

# ХРОНІЧНІ ФОРМИ ЕПШТЕЙНА–БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

С.О. Крамарев, О.В. Виговська

Національний медичний університет імені акад. О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** Попри значну поширеність вірусу Епштейна–Барр (ВЕБ) у людській популяції (до 90–100%), досі не розроблені стандартні дійові схеми лікування ВЕБ-інфекції (ВЕБІ) та ВЕБ-асоційованих захворювань. Розглянуто варіанти перебігу ВЕБІ. Проаналізовано вітчизняні та зарубіжні джерела з цієї проблеми. Показано власний досвід застосування препарату «Флавозід» у дітей з хронічною активною ВЕБ-інфекцією (ХА ВЕБІ). Дослідження показало клінічну і лабораторну ефективність Флавозиду при лікуванні ХА ВЕБІ та безпечність при тривалому застосуванні.

**Ключові слова:** вірус Епштейна–Барр, хронічна активна ВЕБ-інфекція, діти, Флавозід.

Епштейна–Барр вірусна інфекція (ВЕБІ) є однією з найпоширеніших інфекцій у світі. Рівень інфікованості дорослого населення становить майже 90–100%, а дитячого, за даними різних авторів, — від 50% до 80% [26,32]. У країнах, які розвиваються, в соціально несприятливих родинах більшість дітей інфікується ВЕБ у віці до 3 років, а все населення — до повноліття. В розвинутих країнах інфікування може відбуватися пізніше [32].

ВЕБІ може перебігати у вигляді первинної або хронічної інфекції (рис.1) [1,2,3,11,32].

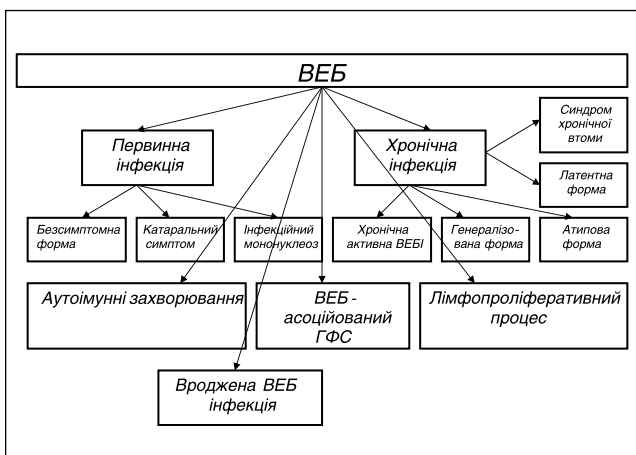


Рис.1. Характер перебігу ВЕБ-інфекції

**Вроджена ВЕБІ.** У літературі є повідомлення про можливість розвитку внутрішньоутробної ВЕБІ [16,20,25,32]. Активна ВЕБІ під час вагітності призводить до ранньої загибелі ембріона, передчасних пологів або народження дитини з вадами розвитку. Описані такі вади розвитку, як вроджена катаракта, крипторхізм, зміна кісток за типом «стебла селери». При інтранатальному інфікуванні можливе захворювання дитини у вигляді первинної ВЕБІ через короткий проміжок часу після народження, частіше у вигляді енцефаліту [25,32].

Марков І.С. провів скринінг дітей із внутрішньоутробною патологією і виявив її взаємозв'язок з активним перебігом ВЕБІ у вагітних більше ніж у 15% випадків [16]. При обстеженні ним вагітних, рівень інфікованості яких був дуже високим, реактивація хронічної ВЕБІ виявлена більше ніж у половини випадків, причому у третини жінок спостерігалися самовільні викидні, у 20% новонароджених виявлено внутрішньоутробне інфікування ВЕБ, у більшості з яких мали місце вроджені вади розвитку, вроджені кардити, енцефаліти, пневмонії, гепатити [16].

