

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.988.55-053.2

### **Є.І. Юлиш, О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, Л.А. Іванова, О.Є. Чернишова** **РОЛЬ ВІРУСУ ЕПШТЕЙНА-БАРРУСТАНІЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ,** **ЯКІ ЧАСТО ТРИВАЛО ХВОРИЮТЬ**

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького,  
Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, Київ

*Шляхом обстеження 18 дітей віком 8-14 міс., які часто і тривало хворіють (ЧХД), інфікованих вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), встановлено, що в ранньому періоді інфікування на фоні високого антигенного навантаження спрацьовує система імунної адаптації, що супроводжується збільшенням концентрації прозапальних цитокінів і має ознаки запального захворювання без інфекційного токсикозу та поліорганної недостатності. Тривала персистенція ВЕБ в організмі дитини призводить до імунного зриву – проліферативного синтезу клітинами-продуцентами прозапальних цитокінів, які є ключовими в розвитку «синдрому дитини, яка хворіє», клінічній маніфестації персистоючої інфекції та формуванні хронічного системного запалення.*

*Зазначається, що комплекс реабілітаційних заходів ЧХД, особливо інфікованих ВЕБ, повинен враховувати не тільки корекцію імунного стану хворих, але й баланс вироблення про- і протизапальних цитокінів.*

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених методам лікування ЧХД, немає чіткої тенденції до зниження їх кількості [1-3]. У цю групу прийнято відносити дітей, схильних до частих респіраторних захворювань, в основному у зв'язку з транзиторними відхиленнями і віковими особливостями імунної системи. За даними різних авторів, ЧХД складають від 20 до 65 % дитячої популяції [1, 4]. Основна їх частина належить до II групи здоров'я – діти з обтяженим біологічним анамнезом, функціональними порушеннями різних систем.

Домінуючою причиною захворювань дітей раннього віку є ГРЗ, які у цієї категорії хворих нерідко ускладнюються нашаруванням мікробної інфекції з розвитком пневмоній, отитів, синуситів, рецидивних бронхітів і формуванням хронічної запальної патології. Беручи до уваги перераховані види «загрози» ГРЗ, можна виділити комплекс чинників,

що впливають на частоту інфекцій, серед яких одним з основних є «запізнення» розвитку імунної системи і її функціональний дисбаланс.

До формування імунних дисфункцій у дітей раннього віку причетні й так звані «повільні» інфекції, що належать до герпесвірусів, хламідій, міко-, уреоплазм, вірусів гепатиту В, С та ін. Однією з характерних властивостей цих інфекцій є переважання клітинного паразитування, що спричинює тривалість патологічного процесу, його рецидиви, пригнічення систем адаптації і, таким чином, розвиток синдрому ЧХД. Зрив адаптаційно-компенсаторних механізмів на фоні інфікування та ГРЗ, що часто повторюються, призводять до дискоординації функцій ланок імунітету і, в тому числі, неадекватного синтезу цитокінів [2, 5, 6].

До групи вірусів, тропних до епітелію дихальних шляхів та імунокомпетентних клітин, належить ВЕБ, який є представником родини герпесвірусів. У ліпополісахаридній капсулі вірусу виділяються специфічні антигени: капсидний, ядерний, ранній і мембранний. Його властивості відрізняються від інших герпесвірусів, відомих своєю «внутрішньоклітинною» агресивністю.

Збудники цитомегалії, оперізувального герпесу, генітального і лабіального герпесу практично завжди руйнують клітини, в які проникають. ВЕБ, про який відомо ще дуже мало, поводить себе більш «обережно»: він паразитує в клітинах імунної системи (В-лімфоцитах), позбавляючи їх можливості виконувати призначені функції, а чітку цитопатичну дію до них демонструє нечасто [7].

Це, втім, тільки посилює настороженість щодо нього, оскільки подібна властивість вірусу, при певних обставинах, може викликати в контамінованому організмі некеровані дегенеративні зміни, зумовлюючи прогресування недостатності його функцій. Відповідно, ВЕБ викликає такі різні захворювання, як інфекційний мононуклеоз, злоякісні новоутворення, аутоімунні захворювання, вторинні імунодефіцити [8, 9].

