

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

*Белорусский государственный медицинский университет*

---

*В статье представлен обзор литературы с комментариями автора по терапии детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ), основанной на современных взглядах на патогенез данного заболевания. В основе клинической манифестации ИМ лежит иммунопатологическое воспаление, опосредованное клеточным иммунитетом. Заболевание в большинстве случаев протекает благоприятно и самостоятельно заканчивается выздоровлением. Основную роль в лечении больных с ИМ играет симптоматическая терапия, направленная на облегчение симптомов болезни. В тяжелых и осложненных случаях терапия дополняется назначением короткого курса ГКС. Применение антибиотиков должно быть хорошо обоснованным. Наличие налетов на миндалинах не является достаточным основанием для антибактериальной терапии. Назначение Н1-блокаторов, витаминов, гепатопротекторов, местных антисептиков и т.д. в подавляющем большинстве случаев не требуется. Никакая специальная диета детям с ИМ обычно не нужна.*

**Ключевые слова:** *инфекционный мононуклеоз, патогенез, лечение, дети.*

**A. P. Kudin**

### **SOME QUESTION OF THERAPY INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AT CHILDREN**

*In article the review of the literature with comments of the author on therapy of children with infectious mononucleosis is submitted, based on modern sights on namogenez the given disease. In a basis of clinical demonstration by infectious mononucleosis lays an immunopathologic inflammation. Disease in most cases proceeds favorably and independently*

*comes to an end recovery. The basic role in treatment of patients with infectious mononucleosis is played with the symptomatic therapy directed on simplification of symptoms of illness. In the heavy and complicated cases therapy is supplemented with assignment of short rate of corticosteroids. Application of antibiotics should be well proved. Assignment H1-blocators, vitamins, hepatoprotectors, local antiseptic tanks, etc. in overwhelming majority of cases is not required. Any special diet with infectious mononucleosis usually is not necessary for children.*

**Key words:** *infectious мононуклеоз, namogenesis, treatment, children.*

Поводом для написания этой статьи послужило некоторое расхождение в определении подходов к лечению инфекционного мононуклеоза (ИМ) в русскоязычной учебной и зарубежной справочной литературе [4, 10, 42, 64], что вносит неопределенность в работу практического врача, имеющего дело с такими пациентами. Но прежде чем начать разговор о терапии больных с ИМ, хочется напомнить некоторые особенности патогенеза данного заболевания, что поможет лучше понять обоснованность тех или иных вопросов лечения.

Инфекционный мононуклеоз является полиэтиологичным заболеванием и может вызываться различными лимфотропными инфекциями. В соответствии с МКБ 10 выделяют ИМ, вызванный гамма-герпесвирусом (вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) или герпесвирусом 4-го типа), цитомегаловирусный ИМ, ИМ другой этиологии (на фоне аденовирусной инфекции, токсоплазмоза; инфекции, вызванной герпесвирусом 6-го или 7-го типа; в острую стадию ВИЧ-инфекции и т.д.) и ИМ неуточненной этиологии (в тех случаях, когда у пациентов с клиническими признаками ИМ не удается обнаружить ни один из известных возбудителей данного заболевания). Однако, как правило, если отдельно вопрос этиологии ИМ не оговаривается, это заболевание связывают с ВЭБ-инфекцией (ВЭБИ). Считается, что более 80-95% всех случаев типичного ИМ ассоциировано с ВЭБИ [42, 47, 59, 64].

ВЭБ обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2 – рецептор для C3d компонента системы комплемента) [12, 28, 35, 39, 55]. Кроме В-лимфоцитов, поражается эпителий слизистой носоглотки [30, 47, 55] и протоков слюнных желез [70, 73, 76]. В определенных ситуациях могут инфицироваться Т-лимфоциты и NK-клетки [43, 47, 55, 62, 66, 75], моноциты/макрофаги [14, 47, 79], нейтрофилы [38, 79], миоэпителиальные и гладкомышечные клетки [47]. Как и при других инфекционных заболеваниях, вызывающихся лимфотропными вирусами, исходы острой ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) могут быть разными и являются интегративным показателем взаимодействия вируса и иммунной системы человека.

В организме человека ВЭБ может находиться в двух состояниях: в фазе активной инфекции и в латентном состоянии. Активная фаза ВЭБИ характеризуется литическим циклом развития вируса, когда он активно продуцирует практически все кодируемые в его геноме продукты (их около 100) и синтезируется вирусная ДНК с участием собственной вирусной ДНК-полимеразы. При этом происходит значительное накопление вирусных частиц, гибель пораженных клеток, выход вируса во внеклеточное пространство и инфицирование доступных для ВЭБ чувствительных клеток. Такой вариант развития вируса касается, в первую очередь, эпителиальных клеток ротоглотки и в значительно меньшей степени – В-лимфоцитов [3, 30, 55]. Литический цикл развития вируса имеет место при острой инфекции и при обострении хронической. Именно в этом цикле жизнедеятельности вируса возможно подавление его активности с помощью противовирусных препаратов, блокирующих вирусную ДНК-полимеразу и обрывающих синтез вирусной ДНК (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, фоскарнет и др.) [45].