## Клінічні варіанти первинної (гострої) ВЕБІ:

- Безсимптомна форма (клінічна симптоматика відсутня, має місце лабораторно підтверджена вірусна активність).
- Респіраторний синдром (катаральний синдром, лабораторно підтверджена вірусна активність).
- Інфекційний мононуклеоз (інтоксикаційний синдром, тривала лихоманка, системна лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія, аденоїдит, ангіна, синдром екзантеми, гематологічні зміни) [2,15,32,33].

## Наслідки гострого інфекційного процесу при ВЕБІ:

- Одуження.
- Латентна ВЕБІ.
- Хронічна активна ВЕБІ.
- Онкологічний лімфопроліферативний процес.
- Аутоімунні захворювання.
- Синдром хронічної втоми.
- Розрив селезінки [1,5,11,16,25,32].

## Клінічні варіанти хронічної ВЕБІ:

- **Хронічна активна ВЕБІ (ХА ВЕБІ):** — характеризується клінічними симптомами, подібними до інфекційного мононуклеозу, протягом 6 місяців та довше з частими рецидивами; — у пацієнтів можуть мати місце нейтропенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, гіпер- або гіпогаммаглобулінемія, гіпоплазія кісткового мозку [1,11,26,32].

### • Генералізована форма ХА ВЕБІ:

- можливе ураження нервової системи у вигляді енцефаліту, полінейропатії, менінгіту;
- ураження інших внутрішніх органів у вигляді міокардиту, гломерулонефриту, гепатиту, пневмонії, увеїту [11,13,32].

### • Атипова форма хронічної ВЕБІ:

- тривалий субфебрилітет;
- астеничний синдром (слабкість, пітливість, головний біль, запаморочення);
- емоційна лабільність;
- порушення сну;
- когнітивні порушення (зниження пам'яті, уваги, інтелекту);
- депресивні стани;
- міалгії, артралгії;
- лімфаденопатія;
- гепатоспленомегалія;
- утруднене носове дихання, дискомфорт в горлі, кашель;
- висип на шкірі;

- приєднання інших герпесвірусних інфекцій шкіри, слизових оболонок, інфекцій, викликаних HSV I та II типу, CMV, HV6 типу;
- не характерні раніше часті ГРВІ, інфекції дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, шкіри, грибові інфекції (молочниця, стоматит), які на фоні лікування повністю не зникають та швидко рецидивують;
- захворювання має хвилеподібний перебіг;
- характерна тривала і стійка симптоматика — від 6 місяців і до багатьох років [11,32].

- **Латентна або безсимптомна форма** — у хворого відсутня будь-яка клінічна симптоматика, але має місце лабораторно підтверджена персистенція ВЕБ [11,32].
- **Синдром хронічної втоми, асоційований із ВЕБ** [14,32].

**ВЕБ-асоційований гемофагоцитарний синдром:**

- інтермітуюча лихоманка;
- гепатоспленомегалія;
- лімфаденопатія;
- панцитопенія;
- анемія;
- тромбоцитопенія/тромбоцитоз;
- лейкоцитоз/лейкопенія;
- коагулопатія;
- гепатит;
- нерідко летальний кінець [29,32].

**Лімфопроліферативний процес, асоційований із Епштейна—Барр вірусом:**

- пухлини лімфоїдного походження (лімфома Беркіта, неходжкінська лімфома, В-клітинна лімфома, первинні лімфоми ЦНС; лімфогранулематоз тощо);
- пухлини епітеліального походження (назофарингеальна карцинома, волосяна лейкоплакія язика та слизових ротової порожнини, пухлини слинних залоз, рак шлунка і кишечника);
- лейкоміосаркома;
- лімфобластний лейкоз;
- мієлобластний лейкоз;
- Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (Х-ЛПС, або синдром Дункана);
- Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (ПТЛЗ);
- ВЕБ-асоційовані пухлини у пацієнтів зі СНІДом [1,11,28,29,32].

**Аутоімунні захворювання, асоційовані із Епштейна—**

**Барр вірусом:**

- системний червоний вовчак;
- васкуліт;
- ревматоїдний артрит;
- синдром Шегрена;
- виразково-некротичний ентероколіт;
- розсіяний склероз [11,32].