Проникнення вірусу в організм відбувається різними шляхами – через контаміноване повітря, при більш тісному контакті з носієм (поцілунках), користуванні загальним з хворою людиною посудом, переливанні зараженої крові, пересадці інфікованих органів. Сприйнятливість до ВЕБ висока. Вхідними воротами є слизова оболонка ротоглотки і верхніх дихальних шляхів. Адгезія і проникнення збудника відбуваються за допомогою спеціальних рецепторів, розташованих на поверхні епітеліальних клітин. Дотепер не повною мірою ясні деталі взаємодії вірусу з людським організмом. Майже напевно, форма, якої набуває інфекція, неабиякою мірою залежить як від генетичних особливостей дитини, так і від безлічі «довкільних» умов – дози інфекту, шляхів передачі, стану макроорганізму на момент інфікування і вірулентності самого вірусу.

В даний час інтенсивно вивчається роль ВЕБ у процесах апоптозу клітин, у регуляції імунної відповіді, розвитку імунодефіцитних станів та імунопатології [8, 10]. Особливий інтерес становить роль апоптозу в патогенезі інфекційних захворювань, оскільки їх збудники мають різноманітний вплив на програмовану загибель клітин – стимулювальний або пригнічувальний.

Встановлено, що ряд вірусів захищають від апоптозу інфіковані клітини, одночасно посилюючи механізми програмованої загибелі інших незаражених клітин, у чому можна запідозрити важливий механізм вірусіндукованої імуносупресії. До таких вірусів, що мають двояку дію на апоптоз клітин імунної системи, належить і вірус Епштейна-Барр [8-10].

Основним механізмом імунного противірусного ВЕБ захисту вважають вірус-специфічні CD8<sup>+</sup>-цитотоксичні Т-лімфоцити. Проте контроль розповсюдження ВЕБ *in vivo* можуть здійснювати не тільки CD8<sup>+</sup>, але й CD4<sup>+</sup> Т-клітини, які спричинюють опосередкований апоптоз заражених В-лімфоцитів. У той же час ВЕБ викликає посилення експресії Fas (CD95) на CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитах, що веде до Fas-опосередкованого апоптозу Т-клітин [7, 8]. Апоптоз активованих ВЕБ Т-лімфоцитів може лежати в основі транзиторної імуносупресії, що спостерігається при гострій ВЕБ-інфекції. Тривалий час В-лімфоцити вважали єдиною мішенню ВЕБ в організмі хворого. Проте пізніше було встановлено, що інфікуються також клітини епітелію носоглотки і нейтрофіли [8].

Останні, будучи інфікованими, гинуть через Fas-залежний апоптоз. Інфікованість ВЕБ, який здат-

ний індукувати апоптоз Т- і В-лімфоцитів, нейтрофілів, епітеліальних клітин дихальних шляхів, тим самим знижуючи клітинний, гуморальний імунітет і фагоцитарну здатність клітини, зумовлює часті запальні захворювання дихальних шляхів, а специфічне ураження імунокомпетентних клітин призводить до формування імунодефіцитних станів у дітей раннього віку. В той же час відзначено активацію Т-супресорів, системи цитокінів, а також природних кілерів та інших захисних механізмів, що уповільнює проліферацію і диференціацію В-клітин.

Змінена імунна система не може забезпечити повну нейтралізацію ВЕБ, які здатні в латентній формі довічно зберігатися в чутливих клітинах. Порушення в лімфоретикулярній системі сприяють утворенню імунних комплексів, які підтримують персистенцію збудника, обумовлюють сенсibilізацію і розвиток аутоантитіл до різних тканин і органів [7].

Інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барр (ВЕБІ), частіше перебігає в стертих і атипичних формах. Залежно від стану імунітету і чинників неспецифічного захисту ВЕБ може викликати гостру, латентну і хронічну форму інфекції. У людей без дефектів імунної системи первинне інфікування ВЕБ може перебігати безсимптомно або викликати субклінічні прояви хвороби. Надалі вірус може тривалий час персистувати в клітинах господаря у вигляді латентної інфекції і його цитопатогенна дія проявляється лише при зриві компенсаторних можливостей імунітету. Як правило, латентну форму захворювання забезпечує достатність чинників імунного захисту. При масованому надходженні вірусу або недостатності імунної системи спостерігається швидка гіперпродукція віріонів, розвивається вірусемія, що призводить до гострої форми недуги – інфекційного мононуклеозу [8, 9].