Латентная фаза ВЭБИ означает, что вирус находится в ядре инфицированной клетки (в первую очередь, это В-лимфоциты памяти [17]) в виде эписомы. При этом вирус продуцирует минимальное количество веществ, закодированных в его ДНК (латентные мембранные протеиды, ядерные белки, мелкие РНК), которые необходимы для репликации вируса вместе с клеткой-хозяином, но без образования дополнительных вирусных частиц и без гибели инфицированной клетки. Более того, вирус «заинтересован» в том, чтобы клетка-хозяин жила как можно дольше и чтобы вирус воспроизводился вместе с ней. Оказалось, что некоторые вирусные белки способны подавлять программу апоптоза ВЭБ(+) В-лимфоцитов, индуцируя феномен «клеточного бессмертия» [16, 66].

При отсутствии адекватного контроля со стороны основных факторов противовирусного иммунитета (цитотоксические лимфоциты, NK-клетки, Th1-зависимые механизмы иммунного ответа) возможна неконтролируемая пролиферация ВЭБ(+) В-лимфоцитов (т.е. клеток, несущих чужеродную генетическую информацию). Потенциально это может привести к развитию В-клеточной лимфопролиферативной болезни (нередко проявляющейся малигнизацией, особенно у людей с исходным иммунодефицитом) [28, 66, 69]. ВЭБ-ассоциированными более чем в половине случаев являются лимфома Беркитта (в странах Африки), назофарингеальная карцинома, смешанно-клеточная лимфома Ходжкина, ряд опухолей у больных со СПИД-ом (лимфомы головного мозга, гладко-мышечная опухоль, плазмобластная лимфома, ходжкинская лимфома им др.), внеузловая NK/T-лимфома, NK-лейкемия и др. [47].

Кроме того, ВЭБ способен вызывать поликлональную стимуляцию В-лимфоцитов, что в ряде случаев может привести к развитию аутоиммунных заболеваний (иммунные цитопении, рассеянный склероз и некоторые другие) [10, 36, 42, 48, 49].

Контроль за распространением ВЭБ в организме человека, как и при большинстве других вирусных инфекциях, осуществляется вначале (на доиммунном этапе) в основном системой интерферонов и NK-клетками, а затем – в первую очередь, CD8+ цитотоксическими лимфоцитами [31, 56, 66, 77]. В периоде острой или обострения хронической ВЭБИ основную защитную роль играют ВЭБ-специфические CD8+ лимфоциты, сенсбилизированные к белкам литического цикла развития вируса. В латентной фазе ВЭБИ сдерживание развития самой инфекции и ВЭБ-ассоциированных заболеваний осуществляется, в первую очередь, цитотоксическими лимфоцитами, имеющих рецепторы к латентным белкам и ядерным антигенам ВЭБ. Определенную роль в защите от ВЭБ играют также CD4+ клетки [33, 69].

В тех случаях, когда происходит значительное (по экспансии и уровню вирусной нагрузки) инфицирование клеток, участвующих в защите от вируса, развиваются тяжелые, угрожающие жизни человека варианты течения ВЭБИ. Преимущественное инфицирование CD8+ лимфоцитов приводит к развитию гемофагоцитарного синдрома. В основе формирования двух вариантов хронической активной ВЭБИ лежит поражение соответственно CD4+ лимфоцитов или NK-клеток [27, 71, 84, 85]. Значительно более редкими формами хронической ВЭБИ (ХВЭБИ) являются интерстициальная пневмония, поражения ЦНС, аневризмы коронарных артерий (как при болезни Кавасаки) [26]. Одним из необычных проявлений хронической ВЭБИ является гиперчувствительность к укусам комаров [63, 71, 84].

Хорошо известно, что у детей раннего возраста острая ВЭБИ в большинстве случаев протекает субклинически или в стертой форме, без развития клиники ИМ [58, 68]. По некоторым данным, наиболее распространенной формой первичной ВЭБИ у детей является ОРИ, на долю которой приходится более 40 % всех случаев. Однако этот вариант течения острой ВЭБИ не имеет каких-либо специфических проявлений и обычно не верифицируется. Наиболее известным вариантом острой ВЭБИ и вторым по частоте (около 18 % всех случаев инфекции) является ИМ, имеющий очень специфические клинические проявления [58]. Эта форма острой ВЭБИ считается характерной, в первую очередь, для подростков и молодых людей. Данный факт является косвенным подтверждением иммуно-опосредованного механизма клинической манифестации ИМ. Степень выраженности иммунного ответа у подростков выше, чем у детей раннего возраста, поэтому и клинические признаки ИМ у старших детей проявляются чаще и сильнее. Эта же закономерность характерна и для других инфекций, где основную роль в манифестации инфекции играют иммунные механизмы. К примеру, хорошо известно, что у подростков и взрослых тяжелее протекают корь, краснуха.

Таким образом, главное, что следует помнить про патогенез ИМ – в основе развития заболевания лежит индуцированное

## □ В помощь практикующему врачу

вирусом иммунное воспаление (иммуно-патологический процесс), протекающее с поражением ВЭБ-инфицированных клеток [42, 45, 59, 64], в первую очередь В-лимфоцитов и эпителиоцитов слизистой небных миндалин. В период разгара ИМ около 10-20 % всех циркулирующих в периферической крови В-лимфоцитов [2, 6, 15]. С учетом того, что в периферической крови в каждый момент времени находится всего 0,2-2% всех лимфоцитов организма человека [12], основным местом поражающего действия вируса являются лимфоидные органы, а в них — В-зоны (где находятся В-лимфоциты) и дендритные клетки.

