

УДК 616.0

*М. В. Антонова, Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова,**О. А. Любимцева, Л. В. Ханипова, Н. В. Огошкова, Ю. С. Чехова***ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ  
ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ**

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Российская Федерация

*M. V. Antonova, Je. A. Kashuba, T. G. Drozdova,**O. A. Ljubimceva, L. V. Hanipova, N. V. Ogoshkova, Ju. S. Chehova***DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS OF EPSTEIN-BARR VIRUS  
INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN FROM THE STANDPOINT  
OF THE DURATION OF THE INFECTION**

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Резюме.** В настоящее время в мире отмечается рост заболеваемости Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Особое внимание ученых привлекает проблема длительной персистенции вируса с вероятностью формирования хронического процесса. **Цель** исследования — определить возможности дифференциальной диагностики первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ее реактивации, протекающих с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза. **Материалы и методы.** В исследование были включены 152 ребенка с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза и серологически подтвержденной активностью Эпштейна-Барр вируса. Комплексное исследование включало в себя динамическое клиническое наблюдение, анализ результатов лабораторных методов исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), расчет лейкоцитарного индекса интоксикации, серологическое исследование крови методом ИФА. **Результаты.** В 1/3 случаев клинические проявления инфекционного мононуклеоза были связаны с реактивацией вируса. Клиническая картина заболевания при этом характеризовалась меньшей выраженностью и продолжительностью основных симптомокомплексов, таких как тонзиллит, аденоидит, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. В качестве гематологических «маркеров» реактивации были определены высокое СОЭ, нейтрофилез, небольшое количество атипичных мононуклеаров (до 5%), высокий лейкоцитарный индекс интоксикации и нормальные биохимические показатели. Корреляционный анализ выявил появление при реактивации большого количества связей клинических симптомов с индексами позитивности антител различных классов, что, по нашему мнению, может указывать на иммунопатологический тип воспалительной реакции. С практической точки зрения оптическая плотность антител к различным антигенам Эпштейна-Барр вируса может служить прогностическим критерием тяжести и длительности тече-

**Abstract.** There is increased incidence of Epstein-Barr virus infection currently worldwide, including in Russia. Special attention of scientists attracts the problem of long-term persistence of the virus with the development of a chronic process. **Purpose** is to determine the possibility of differential diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection and reactivation, occurring with clinical manifestations of infectious mononucleosis. **Materials and methods.** The study was included 152 children with clinical manifestations of infectious mononucleosis and activity Epstein-Barr virus infection. A comprehensive study was included dynamic clinical observation, analysis of the results of laboratory studies (General blood analysis, General urine analysis, biochemical blood analysis), calculation of the leukocyte index of intoxication, serological examination of the blood by ELISA. **Results.** Clinical picture of the reactivation of Epstein-Barr virus is characterized by an easier course, which was manifested in lesser severity and duration of main symptoms, such as tonsillitis, adenoiditis, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. As the hematology «markers» of the reactivation identified a high ESR, neutrophilia, relative small number of atypical mononuclear cells (5%), high LII and normal biochemical parameters, reflecting the functional state of the liver. Correlation analysis of clinical symptom with haematological and serological indices showed appearance of a large number of clinical symptoms and the index of positivity of antibodies of different classes for reactivation Epstein-Barr virus. **Conclusion.** Clinical supervision for children with reactivation of Epstein-Barr virus should be longer, including the periodic fences General and biochemical blood tests, a dynamic study of ELISA and quantitative PCR of blood.

ния заболевания. **Заключение.** Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими манифестную реактивацию Эпштейна-Барр вируса, должно быть более продолжительным, включающим периодическое отслеживание результатов общего, биохимического анализов крови, ИФА и количественной ПЦР крови.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, дети, длительная персистенция

**Keywords:** infectious mononucleosis, primary Epstein-Barr virus infection, reactivation of Epstein-Barr virus infections, children, persistence

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Антонова Мария Владимировна  
antonovamariav@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Mariya V. Antonova  
antonovamariav@mail.ru

Дата поступления 31.05.2017

Received 31.05.2017

Образец для цитирования:

Антонова М.В., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В., Чехова Ю.С. Дифференциально-диагностические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей с позиции длительности инфицирования. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №2, с. 171–181 DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-171-181

For citation:

Dolgikh V.T., Pjanova L.G., Likhobolov V.A., Lavrenov A.V., Rudakov N.V., Chesnokova M.G., Sedanov A.V., Rusakov V.V., Korpachova O.V. Antibacterial and antimycotic properties of granular carbon sorbents. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Jour. Ural Med. Acad. Science. 2017, no. 2, pp. 171–181. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-171-181 (In Russ.)

## Введение

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) обладает широким тропизмом к различным тканям, способностью вызывать латентную инфекцию в организме пожизненно с возможностью вызывать периодически реактивы. Эти свойства являются характерными для всех герпесвирусов, в том числе и для ВЭБ, что позволяет им распространяться практически повсеместно [1, 2, 3, 4]. При этом ВЭБ наиболее часто вызывает патогенетические изменения в организме людей [5, 6, 7, 8, 9].

Заболеваемость ВЭБ инфекцией в разных странах мира колеблется от 3–5 до 800 случаев на 100 тыс. населения, в России ежегодно регистрируется 40–80 случаев инфекционного мононуклеоза (ИМ) на 100 тыс. населения [10]. В Уральском Федеральном округе количество зарегистрированных случаев ИМ в период 2014–2015 гг. возросло с 2743 до 3778 соответственно.

Несмотря на то, что клинические проявления ИМ, вызванные ВЭБ, описаны подробно, а течение заболевания в настоящее время остается классическим, при этом отсутствует общепринятая классификация ВЭБ-инфекции, в основном, с позиций хронизации инфекционного процесса [4]. Развернутая клиническая картина синдрома ИМ при первичном инфицировании (ПИ) ВЭБ развивается в 25–75% случаев [3], а реактивация вируса в подавляющем большинстве случаев остается незамеченной и протекает манифестно, в основном, у детей первых лет жизни [4, 10, 11, 12]. Активация размножения вируса в этом случае может быть

результатом изменения иммунологического статуса и повышением репродукции вируса [13, 14]. Причинами подобных изменений, по мнению ряда авторов, могут быть такие факторы, как острая бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация, стресс и др. [15].

В настоящей статье представлены клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о взаимосвязи между степенью выраженности клинических проявлений ИМ и результатами лабораторных исследований у детей различных возрастных групп с учетом длительности инфицирования ВЭБ.

