

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

С.А. Хмилевская<sup>1</sup>, И.А. Зайцева<sup>1</sup>, Н.И. Зрячкин<sup>1</sup>, И.А. Бережнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, Саратов, Россия

**Features state of hemostasis and immunopathological reactions in Epstein-Barr virus infection in children**

S.A. Hmilevskaya<sup>1</sup>, I.A. Zaitseva<sup>1</sup>, N.I. Zryachkin<sup>1</sup>, I.A. Berezhnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

**Резюме.** Представлены результаты клинико-лабораторного анализа, проведенного у 64 детей с Эпштейн-Барр вирусным мононуклеозом в остром периоде и в различные сроки катарального наблюдения. Показано, что ЭБВ-мононуклеоз у детей сопровождается отчетливыми изменениями системы гемостаза, в генезе которых определенную роль играют вирусиндуцированные аутоиммунные механизмы, развивающиеся на фоне гиперактивации иммунной системы. Выявлена корреляция данных нарушений с тяжестью инфекционного процесса. Установлено, что критерием пролонгации гемостазиологических сдвигов является сохраняющаяся вирусная активность. Определено, что интерферонотерапия в составе комплексного лечения детей, больных ЭБВ-мононуклеозом, способствует более быстрому регрессу ряда клинических симптомов болезни и нормализации гемостазиологических показателей. Рекомендовано расширение объема исследований в рамках программы диспансерного наблюдения за лицами с ЭБВ-инфекцией.

**Ключевые слова:** мононуклеоз, ЭБВ-инфекция, гемостаз, аутоантитела, интерферон, дети.

### Введение

Заболевания вирусной природы среди всей инфекционной патологии, с которой приходится встречаться врачу, составляют 80% [1]. За последние 10–15 лет стали прогрессировать вирусные заболевания, клинические проявления которых напрямую связаны с патологией иммунной системы. Речь идет, в первую очередь, о герпес-вирусных инфекциях.

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения всеми известными путями передачи позволило Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетическую инфекцию в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [2].

**Abstract.** The results of clinical laboratory analysis conducted in 64 children with Epstein-Barr virus mononucleosis during the acute period and in different time follow-up observations are presents. It is shown that EBV-mononucleosis in children is accompanied by distinct changes of hemostasis, the Genesis of which play some role virusinduced autoimmune mechanisms, developing on the background of hyperactively immune system. The revealed correlation of data breaches with the severity of the infectious process. It was found that the criterion prolongation hemostatic changes are persistent viral activity. Interferon therapy in complex treatment of children, the sick EBV-mononucleosis, contributed to a more rapid regression of a number of clinical symptoms of disease and normalization gemostaziologicheskikh of indicators. Recommended expansion of the research program of follow-up of persons with EBV infection.

**Key words:** mononucleosis, EBV-infection, hemostasis, autoantibodies, interferon, children.

Широкий тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека являются уникальными биологическими свойствами всех герпес-вирусов [3–6]. Вышеперечисленное в равной мере относится к такому представителю данного семейства, как вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ). Инфекция, вызванная ЭБВ, обнаруживается повсеместно и относится к одной из наиболее распространенных [3]. Эпидемиологические исследования показали, что к 6 годам антитела к вирусу появляются у 20–100% детей [7]. Несмотря на сложное участие иммунной системы, ЭБВ сохраняется в организме человека пожизненно.

Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой первичной ЭБВ-инфекцией зависит от

наличия и степени выраженности иммунной дисфункции, генетической предрасположенности к тем или иным ЭБВ-ассоциированным заболеваниям, а также от наличия ряда внешних факторов, вызывающих иммунологические нарушения [8]. Недаром данную инфекцию часто называют заболеванием иммунной системы.