По мере выздоровления количество ВЭБ(+) В-лимфоцитов уменьшается [24] до определенного стабильного минимального уровня и в последующем сохраняется пожизненно. В крови здоровых людей содержится от 1 до 50 инфицированных ВЭБ-ом клеток на один миллион В-лимфоцитов [40]. При этом у здоровых носителей около 5% периферических мононуклеарных клеток (в первую очередь, Т-лимфоцитов) направлены против ВЭБ [72], что говорит о значимости для организма человека постоянного контроля над этой инфекцией.

При благоприятном течении острой ВЭБИ по мере снижения вирусной и антигенной нагрузки параллельно с этим основная часть активированных Т-лимфоцитов, выполнивших свою функцию, погибает по механизму апоптоза, а остальные превращаются в клетки памяти [23, 56].

Клинические проявления ИМ складываются из признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), поражений лимфоидных органов и ангины. Манифестация происходит, как правило, бурно с резкого повышения температуры, появления признаков интоксикации (чаще умеренно выраженных), болей в горле, заложенности носа без насморка (вследствие аденоидита) и храпа во сне. Увеличиваются шейные (прежде всего, заднешейные) и подчелюстные лимфоузлы, и нередко может отмечаться генерализованная лимфоаденопатия. Иногда лимфоаденопатия предшествует появлению развернутой клиники ИМ, опережая ее на 5–7 дней. Часто, но не всегда, образуются налеты на миндалинах, которые могут плохо сниматься шпателем (т.к. представляют собой не только компоненты воспалительного экссудата, но и погибший эпителий слизистой). Более чем у половины больных определяется увеличение печени и/или селезенки.

Развитие всех клинических проявлений ИМ происходит в течение нескольких суток. В эти сроки симптоматика может нарастать и дополняться. Важно помнить, что развернутая клиника ИМ, все перечисленные симптомы у одного больного встречаются редко. Обычно один или несколько симптомов отсутствуют. И в этом случае следует подтверждать диагноз лабораторно.

Как правило, большинство врачей ориентируется на наличие в общем анализе крови (ОАК) атипичных мононуклеаров (АМ) в количестве >10%. Это действительно позволяет констатировать ИМ. Однако, следует помнить, что АМ появляются в крови не сразу, часто с 4-5-го дня болезни, а иногда только на второй неделе заболевания. Кроме того, примерно у 5% пациентов они могут вовсе отсутствовать. В этом случае следует ориентироваться на клинические проявления и наличие в ОАК преобладания лимфоцитов и моноцитов: наличие у ребенка ангины, которая сопровождается лимфоцитозом должно навести врача на мысль о том, что ангина какая-то специфическая.

Банальные стрептококковые тонзиллиты обычно вызывают выраженные воспалительные изменения в ОАК (лейкоцитоз, нейтрофилез, выраженный сдвиг лейкоцитограммы влево, когда молодые формы нейтрофилов составляют 15–20% и более). При ИМ небольшой сдвиг формулы крови влево тоже часто имеет место (обычно в пределах 6-12%, как одно из проявлений ССВО), однако при этом отмечается лимфоцитоз. Кроме того, некоторые инфекции, способные протекать с мононуклеозоподобным синдромом (аденовирусная, например), не сопровождаются лимфоцитозом в лейкоцитограмме, а протекают с нейтрофилезом или нормоцитозом [Melon2005].

Косвенным признаком ИМ можно считать повышение в крови содержания трансаминаз (АлАТ и АсАТ) [37, 51] и органоспецифических печеночных ферментов (ЛДГ-5, урокиназа) [13]. Кроме того, частично повышение уровня трансаминаз, так называемая адаптивная ферментемия, (в первую очередь, в случаях преимущественного увеличения концентрации АсАТ по сравне-

нию с АлАТ) может быть связано и с перестройкой метаболизма вследствие выраженного ССВО на фоне ИМ [9]. Поэтому у пациентов с «подозрительной» ангиной имеет смысл проведение биохимического анализа крови.

Следует помнить, что тяжелое поражение печени с развитием желтушной формы гепатита (и иногда даже фульминантного гепатита) связано не с вирусным цитолизом гепатоцитов (ВЭБ не имеет тропизма к этим клеткам), а с инфицированием в печени местных Т- и Т/NK-лимфоцитов, которые и вызывают поражение гепатоцитов (клеточно-опосредованный цитолиз) [21].

В качестве дополнительных лабораторных тестов для доказательства ВЭБИ могут быть использованы [42, 47, 59, 64]:

1. методы определения титра гетерофильных антител (у нас – это реакция Пауль-Буннеля, за рубежом – monospot test). Диагностическая значимость его невелика, но в определенных ситуациях это исследование помогает в диагностике. Основным его достоинством является то, что гетерофильные антитела обнаруживаются при первичном ВЭБ-ассоциированном ИМ и не определяются при ИМ другой этиологии. Недостатком метода является его частый ложноотрицательный ответ у дошкольников и младших школьников,

2. серологические методы: обнаружение IgM к капсидному антигену (viral capsid antigen) и IgG к раннему антигену ВЭБ (Epstein-Barr early antigen), соответственно анти-VCA IgM и анти EBЕА IgG,

3. определение ДНК ВЭБ в крови (плазме или сыворотке), что всегда свидетельствует об активной репликации вируса (в отличие от ее обнаружения в мононуклеарах – в основном, в В-лимфоцитах – периферической крови).