**Цель исследования** — выявить клинико-лабораторные тесты и показатели, свидетельствующие об активации персистирующей Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 152 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет с серологически подтвержденным инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ, находившихся на стационарном лечении в Областной инфекционной клинической больнице г. Тюмень (ГБУЗ ТО ОИКБ) в период с 2009 по 2013 годы. Верификация диагноза основывалась на клинических и серологических методах диагностики. Наблюдение за детьми осуществлялось во время их пребывания в стационаре. Критериями включения в исследование служили наличие симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза, актив-

ной ВЭБ-инфекции, возраст от 1 до 17 лет, а также информированное согласие законного представителя. Критериями исключения являлись отсутствие маркеров ВЭБ-инфекции, обнаружение маркеров активности других герпес-вирусов, наличие симптоматики сопутствующей патологии в стадии обострения, отказ законных представителей от участия в исследовании. Группу контроля включено 20 условно здоровых детей.

Комплексное исследование включало в себя динамическое клиническое наблюдение, анализ результатов лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости). С целью комплексной оценки лабораторных показателей и объективизации степени интоксикации, был рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Была использована формула Кальфа-Калифа:

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

где  $\Pi$  — палочкоядерные;  $C$  — сегментоядерные нейтрофилы; Лф — лимфоциты; Мон — моноциты; Э — эозинофилы [16].

Этиологическая диагностика заболевания была проведена на основании использования иммуноферментного анализа (ИФА). Проводилось определение в крови пациентов антител классов IgM и IgG к капсидному антигену ВЭБ (VCA), класса IgG к раннему антигену (EA) и IgG к ядерному антигену (EBNA). Методика проводилась на тест-системах фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, РФ). При обнаружении у ребенка антител VCA IgM, VCA IgG, EA IgG и отсутствии EBNA IgG диагностировалась первичная инфекция. Случаи ИМ у детей, имевших диагностические титры EBNA IgG (оптическая плотность более 0,5), расценивались как реактивация инфекции. Для определения титра антител различных классов в крови, проводилось вычисление индекса позитивности (ИП) по формуле:

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

при ИП > 1 сыворотка считалась позитивной.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютерах серии Pentium с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel for Windows 2010, Statistica 6,0. Использовались параметрические и непараметрические методы с указанием средних величин и среднеквадратичного отклонения (формат  $M \pm m$ ). При соблюдении условий нормальности распределения и равенства дисперсий для оценки различий между средними применяли t-критерий.

Использован метод корреляционного анализа по Спирмену. Анализировались корреляции между обще-

доступными в клинической практике методами лабораторного анализа (показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, ИФА крови с определением титров антител к отдельным антигенам ВЭБ) и выраженностью основных симптомокомплексов (общееинфекционный/интоксикационный, тонзиллит, аденоидит, лимфопролиферативный, гепатоспленомегалия). Коэффициенты корреляции больше 0,7 расценивались, как сильные связи. Коэффициенты корреляции меньше 0,7, но больше 0,5 характеризовали связи средней силы. Коэффициенты корреляции меньше 0,5 характеризовали слабые связи [17]. В матрице корреляций для заданного набора ее составляющих в различных группах (первичная и реактивация в разных возрастных категориях) вычислялись: средняя сила связи в системе, % или относительное содержание достоверных связей сильной и умеренной силы.

### Результаты и обсуждение

Исходя из серологического профиля, установлено, что клинические проявления ИМ в 27,6% случаев были связаны с реактивацией ВЭБ. На основании результатов серологического исследования было сформировано 2 группы пациентов (Рис. 1). В I группу вошли дети с первичной ВЭБ инфекцией (n=110). II группу составили пациенты с реактивацией ВЭБ и клиникой ИМ (n=42). При этом в анамнезе пациентов II группы не было указаний на перенесенный ранее инфекционный мононуклеоз. Исходя из этого, можно предположить, что первичное инфицирование ВЭБ у этих детей протекало в атипичной или субклинической форме, а, возможно, имел место перинатальный контакт.

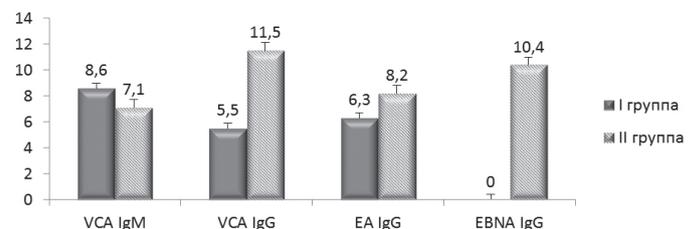


Рис. 1. ИП антител различных классов у детей с первичной и реактивацией Эпштейн-Барр вирусной инфекции.

Fig. 1. IP of different classes antibodies in children with primary or reactivation Epstein-Barr virus infection.

Установлено, что среди детей с ПИ на долю мальчиков пришлось  $53,6 \pm 4,8\%$ , девочек —  $46,4 \pm 4,8\%$ , тогда как при реактивации инфекции (РИ)  $54,8 \pm 7,7\%$  и  $45,2 \pm 7,7\%$  соответственно.

Наибольшее количество случаев ИМ регистрировалось у детей в возрасте от 3 до 6 лет. В I группе количество детей этого возраста составило  $37,3 \pm 4,6\%$ , а во II группе —  $57,1 \pm 7,6\%$ . При этом реактивация ВЭБ среди детей младше года не регистрировалась. Постепенно заболеваемость ИМ в обеих группах снижалась. Однако, незначительный ее рост наблюдался в возрастной группе 13–18 лет среди детей с ПИ ( $p \leq 0,05$ ), что, веро-

ятно, связано с увеличением количества межличностных контактов у детей данной группы и сменой социальных коллективов (окончание школы, поступление в профессиональные учебные учреждения). Аналогичный повышенный риск заболеваемости в подростковом возрасте наблюдала С.А. Хмилевская [4].

Анализ клинических проявлений ИМ показал, что все обследованные дети переносили ИМ в легкой или средней степени тяжести. У детей с первичной ВЭБ установлено статистически значимое более тяжелое течение заболевания. Так на долю среднетяжелого течения заболевания в группе детей младше 3 лет с ПИ пришлось 45% случаев, а у детей II группы — 33,3%. В возрастной группе 3–6 лет это соотношение составило 75,6% против 33,3%, соответственно ( $p \leq 0,05$ ), а в группе старше 7 лет 75,9% против 0%. Проведенный нами анализ клинических критериев тяжести ИМ коррелирует с литературными данными [18].

Выявлены различия в результатах клинико-лабораторных исследований среди детей различных возрастных групп (дети до 3 лет, от 3 до 6 лет и старше 7 лет). (табл. 1).

У детей до 3 лет в I и II группах не установлено различий в степени выраженности, а также продолжительности лихорадочно-интоксикационного синдрома, которая составила  $9,7 \pm 0,7$  и  $10,9 \pm 1,2$  суток соответственно. Остальные проявления ИМ при ПИ развивались чаще и протекали более выраженно. Эта тенденция статистически значимо прослеживалась в отношении синдрома тонзиллита ( $p = 0,046$ ).