Рис.2. Шляхи реалізації персистенції ВЕБІ

Шляхи реалізації персистенції ВЕБІ залежать від стану імунної системи організму (рис.2).

У дітей з вираженою імунною недостатністю можливі розвиток генералізованих форм ВЕБІ з ураженням центральної та периферичної нервової системи у вигляді менінгіту, енцефаліту, полірадикулоневриту, полірадикуломієліту, полінейропатії, ураженням різноманітних внутрішніх органів [3,6,19,32].

На сьогодні не існує єдиного підходу до противірусної терапії Епштейна—Барр вірусної інфекції. Хоча є ряд специфічних препаратів, що застосовуються для лікування хронічної форми ВЕБІ: протигерпетичні препарати, инозину пранобекс, препарати інтерферонів, індуктори інтерферонів, Протефлазід, Флавозід.

Серед етіотропних засобів, що застосовуються при лікуванні ХА ВЕБІ, сьогодні пропонуються ациклічні нуклеозиди (ацикловір, валацикловір, ганцикловір, фамцикловір, фоскарнет, пенцикловір) [11,21,22,30–33]. Ефективність ацикловіру при ВЕБІ остаточно не доведена. Є повідомлення, що при терапії ВЕБІ ацикловіром кількість інфікованих В-лімфоцитів майже не зменшується, а швидкість інволюції патологічних симптомів захворювання недостовірна; рівень вірусної реплікації знижується, але повертається до вихідного рівня після припинення лікування [11].

С. Мага (1998) при порівнянні ефективності використання ацикловіру при неврологічних порушеннях, викликаних вірусом простого герпесу і ВЕБ, показав більш низьку ефективність препарату щодо ВЕБ у звичайних терапевтичних і навіть високих дозах [30]. У повідомленні наведено приклад лікування пацієнта із ВЕБ-енцефалітом, у якого вірус було ізолювано з ліквору на 1, 4 та 34-й дні

Таблиця 1

Визначення форми за допомогою маркерів ВЕБ-інфекції (Д. Мари, 2006)

Форма інфекції	Анти-VCA-IgM	Анти-VCA-IgG	Анти-EAD IgG	Анти-EBNA IgG	ДНК ВЕБ в крові	ДНК ВЕБ в слині
Відсутність інфікування	—	—	—	—	—	—
Гостра інфекція	+	+/-	+ / -	—	+	-/+
Хронічна активна інфекція	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-
Атипова хронічна інфекція	—	+/-	+	+	—	-/+
Латентна хронічна інфекція	—	-/+	+	+	—	-/+
Хронічна інфекція в стадії реактивації	+	+	+	+	+	+/-
Перенесена інфекція (реконвалесценція)	—	+/-	—	+	—	—
Носійство ВЕБ	—	—	—	—	—	+

лікування 10-денним курсом внутрішньовенного введення ацикловіру. Для лікування енцефаліту та інших неврологічних проявів ВЕБІ автор рекомендує ганцикловір як більш ефективний засіб. Противірусний ефект ганцикловіру після закінчення його тривалого прийому є стійким. Але ганцикловір може зумовлювати нейтропенію, гранулоцитопенію, анемію, тому в процесі лікування ним слід контролювати показники крові. Можливі побічні ефекти препарату з боку серцево-судинної, нервової систем, травного тракту [11,32]. При застосуванні фоскарнету можливий розвиток тромбофлебиту, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня креатиніну в крові [32].

В публікаціях останніх років з'явилися повідомлення про неефективність протигерпетичних препаратів. Так, Хахалін Л.Н. (1995) вважає, що ВЕБ-тимідинкіназа не фосфорилує ганцикловір та ацикловір, тому ці препарати неефективні при лікуванні ВЕБІ [22].

