние ротоглотки и факторов местного иммунитета у больных Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.Г. Белова. – Москва, 2000. – 24 с.
11. Бертрам, Л.И. Клиничко-иммунологические особенности дифтерии у детей на современном этапе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.И. Бертрам. – Тюмень, 1999. – 25 с.

12. Блохина, Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е.Б. Блохина // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 65–70.
13. Боковой, А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. – М.: Макспресс, 2008. – 144 с.
14. Боковой, А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А.Г. Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34–38.
15. Болевич, С. Б. Биотерапия иммуноопосредованных воспалительных заболеваний: руководство для врачей / С. Б. Болевич, Г. Г. Синельников. – М.: МИА, 2012. – 128 с.
16. Бондаренко, А.Л. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии / А.Л. Бондаренко // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 36–41.
17. Вклад рецепторов CD95 И DR3 в апоптоз наивных т-лимфоцитов у детей с инфекционным мононуклеозом в период реконвалесценции / Е.Н. Филатова, Е.В. Анисенкова, Н.Б. Преснякова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 141–150.
18. Галкина, Л.А. Результаты ультразвукового исследования у больных инфекционным мононуклеозом / Л.А. Галкина, М.В. Филатова, Е.М. Крылова // Актуальные вопросы вирусно-бактериальных инфекций у детей. – М., 2000. – С. 6–8.
19. Гетерогенность популяций НК и НКТ-лимфоцитов у здоровых доноров / Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 401–408.
20. Глей, А.И. Хронические формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции / А.И. Глей // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 2. – С. 69–71.
21. Голева, О.В. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна-Барр у детей с вирусными энцефалитами / О.В. Голева, Е.А. Мурина, З.А. Осипова // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 70–74.
22. Гордиенко, С.М. Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия / С.М. Гордиенко // Лаб. дело. – 1983. – № 2. – С. 21–24.
23. Горейко, Т.В. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 96–100.
24. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году // М.: Роспотребнадзор. – 2017. – 267 с.

25. Гржибовский, А.М. Корреляционный анализ / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 50–60.
26. Гульман, Л.А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза / Л.А. Гульман, Л.М. Куртасова, А.А. Андреева // Детские инфекции. – 2004. – № 3. – С. 27–31.
27. Давидович, Г.М. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с острой Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Г.М. Давидович, И.А. Карпов // Медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 41–43.
28. Диагностика вирусной инфекции Эпштейна-Барр при системной красной волчанке и ревматоидном артрите / С.В. Бочанцев, Е.А. Потрохова, Н. В. Соболюк [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17. – № 5. – С. 42–48.
29. Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизованный пациент): учеб. пособие / под ред. Н.Д. Ющука, Е.В. Волчковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
30. Диагностическое значение цитокинового профиля крови при остром инфекционном мононуклеозе у детей, ассоциированном вирусом Эпштейна-Барр / Э.Н. Симованьян, Г.Г. Харсеева, М.А. Ким [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 149–151
31. Дроздова, Н.Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н.Ф. Дроздова, В.Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. – № 3. – С. 59–65
32. Дрыганова, М.Б. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр у детей: клинико-иммунологические параллели / М.Б. Дрыганова, Г.П. Мартынова, Л.М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 63. – № 3. – С. 16–28.
33. Ершов, Ф.И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский, М. В. Мезенцева // Журнал Цитокины и воспаление. – 2018. – Т. 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 3–6.
34. Железникова, Г.Ф. Варианты иммуногенеза острых инфекций у детей / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, Н.Е. Монахова – СПб: изд-во «Фолиант», 2007. – 256 с.
35. Железникова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железникова // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 5–6. – С. 597–614.
36. Железникова, Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г.Ф. Железникова // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6. – № 3. – С. 70–77.
37. Земсков, А. М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса / А. М. Земсков, В. М. Земсков // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 3. – С. 34–35.

38. Земсков, А.М. Справочник клинического иммунолог / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. – Москва, «Триада-Х», 2013. – 465 с.
39. Земсков, А.М. Энциклопедический справочник оперативной информации по иммунологии, аллергологии и вакцинологии: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Н.П. Мамчик [и др.]. – Воронеж: – Типография Королева, 2011. – 428 с.
40. Значение показателей иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в прогнозировании течения и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии / Т.А. Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 7–14.
41. Иванова, В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В. В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 61–65.
42. Иванова, В.В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, А.С. Левина // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39–47.
43. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с изучением поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием инертных частиц латекса / Т.С. Потапова, В.С. Хрустикова, Н.В. Демидова [и др.] // Проблемы гематологии. – 1977. – № 9. – С. 58–59.
44. Ильин, В.П. Корреляционный анализ количественных данных в медико-биологических исследованиях / В.П. Ильин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 4. – С. 125–130.
45. Иммунное воспаление-звено патогенеза инфекционного мононуклеоза / В.В. Фомин, С.А. Царькова, Е.Е. Удилова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 28–33.
46. Иммунное здоровье детей севера Западной Сибири / Т.Г. Дроздова, Э.А. Кашуба, М.Д. Орлов [и др.] // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. Сборник трудов. – Москва, 1997. – С. 548.
47. Иммунокорректирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующими крупом и обструктивным бронхитом / Ф.С. Харламова, Т.П. Легкова, Л.И. Фельдфикс [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 4. – С. 73–78.
48. Иммунология вирусных инфекций у детей. Учебное пособие / под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб., 2011. – 40 с.
49. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1104 с. (Серия «Национальные руководства»)

50. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева, Н.А. Гусева [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – № 4. – С. 73–79.
51. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения / О.В. Выговская, С.А. Крамарев, В.О. Дорошенко [и др.] // Практикуючий лікар. – 2012. – № 4. – С. 29–34.
52. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения / В. В. Краснов, А.И. Шиленок, Л.А. Кузенкова. – СПб – Н. Новгород, 2003. – 56 с.
53. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В. В. Иванова, Г.Ф. Железникова, О.А. Аксенов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004 – Т. 2. – № 4. – С. 5–12.
54. Инфекционный мононуклеоз: характеристика проявлений эпидемического процесса / С.А. Михнева, Ю.Ю. Гришина, Е.В. Кухтевич [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – Т. 22. – № 5. – С. 61–64.
55. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей под ред. В.А. Исакова / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
56. Исаков, В.А. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. – СПб, 2006. – 95 с.
57. К вопросу о роли вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, В.М. Говорун [и др.] // Int. J. of Immunorehabilitation. – 2000. – № 1. – С. 102–111.
58. Кадаева, С.Г. Показатели реактивации хронической инфекции вируса Эпштейна-Барр / С.Г. Кадаева // Вестник молодого ученого. – 2015. – № 2. – С. 32–34.
59. Калинина, Н.М. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина, Т.В. Горейко // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 121–130.
60. Калинина, Н.М. Особенности параметров клеточного звена иммунитета у детей дошкольного и школьного возраста, больных с инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр вирусной этиологии, в разгар болезни / Н.М. Калинина, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 3. – С. 54–57.
61. Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – Т. 1. – С. 31–40.

62. Кан, Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у ЧБД / Н.Ю. Кан // Детские инфекции. – 2008. – Т. 2. – № 8. – С. 64–67.

63. Касымова, Е.Б. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Е.Б. Касымова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов // Новая наука: современное состояние и пути развития. Международное научное периодическое издание по итогам международной научно-практической конференции 30 августа 2016 г. Стерлитамак, Российская Федерация, агентство международных исследований. – 2016. – С. 16–20.

64. Кетлинский, С.А. Цитокины / А.С. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

65. Кишкун, А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 536 с.

66. Кишкун, А.А. Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза / А.А. Кишкун // Лабораторная медицина. – 2009. – №10. – С. 43–47.

67. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей / В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, А.В. Федорова [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 147–153.

68. Клинические проявления острой ВЭБ-инфекции и эффект терапии вифероном у детей с разными вариантами иммунного ответа / А.С. Левина, Г. Ф. Железникова, В.В. Иванова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2–3. – С. 446–446.

69. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. – СПб.: Библиография, 2013. – 70 с.

70. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38.

71. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.

72. Колесникова, М.В. Клинико-иммунологические нарушения в динамике псевдотуберкулеза у детей и возможности их коррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.В. Колесникова. – Тюмень, 2001. – 23 с.

73. Крамарев, С.А. Опыт использования препарата флавозид при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Современная педиатрия. – 2011. – Т. 39. – № 5. – С. 1–6.

74. Крамарев, С.А. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Актуальная инфектология. – 2013. – Т. 1. – № 1. – С. 73–78.

75. Краснова, Е. И. Инфекционный мононуклеоз у детей: Руководство / Е.И. Краснова, А.В. Васюнин. – Новосибирск, 2007. – 95 с.

76. Краснова, Е. И. Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии циклофероном / Е.И. Краснова, А.В. Васюнин // Профилактическая и клиническая медицина. – 2005. – Т. 6. – № 1. – С. 76–82.

77. Кудин, А.П. Некоторые вопросы терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А.П. Кудин // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 138–143.

78. Кудин, А.П. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей / А.П. Кудин, Т.Р. Романовская, М.В. Белевцев // Медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 102–106.

79. Кудин, А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А. П. Кудин // Мед. новости. – 2006 – № 7 – С. 14–22.

80. Куликова, О.М. Разработка математических моделей латентной и активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / О.М. Куликова, Т.М. Любошенко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 270–270.

81. Кунгуров, Н.В. Иммунологические различия у пациентов с клинически выраженной и субклинической формами течения генитальной герпесвирусной инфекции / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, Т.В. Кузовкова // Современ. наукоемкие технол. – 2004. – № 3. – С. 16–21.