ВЕБ досить швидко заслужив репутацію своєрідного «чорного Фігаро» – сліди активної присутності цього вірусу виявляються у пацієнтів з назофарингеальним раком, раком шлунку, лімфогранулематозом, злоякісними лімфомами (пухлини селезінки, вилочкової залози, мигдаликів). Так, у дітей віком від 1 до 16 років з лімфогранулематозом, неходжкінськими лімфомами, гострим лімфобластним лейкозом, гострим мієлобластним лейкозом, хронічною тромбоцитопенічною пурпурою, набутою апластичною анемією в 70-80 % виявляється специфічний до ВЕБ IgG, в 40-60 % – IgM. Все більше з'являється даних про те,

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

що ВЕБ є не просто «мовчазним свідком» онкогенезу, а його безпосереднім учасником [10, 11].

ВЕБ у комплексі з цитомегаловірусом є причиною «синдрому хронічної втоми», який за останній час набув актуальності, причому більшою мірою це стосується ВЕБ – майже у 95 % досліджуваних хворих у крові виявляють антитіла до антигену вірусу [12].

Нині є три основні напрями в діагностиці вірусних інфекцій: виявлення безпосередньо збудника захворювання (вірусу) або його антигенів (АГ); виявлення маркерів специфічної імунної відповіді на попадання вірусного АГ в макроорганізм; визначення трансформованих клітин (морфологічне дослідження). Сукупність цих досліджень дозволяє дати відповідь – чи клінічні прояви дійсно є віддзеркаленням специфічного інфекційно-вірусного процесу, а також визначити гостроту і стадію.

Лабораторна діагностика ВЕБ-інфекції ґрунтується на гематологічних змінах у периферичній крові, що виявляються в основному в гострій період клінічних проявів, – відносний та абсолютний лімфоцитоз, частіше на 2-3-му тижні хвороби, атипіві мононуклеари в кількості більше 10-20 %.

Серологічна діагностика ВЕБ-інфекції включає визначення гетерофільних АТ за допомогою реакцій гетероаглютинації з еритроцитами різних тварин (реакції Пауля-Буннеля, Гоффа-Бауера). Інформативність, за даними цих реакцій у дітей, складає в середньому 50-70 %. Обстеження, виконані на першому тижні, дають в 10-15 % випадків негативний результат.

Найчутливішими, специфічними, доступними для скринінгової діагностики ВЕБ-інфекції є ІФА (виявлення специфічних АТ) і ПЛР (ідентифікація вірусу), оскільки гуморальна імунна відповідь на інфікування досить швидка. При первинній інфекції формуються нейтралізуючі ВЕБ антитіла класу IgM та IgG до капсидного антигену (VCA – *Viral capsid antigen*), пізніше – до ранніх (EA – *early antigen*) і ядерних (EBNA – *Epstein-Barr nuclear antigen*) антигенів ВЕБ. IgM до вірусного антигену капсиду є раннім в інфекції і зникає в межах від 4 до 6 тиж. IgG до вірусного антигену капсиду з'являється в гострій стадії, пік від 2 до 4 тиж. після початку хвороби, поступово знижується і потім зберігається упродовж всього життя. IgG до раннього антигену з'являється в гострій стадії і в основному падає до рівнів, що не визначаються, після 3-6 міс.

Таким чином, визначення IgG до антигенів EBNA та EA, а також IgM до VCA дає необхідну і достатню інформацію для постановки діагнозу і встановлення стадії інфекції. У більшості випадків

відмінність може бути в тому – чи мала дитина недавню інфекцію, мала інфекцію у минулому або має рецидивну ВЕБ-інфекцію.

Мета роботи – виявити роль вірусу Епштейна-Барр у розвитку імунodefіцитних станів, що визначають частоту і тривалість респіраторних захворювань у дітей.

### Матеріали і методи

Проаналізовані результати клінічного і лабораторного обстеження 18 дітей (60 % з 30 обстежених) віком 8-14 міс., з групи ЧХД, інфікованих ВЕБ. Етіологічна діагностика захворювання проводилася з урахуванням визначення специфічних антитіл до ВЕБ – IgM та IgG до раннього антигену (EA), до антигену капсиду (VCA) і ядерного антигену (EBNA) методом імуоферментного аналізу (ІФА) в сироватці крові, використовуючи діагностичну імуоферментну систему «Вектор-Бест» (Росія).

Показники клітинного та гуморального імунітету визначали шляхом імуофенотипування мембранних антигенів кластерів диференціювання лімфоцитів периферичної крові: CD3 (кількість загальних Т-лімфоцитів), CD4 (Т-хелперів), CD-8 (Т-супресорів), CD-16 (NK-клітин), CD-20 (В-лімфоцитів), визначення цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП проводили кількісно за допомогою моноклональних антитіл і проточної цитофлюорометрії. Концентрацію IgA, IgM, IgG у сироватці крові визначали методом радіальної імуодифузії в гелі за Манчіні. Стан А-системи виявляли реакцією фагоцитозу з визначенням фагоцитарного числа, відсотка фагоцитозу і його завершеності. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за допомогою поліетиленгліколю-6000. Дослідження імунного профілю інфікованих дітей проводили на фоні клінічної ремісії.