У детей 3–6 лет выявлено наибольшее количество статистически значимых различий в клиническом течении ИМ, обусловленного ПИ и РИ. Установлено, что при первичной ВЭБ-инфекции у дошкольников развивался длительно протекающий аденоидит с более частым появлением храпа во сне ( $58,5 \pm 7,7\%$ ). У детей с РИ этот синдром определялся в  $29,2 \pm 9,3\%$  случаев ( $p = 0,038$ ). Синдром тонзиллита характеризовался увеличением размеров небных миндалин до 3 степени гипертрофии в  $24,4 \pm 6,7\%$  случаев с появлением на них обильных, пленчатых налетов ( $29,3 \pm 7,1\%$  в сравнении с  $4,2 \pm 4,1\%$  у детей из II группы,  $p = 0,036$ ). На фоне лечения налеты сохранялись в течение  $5,2 \pm 0,6$  дней (при реактивации ВЭБ данные изменения купировались через  $3,4 \pm 0,7$  дней,  $p = 0,05$ ). Реакция лимфатических узлов заключалась в их увеличении в области шеи по типу «пакетов» более чем у половины пациентов ( $53,7 \pm 7,8\%$  в сравнении с  $12,5 \pm 6,8\%$ ,  $p = 0,003$ ). У детей I группы отклонения размеров печени и селезенки от возрастных нормативных значений были достоверно больше, чем у детей II группы. Нормализация параметров этих органов происходила через  $23,3 \pm 1,4$  дня у детей с ПИ, а при РИ — через  $16,0 \pm 1,8$  дней.

У школьников в сравнении с детьми 1–3 и 3–6 лет независимо от стадии ВЭБ-инфекции повышение температуры тела свыше  $39,1$  °C отмечалось реже ( $30,8 \pm 8,6\%$  при ПИ,  $33,3 \pm 15,7\%$  при РИ). Клинические проявления аденоидита у детей старше 7 лет

были наименее яркими и купировались через  $7,3 \pm 0,9$  дней у детей с ПИ и на  $3,1 \pm 1,6$  день при РИ (статистически значимо при РИ в сравнении с детьми 3–6 лет,  $p = 0,007$ ). При ПИ длительность и степень выраженности тонзиллита были сопоставимы с клиникой у детей дошкольного возраста, а при РИ были выражены в наименьшей степени. Лимфаденопатия со значительным увеличением лимфоузлов шейной группы чаще отмечалась у детей старше 7 лет с ПИ (в  $20,7 \pm 7,5\%$  в сравнении с 0% у детей младше 3 лет,  $p = 0,01$ ). Увеличение размеров печени у детей I и II группы было сопоставимо, однако при РИ эти изменения нивелировались раньше (через  $11,9 \pm 2,9$  дней в сравнении с  $20,9 \pm 2,0$  у детей 3–6 лет,  $p = 0,02$ ). Спленомегалия в данной возрастной группе была незначительной и регистрировалась непродолжительный период времени. Статистически значима эта тенденция была при РИ ( $0,1 \pm 0,1$  см против  $0,7 \pm 0,2$  при ПИ,  $p = 0,025$ ).

Таким образом, инфекционный мононуклеоз у детей в 1/3 случаев был обусловлен реактивацией ВЭБ, встречающейся преимущественно в возрастной группе 3–6 лет. Клиническая картина ИМ при реактивации ВЭБ характеризовалась более легким течением, что проявлялось в меньшей выраженности и продолжительности основных симптомокомплексов, таких как тонзиллит, аденоидит, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Основные клинические симптомы, за исключением реакции лимфоузлов шейной группы, ярче проявлялись в возрасте 3–6 лет.

В результате анализа лабораторных показателей установлено (табл. 2), что для ПИ характерны следующие статистически значимые изменения, максимально проявившиеся у детей 3–6 лет и старше 7 лет: высокий лейкоцитоз, большее относительное содержание лимфоцитов и атипичных мононуклеаров (АМ). Данные сдвиги в гемограмме связаны с внедрением ВЭБ в геном В-лимфоцитов, несущих на себе рецептор CD21+, и развитием последующей вирус-зависимой клеточной пролиферации. С другой стороны, к подобным изменениям приводит активация на ранних стадиях вирусной инфекции клеточных механизмов иммунного ответа, реализующихся, в первую очередь, CD8+ и CD4+ лимфоцитами [15, 19, 20, 21, 22].

В биохимическом анализе крови зафиксированы умеренная ферментемия и повышение уровня тимоловой пробы (ТП), свидетельствующие о поражении печени с развитием цитолитического синдрома. Данные изменения, по мнению ряда авторов, не связаны с прямым цитопатическим действием ВЭБ на гепатоциты. В проведенных ранее исследованиях показано формирование аутоантител к ферменту супероксиддисмутаза, приводящее к накоплению свободных радикалов, участвующих в перекисном окислении липидов, приводя к разрушению тканей печени [23, 24]. Кроме того, важную роль в формировании органной патологии играют иммунологические механизмы, заключающиеся в нарушении количества иммунокомпетентных клеток, а именно, CD4+ и CD8+ лимфоцитов [13, 25, 26].

Таблица 1

Клинико-лабораторное течение инфекционного мононуклеоза у детей разных возрастных групп

Table 1

Clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in children of different age groups