Из всех клинических проявлений ИМ, пожалуй, только изменения миндалин могут быть связаны с прямым цитопатогенным действием вируса на эпителий слизистой оболочки этих структур [3, 30, 47, 55]. Но и здесь свой вклад в местные изменения вносит иммунное воспаление [62]. Это означает, что тонзиллит (включая варианты с образованием налетов на миндалинах) по сути является асептическим воспалением, часто протекающим без присоединения вторичной бактериальной инфекции (как бы «страшно» не выглядела ротоглотка при осмотре). Поэтому без наличия косвенных признаков бактериальной суперинфекции нет необходимости в назначении антибактериальной терапии (АБТ). Такими признаками можно считать (с некоторыми оговорками) выраженные воспалительные изменения в ОАК (о чем говорилось ранее). Из острофазовых показателей, по-видимому, следует иметь в виду повышение уровня прокальцитонина в крови более 2 нг/мл (частый признак тяжелой бактериальной инфекции) и содержания СРБ более 70-100 мг/л. Что же касается повышения СОЭ, то ее уровень при ИМ часто превышает 30 мм/ч, очевидно, вследствие увеличения в крови глобулиновой фракции белков, отражающей поликлональную стимуляцию В-лимфоцитов. При отсутствии признаков бактериальной суперинфекции назначение АБТ неоправданно [42, 64, 80] или даже противопоказано [5]. Есть данные о том, что АБТ увеличивает продолжительность сохранения ангины [11].

При наличии показаний к АБТ следует применять цефалоспорины, макролиды или линкосамиды и помнить, что при ИМ нельзя применять аминопенициллины из-за высокого риска развития «ампициллиновой сыпи» – как правило, обильной мелко- и крупнопятнистопапулезной сыпи, нередко с геморрагическим компонентом. В основе ее генеза лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа. Поэтому в тяжелых случаях эта экзантема способна прогрессировать с развитием синдрома Стивенса-Джонсона или даже токсического эпидермального некролиза [41, 53, 57].

Здесь будет уместно обратить внимание на то, что Н1-блокаторы не имеет смысла назначать не только при обычном течении ИМ, но и при появлении «ампициллиновой сыпи» (как бы кому-то этого не хотелось). Ни в том, ни в другом случае IgE-зависимые реакции не развиваются, «работают» Т-клеточные реакции, поэтому гистамин является одним из многих медиаторов такого воспаления и при этом типе реакций не играет существенной роли. Естественно, в случае развития крапивницы на какой-либо из применяемых препаратов, назначение Н1-блокаторов будет обосновано. Но только в этом случае.

Показанием к назначению АБТ могут быть и некоторые осложнения ИМ. Так вследствие аденоидита повышается вероят-

ность развития отитов и синуситов [42]. Поэтому наряду с применением средств улучшающих носовое дыхание (об этом речь пойдет ниже) в комплексную терапию следует включать и АБ, эффективны в отношении наиболее вероятных этиологических факторов этих осложнений (пневмококк, гемофильная палочка): цефалоспорины 2-3-го поколения, при их непереносимости – азитромицин.

Отношение к назначению противовирусных препаратов в настоящее время уже достаточно однозначное: они не нужны во время острой ВЭБИ. Как уже говорилось, по современным представлениям клинические проявления ИМ связаны, прежде всего, с иммуноопосредованным воспалением, а не с цитолитическим действием самого вируса [42, 45, 59, 64]. Фактически, чем сильнее иммунный ответ на ВЭБ, тем тяжелее клинические проявления ИМ (иногда даже возникает необходимость в подавлении очень выраженного, «избыточного» иммунного воспаления). Поэтому практические попытки применения противовирусных препаратов (ацикловира) не оказали влияния на тяжесть и продолжительность ИМ, хотя при этом и снижали уровень вирусной нагрузки в слюне и в лимфоидных образованиях ротоглотки, не влияя на этот показатель в В-лимфоцитах (там, в основном, вирус находится в фазе латентного цикла) [18, 20, 54, 59, 64, 78, 81]. После прекращения применения этих препаратов репликация вируса возобновляется до момента формирования надежного противовирусного иммунитета.

Однако при хронических ВЭБ-ассоциированных заболеваниях, при которых вирус находится в литическом цикле развития, противовирусные препараты могут иметь эффект (волосатая лейкоплакия языка, хроническая активная ВЭБИ, возможно, гемофагоцитарный синдром) [25, 50, 60, 65, 67, 83].

Кроме того, включение противовирусных препаратов, возможно, будет полезным при тяжелых атипичных формах острой ВЭБИ, протекающих с поражением внутренних органов (фульминантный гепатит, кардит, пульмонит) и ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит) [29, 34, 46, 82]. По-видимому, это связано с тем, что развитие этих вариантов острой ВЭБИ обусловлено поражением вирусом нетипичных для этой инфекции клеток (CD8+ цитотоксических лимфоцитов, CD4+ клеток, NK-клеток, моноцитов/макрофагов).