Показники імунітету спостережуваних дітей порівнювали з даними 20 здорових однолітків. Статистичну обробку проводили з використанням діалогової статистичної системи «STADIA».

### Результати досліджень та їх обговорення

За результатами даних ІФА, серед серопозитивних до ВЕБ у 4 пацієнтів (22,2 %) виявлена рання первинна інфекція, причому у 2 з них відзначено гострий перебіг (1-а група). Пізня первинна інфекція (хронічний перебіг) діагностована у 14 дітей (77,8 %), з них в однієї дитини спостерігалася реактивація інфекційного процесу (2-а група). Інтерпретація даних серологічного дослідження наведена в таблиці 1.

У спостережуваних дітей відзначено високий показник рецидивних захворювань вірусними інфекціями дихальних шляхів і ЛОР-органів. За

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Поширеність інфікованості вірусом Епштейна-Барр серед дітей з групи ЧХД (%)

Рання первинна інфекція		Пізня первинна інфекція	
IgM VCA	IgM VCA, IgG EA	IgG EA	IgG EA, IgG EBNA
11	11	72	6

час нагляду всі діти перенесли ГРВІ (від 6 до 8 разів за рік). За характером клінічних проявів, з ускладненнями, ГРВІ перебігали з інтоксикацією, лімфопроліферативним і ринофарингеальним синдромом і тривалість захворювання складала  $(12,60 \pm 0,27)$  дня.

У більшості випадків відзначено ураження респіраторної системи: обструктивний бронхіт у 14 (77,7 %) дітей, пневмонія – у 7 (38,8 %).

При аналізі антенатального анамнезу встановлено, що загальною для всіх цих дітей є наявність показників високого ризику внутрішньоутробного інфікування. Ускладнений перебіг вагітності і пологів був у 35 % випадків. За терміном гестаційного віку більше 60 % народилися доношеними, з них у половини спостерігалася пренатальна гіпотрофія, а 36 % народилися недоношеними.

На момент обстеження дітей, інфікованих ВЕБ, з гострим перебігом перші симптоми хвороби характеризувалися адинамією, затримкою наростання маси тіла, підвищенням температури переважно до субфебрильних цифр, запаленням верхніх дихальних шляхів і змінами з боку респіраторного каналу у вигляді бронхообструктивного синдрому. Хвороба характеризувалася тривалим перебігом. Переважаючими гематологічними зсувами були анемія, нейтропенія, відносний лімфоцитоз, моноцитоз. Атипові мононуклеари не виявлялися.

У дітей з хронічним перебігом ВЕБ-інфекції відзначено велику варіабельність клінічних проявів. У цих дітей діагностували гіпотрофію різного ступеня і відставання в нервово-фізичному розвитку на 1,5-2 епікризних терміни. Тимомегалія, за даними ультразвукового і рентгенологічного сканування, виявлялася у 35,7 % дітей, лімфаденопатія – в 75,0 %, тривалий гепатолієнальний синдром – в 14,2 %. Зміни з боку серця, в основному функціонального характеру, діагностовані в 42,8 % випадків. Прояви алергічного діатезу мали місце у третини дітей. В період гострих проявів ГРВІ превалював катарально-респіраторний синдром у вигляді бронхообструктивного синдрому, при цьому відзначали його рецидивний перебіг.

При імунологічному обстеженні ЧХД, інфікованих ВЕБ, відзначено зміни як специфічних, так і неспецифічних ланок імунітету (табл. 2). Так, при дослідженні показників гуморального імунітету в 1-й групі обстежених дітей, на фоні різкої, майже в 1,5 разу зниженої кількості В-лімфоцитів, середні показники Ig A, M, G майже в 2 рази перевищували вікові норми.

У 2-й групі інфікованих загальне число В-клітин було вище, на фоні збільшеного рівня імуноглобулінів усіх класів. Підвищення рівнів імуноглобулінів у дітей, інфікованих ВЕБ, розглядалося нами як реакція на тривалу вірусну сенсibiliзацію, що визначає хронізацію запального процесу. Патогенез розвитку такої гуморальної відповіді характерний, мабуть, для перебігу «повільних» інфекцій.