| Критерии / criterion  | Первичная ВЭБИ / Primary EBVI            |                            |  | Реактивация ВЭБИ / Reactivation of EBVI |                            |  |
|---|--|----------------------------|--|---|----------------------------|--|
|   | дети < 3 лет / children < 3 years (n=40) | 3-6 лет / 3-6 years (n=41) | Дети > 7 лет / children > 7 years (n=29) | дети < 3 лет / children < 3 years (n=9) | 3-6 лет / 3-6 years (n=24) | дети > 7 лет / children > 7 years (n=40) |
| Лихорадка свыше 39,1 °С, % / Fever over 39,1 °С, %  | 47,5±7,9%                                | 53,7±7,8%                  | 30,8±8,6%                                | 55,6±16,6%                              | 69,6±9,4%                  | 33,3±15,7%                               |
| Длительность лихорадки, дни / The duration of fever, days   | 6,7±0,6                                  | 7,6±0,6                    | 7,3±0,91                                 | 5,6±1,4                                 | 7,4±1,0                    | 6,9±1,2                                  |
| Длительность интоксикации, дни / The duration of intoxication, days   | 8,7±0,7                                  | 9,7±0,7                    | 11,3±1,3                                 | 10,1±2,2                                | 10,9±1,2                   | 8,1±1,1                                  |
| Выраженный аденоидит, % / Pronounced adenoids, %  | 37,8±7,7%                                | 37,8±7,6%                  | 17,9±7,1%                                | 22,2±13,9%                              | 33,3±9,6%                  | 12,5±11,0%                               |
| Частота появления храпа во сне, % / The frequency of sleep apnea, %   | 55,0±7,9%***                             | 58,5±7,7%<br>***/#         | 13,8±6,4%<br>***/**                      | 22,2±13,9%                              | 29,2±9,3% #                | 11,1±10,5%                               |
| Длительность аденоидита, дни / The duration of the adenoids, days   | 8,7±1,2*                                 | 12,7±1,0*/***              | 7,3±0,9***/#                             | 8,3±2,6                                 | 11,4±1,6**                 | 3,1±1,6**/#                              |
| Частота гипертрофии глоточных миндалин до III степени, % / The frequency of hypertrophy of the pharyngeal tonsils to the III degree, %  | 10±4,7%                                  | 24,4±6,7%                  | 13,8±6,4%                                | 0,0±0%                                  | 25,0±8,8%                  | 0,0±0%                                   |
| Частота появления на миндалинах обширных, пленчатых налетов, % / The frequency of appearance a vast, membranous raids on the tonsils, % | 30,8±7,3%                                | 29,3±7,1% #                | 27,6±8,3%                                | 0±0%                                    | 4,2±4,1% #                 | 0±0%                                     |
| Продолжительность проявлений тонзиллита, дни / Duration of tonsillitis, days  | 5,6±0,6#                                 | 5,2±0,6 #                  | 4,6±0,5                                  | 2,9±1,1#                                | 3,4±0,7#                   | 3,5 ±1,3                                 |
| Длительность гиперемия слизистых зева, дни / The duration of hyperemia of pharynx mucous, days  | 16,3±1,1 ** *                            | 22,9±1,9**                 | 20,4±1,5                                 | 25,0±9,0                                | 21,8±2,7                   | 14,3±1,7                                 |
| Увеличение лимфоузлов шейной группы в виде «пакетов», % / "Packages" of cervical lymph nodes, %   | 30±7,2%*                                 | 53,7±7,8%*<br>###          | 48,3±9,3%                                | 22,2±13,9%                              | 12,5±6,8%<br>###           | 11,1±10,5%                               |
| Частота лимфаденопатии более 3см, % / Lymphadenopathy more than 3cm, %  | 0,0±0% **                                | 7,3±4,1%                   | 20,7±7,5% **                             | 0±0%                                    | 0±0%                       | 12,5±11,0%                               |
| Частота лимфаденопатии менее 1см), % / Lymphadenopathy less than 3cm, %   | 61,5±7,7%<br>**/**                       | 29,3±7,1%<br>**/###        | 13,8±6,4%<br>***                         | 77,8±13,9%                              | 70,8±9,3%<br>###           | 33,3±15,7%                               |
| Гепатомегалия, см / Hepatomegaly, cm  | 1,8±0,2 **                               | 2,5±0,2 *//###             | 1,9±0,3 *                                | 1,2±0,2                                 | 1,7±0,2 ##                 | 1,3±0,3                                  |
| Длительность гепатомегалии, дни / The duration of hepatomegaly, days  | 16,4±1,5 ***                             | 23,3±1,4<br>***/*          | 18,3±1,8*                                | 15,0±4,0*                               | 20,9±2,0*                  | 11,9±2,9*/*                              |
| Спленомегалия, см / Splenomegaly, cm  | 1,0±0,2*                                 | 1,8±0,3<br>*/**/###        | 0,7±0,2 ***/#                            | 0,3±0,1                                 | 0,5±0,2 ###                | 0,1±0,1 #                                |
| Длительность спленомегалии, дни / The duration of splenomegaly, days  | 9,2±1,7 **                               | 16,0±1,8<br>**/*/###       | 9,5±1,9                                  | 5,3±3,2                                 | 5,1±1,8 ###                | 1,2±1,3 #                                |
| УЗ-признаки панкреатита, % / ULTRASONIC signs of pancreatitis, %  | 17,5±6,0% *                              | 26,8±6,9%                  | 44,8±9,2% *                              | 22,2±13,9%                              | 16,7±7,6%                  | 33,3±15,7%                               |

\* — статистически значимые различия между разными возрастными группами при схожей фазе инфицирования ВЭБ / statistically significant differences between different age groups in a similar phase of infection with EBV: \* — p<0,05; \*\* — p<0,01; \*\*\* — p<0,001

# - статистически значимые различия среди детей одной возрастной группы при ПЭБИ и РЭБИ / statistically significant differences among children of the same age group with primary EBV infection and reactivation: # — p<0,05; ## — p<0,01; ### — p<0,00

Таблица 2

Лабораторные показатели у детей разных возрастных групп

Table 2

Laboratory parameters in children of different age groups

| Критерии / criterion                                | ПИ (I группа) / primary infection (I group)               |   |  | РИ (II группа) / reactivation of EBV infection (II group) |                            |  |
|---|---|---|--|---|----------------------------|--|
|   | дети < 3 лет / children < 3 years (n=40)                  | 3-6 лет / 3-6 years (n=41)                  | Дети > 7 лет / children > 7 years (n=29)     | дети < 3 лет / children < 3 years (n=9)                   | 3-6 лет / 3-6 years (n=24) | дети > 7 лет / children > 7 years (n=40) |
| Лейкоциты, 109/л / Leukocytes, 109/l                | 15,2±0,9 <sup>^^</sup>                                    | 15,5±1,1 <sup>^^</sup> /#                   | 11,5±0,7 <sup>^^^</sup>                      | 15,2±2,6  | 11,8±0,9 <sup>^</sup> /#   | 10,1±1,2 <sup>^</sup>                    |
| Нейтрофилы, % / Neutrophils, %                      | 32,8±2,5 <sup>#</sup>                                     | 30,8±2,7 <sup>^</sup> /##                   | 22,3±2,5 <sup>^^^</sup> /###                 | 46,1±7,6 <sup>#</sup>                                     | 45,0±4,4 <sup>##</sup>     | 56,2±5,6 <sup>###</sup>                  |
| Лимфоциты, % / Lymphocytes, %                       | 60,2±2,8 <sup>^</sup>                                     | 61,6±3,1 <sup>^^</sup> /##                  | 65,0±2,0 <sup>^^^</sup> /###                 | 46,9±7,5  | 45,2±4,1 <sup>##</sup>     | 35,0±4,8 <sup>###</sup>                  |
| Моноциты, % / Monocytes, %                          | 6,1±0,4   | 6,5±1,0                                     | 7,8±1,2                                      | 6,3±0,9   | 7,6±1,1                    | 6,44±1,0                                 |
| АМ, % / AM, %                                       | 12,8±1,9 <sup>^^^</sup> / <sup>*</sup> / <sup>**</sup> /# | 19,1±2,2 <sup>^^^</sup> / <sup>*</sup> /### | 23,3±3,2 <sup>^^^</sup> / <sup>**</sup> /### | 4,7±2,5 <sup>#</sup>                                      | 4,8±2,2 <sup>###</sup>     | 2,6±2,7 <sup>###</sup>                   |
| СОЭ, мм/час / ESR, mm/hour                          | 23,2±1,8  | 24,0±1,8 <sup>#</sup>                       | 24,4±2,1                                     | 25,2±4,8  | 31,8±3,1 <sup>#</sup>      | 31,1±5,5                                 |
| АлТ, Ед/л / Alt, U/l                                | 34,0±4,7 <sup>*</sup> / <sup>***</sup>                    | 109,7±33,9 <sup>*</sup>                     | 102,2±19,3 <sup>^^</sup> / <sup>***</sup>    | 47,3±28,1   | 27,1±5,2                   | 41,5±20,7                                |
| АсТ, Ед/л / AST, U/l                                | 43,9±3,0 <sup>*</sup> / <sup>**</sup>                     | 105,9±23,3 <sup>^</sup> / <sup>**</sup> /#  | 88,2±17,1 <sup>^^</sup> / <sup>**</sup>      | 52,5±13,6   | 42,6±5,1 <sup>#</sup>      | 54,3±20,7                                |
| Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/l | 11,5±0,4 <sup>***</sup>                                   | 13,9±1,4 <sup>*</sup>                       | 20,3±2,8 <sup>***</sup> / <sup>*</sup>       | 13,3±0,5  | 11,8±0,9                   | 11,7±0,8                                 |
| ТП, Ед / Thymol Test, Ed                            | 6,5±0,7 <sup>^^^</sup> / <sup>*</sup>                     | 7,6±0,6 <sup>^^^</sup>                      | 12,0±2,9 <sup>^</sup> / <sup>*</sup>         | 4,6±0,9   | 4,5±0,9                    | 4,3±0,8                                  |