Известно, что между системами иммунитета и гемостаза существует тесная взаимосвязь, поэтому сдвиги в одной из них могут усугублять изменения в другой. Более того, существует иммунный механизм регуляции системы гемостаза, осуществляемый, с одной стороны, за счет образования аутоантител к активированным факторам свертывания крови и фибринолиза, а с другой — за счёт продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9–11]. При ЭБВ-инфекции и, в частности, при мононуклеозе существует ряд предпосылок для развития нарушений системы гемостаза. Кроме того, ЭБВ может быть причиной генерализованной патологии сосудов, доказательством которой приводит в своих работах Р.А. Купчинский [12]. В то же время изучению состояния гемостаза при данной инфекции уделено незаслуженно мало внимания.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании причин и механизмов расстройств системы гемостаза при многих патологических состояниях, произошла переоценка взглядов на природу внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, формирование принципиально новых подходов к стратегии корригирующей терапии. Однако эти достижения недостаточно активно внедряются в клиническую практику, и во многих инфекционных стационарах нашей страны исследуются эпизодически лишь отдельные рутинные показатели гемостаза. Высокая чувствительность гемостазиологических параметров к изменениям гомеостаза, отсутствие их возрастной изменчивости в исследуемой группе, а также сравнительная простота методик позволяют рекомендовать исследование системы гемостаза в качестве дополнительного критерия оценки тяжести заболевания, клинической эффективности применяемой терапии и прогноза.

**Цель исследования** — изучить состояние системы гемостаза у детей с острой ЭБВ-инфекцией, протекающей в форме мононуклеоза.

#### **Материалы и методы**

Исследование проведено на базе муниципального медицинского учреждения «5-я детская инфекционная клиническая больница» города Саратова. В исследование были включены 64 ребенка с Эпштейна — Барр вирусным мононуклеозом в возрасте от 1 года до 18 лет.

Для верификации диагноза применялись клинические, серологические и молекулярные методы диагностики. Наблюдение осуществлялось во время нахождения больных в стационаре (при поступлении и при выписке), а также в различные сроки постгоспитального периода (через 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки). Наряду с этим, были изучены данные анамнеза на основании анализа историй развития ребенка и информации о пациенте, предоставленной его законными представителями. Критериями включения в протокол исследования являлись: наличие активно протекающей ЭБВ-инфекции в форме инфекционного мононуклеоза, возраст от 1 года до 18 лет, информированное согласие законного представителя больного. Критерии исключения: отсутствие маркеров ЭБВ-инфекции, мононуклеоз другой этиологии, тяжелая сопутствующая патология и обострения хронических заболеваний, диффузные болезни соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты, наличие признаков геморрагического синдрома в анамнезе. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с больными ЭБВ-мононуклеозом.

Среди возрастных групп преобладали дети до 7-летнего возраста (69% (44)), с преобладанием лиц мужского пола (59% (38)).

В зависимости от тяжести заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа — с легкой формой (18 детей), 2 группа — со среднетяжелой формой (30 детей), 3 группа — с тяжелой формой (16 детей). Основными критериями тяжести являлись: выраженность общей интоксикации, степень увеличения лимфоузлов, печени, селезенки; характер поражения рото- и носоглотки; выраженность изменений периферической крови.

Для этиологической диагностики заболевания использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА). Проводилось определение специфических АТ классов IgM и/или IgG к раннему (ЕА), капсидному (VCA) и ядерному (ЕВNA-1) антигенам вируса Эпштейна — Барр; IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ1-2 (наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Выявление IgM к вирусному капсидному антигену (VCA) и/или IgG к раннему антигену (ЕА) при отсутствии IgG к ядерному антигену (ЕВNA-1) Эпштейна — Барр вируса трактовалось как первичная ЭБВ-инфекция. Наряду с этим, исследовались кровь и слюна на ДНК-ЭБВ методом ПЦР (тест система «Ампли-СенсTV 9-100», Россия). Маркером активности инфекции считалось обнаружение ДНК возбудителя в крови.