В оглядовій статті L. Naesens та E. Clercq (2002) повідомляється про 10-річний досвід використання ацикловіру при інфекції, викликаній вірусами простого герпесу, вартіцелла-зостер, цитомегаловірусом препаратами ацикловіру (пенцикловір, фамцикловір, ганцикловір, цидофовір, фомівірсен, фоскарнет), але в огляді, навіть не згадується про можливість використання протигерпетичних препаратів для лікування ХА ВЕБІ [31].

І.С. Марков (2002) використовував протигерпетичні препарати для лікування ХА ВЕБІ і отримав санацію крові і/або слини на 5–7 день лікування, але їх використання не попередило відновлення вірусної реплікації в різні терміни після відміни препаратів [16].

У лікуванні ХА ВЕБІ використовують препарати рекомбінантного  $\alpha$ -інтерферону [6,7,8,10,18]. Основою для застосування при цій формі інфекції препаратів інтерферонів є їх здатність стримувати процес розмноження віріонів і знижувати їх концентрацію у крові та тканинах. Інтерферони пригнічують білки, що входять до складу оболонки, капсиду й геному вірусів, а саме ВЕБ [1,6,26]. Під дією інтерферону посилюється активність природних кілерів, Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, фагоцитарна активність, інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів, експресія антигенів гістосумісності I і II типу.

Ряд авторів показали клінічну ефективність препаратів рекомбінантного  $\alpha$ -інтерферону при лікуванні ХА ВЕБІ у дітей та дорослих [8,11]. Зокрема Малашенкова І.К. та співавт. (2007) показали, що включення в комплекс лікування хворих з ХА ВЕБІ та при стертому перебігу захворювання препаратів рекомбінантного  $\alpha$ -інтерферону сприяє ефективності терапії вище 70–80% та крім клінічного ефекту часто дозволяє досягти пригнічення реплікації вірусу [11].

За даними С.Л. Davis, В.Л. Wood і співавт., у 8 із 14 пацієнтів було констатовано повну регресію симптомів на фоні лікування інтерфероном- $\alpha$  [32]. Проте автор монографії про інтерферони Ф.І. Єршов (1996) зазначає, що після введення інтерферонів (ІФН) активність натуральних кілерів значно підвищується. Активовані кілери (НК-клітини) без присутності специфічних антитіл можуть вражати як інфіковані, так і не інфіковані вірусом клітини-мішені. Автор зауважує, що монотерапія  $\alpha$ -ІФН може мати невисоку ефективність у зв'язку з циркуляцією недостатньої кількості специфічних антитіл, або низькою авідністю антитіл до вірусів [6,7].

Однак схем лікування (дозування, тривалість) хронічної ВЕБІ препаратами рекомбінантного  $\alpha$ -інтерферону досі не розроблено.

Є повідомлення про застосування гіперімунного імуноглобуліну проти ВЕБ для внутрішньом'язового введення [5,16,27]. Перше повідомлення про успішне використання імуноглобуліну людини при гострій ВЕБІ було зроблено Е. Fiaschi, G. Andres (1955) [27]. Із 3 хворих інфекційним мононуклеозом, який перебігав у край важкої формі, з неврологічними проявами (менінгоенцефаліт, судоми, парез кінцівок і сфінктерів), один пацієнт після лікування гамаглобуліном видужав, а два інших померли. Н.І. Нісевич (1975), Г. Марінеску (1962) застосовували препарати імуноглобуліну для підвищення неспецифічної резистентності при інфекційному мононуклеозі, однак різниці в ефектах від застосування препаратів ці автори не помітили.

Наразі відомо, що противірусні антитіла у осіб з хронічними формами інфекції мають низьку авідність, а при патології комплементу грають блокуючу роль внаслідок того, що закривають вірусні антигени від розпізнавання.

І.С. Марков (2005) при використанні гіперімунного імуноглобуліну при лікуванні 32 хворих з реактивованою ХВЕБІ досяг санації крові і/або слини на 3–4 тижень і отримав у 88±6% випадків стійкий позитивний клінічний результат. Але це лікування не попередило відновлення вірусної реплікації у 18±7% клінічних реконвалесцентів у різні терміни після його відміни, переважно у хворих із безсимптомною орофарингеальною екскрецією вірусу [16].