<sup>^</sup> — статистически значимые различия по сравнению с показателями у здоровых детей аналогичного возраста / statistically significant differences in comparison to healthy children of similar age group: <sup>^</sup> — p<0,05; <sup>^^</sup> — p≤0,01; <sup>^^^</sup> — p≤0,001

<sup>\*</sup> — статистически значимые различия между разными возрастными группами при схожей фазе инфицирования ВЭБ / statistically significant differences between different age groups in a similar phase of EBV infection: <sup>\*</sup> — p<0,05; <sup>\*\*</sup> — p≤0,01; <sup>\*\*\*</sup> — p≤0,001

<sup>#</sup> — статистически значимые различия среди детей одной возрастной группы при ПВЭБИ и РВЭБИ / statistically significant differences among children of the same age group with primary EBV infection and reactivation: <sup>#</sup> — p<0,05; <sup>##</sup> — p≤0,01; <sup>###</sup> — p≤0,00

Таблица 3

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)

Table 3

Leukocyte index of intoxication (LII)

| Нормативный показатель / The standard rate | группы по возрастам / age group | ПИ (I группа) / primary infection (I group) | РИ (II группа) / reactivation of EBV infection (II group) |
|--|---------------------------------|---|---|
| 0,3-1,5                                    | ≤ 3 лет / ≤ 3 years             | 0,34±0,06 <sup>*</sup> ###                  | 1,36±0,44 ###   |
|  | 3 – 6 лет / 3-6 years           | 0,26±0,03###                                | 0,95±0,22###  |
|  | ≥ 7 лет / ≥ 7 years             | 0,18±0,03 <sup>*</sup> ###                  | 1,28±0,41###  |

<sup>\*</sup> — p=0,037, между детьми разных возрастов при ПИ / between children of different ages with primary infection  
### — p=0,000 — между детьми одной возрастной группы при ПИ и РИ / between children of the same age group with primary or reactivation infection

Причиной прямой зависимости между выраженностью гематологических сдвигов и возрастом ребенка может быть постепенное совершенствование иммунной системы с возможностью адекватного ответа на внедрение патогена.

При РИ отмечались следующие особенности: более высокое СОЭ, большее содержание нейтрофилов, тенденция к тромбоцитозу, нормальные показатели биохимического анализа крови.

Подобные гематологические изменения могут развиваться в результате недостаточности иммунного ответа по клеточному типу с уменьшением общего пула Т-лимфоцитов. Повышение содержания нейтрофилов в периферической крови, вероятно, служит компенсаторной реакцией в ответ на снижение функциональной активности этих клеток. С другой стороны, на фоне нарушения иммунного статуса

происходит активация условно патогенной микрофлоры, вирусных и грибковых заболеваний [27].

Установлено достоверное отличие лейкоцитарного индекса интоксикации, как интегративного показателя гемограммы и косвенного признака состояния иммунокомпетентных клеток, при первичной и реактивации инфекции ( $p=0,000$ ) за счет его снижения у детей с ПИ (табл. 3). По данным Я.Я. Кальф-Калифа [16] ЛИИ у здоровых людей колеблется в пределах 0,3–1,5. Согласно литературным данным, его уменьшение свидетельствует о том, что организм защищен только от специфических антигенов ВЭБ, однако он остается уязвимым в отношении других патогенов. Следовательно, низкий ЛИИ отнюдь не указывает на полное благополучие организма [28, 29, 30].

У детей с РИ биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени, оставались в пределах нормативных значений.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что гематологическими «маркерами» реактивации ВЭБ являются высокое СОЭ, тенденция к нейтрофилезу, низкое относительное количество атипичных мононуклеаров (до 5%), высокий ЛИИ и нормальные биохимические показатели (билирубин, АлАТ, АсАТ, ТП).

В связи с наличием параллелизма между степенью тяжести течения заболевания и гематологической картиной [25], проведена комплексная оценка корреляционных связей основных симптомокомплексов ИМ с лабораторными показателями. Установлено, что средняя сила связи при ПИ прямо пропорциональна возрасту пациента. При РИ средняя сила связи между клиническими проявлениями ИМ и лабораторными показателями во всех возрастных группах значительно превышала таковую при ПИ, что, видимо, и определяет более легкое клиническое течение инфекционного мононуклеоза. Также при реактивации ВЭБ максимальным было относительное содержание статистически значимых средних и сильных связей (Табл. 4).

Таблица 4  
Комплексная оценка результатов корреляционного анализа

Table 4  
A comprehensive assessment of the results of the correlation analysis

| Группа / group  | ПИ (I группа) / primary infection (I group) | РИ (II группа) / reactivation of EBV infection (II group) |
|---|---|---|
| средняя сила связи / the average relationship strength  |   |   |
| ≤ 3 лет / ≤ 3 years   | 0,341                                       | 0,748   |
| 3 – 6 лет / 3-6 years   | 0,375                                       | 0,481   |
| ≥ 7 лет / ≥ 7 years   | 0,461                                       | 0,776   |
| относительное содержание средних и сильных связей / the relative content of medium and strong relationships |   |   |
| ≤ 3 лет / ≤ 3 years   | 5%  | 100%  |
| 3 – 6 лет / 3-6 years   | 4,3%  | 31,3%   |
| ≥ 7 лет / ≥ 7 years   | 15%   | 100%  |

У детей младше 3 лет при течении первичной ВЭБ инфекции выявлены прямые связи ЛИИ с выраженностью интоксикационного синдрома и длительностью фебрильной лихорадки ( $r=0,5$  при  $p=0,002$ ); относительного количества АМ и ИП VCA IgM с проявлениями тонзиллита ( $r=0,56$  при  $p=0,0003$ ;  $r=0,50$  при  $p=0,002$  соответственно).