82. Лебедев, К.А. Системное представление о спокойном и активном функционировании иммунной системы / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, В.С. Авдеева // Успехи современной биологии. – 1991. – Т. 11. – № 2. – С. 229–245.

83. Левина, А.С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Левина. – СПб., 2006. – 22 с.

84. Лекции по педиатрии. Том 9. Иммунология / под ред. Ф.М. Демина [и др.] – РГМУ. – Москва, 2010. – 320 с.

85. Львов, Н.Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 3. – С. 24–32.

86. Мирошникова, М.И. Выявление осложнений Эпштейн-Барр вирусной инфекции / М.И. Мирошникова, В.Е. Казмирчук // Перинатология та педіатрія. – 2002. – № 4. – С. 51–58.

87. Михайленко, А.А. Роль корреляционных взаимосвязей в оценке функциональных возможностей иммунной системы / А.А. Михайленко, Т.В. Федотова // Иммунология. – 2000. – Т. 6. – С. 59–61.
88. Михайлова, Т.А. Совершенствование дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза герпес-вирусной этиологии у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.А. Михайлова. – Тюмень, 2008. – 23 с.
89. Мишакина, Н.О. Клинико-патогенетические особенности острого и отдаленного периодов при серозном менингите энтеровирусной этиологии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. О. Мишакина. – Тюмень, 2011. – 21 с.
90. Молекулярно-биологические свойства гена LMP1 вируса Эпштейна-Барр: структура, функции и полиморфизм / К.В. Смирнова, С.В. Дидук, Н.Б. Сенюта [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60. – № 3. – С. 5–13.
91. Нагаев, Б.С. Состояние клеточного иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями / Б.С. Нагаев, З.А. Камбачкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – № 3. – С. 325–327.
92. Нагаев, Б.С. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями / Б.С. Нагаев, З.А. Камбачкова // Инфекционные болезни. – 2011. – № 1. – С. 19–22.
93. Новые данные об инфекционном мононуклеозе у детей / В.В. Иванова, И.В. Шилова, Э.Н. Симованьян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 44–51.
94. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей / И.Н. Лупан, О.И. Самарин, А.Ю. Татуревич [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 55–58.
95. Огошкова, Н.В. Клинико-иммунологические аспекты острого периода и исходов псевдотуберкулеза у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.В. Огошкова. – Тюмень. – 2015. – 24 с.
96. Онкогенные вирусы и их маркеры в диагностике и мониторинге злокачественных образований человека / В. Гурцевич, Н. Сенюта, О. Павлиш [и др.] // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 2002. – Т. 6. – № 1. – С. 22–32.
97. Осипов, С. Т. Методы определения ЦИК / С.Т. Осипов, В.В. Еремеев // Лабораторное дело. – 1983. – № 11. – С. 3–7.
98. Павленко, О.А. Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей / О.А. Павленко, В.А. Щербак // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53–55.
99. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекцией / И.В. Бабаченко, А.С. Кветная, О.В. Мельник [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – № 4. – С. 67–42.

100. Пермякова, А.В. О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза / А.В. Пермякова, И.И. Львова, А.Ю. Дерюшева // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – № 5. – С. 21–24.
101. Петров, Р.В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы *Physiology of the Immune System: Cellular and Molecular-Biological Mechanisms* / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.А. Черешнев // 100 лет физиологии в России. – 2017. – № Спецвыпуск 1. – С. 96–119.
102. Пинегин, Б.В. Иммунодиагностика заболевания, связанных с нарушением иммунитета / Б.В. Пинегин, Р.М. Хаитов // Гематология и трансфузиология. – 1997. – № 2. – С. 40–43.
103. Пирогова, З.И. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей / З. И. Пирогова, Ф.Н. Рябчук // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 62–65.
104. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей / Г.М. Дубинская, Т.И. Коваль, В.А. Боднар [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 3–4. – С. 55–67.
105. Помогаева, А.П. Цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом разной этиологии / А.П. Помогаева, Н.Р. Слепичева, О.И. Уразова // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 229–231.
106. Пролонгированная иммуносупрессия и возможная хронизация инфекции у детей с инфекционным мононуклеозом / В.В. Иванова, В.В. Родионова, Г.Ф. Железникова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – Т. 48. – № 4. – С. 50–54.
107. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии: перевод с английского / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвейз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
108. Распопин, В.В. Вирус Эпштейна-Барр и диагностика связанных с ним заболеваний / В.В. Распопин, М.А. Прасолова. – Новосибирск, «Вектор-Бест». – 2017. – 16 с.
109. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. – 2002. – 305 с.
110. Редькин, Ю.В. Инфекционные заболевания: особенности взаимоотношений в системе «инфект-хозяин» / Ю.В. Редькин, А.Ю. Одокиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 2. – С. 73–79.
111. Родионова, О.В. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей. Пособие для врачей / О.В. Родионова, О.А. Аксенов, А.А. Букин. – 2000. – 22 с.