Больше всего вопросов в лечении ИМ возникает в отношении применения глюкокортикостероидов (ГКС). В 50-60-х годах прошлого века эти препараты применялись широко и, как считалось, с хорошим эффектом [42]. Затем в связи с потенциально онкогенными свойствами ВЭБ, иммуносупрессивным действием ГКС и неясными последствиями действия двух этих факторов на организм каждого конкретного больного, от применения ГКС при неосложненном течении ИМ отказались. Однако и в наше время проводятся исследования по оценке влияния ГКС на пациентов с ИМ. Существуют работы, в которых показывается как эффективность этих препаратов (по крайней мере, кратковременная и в отношении некоторых симптомов) [32, 54], так и отсутствие влияния ГКС на степень выраженности и продолжительность сохранения симптоматики ИМ [22, 74].

Мнение автора этой статьи совпадает с мнением первой группы ученых, т.к. я неоднократно видел клинический эффект от применения ГКС у детей с ИМ (в настоящее время проводится работа по анализу лечения таких пациентов в нашей больнице, результаты которой будут опубликованы). Исходя из патогенеза заболевания, такого эффекта ГКС следует ожидать. Другое дело, надо ли всем детям с ИМ назначать ГКС? Однозначно – нет! ИМ – это самолимитирующееся заболевание, которое в подавляющем большинстве случаев заканчивается выздоровлением в течение 7-14 дней (здесь речь идет об острых проявлениях инфекции, т.к. остаточные явления в виде полиаденопатии, гепатолиенального синдрома, гипертрофии миндалин могут сохраняться от нескольких недель до нескольких месяцев). Показаниями к назначению ГКС должны быть только тяжелые формы ИМ, сопровождающиеся тяжелой обструкцией верхних дыхательных путей, различными цитопениями, поражениями нервной системы [42, 64]. Причем, если ГКС назначаются, это не должно быть одно-двукратное введение. Обычно рекомендуется 7-14-дневный курс терапии: в течение половины этого срока назначают ГКС из расчета 1 мг/кг/сут по преднизолону (максимум – 60 мг/сут), внутрь, а затем в течение оставшегося срока дозу посте-

пенно снижают вплоть до отмены [64]. В некоторых случаях при неэффективности обычных доз ГКС прибегают к пульс-терапии метилпреднизолоном [61] (15-30 мг/кг, в/вено, в течение часа, 1 раз в день, 3 дня подряд) с последующей постепенной отменой (ежедневно доза снижается на 50% вплоть до отмены).

В русскоязычной литературе последние годы широко обсуждался вопрос о применении в лечении детей с ИМ различных иммуностимуляторов (индукторов интерферона). Если исходить из представленных выше данных о патогенезе ИМ, становится понятным, что в острый период заболевания нет необходимости в дополнительной иммуностимуляции уже развившегося иммуноопосредованного воспаления. Такая необходимость может возникнуть в периоде поздней реконвалесценции (с 3-й недели до 3-х месяцев), т.к. в это время у людей, перенесших ИМ, развивается вторичный иммунодефицит, выраженный в разной степени. Достаточно подробно этот вопрос автор проанализировал в одной из предыдущих работ [8], поэтому в рамках данной статьи на этом вопросе останавливаться не будет. Резюмируя ту информацию, которая есть в литературе по применению иммуностимуляторов, следует сказать, что при наличии клинических признаков вторичного иммунодефицита (ребенок стал чаще и дольше болеть разными инфекционными заболеваниями после перенесенного ИМ) может возникнуть необходимость в иммунокоррекции. Но в настоящее время нет надежных и доступных методов оценки эффективности разных иммуностимуляторов у конкретного ребенка. Поэтому с учетом различной чувствительности иммунной системы ребенка к разным иммуномодуляторам [1], подбирать такую терапию придется эмпирически и без гарантии успеха. Успокаивает только то, что у большинства детей в течение 1,5-4 месяцев изменения в работе иммунной системы нивелируются [7]. Хотя с учетом возможности формирования активной хронической ВЭБИ вопрос о необходимости и тактике применения иммуномодуляторов остается открытым.

Еще один момент в клинике ИМ нередко тревожит врачей и заставляет предпринимать «героические» усилия по спасению больного. Это – поражение печени, точнее – повышение уровня трансаминаз. На самом деле, как уже говорилось, далеко не всегда повышение уровня АлАТ и АсАТ связано с развитием гепатита (тем более что нередко содержание АсАТ выше, чем АлАТ, что, вроде бы, не характерно для поражений печени). Но даже в тех случаях, когда имеет место преимущественное повышение концентрации АлАТ и можно думать о легкой безжелтушной форме гепатита, он проходит самостоятельно в течение 7–10 дней без всякого лечения. Поэтому использование желчегонных препаратов, гепатопротекторов, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты является лишним и необоснованным. Не исключено, что при тяжелом желтушном варианте ИМ может быть поднят вопрос об использовании двух последних групп препаратов, но этот вопрос должен решаться в каждом случае индивидуально. К тому же, если помнить о механизмах развития поражений печени, то применение ГКС здесь будет более оправданным, особенно в случае развития фульминантного гепатита [44].