При РИ у пациентов младшего возраста установлены прямые корреляционные связи ЛИИ с мужским полом ( $r=0,73$  при  $p=0,02$ ); АМ с проявлениями интоксикационного синдрома ( $r=0,67$  при  $p=0,05$ ); уровня АлАТ с длительностью гепатомегалии ( $r=0,68$  при  $p=0,04$ ); ИП EA IgG с продолжительностью тонзиллита и спленомегалии ( $r=-0,82$  при  $p=0,006$ ;  $r=0,69$  при  $p=0,04$  соответственно). В обратной пропорциональной зависимости находились следующие показатели: АМ и мужской пол ( $r=-0,97$  при  $p=0,000$ ); уровень АлАТ с тонзиллитом ( $r=-0,68$  при  $p=0,04$ ); величина ИП VCA IgM с длительностью интоксикации и степенью спленомегалии ( $r=-0,77$  при  $p=0,01$ ;  $r=-0,67$  при  $p=0,05$  соответственно).

Таким образом, у детей до 3 лет при РИ установлено наличие большего количества умеренных связей гематологических и серологических показателей с клиническими проявлениями ИМ.

У дошкольников из I группы установлены прямые корреляционные связи ЛИИ с выраженностью синдрома тонзиллита ( $r=0,5$  при  $p=0,001$ ); количества АМ с длительностью сохранения спленомегалии ( $r=0,51$  при  $p=0,000$ ). Взаимосвязи серологических маркеров ВЭБ-инфекции с клиническими показателями имели преимущественно слабую силу, за исключением связи умеренной силы ИП VCA IgM с выраженностью синдрома аденоидита ( $r=0,5$  при  $p=0,001$ ).

У детей 3-6 лет с инфекционным мононуклеозом, обусловленным реактивацией ВЭБ, выявлены прямые корреляционные связи величины ЛИИ с интоксикационным синдромом ( $r=0,5$  при  $p=0,01$ ); ТП с мужским полом пациента и гепатомегалией ( $r=0,55$  при  $p=0,007$ ;  $r=0,63$  при  $p=0,001$  соответственно); уровня АлАТ с мужским полом ( $r=0,54$  при  $p=0,006$ ); уровня VCA IgG с лимфаденопатией ( $r=0,55$  при  $p=0,005$ ). Обратной пропорциональной зависимостью установлена между уровнем АлАТ и выраженностью тонзиллита ( $r=-0,57$  при  $p=0,003$ ).

При проведении корреляционного анализа в этой возрастной группе выявлено, что течение ИМ, вызванного первичной ВЭБ-инфекцией сопровождалось формированием большого количества корреляционных связей слабой силы. У детей с реактивацией инфекции относительное количество сильных и умеренных связей было больше (31,3% против 4,3% соответственно), но по сравнению с другими возрастными группами их было в 3 раза меньше, что, вероятно, можно объяснить лимфоцитарным перекрестом, происходящим на данный возрастной период.

Корреляционный анализ показателей у школьников с первичной ВЭБ-инфекцией выявил наличие прямых связей умеренной силы ЛИИ с выраженностью

синдрома аденоидита ( $r=0,56$  при  $p=0,004$ ), а уровня АМ — с синдромом тонзиллита ( $r=0,55$  при  $p=0,005$ ). Обратная пропорциональная зависимость обнаружена в отношении количества АМ и уровня АсАТ с выраженностью аденоидита ( $r=-0,5$  при  $p=0,02$ ;  $r=-0,55$  при  $p=0,007$  соответственно).

Для течения ИМ при реактивации ВЭБ у детей старше 7 лет были выявлены следующие прямые взаимосвязи: высота лейкоцитоза с выраженностью лимфаденопатии ( $r=0,82$  при  $p=0,007$ ), ИП VCA IgM и EA IgG с аденоидитом ( $r=0,79$  при  $p=0,012$ ;  $r=0,9$  при  $p=0,001$  соответственно). Кроме того были зафиксированы следующие отрицательные корреляционные связи: уровень общего билирубина с длительностью и высотой лихорадки ( $r=-0,78$  при  $p=0,01$ ); ТП — с тонзиллитом ( $r=-0,79$  при  $p=0,001$ ); ИП VCA IgM — с высокой лихорадкой ( $r=-0,75$  при  $p=0,02$ ); ИП EBNA IgG с выраженностью гепатомегалии ( $r=-0,74$  при  $p=0,02$ ).

При подведении итогов корреляционного анализа обращает на себя внимание увеличение силы связей между клиническими и лабораторными показателями в старшей возрастной группе, при этом ПИ характеризуется большим количеством корреляционных связей, а РИ — большей силой связей. Выявленная закономерность может быть связана с несколькими критическими периодами в процессе «взросления» иммунной системы, характеризующимися дисбалансом в том или ином звене иммунного ответа.

Появление большого количества связей клинических показателей с ИП антител различных классов при РИ может, по нашему мнению, указывать на иммунопатологический тип воспалительной реакции. Согласно литературным данным, при первичной ВЭБ-инфекции пик повышения количества антител регистрируется уже после пика гематологических и клинических признаков ИМ, тогда как при РИ гуморальное звено иммунной системы реагирует в более ранние сроки. При этом участие в формировании циркулирующих иммунных комплексов IgM затрудняет их фагоцитоз и элиминацию из кровяного русла, что способно поддерживать длительную персистенцию вируса [20, 25]. С практической точки зрения ИП серологических маркеров ВЭБ могут служить прогностическими критериями тяжести и длительности течения заболевания.

Итак, представленные клинические данные и результаты лабораторных исследований при реактивации персистирующей ВЭБ-инфекции свидетельствуют о высокой вероятности хронизации инфекционного процесса. Наибольшее внимание при этом необходимо уделять детям 3-6 лет с легким течением инфекционного мононуклеоза и отсутствием в общем анализе крови выраженного лимфоцитоза и большого количества атипичных мононуклеаров. Диспансерное наблюдение за такими пациентами должно быть более продолжительным, включающим периодические заборы общего и биохимического анализов крови, динамическое изучение результатов ИФА и количественной ПЦР крови на ВЭБ.

## Выводы

1. У детей в 1/3 случаев инфекционный мононуклеоз обусловлен реактивацией ВЭБ, встречающейся преимущественно в возрастной группе 3–6 лет.

2. Клиническая картина ИМ при реактивации ВЭБ характеризуется более легким течением, что проявляется в меньшей выраженности и продолжительности основных симптомокомплексов, таких как тонзиллит, лимфопролиферативный синдром и гепатомегалия.

3. Гематологическими «маркерами» реактивации ВЭБ являются высокое СОЭ, тенденция к нейтрофилии, небольшое относительное количество атипичных мононуклеаров (до 5%), высокий ЛИИ и нормальные биохимические показатели (билирубин, АлАТ, АсАТ, ТП).