112. Романцова, М.Г. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста: Сборник научных статей / М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб. – М., 2006. – 84 с.
113. Сабурова, Е.Б. Клиника и информативность иммунологических показателей при различных формах тяжести инфекционного мононуклеоза и оптимизация лечения у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.Б. Сабурова. – Екатеринбург, 2000. – 22 с.
114. Сарычев, А.М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.М. Сарычев. – Ростов-на-Дону, 2004. – 26 с.
115. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 16–22.
116. Симованьян, Э.Н. Роль «цитокиновой среды» в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии / Э.Н. Симованьян, Г.Г. Харсеева, М.А. Ким // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – С. 32–37.
117. Симованьян, Э.Н. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 16–21.
118. Смирнов, А.В. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса / А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7. – № 3 – С. 3–16.
119. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (проект) / Л.А. Байдун, А.В. Зурочка, С.В. Хайдуков [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 255–268.
120. Субпопуляционный состав и метаболизм мононуклеарных лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей / О.И. Уразова, А.П. Помогаева, В.В. Новицкий, Е.В. Потарская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2. – № 4. – С. 17–21
121. Типы иммунного ответа при различных формах Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Т.И. Лядова, О.В. Волобуева, О.В. Гололобова [и др.] // Міжнародний медичний журнал. – 2017. – № 23. – № 1 – С. 70–76.
122. Титов, Л.П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма / Л.П. Титов, Е.Ю. Кирильчик, Т.А. Канашкова // Медицинские новости. – 2009. – Т. 5. – С. 7–16.
123. Турукина, Н.В. Особенности генодиагностики инфекционного мононуклеоза у детей с учетом клинико-иммунологических показателей: дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Турукина. – Уфа, 2010. – 121 с.

124. Унгуряну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т. Н. Унгуряну, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55–60.
125. Фомин, В.В. Клиническая иммунология детских инфекций / В.В. Фомин, Н.Е. Санникова. – Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1988. – 336 с.
126. Формирование групп риска по иммунной недостаточности у детей в регионе Западной Сибири / Р.В. Петров, Э.А. Кашуба, И.В. Орадовская [и др.] // Иммунология. – 1991. – № 5. – С. 62–65.
127. Функциональное состояние системы нейтрофильных гранулоцитов у детей с инфекцией, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр / Л.Ю. Барычева, М.С. Шалина, М.В. Голубева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 25. – № 1. – С. 21–25.
128. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
129. Ханипова, Л.В. Влияние преморбидного иммунопатологического фона на клинико-патогенетическую характеристику клещевого энцефалита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Ханипова. – Тюмень, 2002. – 22 с.
130. Харламова, Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 3–9.
131. Хмилевская, С.А. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 30–35.
132. Хмилевская, С.А. Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-патогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания: автореф. дис. ... док. мед. наук. / С.А. Хмилевская. – Саратов, 2010. – 50 с.
133. Хмилевская, С.А. Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции / С.А. Хмилевская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010 – Т. 6 – № 3 – С. 570–574.
134. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.М. Сарычев [и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 29–35.
135. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения / Э.Н. Симованьян, Л.П. Сизякина, А. М. Сарычев [и др.] // Доктор. Ру. – 2006. – № 2. – С. 37–44.

136. Царегородцев, А.Д. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему / А.Д. Царегородцев, Е.А. Ружицкая, Л.Б. Кистенева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 1. – С. 5–9.
137. Шарипова, Е.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 5–12.
138. Шестакова, И.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики / И. В. Шестакова, Н.Д. Ющук // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 40–44.
139. Шилова, О.Ю. Ассоциация рака гортани с вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр/ О.Ю. Шилова // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Прил. № 2. – С. 126–127.
140. Эпштейна-Барр вирусная инфекций у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – № 1. – С.15–23.
141. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, Л. Ф. Бовтало [и др.] //Лечащий врач. – 2007. – Т. 7. – С. 36–41.
142. Эпштейн-Барр вирусная инфекция в этиологии фосфолипидного синдрома / З.В. Калоева, Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России; глав. ред. Г.Т. Сухих. – М., 2008. – С. 105–105.
143. Эффективность различных методов этиологической диагностики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр и цитомегаловирусной инфекциями / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, О.В. Седенко [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – Т. 37. – № 2. – С. 13–15.
144. Юлиш, Е.И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4. – С.114–122.
145. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
146. Activating receptors promote NK cell expansion for maintenance, IL-10 production, and CD8 T cell regulation during viral infection / S.H. Lee, K.S. Kim, N. Fodil-Cornu [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2009. – V. 206. – № 10. – P. 2235–2251.
147. Activation of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by radiation and sodium butyrate in vitro and in vivo: a potential method for treating EBV-positive malignancies / E. M. Westphal, W. Blackstock, W. Feng [et al.] // Cancer research. – 2000. – V. 60. – № 20. – С. 5781–5788.
148. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein-Barr virus primary infection in a 12-year-old girl / P. Meyer, S. Soete, P. Raynaud [et al.] // Arch Pediatr. – 2010. – V. 17. – № 11. – P. 1535–1539.