В.Є. Казмірчук (2004) при лікуванні хронічних та ускладнених форм інфекційного мононуклеозу відмітила виражений ефект від застосування препаратів гіперімунного імуноглобуліну, в деяких клінічних випадках без його застосування не вдалося зупинити активний інфекційний процес [5].

Наш попередній досвід застосування гіперімунного імуноглобуліну у хворих дітей з важкими формами ВЕБІ показав його високу клінічну ефективність.

При важких формах ВЕБІ рекомендується імуноглобулін нормальний людини для внутрішньовенного введення [11,25]. Однак відомості про застосування гіперімунних глобулінів є попередніми і недостатніми, у зв'язку з чим вони не набули поширення при лікуванні ВЕБІ.

Проведений інформаційний пошук показав широке використання препарату «Протефлазід» у клініці інфекційних хвороб для лікування герпесвірусних інфекційних захворювань, у тому числі ВЕБІ [4,12,17,19,24]. Протефлазід – це противірусний препарат у вигляді спиртового екстракту диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.). Він має високу антивірусну активність, імунокорегуючий ефект, апоптозомодуючу дію, антиоксидантну активність. Пряма антивірусна дія Протефлазиду відбувається в результаті інгібіції вірус-специфічних ферментів тимідинкінази, ДНК-полімерази і зворотної транскриптази в інфікованих вірусом клітинах, що призводить до зниження або до повного блокування реплікації вірусів. Імунокорегуючий ефект Протефлазиду реалізується за рахунок збільшення продукції ендogenous  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН, що сприяє нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету. Разом з тим, він має апоптозомодуючу дію, завдяки чому прискорює входження вірус-інфікованих клітин в стадію апоптозу і відбувається більш швидка їх елімінація з організму. Вказані ефекти препарату мають суттєве значення в механізмах противірусної та протибактеріальної активності [4,12,17].

Ряд дослідників використовували Протефлазід для лікування ВЕБІ, ураженні нервової системи, викликаній герпесвірусами, при оперізуючому герпесі, цитомегалові-

Таблиця 2

Дозування Флавозиду залежно від віку

Вік, роки	Доза
0-1	по 0,5 мл 2 рази на день
1-2	по 1 мл 2 рази на день
2-4	з 1-го по 3-й день – по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 3 мл 2 рази на день
4-6	з 1-го по 3-й день – по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 4 мл 2 рази на день
6-9	з 1-го по 3-й день – по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 5 мл 2 рази на день
9-12	з 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 6 мл 2 рази на день
12 років і старше	з 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 8 мл 2 рази на день

русній інфекції, важких формах герпетичної інфекції та виявили його високу клінічну ефективність [4,12,17,19,24].

Враховуючи успішний досвід застосування Протефлазиду при лікуванні різноманітних вірусних і змішаних інфекцій і малий арсенал препаратів, які мають комбіновану дію – противірусну і імуномодулюючу, є мало- і нетоксичними речовинами, НВП «Екофарм» створило новий препарат «Флавозід», який рекомендований для використання в педіатрії. Він виготовлений на основі протефлазиду зі змінним складом допоміжних речовин.

**Склад препарату.** Активні речовини: 100 мл сиропу Флавозиду містять 2 мл протефлазиду, отриманого із диких злакових – щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa* L.) та вейнику наземного (*Calamagrostis epigeios* L.) із вмістом флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 0,0035 мг/мл. Допоміжні речовини: D-сорбіт, натрію сульфід, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, спирт етиловий 3,5–4,2%, вода очищена. Використання вищезазначених допоміжних речовин дозволило знизити концентрацію спирту в препараті Флавозід і подовжити термін зберігання до 2-х років, а після відкриття флакону – 30 днів.

Флавозід діє на всі ланки патогенезу вірусної інфекції: від пригнічення реплікації вірусу в уражених клітинах до попередження інфікування здорових клітин-мішеней. Препарат має противірусну активність, імуномодулюючу дію, апоптозомодулюючу та антиоксидантний ефекти.