4. Корреляционный анализ клинико-гематологических показателей продемонстрировал большее количество сильных и умеренных связей при реактивации инфекции, что вероятно, связано с более быстрой реакцией иммунной системы и участием в подавлении активности вируса клеток памяти и иммуноглобулинов IgG.

5. В связи с тем, что ВЭБ поражает клетки иммунной системы, реактивация вируса с клинической манифестацией является показателем, отражающим несостоятельность иммунного ответа и, вероятно, может служить предиктором формирования хронической формы ВЭБ-инфекции.

Таким образом, в клинической практике «портрет» реактивации Эпштейн-Барр вирусной инфекции, можно представить следующим образом: девочка 3–6 лет с легким течением инфекционного мононуклеоза и отсутствием в общем анализе крови выраженного лимфоцитоза и большого количества атипичных мононуклеаров.

Выявление клинически значимой реактивации вируса может служить основанием для подозрения у ребенка течения хронической ВЭБ-инфекции. Диспансерное наблюдение за такими детьми должно быть более продолжительным, включающим периодические заборы общего и биохимического анализов крови, динамическое изучение ИФА и количественной ПЦР крови на ВЭБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2013; 2: 5-12.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб: СпецЛит, 2013, 670 с.
3. Львов Н.Д., Дудкина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013; 3: 24-32.
4. Хмилевская С.А. Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6 (3): 570-574.
5. Антонова М.В., Любимцева О.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Бертрам Л.И., Молокова О.М., Мясунова Е.Ю. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте. Академический журнал Западной Сибири. 2014; 5(54): 65-66.
6. Бертрам Л.И., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Лобацевич В.Ю., Перетягин А.Н. Роль аллергии в формировании кожных проявлений при некоторых инфекционных заболеваниях у детей. Медицинская наука и образование Урала. 2006; 7(4): 47-49.
7. Симован'ян Э.Н. и др. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2006; 8(2): 2-8.
8. Figueira-Silva C.M., Pereira F.E.L. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2004; 37(5): 409-412.
9. Masakhwe C. et al. Frequency of Epstein-Barr Virus in Patients Presenting with Acute Febrile Illness in Kenya. PloS one. 2016; 11(5): e0155308.
10. Бертрам Л.И., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Огошкова Н.В., Герасименко С.М., Князева Е.Ф., Любимцева О.А., Черемных Л.Г., Лобацевич В.Ю., Кечерукова Л.М., Смирнягина Р.Н. Иммунопатогенез основных клинических проявлений при заболеваниях, сопровождающихся мононуклеозоподобным синдромом. Медицинская наука и образование Урала. 2006; 7(2): 23-28.
11. Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна-Барр у детей с вирусными энцефалитами. Журнал инфектологии. 2015; 7(1): 70-74.
12. Bolis V. et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. Jornal de pediatria. 2016; 92(2): 113-121.
13. Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б., Горейко Т.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Инфекция и иммунитет. 2011; 1(2): 121-130.
14. Крамарев С.А., Выговская О.В. Опыт использования препарата флавозид при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. Современная педиатрия. 2011; 39(5): 1-6.
15. Малашенкова И.К. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы

## REFERENCES

1. Sharipova E.V., Babachenko I.V. The herpes virus infection and infectious mononucleosis (review of literature). Journal of Infectology = Zhurnal infektologii. 2013, no. 2, 5-12 (in Russ.)
2. Isakov V. A., Arhipova E. I., Isakov D. V. Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. Saint Petersburg : SpecLit, 2013. 670 pp. (in Russ.)
3. L'vov N.D., Dudkina E.A. Key issues in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection. Infectious diseases: news, opinions, training = Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2013, no. 3, pp. 24-32. (in Russ.)
4. Zhmylevskaja S.A. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: clinical and dynamic features of the various variants of infection. Saratov scientific medical journal = Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010, no. 3(6), pp. 570-574 (in Russ.)
5. Antonova M.V., Ljubimceva O.A., Kashuba Je.A., Drozdova T.G., Bertram L.I., Molokova O.M., Mjasunova E.Ju. The clinical picture of infectious mononucleosis Epstein-Barr virus etiology in the age aspect. Academic journal of Western Siberia = Akademicheskij zhurnal zapadnoj Sibiri. 2014, no. 5(54), pp. 65-66 (in Russ.)
6. Bertram L.I., Kashuba Je.A., Drozdova T.G., Lobacevich V.Ju., Peretjagin A.N. The role of Allergy in the formation of cutaneous manifestations in certain infectious diseases in children. Medical science and education in the Urals = Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2006, no. 7(4), pp. 47-49 (in Russ.)
7. Simovan'jan Je.N. Chronic infection of Epstein-Barr virus in children: modern aspects of diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2006, no. 2(8), pp. 2-8 (in Russ.)
8. Figueira-Silva C. M., Pereira F. E. L. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2004, no. 37(5), pp. 409-412.
9. Masakhwe C. et al. Frequency of Epstein-Barr Virus in Patients Presenting with Acute Febrile Illness in Kenya. PloS one. 2016, no. 11(5), e0155308. doi.org/10.1371/journal.pone.0155308
10. Bertram L.I., Kashuba Je.A., Drozdova T.G., Ogoshkova N.V., Gerasimenko S.M., Knjazeva E.F., Ljubimceva O.A., Cheremnyh L.G., Lobacevich V.Ju., Kecherukova L.M., Smirnjagina R.N. The immunopathogenesis of the main clinical manifestations in cases involving mononucleotide syndrome. Medical science and education in the Urals = Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala, 2006, no. 7(2), pp. 23-28 (in Russ.)
11. Goleva O.V., Murina E.A., Osipova Z.A. Serological markers of reactivation of Epstein-Barr in children with viral encephalitis. Journal of Infectology = Zhurnal infektologii, 2015, no. 1(7), pp. 70-74 (in Russ.)
12. Bolis V. et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. Jornal de pediatria. 2016, no. 92(2), pp. 113-121. doi.org/10.1016/j.jped.2015.06.007
13. Kalinina N.M., Drygina L.B., Gorejko T.V. Current

диагностики и лечения. Лечащий врач. 2003; 9: С. 32-38.

16. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело. 1941; 1: 31-40.

17. Ильин В.П. Корреляционный анализ количественных данных в медико-биологических исследованиях. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 4(92): 125-130.

18. Тимченко В.Н. и др. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей. Педиатр. 2015; 6(4): 147-153.

19. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003; 2(3): 65-70.

20. Выговская О.В. и др. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения. Практикующий лікар. 2012; 4: 29-34.

21. Свинцова Т.А. и др. Значение показателей иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в прогнозировании течения и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 1: 7-14.

22. Летаева О.В., Филимонкова Н.Н., Чигвинцева Е.А. Выявленные патогенетические особенности красного плоского лишая и оптимизация терапии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2009; 3(26): 41-43.

23. Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса. Детские инфекции. 2008; 7(3): 3-16.

24. Canovic P., Gajovic O., Todorovic Z., Mijailovic Z. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus — a case report. Med. Pregl. 2006; 59: 179-182.

25. Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.М. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр у детей: клинико-иммунологические параллели. Сибирское медицинское обозрение. 2010; 63(3): 16-28.

26. Crum N.F. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. Southern medical journal. 2006; 99(5): 544-548.

27. Симованьян Э.Н. и др. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Лечащий врач. 2007; 7: 36-41.

28. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Состояние клеточного иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(3): 325-327.

29. Пирогова З. И., Рябчук Ф. Н. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей. Лечащий врач. 2011; 8: 62-65.

30. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2011; 1(25): 35-41.

views on the immunopathogenesis of the infection caused by the virus Epstein-Barr. Infection and immunity = Infekcija i imunitet, 2011, no. 2, pp. 121-130 (in Russ.).

14. Kramarev S.A., Vygovskaja O.V. Experience in the use of the drug flakozid with Epstein-Barr virus infection in children. Modern Pediatrics = Sovremennaja pediatrija, 2011, no. 5(39), pp. 1-6 (in Russ.).

15. Malashenkova I.K. et al. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: diagnosis and treatment]. Doctor = Lechashhij vrach. 2003, no. 9, pp. 32-38 (in Russ.)

16. Kal'f-Kalif Ja.Ja. About the leukocytic index of intoxication and its practical significance. Medical business = Vrachebnoe delo 1941, no. 1, pp. 31-40 (in Russ.)

17. Il'in V.P. Correlation analysis of quantitative data in biomedical research. Bulletin of Eastern-Siberian scientific centre of Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences = Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2013, no. 4(92), pp. 125-130 (in Russ.)

18. Timchenko V.N. et al. Clinical and laboratory criteria of severity and treatment principles of acute infectious mononucleosis Epstein-Barr virus etiology in children. Pediatrician = Pediatr. 2015, no. 4(6), pp. 147-153 (in Russ.)

19. Blohina E.B. The role of latent infection caused by the Epstein—Barr in the development of lymphoproliferative disorders. Questions of Hematology, Oncology and immunopathology in Pediatrics = Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2003, no. 3, pp. 65-70 (in Russ.)

20. Vygovskaja O.V. et al. Infectious mononucleosis Epstein-Barr virus etiology in children: issues of etiology, pathogenesis, immunogenesis, treatment. Practitioner = Praktikujushhij lekar'. 2012, no. 4, pp. 29-34 (in Russ.)

21. Svincova T.A. et al. The value of indicators of the immune response in patients with EBV infectious mononucleosis in predicting the course and efficacy of antiviral and immunocorrective therapy. Epidemiology and infectious diseases = Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2013, no. 1, pp. 7-14 (in Russ.)

22. Letaeva O.V., Filimonkova N.N., Chigvinceva E.A. The identified pathogenetic features of lichen planus and treatment optimization. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Jour. Ural Med. Acad. Science. 2009, no. 3(26), pp. 41-43 (in Russ.)

23. Smirnov A.V., Chuelov S.B., Rossina A.L. The current understanding of hepatitis caused by herpes viruses. Children's infections = Detskie infekcii. 2008, no. 3(7), pp. 3-16 (in Russ.)

24. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus — a case report. P. Canovic, O. Gajovic., Z. Todorovic, Z. Mijailovic. Med. Pregl. 2006, vol. 59, pp. 179-182.

25. Dryganova M.B., Martynova G.P., Kurtasova L.M. Infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr children: clinical and immunological parallels. Siberian medical review = Sibirskoe medicinskoje obozrenie. 2010, no. 3(63), pp. 16-28 (in Russ.)

26. Crum N. F. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. Southern medical journal. 2006, vol. 99, no. 5, pp. 544-548.

27. Simovan'jan Je.N. Epstein-Barr virus infection in

children: current approaches to diagnosis and treatment. Doctor = Lechashnij vrach. 2007 no. 7 pp. 36-41 (in Russ.)

28. Nagoev B.S., Kambachkova Z.A. The state of cellular immunity in patients with herpesvirus infections. Bulletin of new medical technologies = Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011, no. 3(18), pp. 325-327 (in Russ.)

29. Pirogova Z.I., Rjabchuk F.N. Clinical and laboratory characteristics of persistent forms of herpes-viral infections in children. Doctor = Lechashnij vrach. 2011, no. 8, pp. 62-65 (in Russ.)

30. Shano V.P., Kucher E.A. The syndrome of endogenous intoxication. Acute and urgent conditions in medical practice = Ostrye i neotlozhnye sostojaniya v praktike vracha. 2011, no. 1(25), pp. 35-41 (in Russ.)

---

#### Авторы

Антонова Мария Владимировна  
Аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом  
детских инфекций  
antonovamariav@mail.ru

Кашуба Эдуард Алексеевич  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой инфекционных болезней с курсом детских  
инфекций kashuba.ed@gmail.com

Дроздова Татьяна Георгиевна  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфек-  
ционных болезней с курсом детских инфекций  
drozdova.t.g.@mail.ru

Любимцева Оксана Анатольевна  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфек-  
ционных болезней с курсом детских инфекций  
loa\_1975@mail.ru

Ханипова Людмила Вячеславовна  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфек-  
ционных болезней с курсом детских инфекций  
ludainf03@rambler.ru

Огошкова Наталья Владимировна  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфек-  
ционных болезней с курсом детских инфекций  
onw13051978@mail.ru

Чехова Юлия Сергеевна  
ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом  
детских инфекций  
doktor-ch@bk.ru

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицин-  
ский университет Минздрава РФ  
Российская Федерация, 625023 г. Тюмень, ул. Одес-  
ская, 54

#### Authors

Mariya V. Antonova  
Postgraduate of the Department of Infectious Diseases  
with a course of Childhood Infections  
antonovamariav@mail.ru

Eduard A. Kashuba  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of  
Infectious Diseases with a course of Childhood Infections  
kashuba.ed@gmail.com

Tat'yana G. Drozdova  
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department  
of Infectious Diseases with a course of Childhood  
Infections  
drozdova.t.g.@mail.ru

Oksana A. Lyubimtseva  
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department  
of Infectious Diseases with a course of Childhood  
Infections  
loa\_1975@mail.ru

Lyudmila V. Khanipova  
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department  
of Infectious Diseases with a course of Childhood  
Infections  
ludainf03@rambler.ru

Natal'ya V. Ogoshkova  
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department  
of Infectious Diseases with a course of Childhood  
Infections  
onw13051978@mail.ru

Yuliya S. Chekhova  
Lecturer at the Department of Infectious Diseases with a  
course of Childhood Infections  
doktor-ch@bk.ru

Tyumen State Medical University  
Str. Odesskaya, 54, Tyumen, 625025, Russian Federation