149. Aged-associated cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation and cytomegalovirus relationship with the frailty syndrome in older women / R.L. Thomasini, D. S. Pereira, F. S. M. Pereira [et al.] // *PloS one*. – 2017. – V. 12. – № 7. – P. e0180841.
150. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity / C.N. Renn, W. Straff, A. Dorfmueller, et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – V. 147. – № 6. – P. 1166–1170.
151. Anti-TNF α therapy for inflammatory bowel diseases is associated with Epstein-Barr virus lytic / S. Lapsia, S. Koganti, S. Spadaro [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2016. – V. 88. – № 2. – P. 312–318.
152. Antiviral agent Cidofovir decreases Epstein-Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV-related malignancies / B. Abdulkarim, S. Sabri, D. Zelenika [et al.] // *Oncogene*. – 2003. – V. 22. – P. 2260–2271.
153. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein-Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome / M. Kalla, A. Schmeinck, M. Bergbauer [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – V. 107. – № 2. – P. 850–855.
154. Arai, A. Advances in the study of chronic active Epstein-Barr virus infection: clinical features under the 2016 WHO classification and mechanisms of development / A. Arai // *Frontiers in pediatrics*. – 2019. – V. 7. – P. 14–14.
155. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge / V. Bolis, C. Karadedos, I. Chiotis [et al.] // *Jornal de pediatria*. – 2016. – V. 92. – № 2. – P. 113–121.
156. Babcock, G.J. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell / G.J. Babcock, D. Hochberg, D. A. Thorley-Lawson // *Immunity*. – 2000. – V. 13. – № 4. – P. 497–506.
157. Bennett, N. J. Gamma-herpesvirus latency requires T cell evasion during episome maintenance / N. J. Bennett, J.S. May, P.G. Stevenson // *PLoS Biol.* – 2005. – V. 3. – № 4. – P. 120–120.
158. Ben-Sasson, S. A. Activation of the Epstein-Barr virus genome by 5-aza-cytidine in latently infected human lymphoid lines / S. A. Ben-Sasson, G. Klein // *International journal of cancer*. – 1981. – V. 28. – № 2. – P. 131–135.
159. Bortezomib induction of C/EBP β mediates Epstein-Barr virus lytic activation in Burkitt lymphoma / C. M. Shirley, J. Chen, M. Shamay [et al.] // *Blood*. – 2011. – V. 117. – № 23. – P. 6297–6303.
160. CD8⁺ T-cell selection, function, and death in the primary immune response in vivo / M. F. Callan, C. Fazou, H. Yang, T. Rostron [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2000. – V. 106. – № 10. – P. 1251–1261.

161. Chemotherapy induces lytic EBV replication and confers ganciclovir susceptibility to EBV-positive epithelial cell tumors / W. H. Feng, B. Israel, N. Raab-Traub [et al.] // *Cancer research*. – 2002. – V. 62. – № 6. – P. 1920–1926.
162. Chijioke, O. NK Cell influence on the Outcome of Primary Epstein-Barr virus infection / O. Chijioke, V. Landtwing, C. Münz // *Frontiers in immunology*. – 2016. – V. 7. – P. 323–323.
163. Chowdhury, D. Death by a thousand cuts: granzyme pathways of programmed cell death / D. Chowdhury, J. Lieberman // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – V. 26. – P. 389–420.
164. Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-cell type, systemic form in an African migrant: case report and review of the literature on diagnostics standards and therapeutic options / M. Wass, M. Bauer, R. Pfannes [et al.] // *BMC cancer*. – 2018. – V.18. – № 1. – P. 941–941.
165. Control of Epstein-Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1 / B. Adler, E. Schaadt, B. Kempkes [et al.] // *PNAS*. – 2002. – V. 99. – N 1. – P. 437–442.
166. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon- γ response to viral infection / K. B. Nguyen, W. T. Watford, R. Salomon [et al.] // *Science*. – 2002. – V. 297. – № 5589. – P. 2063–2066.
167. Crum, N. F. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review / N.F. Crum // *Southern medical journal*. – 2006. – V. 99. – № 5. – P. 544–548.
168. Dakdouki, G.K. Azythromycin-induced rash in infectious mononucleosis / G.K. Dakdouki, K.H. Obeid, S.S. Kanj // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34. – № 12. – P. 939–941.
169. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / M. Roy, B. Bailey, D. K. Amre [et al.] // *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. – 2004. – V. 158. – № 3. – P. 250–254.
170. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review / M. H. Ebell, M. Call, J. Shinholser [et al.] // *Jama*. – 2016. – V. 315. – № 14. – P. 1502–1509.
171. EBV latent membrane proteins (LMPs) 1 and 2 as immunotherapeutic targets: LMP-specific CD4+ cytotoxic T cell recognition of EBV-transformed B cell lines / T. A. Haigh, X. Lin, H. Jia, E. P. Hui [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2008. – V. 180. – № 3. – P. 1643–1654.
172. Emergence of CD4+ and CD8+ polyfunctional T cell responses against immunodominant lytic and latent EBV antigens in children with primary EBV infection / J.K.P. Lam, K.F. Hui, R.J. Ning [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – V. 9. – P. 416–416.
173. Epstein-Barr virus gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / S. J. Molesworth, C. M. Lake, C. M. Borza [et al.] // *Journal of virology*. – 2000. – V. 74. – № 14. – P. 6324–6332.

174. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus – a case report / P. Canovic, O. Gajovic., Z. Todorovic [et al.] // *Med. Pregl.* – 2006. – V. 59. – P. 179–182.
175. Epstein-Barr virus infection negatively impacts the CXCR4-dependent migration of tonsillar B cells / B. Ehlin-Henriksson, F. Mowafi, G. Klein [et al.] // *Immunology.* – 2006. – V. 117. – N 3. – P. 379–385.
176. Epstein-Barr virus latency type and spontaneous reactivation predict lytic induction levels / A.T. Phan, S.G. Fernandez, J. J. Somberg [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2016. – V. 474. – № 1. – P. 71–75.
177. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cellular MicroRNA miR-146a, a modulator of lymphocyte signaling pathways / O.A. Odumade, J.E. Cameron, Q. Yin [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – V.82. – № 4. – P.1946–1958.
178. Epstein-Barr virus quantitation by real-time PCR targeting multiple gene segments: a novel approach to screen for the virus in paraffin-embedded tissue and plasma / J.L. Ryan, H. Fan, S.L. Glaser [et al.] // *The Journal of Molecular Diagnostics.* – 2004. – V. 6. – № 4. – P. 378–385.
179. Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 plays a critical role in virus production / N. Ahsan, T. Kanda, K. Nagashima [et al.] // *Journal of virology.* – 2005. – V. 79. – № 7. – P. 4415–4424.
180. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C.W. Chan, A.K. Chiang, K.H. Chan [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2003. – V.22. – № 11. – P. 974–978.
181. Extensive CD4 and CD8 T cell cross-reactivity between alphaherpesviruses / L. Jing, K.J. Laing, L. Dong [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2016. – V. 196. – № 5. – P. 2205–2218.
182. Fernandez S.G. Bendamustine reactivates latent Epstein-Barr virus / S.G. Fernandez, J.J.L. Miranda // *Leukemia & lymphoma.* – 2016. – V. 57. – № 5. – P. 1208–1210.
183. Figueira-Silva C.M. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil / C.M. Figueira-Silva, F. E. L. Pereira // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* – 2004. – V. 37. – № 5. – P. 409–412.
184. Frequency of Epstein-Barr Virus in Patients Presenting with Acute Febrile Illness in Kenya / V. D'acremont, M. Kilowoko, E. Kyungu [et al.] // *PloS one.* – 2016. – V. 11. – № 5. – P. e0155308.
185. Fujiwara, S. Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? / S. Fujiwara, H. Nakamura // *Cancers.* – 2020. – V. 12. – № 11. – P. 3202–3202.
186. Fukuda, M. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation / M. Fukuda, Y. Kawaguchi // *Journal of virology.* – 2014. – V. 88. – № 9. – P. 5189–5194.