Помимо рутинных методов исследования, было проведено изучение состояния свертываю-

щей, антикоагуляционной и плазминовой систем коагуляционного гемостаза, а также тромбоцитарного звена в различные периоды острой ЭБВ-инфекции. Были использованы следующие тесты: определение количества тромбоцитов, их объема, тромбокрит и ширины гистограммы распределения тромбоцитов с помощью гематологического анализатора; определение уровня фибриногена крови (по методу Клаусса); протромбинового времени (ПВ) (Техпластинтм-тест) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО); активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АЧТВ) (Технология-Бест); растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (фенантролиновый тест); спонтанного эуглобулинового фибринолиза (СЭЛ) и XII-а – калликреин-индуцированного фибринолиза (КИЭЛ) (Фибринолиз-тест); резистентности V-а фактора к активированному протеину С (РVa) (Фактор V-PC-тест); определение антикоагулянтов волчаночного типа (ВА) (Люпус – тест) с корректирующими тестами с добавлением нормальной контрольной плазмы, тромбодинамика. Наряду с этим, методом ЭЛИ-Тромбо-Тест исследовалось сывороточное содержание АТ к ряду антигенов мембран тромбоцитов (TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12) и антигену ANCA, экспрессируемому эндотелием сосудов при васкулитах разного генеза.

Для оценки эффективности использования иммуностропной терапии в лечении детей с ЭБВ-мононуклеозом и ее влияния на исследуемые гемостазиологические параметры, больные средней формой заболевания методом случайной выборки были рандомизированы на 2 группы. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, срокам поступления в стационар, проводимой базисной терапии. Основную группу составили дети (15 человек), в лечении которых, помимо базисной терапии, включавшей антибактериальный препарат и симптоматические средства (жаропонижающие и десенсибилизирующие препараты, местные антисептические средства для обработки рото- и носоглотки), использовался виферон. Препарат назначался ректально в возрастной дозировке, рекомендуемой производителем, дважды в сутки в течение 5 дней. Применение виферона в лечении ЭБВ-мононуклеоза с определенного времени является традиционным и обусловлено наличием нарушений в синтезе данного цитокина у больных с этой патологией, а также его иммуномодулирующей активностью, которую широко используют в лечении вирусных инфекций. В группу сравнения вошли 15 человек, получавших стандартную базисную терапию.

Эффективность лечения оценивалась по регрессу клинических симптомов, таких как лихо-

радка, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также по динамике лабораторных показателей.

Обработка полученных результатов выполнялась на компьютерах серии Pentium, с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и Microsoft Exel for Windows 4,0. Использовались параметрические и непараметрические методы с указанием средних величин и среднеквадратичного отклонения (формат  $M + \sigma$ ). Оценка различий между средними при соблюдении условий нормальности распределения и равенства дисперсий проводилась с помощью t-критерия. В случае сравнения средних в более чем двух группах применяли метод дисперсионного анализа ANOVA и апостериорного сравнения средних с оценкой критерия наименьшей значимости (LSD test of planned comparison). При несоблюдении условий применения параметрических методов анализа использовались непараметрические критерии: U-тест Манна – Уитни. Для оценки различий категориальных данных использовался точный критерий Фишера (двусторонний тест). Наличие статистической взаимосвязи анализируемых признаков определялось методом корреляционного анализа Спирмена или гамма. Критический уровень значимости вычисляемых статистических критериев принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Проведенное выборочное исследование показало, что ЭБВ-мононуклеоз сохраняет свои характерные клинические признаки, включающие лимфаденопатию, лихорадку, тонзиллит, гепатоспленомегалию.

Клинические проявления геморрагического синдрома в виде петехиальных элементов на коже и слизистых, экхимозов и носовых кровотечений наблюдались только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой болезни (17% (5) и 31% (5) соответственно). У одного ребенка 14 лет с тяжелой формой мононуклеоза, осложнившейся развитием паратонзиллярного абсцесса, после его вскрытия отмечалось длительное кровотечение из операционной раны.

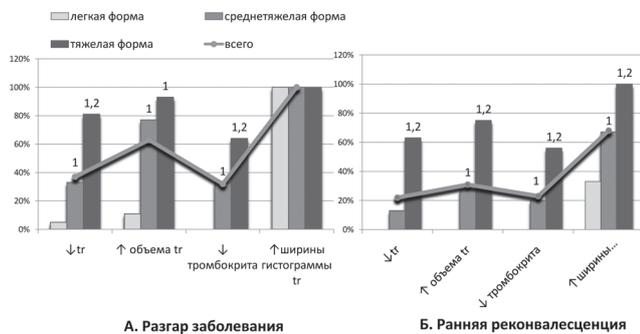
При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза в разгар заболевания у больных выявлены изменения количества тромбоцитов, их среднего объема, а также тромбокрит и ширины гистограммы их распределения (рис. 1А). Частота отклонений данных параметров четко коррелировала с тяжестью болезни, за исключением ширины гистограммы распределения тромбоцитов, которая была увеличена у всех больных.