Стан Т-клітинного імунітету активувався у дітей з гострим перебігом ВЕБ-інфекції (1-а група) – загальна кількість Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій перевищувала вікові норми, при дворазовому зниженні вироблення природних кілерних клітин. Індекс CD4/CD8 був знижений і становив у 1-й групі обстежених  $1,29 \pm 0,19$  при  $1,75 \pm 0,29$  у здорових дітей ( $P < 0,05$ ).

При хронічному перебігу ВЕБ-інфекції стан Т-системи був більш компенсований, проте кількість кілерних клітин, хоча й недостовірно, але залишалася зниженою. Незважаючи на активність клітинної ланки імунітету, в інфікованих дітей було виявлено зниження маркера активації, проліферації і диференціювання Т-лімфоцитів – IL-2, особливо помітне при хронічному перебігу інфекції.

При оцінці функціонального стану фагоцитарної системи нейтрофілів виявлено, що відсоток фагоцитуючих клітин в обох групах інфікованих дітей був достовірно нижчим від показників здорових однолітків. Разом з тим, при хронічному перебігу активність і поглинаюча здатність гранулоцитів значно перевищували показники дітей з гострим перебігом. Дисбаланс у співвідношенні відсотка фагоцитуючих клітин і фагоцитарного числа свідчить про напругу системи фагоцитозу, але ще достатніх компенсаторних можливостях цих функцій нейтрофілів.

Перетравлювана здатність фагоцитуючих клітин незалежно від стадії інфекційного процесу знижувалася в обох групах дітей. Так, у дітей 1-ї групи показник завершеності фагоцитозу становив  $0,64 \pm 0,04$ , у дітей з хронічним перебігом ВЕБ-інфекції –  $0,63 \pm 0,06$ , що достовірно нижче, ніж у здорових однолітків. Незавершеність фагоцитозу, зниження числа фагоцитуючих клітин в обстежених дітей

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники імунного статусу дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр

Показник		Контрольна група, здорові однолітки (n=15)	Інфіковані ВЕБ, гострий перебіг (n=4)	Інфіковані ВЕБ, хронічний перебіг (n=14)
CD3	%	55,70±2,32	70,64±3,22*	73,79±5,34*
	Г/л	2,55±1,19	2,51±1,17	3,05±0,95
CD4	%	29,30±2,72	34,00 ± 4,16*	38,70±5,83*
	Г/л	1,31±1,05	1,30±1,27	1,80±1,04
CD8	%	18,40±2,64	29,20±3,61*	22,20±1,84*
	Г/л	0,83±0,07	0,98±0,06	1,00±0,10
CD16	%	11,81±1,30	7,12±0,49*	10,48±1,34**
	Г/л	0,52±0,02	0,18±0,06*	0,45±0,05**
CD4/CD8		1,75±0,29	1,29±0,19	1,90±0,82
CD20	%	17,70±0,89	14,00±1,64*	15,80±0,76*, **
	Г/л	0,60±0,08	0,40±0,03	0,50±0,06
IgA, мг/мл		0,59±0,14	1,25±0,87*	1,06±0,19*
IgM, мг/мл		0,74±0,12	1,71±0,24*	1,47±0,34*
IgG, мг/мл		6,85±1,19	11,70±0,36*	12,80±0,28*
% фагоцитуючих клітин		50,16±3,90	36,00±4,29*	38,90±3,71*
фагоцитарне число, од.		5,25±0,72	5,01±0,57	4,62±0,61
завершений фагоцитоз		0,76 ±0,09	0,64±0,04*	0,63±0,06*
ІЛ-2, пг/мл		14,6±1,5	12,4±0,7*	10,9±1,1*
ІЛ-6, пг/мл		3,67±1,72	30,32±5,64*	43,87±8,12*
ІЛ-8, пг/мл		5,94±2,46	17,60±3,07*	59,20±5,41*, **
ФНП, пг/мл		4,28±1,83	41,60±4,94*	60,70±7,23*, **
ЦІК, од. опт. щільності		55,20±4,28	187,60±26,73*	126,80±22,14*, **

Примітки: \* – дані достовірно (P<0,05) відрізняються від групи контролю; \*\* – від 1-ї групи.

підтверджують припущення про участь вірусу Епштейна-Барр в апоптозі нейтрофільних лейкоцитів.