187. Fulminant anaplastic large cell lymphoma (ALCL) concomitant with primary cytomegalovirus (CMV) infection, and human herpes virus 8 (HHV-8) infection together with Epstein-Barr-virus (EBV) reactivation in a patient with asymptomatic HIV-infection / S. Grützmeier, A. Porwit, C. Schmitt [et al.] // *Infectious agents and cancer*. – 2016. – V. 11. – № 1. – P. 46-46.
188. Grinde, B. Herpesviruses: latency and reactivation-viral strategies and host response / B. Grinde // *Journal of oral microbiology*. – 2013. – V. 5. – № 1. – P. 22766, <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.22766>.
189. Gulley, M. L. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases / M.L. Gulley // *The Journal of molecular diagnostics*. – 2001. – V. 3. – № 1. – P. 1–10.
190. Gulley, M.L. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease / M.L. Gulley, W. Tang // *J. Mol. Diagn.* – 2008. – V. 10. – № 4. – P. 279–292.
191. Hess, R.D. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years / R.D. Hess // *Journal of clinical microbiology*. – 2004. – V. 42. – № 8. – P. 3381–3387.
192. Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis / A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski [et al.] // Cambridge University Press. – 2007. – DOI:10.1017/CBO9780511545313.
193. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-Barr virus infection / O. Chijioke, A. Müller, R. Feederle [et al.] // *Cell Reports*. – 2013. – P.1489–1498. – doi: 10.1016/j.celrep.2013.11.041
194. Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets / M. Guerreiro, I.K. Na, A. Letsch [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – V. 40. – № 6. – P. 1566–1576.
195. Ikediobi, N.I. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection / N.I. Ikediobi, S.K. Tying // *Dermatol Clin.* – 2002. – V. 20. – № 2. – P. 283–289.
196. Increased numbers of CD38 molecules on bright CD8+ T lymphocytes in infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus infection / Židovec Lepej, S., A. Vince, O. ĐAKOVIĆ RODE [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2003. – V. 133. – № 3. – P. 384–390.
197. Infectious mononucleosis as a disease of early childhood in Japan caused by primary Epstein-Barr virus infection / H. Kanegane, C. Kanegane, A. Yachie [et al.] // *Acta Paediatrica Japonica: Official Journal of The Japan Pediatric Society*. – 1997. – V. 39. – № 2. – P. 166–171.
198. Infectious mononucleosis in Turkish children / A.B. Cengiz, Ö. Çultu-Kantaroglu, G. Seçmeer [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2010. – V. 52. – № 3. – P. 245–254.
199. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease / K.F. Macsween, C.D. Higgins, K.A. McAulay [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An office, of the*

Infectious diseases s-ty of Amer. a. the HIV medicine assoc. – 2010. – V. 50. – № 5. – P. 699–706.

200. Kimura, H. Chronic active Epstein-Barr virus disease / H. Kimura, J.I. Cohen // *Frontiers in immunology*. – 2017. – V. 8. – P. 1867–1867.

201. Laichalk, L.L. Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo / L. L. Laichalk, Lawson D. A. Thorley // *Journal of virology*. – 2005. – V. 79. – № 2. – P. 1296–1307.

202. Leflunomide/teriflunomide inhibit Epstein-Barr virus (EBV)-induced lymphoproliferative disease and lytic viral Replication / A. Bilger, J. Plowshay, S. Ma [et al.] // *Research Paper*. – 2017. – P. 44266–44280.

203. Li, Z.Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z.Y. Li, J.G. Lou, J. Chen // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2004. – V. 42. – № 1. – P. 20–22.

204. Luka, J. Induction of the Epstein-Barr virus (EBV) cycle in latently infected cells by n-butyrate / J. Luka, B. Kallin, G. Klein // *Virology*. – 1979. – V. 94. – № 1. – P. 228–231.

205. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A.O. Garbowara, J.F. Hereman // *Immunochemistry*. – 1965. – V. 2. – P. 235–236.

206. Manganese superoxide dismutase-inhibiting autoantibodies in cholestatic Epstein-Barr viral hepatitis / L. Schaade, R. Meilicke, S. Buttgen [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1998. – V. 123. – № 49. – P. 1478–1482.

207. Marshall, N.B. Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity / N.B. Marshall, S. L. Swain // *Journal of biomedicine & biotechnology*. – 2011. – V. 2011. – P. 954602–954602.

208. Maruo, S. Roles of Epstein-Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells / S. Maruo, L. Yang, K. Takada // *J. Gen. Virol.* – 2001. – V. 82. – P. 2373–2383.

209. Molecular parameters for precise diagnosis of asymptomatic Epstein-Barr virus reactivation in healthy carriers / S. Maurmann, L. Fricke, H. J. Wagner [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2003. – V. 41. – № 12. – P. 5419–5428.

210. Morphological transformation of human keratinocytes expressing the LMP gene of Epstein-Barr virus / R. Fahraeus, L. Rymo, J. S. Rhim [et al.] // *Nature*, 1990. – V. 345. – № 6274. – P. 447–447.

211. Murata, T. Epigenetic modification of the Epstein-Barr virus BZLF1 promoter regulates viral reactivation from latency / T. Murata, T. Tsurumi // *Frontiers in genetics*. – 2013. – V. 4. – P. 53–53. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00053>

212. Niller, H. H. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases / H. H. Niller, H. Wolf, J. Minarovits // *Autoimmunity*. – 2008. – V. 41. – № 4. – P. 298–328.

213. Odumade, O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Balfour // *Clinical microbiology reviews*. – 2011. – V. 24. – № 1. – P. 193–209.

214. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction1, 2 / H.J. Wagner, M. Wessel, W. Jabs [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – V. 72. – № 6. – P. 1012–1019.
215. Pharyngitis of infectious mononucleosis: computed tomography findings / N. Kutuya, Y. Kurosaki, K. Suzuki, et al. // *Radiat Med*. – 2008. – V. 26. – № 4. – P. 248–251.
216. Portis, T. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2 A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma / T. Portis, P. Dyck, R. Longnecker // *Blood*. – 200. – V. 102. – P. 4166–4178.
217. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity / Y. Huang, B.Z. Katz, C. Mears [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2010. – V. 164. – № 9. – P. 803–809.
218. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis / H. Fota-Markowska, R. Rolla-Szczepańska, A. M. Chudnicka [et al.] // *Wiad Lek*. – 2002. – V. 55. – № 3–4. – P. 150–157.
219. Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review / B. Candy, T. Chalder, A.J. Cleare [et al.] // *British Journal of General Practice*. – 2002. – V. 52. – № 483. – P. 844–851.
220. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein-Barr virus infection of epithelial cells / C.D. Shannon-Lowe, B. Neuhierl, G. Baldwin [et al.] // *Microbiology*. – 2006. – V. 103. – № 19. – P. 7201–7202
221. Robertson E.S. Epstein-Barr virus. / E.S. Robertson // *Horizon Scientific Press*. – 2005.
222. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis / T. Azzi, A. Lünemann, A. Murer [et al.] // *Blood*. – 2014. – V. 124. – № 16. – P. 2533–2543.
223. Stats in immune responses to viral infections. Signal transducers and activators of transcription (STATs) / C.A. Biron, P.B. Segal, D.E. Levy [et al.] // *Kluwer Academic Publisher*. – 2003. – P. 381–397.
224. Stenfors, L.E. Noticeable differences in bacterial defence on tonsillar surfaces between bacteria-induced and virus-induced acute tonsillitis / L.E. Stenfors, H.M. Bye, S. Raisanen // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. – 2003. – V. 67. – № 10. – P. 1075–1082.
225. Stimulus duration and response time independently influence the kinetics of lytic cycle reactivation of Epstein-Barr virus / J. Countryman, L. Gradoville, S. Bhaduri-McIntosh [et al.] // *Journal of virology*. – 2009. – V. 83. – № 20. – P. 10694–10709.
226. Stress-related Epstein-Barr virus reactivation / O. Coskun, K. Sener, S. Kilic [et al.] // *Clinical and experimental medicine*. – 2010. – V. 10. – № 1. – P. 15–20.

227. Systematic analysis of T cell responses specific to the Epstein-Barr virus proteome using ATLAS™ / K. K. Johanna, B. Liu, J. Jacques [et al.]. – 2017. – P. 78–42.
228. Takada, K. Synchronous and sequential activation of latently infected Epstein-Barr virus genomes / K. Takada, Y. Ono // *Journal of virology*. – 1989. – V. 63. – № 1. – P. 445–449.
229. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease / G.S. Taylor, H.M. Long, J. M. Brooks [et al.] // *Annual review of immunology*. – 2015. – V. 33. – P. 787–821.
230. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection / D.A. Thorley-Lawson, J. B. Hawkins, S. I. Tracy [et al.] // *Current opinion in virology*. – 2013. – V. 3. – № 3. – P. 227–232.
231. Thomson, M. P. Epstein-Barr virus and cancer / M. P. Thomson, R. Kurzrock // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10. – P. 803–821.
232. Tonsilar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN- γ / T. Strowig, F. Brilot, F. Arrey [et al.] // *PLoS pathogens*. – 2008. – V. 4. – № 2. – P. e27.
233. Transforming growth factor beta 1 stimulates expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 immediate-early gene product ZEBRA by an indirect mechanism which requires the MAPK kinase pathway / H. Fahmi, C. Cochet, Z. Hmama [et al.] // *Journal of virology*. – 2000. – V. 74. – № 13. – P. 5810–5818.
234. Transient Epstein-Barr virus reactivation in CD3 monoclonal antibody-treated patients / B. Keymeulen, S. Candon, S. Fafi-Krem [et al.] // *Blood*. – 2010. – V. 115. – № 6. – P. 1145–1155.
235. Wakiguchi H. Overview of Epstein-Barr virus-associated diseases in Japan / H. Wakiguchi // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2002. – V. 44. – № 3. – C. 193–202.
236. Wakiguchi, H. Infectious mononucleosis / H. Wakiguchi // *Nippon Rinsho: Japan. J. Clinic. Med.* – 2006. – V. 64. – № 3. – P. 625–629.
237. Yamashita N. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections / N. ry and Epstein-Barr virus infection / D. H. Crawford, A. J. Swerdlow, C. Higgins [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases: An office, publ. of the Infections diseases s-ty of America*. – 2002. – Vol.186. – № 6. – P. 731–736.
238. Young, L.S. Epstein-Barr virus: 40 years on / L.S. Young, A.B. Rickinson // *Nat. Rev. Cancer*. – 2004. – V. 10. – № 4. – P. 757–768.