Говоря о поражении печени при ИМ, нельзя обойти стороной и вопрос о правильном питании таких пациентов. Нередко в нашей литературе указывают на необходимость назначения молочно-растительной диеты. На мой взгляд, это является литературным штампом, который переписывается из учебника в учебник. Серьезных исследований по этому вопросу не проводилось. На самом деле для этого нет никаких оснований и ориентироваться нужно только на потребности ребенка, его пищевые пристрастия, аппетит и переносимость пищи. Естественно, какие-то разумные ограничения должны быть (не запрещение, а ограничение жирных и жареных продуктов, острых блюд и т.д.), однако такой образ питания полезен не только больному, но и здоровому человеку. Таким образом, пациент с ИМ должен просто правильно питаться без больших ограничений. Только больные с тяжелыми желтушными формами ИМ будут нуждаться в более строгой диете, как и больные с аналогичными формами вирусных гепатитов.

Основное же место в лечении больных с ИМ занимает симптоматическая терапия. При высокой лихорадке назначают жаропонижающие препараты (у детей это обычно парацетамол 10-15 мг/кг до 4 раз в сутки и ли ибупрофен 5-10 мг/кг до 3 раз в сутки), лучше чередуя для сохранения эффекта. При выражен-

## В помощь практикующему врачу

ных болях в горле применяют ибупрофен в той же дозе 3 раза в день, не зависимо от температуры. Полоскать рот достаточно просто водой после каждого приема пищи (применение местных антисептиков не влияет на скорость выздоровления и выраженность клинической симптоматики). Тем пациентам, которым субъективно становится легче после соляно-содовых полосканий, не стоит запрещать это делать.

Одним из характерных признаков ВЭБ-ассоциированного ИМ является заложенность носа и храп во сне. В первую очередь это связано с асептическим (иммунным) воспалением глоточной миндалины. Небольшой вклад в нарушение носового дыхания может вносить и отечность слизистой носа, но без образования экссудата. Поэтому у таких детей обычно нет отделяемого из носа, и поэтому сосудосуживающие капли, как правило, неэффективны. Исходя из собственного опыта, можно предложить в тех случаях, когда носовое дыхание сильно затруднено, но других показаний для системного назначения ГКС нет, применять местно действующие ГКС (напр., «назонекс»). Курс его применения обычно составляет 5–14 дней.

Таким образом, в основе клинической манифестации ИМ лежит иммунопатологическое воспаление, индуцированное ВЭБ-ом и опосредованное, прежде всего, факторами клеточного иммунитета. Заболевание в большинстве случаев протекает благоприятно и самостоятельно заканчивается выздоровлением. Основную роль в лечении больных с ИМ играет симптоматическая терапия, направленная на облегчение симптомов болезни. Применение антибиотиков должно быть хорошо обоснованным. Наличие налетов на миндалинах не является достаточным основанием для АБТ. В тяжелых и осложненных случаях терапия дополняется назначением короткого курса ГКС. Они показаны пациентам с обструкцией дыхательных путей, с различными цитопениями, с поражением нервной системы. Назначение Н1-блокаторов, витаминов, гепатопротекторов, местных антисептиков и т.д. в подавляющем большинстве случаев не требуется. Никакая специальная диета детям с ИМ, как правило, не нужна.