Привертає увагу дисбаланс синтезу прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП – основних регулюючих факторів специфічних реакцій клітинної ланки імунітету. Отримані результати свідчать про переважаючий вплив прозапальних цитокінів. При дослідженні цитокінового статусу встановлено, що у більшості дітей 1-ї групи (75 %) ці рівні були достовірно високими. При пізній хронічній інфекції продукція інтерлейкінів була збільшена в 1,5-2,0 рази порівняно з 1-ю і майже в 10 разів – з контрольною групами.

Особливо високим і статистично достовірним показником дискоординації імунної системи є рівень ЦІК. Так, якщо в 1-й групі концентрація ЦІК становила 187,60±26,73 при віковій нормі 55,20±4,28, то в 2-й групі вона знижується до 126,80±22,14 од. опт. щільності. Це ми розцінили як погіршення соматичного стану внаслідок осідання імунних комплексів на певних органах і тканинах, що веде до їх пошкодження. Розвиток такої яскравої запальної реакції відповідає поліморфізму клінічних проявів у ВЕБ-інфікованих хворих із синдромом ЧХД, зумовлює формування у цієї категорії дітей хронічних запальних захворювань, у тому числі автоімунних і алергічних.

## Висновки

1. У ранньому періоді інфікування ВЕБ у дітей перших років життя на фоні високого антигенного навантаження спрацьовує система імунної адаптації, що супроводжується достовірним збільшенням концентрації прозапальних цитокінів і має ознаки запального захворювання без інфекційного токсикозу та поліорганної недостатності.

2. Тривала персистенція ВЕБ в організмі дитини призводить до імунного зриву – проліферативного синтезу клітинами-продуцентами прозапальних цитокінів, які є ключовими в розвитку «синдрому дитини, яка хворіє», клінічній маніфестації персистуючої інфекції та формуванні хронічного системного запалення.

3. Комплекс реабілітаційних заходів ЧХД, особливо інфікованих ВЕБ, повинен враховувати не тільки корекцію імунного стану хворих, але й баланс вироблення про- і протизапальних цитокінів.

## Література

1. Марушко Ю.В., Мощич П.С., Сонькін В.М. Часто хворіючі діти – актуальна проблема педіатрії // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 69-70.
2. Починок Т.В., Омельченко А.І., Чернишов В.П. До питання про формування вторинних імунодефіцитних станів у дітей з інфекційним синдромом, які часто хворіють на ГРВІ // Там само. – 1999. – № 4. – С. 22.
3. Андрущук А.О., Тяжка О.В. До питання про етіологічні та патогенетичні фактори розвитку і перебігу повторних респіраторних захворювань у дітей // Там само. – 1999. – № 4. – С. 69.
4. Черток Т.Я., Нибш Г. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
5. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, мононуклеоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 7-13.
6. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека (этиология, патогенез, принципы диагностики и этиопатогенетической терапии) // Там же. – 1997. – № 3. – С. 5-36.
7. Железнякова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87-90.

8. Скули Р.Т. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барра, включая инфекционный мононуклеоз // Внутренние болезни. В 10 книгах: Пер. с англ. – Кн. 4 / Под ред. Е. Браунвальда. – М.: Медицина, 1994. – С. 101-109.

9. Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л. и др. Инфекционный мононуклеоз у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 6. – С. 50-55.

10. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 17-18.

11. Зборовская А.А., Алейникова О.В., Коломиец Н.Д. Эффективность рекомбинантного интерферона в терапии хронической ЭБВ инфекции у детей с онкопатологией // Достижения медицинской науки Белоруссии. – 1999. – № 3. – С. 12-14.

12. Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Лечащий врач. – 1998. – № 3. – С. 18-22.

### RELEVANCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN HEALTH STATUS OF CHILDREN WHO ARE OFTEN AILING OVER A LONG PERIOD OF TIME

Ye.I. Yulysh, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, L.A. Ivanova, O.Ye. Chernyshova

*SUMMARY. By means of investigation of 18 children, aged from 8 to 14 months, infected with Epstein-Barr virus (VEB), who are often ailing over a long period of time it was established that the system of immune adaptation starts to work during the early period of infection against a background of high antigenic loading. It is accompanied with reliable increase of concentration of proinflammatory cytokines and has the signs of common disease without infectious toxicosis and polyorganic insufficiency. Prolonged persistence of VEB in the child's organism results in immune department proliferative synthesis by cells-producers of proinflammatory cytokines which are the main in the development of «syndrome of ailing child», clinical manifestation of persisting infection and formation of chronic systemic inflammation. It is marked that the complex of preventive measures for such children should take into account not only correction of immune conditions of patients but also balance of production of pro- and antiinflammatory cytokines.*