У больных легкой формой изменения количества тромбоцитов и их объема встречались относительно редко и не отражались на величине

тромбоцитита, в то время как при среднетяжелой и тяжелой формах мононуклеоза общее количество тромбоцитов при первичном обследовании в среднем уменьшалось по сравнению с показателями в контрольной группе на 40% и 50% соответственно.

Изменения показателей среднего объема и ширины распределения тромбоцитов коррелировали с количеством тромбоцитов в крови, увеличиваясь прямо пропорционально снижению их количества ( $r = 0,42$  и  $r = 0,41$  соответственно при  $p < 0,05$ ).

Восстановление измененных параметров было наиболее пролонгированным в группе больных с тяжелой формой заболевания, в то время как при легкой — у основной массы детей данные показатели не отличались от нормы уже к 10-м суткам стационарного лечения (рис. 1Б).



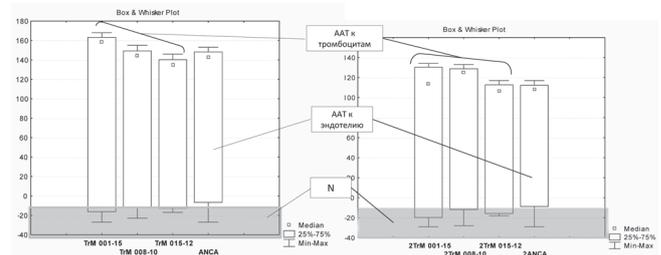
**Рис. 1.** Относительная частота изменений показателей тромбоцитарного звена у больных ЭБВ-мононуклеозом в динамике заболевания:

- 1 — достоверность отличий при сравнении с показателями при легкой форме,  $p < 0,05$ ;
- 2 — достоверность отличий при сравнении с показателями при среднетяжелой форме,  $p < 0,05$

В остром периоде заболевания зафиксировано увеличение сывороточного содержания регуляторных аутоантител к антигенам тромбоцитов и эндотелию сосудов (рис. 2). Их средний уровень значительно выходил за рамки коридора значений у здоровых лиц. Частота повышения уровня ААТ варьировала от 38% (24) до 63% (40) в зависимости от каждого конкретного антигена и была наиболее высокой к антигенам эндотелия сосудов. В данный период заболевания корреляции между уровнем аутоантителообразования и параметрами тромбоцитарного звена не выявлены.

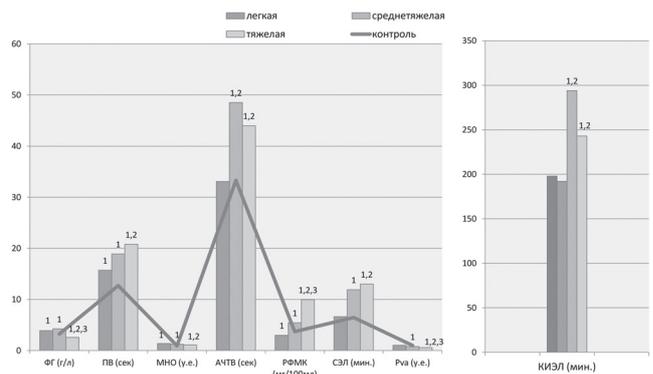
В динамике болезни отмечалась только тенденция к снижению частоты повышения продукции оговариваемых ААТ и ее выраженности (см. рис. 2). Однако обнаружен интересный феномен: установлена умеренная (коэффициенты корреляции от  $-0,31$  до  $-0,38$  при  $p < 0,05$ ) отрицательная корреляция между уровнем ААТ, определяемым при первом обследовании, и количеством тромбоцитов в периоде ранней реконвалесцен-

ции, что позволяет в качестве одного из механизмов повреждения данных клеток рассматривать и аутоиммунный.



**Рис. 2.** Динамика уровня продукции антител к антигенам тромбоцитов и эндотелию сосудов у больных ЭБВ-мононуклеозом (отн. ед.)