### Литература

1. Боковой, А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А. Г. Боковой // *Детские инфекции*. 2007. № 3. С. 3–7.
2. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 4. Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, [и др.] – М., Медицина. 1994. С. 101–109.
3. Иммунокорректирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующим крупом и обструктивным бронхитом / Ф.С. Харламова [и др.] // *Педиатрия*. 2007. № 4. С. 73–78.
4. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под. Ред. Проф. В.Н. Тимченко, - 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2008. – С. 224–230.
5. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков / В. Е. Поляков [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1998. № 6. С.50–54.
6. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В. В. Иванова [и др.] // *Инфекционные болезни*. 2004. Т.2, № 4. С. 5–12.
7. 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.
8. Кудин, А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А. П. Кудин // *Медицинские новости*. 2006. № 7. С. 14–22.
9. Рослый, И. М. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза / И. М. Рослый, С. В. Абрамов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. № 5. С. 33–41.
10. Учайкин, В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – С. 262–274.
11. Флуер, Ф. С. Использование иммуноферментных тест-систем для индикации стафилококковых энтеротоксинов разных типов у *Staphylococcus aureus*, выделенных при ангине у детей с инфекционным мононуклеозом / Ф. С. Флуер, П. С. Адешвили // *Медицинская иммунология*. № 4–5. С. 413.
12. Хаитов, Р. М. Иммунология: Учебник. / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатова, И. Г. Сидорович – М.: Медицина, 2000. 432 с.
13. 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. № 2. С. 30–35.
14. Ярилин, А. А. Основы иммунологии: Учебник. / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. 608 с.
15. A quantitative analysis of the cells infected with Epstein-Barr virus in the peripheral blood mononuclear cells derived from the patients with infectious mononucleosis / T. Arai [et al.] // *Rinsho Byori*. 1996. Vol. 44, № 9. P. 853–859.
16. Activation of Epstein-Barr virus latent genes protects human B cells from death by apoptosis / C. Gregory [et al.] // *Nature*. 1991. Vol. 349. P. 612.
17. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells / D. Hochberg [et al.] // *J Virol*. 2004. Vol. 78, № 10. P. 5194–5204.
18. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study / E. Tynell [et al.] // *J. infect. Dis*. 1996. Vol. 174, № 2. P. 324–331.
19. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis / A.E. Handel [et al.] // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, № 9. e. 12496.
20. Andersson, J. P. Clinical aspects on Epstein - Barr virus infection / J. P. Andersson // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl*. 1991. Vol. 80. P. 94–104.
21. Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection / S. Hara [et al.] // *J. Clin. Virol*. 2006. Vol. 35, № 3. P. 250–256.
22. Candy, B. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis / B. Candy, M. Hotoptf // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. Vol.3. CD 004402.
23. CD8 T-cell selection, function, and death in the primary immune response in vivo / M.F.C. Callan [et al.] // *J Clin Invest*. 2000. Vol. 106, № 10. P. 1251–1261.
24. Characteristics of viral protein expression by Epstein-Barr virus-infected B cells in peripheral blood of patients with infectious mononucleosis / H.J. Wagner [et al.] // *Clin Diagn. Lab. Immunol*. 1995. Vol. 2, № 6. P. 696–699.
25. Chemotherapy induces lytic EBV replication and confers ganciclovir susceptibility to EBV-positive epithelial cell tumors / W.H. Feng [et al.] // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62, № 6. P. 1920–1926.
26. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation / K. Gotoh [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. 2008. Vol. 46. P. 1525–1534.
27. Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis / W.-I Lee [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2009. Vol. 28, № 1. P. 30–34.
28. Crawford, D. H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus / D.H. Crawford // *Philos Trans R Soc Lond B Biol sci*. 2001. Vol. 356, № 1408. P. 461–473.
29. Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin / C. Ma [et al.] // *J. Med. Virol*. 2001. P. 99–105.
30. Detection of Epstein-Barr virus in saliva and throat washings in healthy adults and children / K. Ikuta [et al.] // *Microbes Infect*. 2000. Vol. 2, № 2. P. 115–120.
31. Development of Epstein-Barr virus-specific memory T cell receptor clonotypes in acute infectious mononucleosis / S.L. Silins [et al.] // *J Exp Med*. 1996. Vol. 184, № 5. P. 1815–1824.
32. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Roy [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2004. Vol. 158, № 3. P. 250–254.
33. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4+ and CD8+ T cells during primary infection / M.L. Precopio [et al.] // *J. Immunol*. 2003. Vol.170, № 5. P. 2590-2598.
34. Epstein-Barr viral load assessment in immunocompetent patients with fulminant infectious mononucleosis / J.A. van Laar [et al.] // *Arch. Intern. Med*. 2002. Vol. 162, № 7. P. 837-839.
35. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells / G. Niedobitek [et al.] // *J Pathol*. 1997. Vol. 182, № 2. P.151–159.
36. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / R. M. Lucas [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011. Vol. 82. P. 1142–1148.
37. Epstein-Barr virus hepatitis / D.P. Kofteridis [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. 2011. Vol. 22. P. 73–76.
38. Epstein-Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils / B. Larochelle [et al.] // *Blood*. 1998. Vol. 92, № 1. P. 291-299.
39. Epstein-Barr virus latency in blood mononuclear cells: analysis of viral gene transcription during primary infection and in the carrier state / R. J. Tierney [et al.] // *J Virol*. 1994. Vol. 68, № 11. P. 7374–7385.
40. Epstein-Barr virus-infected resting memory B cells, not proliferating lymphoblasts, accumulate in the peripheral blood of immunosuppressed patients / G. J. Babcock [et al.] // *J. Exp. Med*. 1999. Vol. 190. P. 567–576.
41. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-