Противірусна дія реалізується за рахунок інгібіції віруспецифічних ферментів – тимідинкінази, ДНК-полімерази, зворотної транскриптази, що призводить до зниження чи повної блокади реплікації віріонів.

Імуномодулюючий ефект полягає в індукції синтезу ендогенного  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів, в результаті чого запускається каскад захисних імунологічних реакцій.

Попередження накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів та гальмування вільнорадикальних процесів забезпечує антиоксидантну дію Флавозиду.

Апоптозомодулюючий ефект сприяє швидшій та ефективнішій елімінації ушкоджених клітин-мішеней.

За показниками гострої токсичності Флавозід належить до класу відносно безпечних речовин (VI клас токсичності) [9].

Вивчення противірусної активності Флавозиду досліджували в експерименті *in vivo* в системі лімфобластоїдної культури клітин, яка являла собою В-лімфоцити людини, трансформовані вірусом Епштейна–Барр. На підставі проведених досліджень зроблено висновки про профілактичний вплив і противірусну дію Флавозиду на репродукцію ВЕБ в лімфобластоїдних клітинах. Таким чином, доведено лікувальну активність Флавозиду на репродукцію ВЕБ в лімфобластоїдних клітинах [9].

Е.І. Юліш (2007) використовував Флавозід у комплексному лікуванні ВЕБІ у дітей і показав, що лікування сприяє ліквідації гострих проявів інфекції у 67% дітей, переведенню рецидивного перебігу ХВЕБІ в латентний – у 64% [23].

До перспективних терапевтичних заходів відносять застосування моноклональних антитіл проти В-клітин, імуноterapia цитотоксичними Т-клітинами [11]. М. Venkenrou, J.P. Jais і співавт. (1998) застосували терапію моноклональними антитілами до CD-21 та CD-24, що призвело до ремісії у 61% пацієнтів. Але зазначені моноклональні антитіла не прийняті до клінічної практики, тільки моноклональні антитіла до CD-20 В-клітинного антигену отримали дозвіл використання в клініці при активній прогресуючій В-клітинній неходжкінській лімфомі [4].

Результатом інфузії донорських лейкоцитів у 18 пацієнтів з ВЕБ ЛПЗ після трансплантації кісткового мозку була регресія лімфоми у 90% випадків (Jeffrey I. Cohen, 2000). Спостереження в динаміці проводилося протягом 2–42 місяців і продемонструвало стійку ремісію у 56% пацієнтів, 11 пацієнтів мали гостру або хронічну хворобу відторгнення трансплантату [26].

ВЕБ-специфічні цитотоксичні Т-клітини використовували для зменшення частоти прояву хвороби відторгнення трансплантату, асоційованої з інфузією донорських лейкоцитів. У двох із трьох пацієнтів із ЛПЗ була регресія симптомів хвороби після лікування ВЕБ-асоційованими цитотоксичними Т-клітинами (Ronney С.М., Smith С.А., 1998). ВЕБ-специфічні цитотоксичні Т-клітини ці автори використовують для профілактики розвитку ЛПЗ у реципієнтів кісткового мозку [5].

До можливих терапевтичних заходів при хронічній ВЕБІ, крім вищеперерахованих, ряд авторів відносять використання різних класів імунорегуляторних препаратів, протипухлинних засобів, спленектомію, а також методи комбінації цих засобів [5,11]. Проходять клінічні дослідження рекомбінантні вакцини проти ВЕБІ [11].

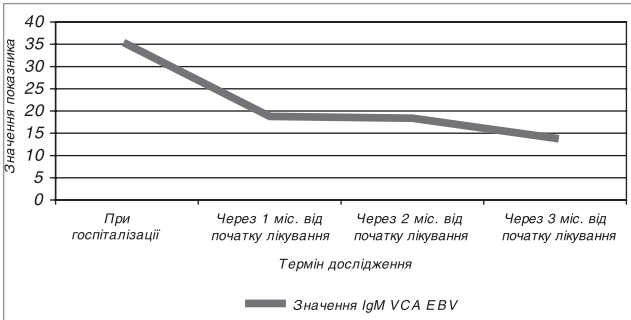
Таким чином, враховуючи відсутність чітких даних про ефективність тих чи інших лікарських засобів при хронічній ВЕБІ сьогодні є потреба в розробці альтернативних схем лікування захворювання.