- Barr virus / P.Gonzalez-Delgado [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* 2006. Vol. 34, № 2. P. 76–78.
42. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 6th Edition. Vol. 2 / [edited by] R.D. Feigin [et al.]. 2009. P. 2043–2071
43. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome / L. Quintanilla-Martinez [et al.] // *Blood.* 2000. Vol. 96, №2. P. 443–451.
44. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject / F. Ader [et al.] // *Med. Mal. Infect.* 2006. Vol. 36. P. 396–398.
45. Gershburg, E. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J. S. Pagano // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 56, № 2. P. 277–281.
46. Goldani, L. Z. Treatment of severe infectious mononucleosis with famciclovir / L. Z. Goldani // *J Infect.* 2002. Vol. 44, № 2. P. 92–93.
47. Gully, M. L. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease / M. L. Gully, Tang W. // *J. Mol. Diagn.* 2008. Vol. 10. P. 279–292.
48. High-dose dexamethasone therapy for severe thrombocytopenia and neutropenia induced by EBV infectious mononucleosis / Y. Kagoya [et al.] // *Int. J. Hematol.* 2010. Vol. 91. P. 326–327.
49. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI / R.A. Farrell [et al.] // *Neurology.* 2009. Vol. 73, № 1. P. 32–38.
50. Induction of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by synergistic action of rituximab and dexamethasone renders EBV-positive lymphoma cell more susceptible to ganciclovir cytotoxicity in vitro and in vivo / M. Diabata [et al.] // *J. Virol.* 2005. Vol. 79, № 9. P. 5875–5879.
51. Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: two case reports / M.-J. Kang [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* 2009. Vol. 24, № 4. P. 381–387.
52. Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children / S. Melon [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005. Vol. 24, № 5. P. 314–318.
53. Jappe, U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation / U. Jappe // *Allergy.* 2007. Vol. 62, № 12. P. 1474–1475.
54. Jenson, H. B. Virologic diagnosis, viral monitoring, and treatment of Epstein – Barr virus infectious mononucleosis / H. B. Jenson // *Curr. Infect. Dis.* 2004. Vol. 6, № 3. P. 200–207.
55. Kasahara Y. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection / Y. Kasahara, A. Yachie // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002. Vol. 44, №3. P. 283–294.
56. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis / Y. Hoshino [et al.] // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50, № 3. P. 244–246.
57. Leung, A. K. C. Eruption associated with amoxicillin in a patient with infectious mononucleosis / A. K. C. Leung, M. Rafaat // *Int. J. Dermatol.* 2003. Vol. 42. P. 553–555.
58. 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. Vol. 42, № 1. P. 20–22.
59. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // *NEJM.* 2010. Vol. 362, № 21. P. 1993–2000.
60. Lytic induction therapy for Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphomas / W. H. Feng [et al.] // *J. Virol.* 2004. Vol. 78, № 4. P. 1893–1902.
61. Methylprednisolone pulse therapy for severe immune thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis / T. Takahashi [et al.] // *Am. J. Hematol.* DOI 10. 1002/ajh. P. 416–417.
62. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus / I. Anagnostopoulos [et al.] // *Blood.* 1995. Vol. 85, №3. P. 744–750.
63. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection / N. Mendoza [et al.] // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008. Vol. 9, № 5. P. 295–305.
64. Nelson textbook of pediatrics, 18-th Edition. / [edited by] R. M. Kliegman [et al.]. 2008. P. 1372–1377.
65. Oertel, S. H. Antiviral treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferations / S. H. Oertel, H. Riess // *Recent Results Cancer Res.* 2002. Vol. 159. P. 89–95.
66. Ohga, S. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection / S. Ohga, A. Nomura, H. Takada // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002. Vol. 44, № 3. P. 203–215.
67. Okano, M. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients / M. Okano, T.G. Gross / *Expert. Rev. anti. Infect. Ther.* 2007. Vol. 5, № 3. P. 403–413.
68. Oropharyngotonsillitis associated with nonprimary Epstein-Barr virus infection / K.Yoda [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2000. Vol. 126, № 2. P. 185–193.
69. Paludan, C. CD4+T cell responses in the immune control against latent infection by Epstein-Barr virus / C. Paludan, C. Munz // *Cur. Mol. Med.* 2003. Vol. 3, № 4. P. 341–347.
70. Practical Guide to Clinical Virology / Edited by L.R. Haaheim, J.R. Pattison and R.J. Whitley. – Copyright © 2002 John Wiley & Sons, Ltd. – p. 157–165.
71. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection / H. Kimura [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187. P. 527–533.
72. Repertoire and frequency of immune cells reactive to Epstein-Barr virus-derived autologous lymphoblastoid cell lines / S. Bhaduri-Mcintosh [et al.] // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 1334–1343.
73. Rowe, M. Epstein-Barr virus and cancer / M. Rowe, A.B. Rickinson // *Encyclopedia of life sciences* / © 2001 Nature Publishing Group / www.els.net.
74. Should you use steroids to treat infectious mononucleosis? / K.P. Dickens [et al.] // *J.Fam. Pract.* 2008. Vol. 57, № 11. P. 754–755.
75. Sugiura, M. Establishment of T-cell lines from patients with chronic active EB virus infection / M. Sugiura // *Nippon Rinsho.* 1997. Vol. 55, №2. P. 409–415.
76. Sung, N. S. Epstein-Barr virus / N. S. Sung, J. S. Pagano // *Encyclopedia of life sciences* / © 2001 Nature Publishing Group / www.els.net.
77. T-cell cytokine profile during primary Epstein-Barr virus infection (infectious mononucleosis) / T. Attarbaschi [et al.] // *Eur Cytokine Netw.* 2003. Vol. 14, № 1. P. 34–39.
78. The Epstein-Barr virus: host balance in acute infectious mononucleosis patients receiving acyclovir anti-viral therapy / Q. Y. Yao [et al.] // *Int J Cancer.* 1989. Vol. 43, № 1. P. 61–66.
79. Tosato, J. The Epstein-Barr virus and immune system / J. Tosato // *Adv. Cancer Res.* 1987. Vol. 49. P.75.
80. Vincent, M. T. Pharyngitis / M. T. Vincent, N. Celestin, A. N. Hussain // *Am. Fam. Physician.* 2004. Vol. 69. P. 1465–1470.
81. Volpi, A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of central nervous system / A. Volpi // *Herpes.* 2004. Suppl. 2. S. 120A–127A.
82. Vouloumanou, E. K. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis / E. K. Vouloumanou, P. I. Rafailidis, M. E. Falagas // *Curr. Opin. Hematol.* 2011. Nov. 24.
83. Walling, D. M. Epstein-Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir / D. M. Walling, C. M. Flaitz, C. M. Nichols // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188, № 6. P. 883–890.
84. Yachie, A. Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases / A. Yachie, H. Kanegane, Y. Kasahara // *Semin. Hematol.* 2003. Vol. 40, № 2. P. 124–132.
85. Yamashita, N. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections / N. Yamashita, H. Kimura, T. Morishima // *Acta Med. Okayama.* 2005. Vol. 59, № 6. P. 239–246.