Враховуючи все вищезазначене, в клініці кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні були проведені клінічні дослідження з вивчення клінічної ефективності та переносимості препарату «Флавозід» при ХА ВЕБІ у дітей.

Під спостереженням знаходилось 35 дітей з ХА ВЕБІ. Крім загальноприйнятої терапії (антибактеріальні, жарознижувальні, антигістамінні засоби, симптоматична терапія) хворі отримували Флавозід у вікових дозах впродовж 3-х місяців (табл.2).

Попередні результати показали, що Флавозід у комплексній терапії ХА ВЕБІ має противірусну активність, яка проявляється зникненням із крові маркерів активної реплікації вірусу: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV після курсу лікування (рис. 3,4).

Також мала місце позитивна інволюція клінічних симптомів захворювання: інтоксикаційного синдрому, відновлення апетиту, вираженість лімфопроліферативного синдрому (розмірів лімфатичних вузлів, печінки, селезінки), гематологічних порушень.



**Рис.3.** Динаміка показника IgM VCA EBV у дітей з ХА ВЕБІ на тлі лікування Флавозідом

При лікуванні Флавозідом протягом всього періоду спостереження побічних ефектів не відмічалось.

**Висновки**

1. Флавозід має клінічну та лабораторну ефективність при лікуванні хронічної активної Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей. Рекомендується для



**Рис.4.** Динаміка показника ДНК ЕБВ у крові дітей з ХА ВЕБІ на тлі лікування Флавозідом

лікування ХА ВЕБІ інфекції у вікових дозах не менше 3-х місяців.

2. Препарат має противірусну активність щодо вірусу Епштейна—Барр.

3. Препарат є безпечним при лікуванні хронічної активної Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // *Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатрии.* — 2003. — Т.2, №3. — С. 65—70.
2. Возіанова Ж.І., Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр // *Мистецтво лікування.* — №5. — 2005. — С. 8—12.
3. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейн—Барр вірусна інфекція у дітей // *Сучасні інфекції.* — 2003. — №4. — С. 79—93.
4. Глей А.І. Протефлазід у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр // *Сучасні інфекції.* — 2005. — №3—4. — С. 121—124.
5. Епштейн—Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування: Метод. реком. / За ред. В.Е. Казмірчук. — К., 2004. — 28 с.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 212; 221—227; 275—277.
8. Зборовская А.А., Алейникова О.В., Коломиец Н.Д. Эффективность рекомбинантного интерферона в терапии хронической ВЭБ-инфекции у детей с онкопатологией // *Достижения мед. науки Белоруссии.* — 1999. — №3. — С. 12—14.
9. Звіт про доклінічне дослідження безпечності препарату — генеріку Флавозід. — К.: Ін-т екологієні і токсикології ім. Л.І. Медведя, 2004.
10. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии // Под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 608 с.
11. Клинические формы хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малышкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания и др. // *Нов. медицины и фармации.* — 2007. — №13(219). — С. 20—21.
12. Клініко-імунологічна ефективність протефлазиду у хворих на Епштейна—Барр вірусну інфекцію / Т.О. Нікіфорова, В.Ф. Пюрик, О.Б. Дикий, Т.З. Кобрин // *Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Ас. інфекціоністів України, м. Тернопіль, 5—6 трав. 2004 р.* — Тернопіль, 2004. — С. 158.
13. Коломиец Л.А., Вотяков В.И., Биктулятов Р.М. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция. — Минск, 1992. — 350 с.
14. Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // *Лечащий врач.* — 1998. — №3. — С. 18—22.
15. Краснов В.В. // *Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения:* Сб. ст. — СПб.-Н. Новгород, 2003. — 44 с.
16. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. ст. — К.: АртЭк, 2002. — 192 с.
17. Опыт применения протефлазида в комплексной терапии нейроинфекции у детей / Т.А. Крючко, И.Н. Несина, Е.С. Кошлакова, Ю.А. Костенко // *Иммунол. и алергол.* — 2002. — №3. — С. 60.
18. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов. — М.: Триада-Х, 2002. — 136 с.
19. Проведення додаткових доклінічних досліджень нових форм препарату «Протефлазід»: Звіт. Ін-ту епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. — К., 2003.
20. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, мононуклеоз, герпес, цитомегалия // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* — 1997. — №3. — С. 5—36.
21. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Рук-во для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова, Г.М. Чернакова. — СПб. — М., 2004. — 168 с.
22. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Ацикловир при лечении острых и рецидивизирующих герпесвирусных инфекций // *Клин. фармакол., терапия.* — 1995. — №4. — С. 78—81.
23. Чернишова О.Е., Юлиш Е.И., Иванова Л.А. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барра // *Врачебная практика.* — 2007. — №1(55). — С. 24—28.
24. Этиопатогенетическая терапия тяжелых форм герпетической инфекции / В.И. Матяш, В.Б. Шевчук, Т.Л. Токунова, Л.Г. Василенко // *Мат. наук.—практ. конф. «Сучасна терапія хворих інфекційною та паразитарною патологією», м. Харків, 12—13 бер. 2002 г.* — Х., 2002.
25. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. — Донецк: Регина, 2005. — 216 с.
26. Cohen J.I. Epstein—Barr virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol.343. — P. 481—492.

27. Fiaschi E., Andres G. // Ross. Fisiopat. clin. ter. — 1955. — Vol.27. — №5—6. — P. 379.
28. Kawa K. Epstein—Barr virus-associated diseases in humans // Inf. J. Hematol. — 2000. — Vol.71. — P. 108—117.
29. Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H. et al. Epstein—Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein—Barr virus-associated hemophagocytic syndrome // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol.92. — P. 1444—50.
30. Marra C. // Herpes. 1998. — Vol.5. — №1. — P. 8—11.
31. Naesens L.E. Clercq // Herpes. — 2002. — Vol.5. — №1. — P. 12—14.
32. Principles and practice of pediatric infectious diseases / edited by Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober // Churchill Livingstone Inc. — 1997. — P. 1821.
33. Van der Horst, Joncas J. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol.164. — P. 788—792.

**ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭПШТЕЙНА—БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

*С.А. Крамарев, О.В. Выговская*

**Резюме.** Несмотря на значительную распространенность вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в человеческой популяции (до 90–100%), до сих пор не разработаны стандартные и эффективные схемы лечения ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) и ВЭБ-ассоциированных болезней. Рассмотрены варианты течения ВЭБ-инфекции. Проанализированы зарубежные и отечественные источники по этой проблеме. Показан собственный опыт применения препарата «Флавозид» у детей с хронической активной ВЭБ-инфекцией (ХА ВЭБИ). Исследование показало клиническую и лабораторную эффективность Флавозида при лечении ХА ВЭБИ и безопасность при длительном применении.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна—Барр, хроническая активная ВЭБ-инфекция, дети, Флавозид.

**CHRONIC FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION IN CHILDREN. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

*S. A. Kramarev, O. V. Vigovskaya*

**Summary.** In spite of Epstein-Barr virus' considerable spread in the human population (up to 90-100%), no standard and efficient regimens for treatment of EPV infections and EPV-associated diseases have been developed to date. Variants of EPV infection treatment regimens are reviewed, and international and domestic literary sources on the topic are analysed. The authors describe their own proprietary experience of using Flavozid for treatment of children with chronic active EBV infection. The trial has shown Flavozid's clinical and lab tested efficiency for treatment of chronic active EBV infections, as well as its safety for prolonged use.

**Key words:** Epstein-Barr virus, chronic active EBV infection, children, Flavozid.