В остром периоде заболевания при исследовании свертывающей системы коагуляционного гемостаза у пациентов с легкой и среднетяжелой формой мононуклеоза выявлено достоверное повышение уровня фибриногена в плазме крови, свидетельствующее в первую очередь о развитии острофазовой реакции, что характерно для острого инфекционного заболевания (рис. 3). В то же время у больных тяжелой формой наблюдалось значимое снижение данного показателя как по сравнению со значениями при легкой и среднетяжелой формах, так и с группой контроля, что может быть расценено как проявление коагулопатии потребления.



**Рис. 3.** Изменения основных параметров гемостаза у детей с ЭБВ-мононуклеозом в разгар заболевания: 1 — значимость различий при  $p < 0,05$  при сравнении с показателями группы контроля; 2 — значимость различий при  $p < 0,05$  при сравнении с показателями при легкой форме; 3 — значимость различий при  $p < 0,05$  при сравнении с показателями при среднетяжелой форме

Наряду с этим, в разгаре заболевания отмечалось коррелирующее с тяжестью болезни ( $r = 0,35$ , при  $p < 0,05$ ) достоверное по сравнению с группой контроля удлинение протромбинового времени, характеризующего внешний путь активации свертывающей системы и чувствительного к снижению активности II, VIII, X факторов свертывания и дефициту витамина К (например при патологии печени, ДВС-синдроме, появлении ВА) (см. рис. 3). Данный показатель находился в прямой умеренной корреляционной зависимости с выраженностью ферментемии по АСТ ( $r = 0,8$ , при  $p < 0,05$ ). Повышение этого фермента свидетельствует о глубине повреждения печеночной клетки, а следовательно, и выраженности нарушения ее функции, в том числе белковосинтетической, что может накладывать свой отпечаток на состояние синтезируемых здесь факторов свертывания крови.

Соразмерными протромбиновому времени были сдвиги показателя международного нормализованного отношения.

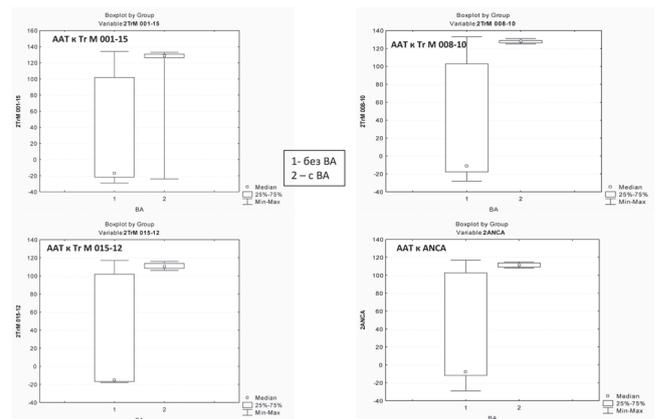
Показатель активированного частичного тромбoplastинового времени, характеризующий внутренний механизм активации свертывания крови, чувствительный к дефициту факторов XII, XI, IX, VIII, а также избытку ингибиторов этих факторов, при легкой форме заболевания не изменялся, а при тяжелой и среднетяжелой формах отмечалось его удлинение, без значимых отличий между данными группами, хотя коэффициент корреляции с тяжестью заболевания составил  $0,57$ , а с показателями протромбинового времени и МНО —  $+0,35$  и  $-0,35$  соответственно, при  $p < 0,05$  (см. рис. 3).

С нарастанием тяжести болезни выявлено увеличение степени резистентности Va фактора к активированному протеину С, что отражалось снижением значений нормализованного отношения (см. рис. 3). При этом показатель не изменялся при легкой форме и был значимо ниже показателей здоровых лиц при среднетяжелой и тяжелой формах болезни, с достоверными отличиями между ними, что свидетельствует о снижении антикоагуляционного действия протеина С, максимально выраженного при тяжелой форме болезни.

В разгар заболевания изменений в системе фибринолиза у больных с легкой формой заболевания не выявлено, тогда как при тяжелой и среднетяжелой формах зафиксировано его угнетение (см. рис. 3).

В ходе работы у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания были определены такие маркеры внутрисосудистого свертывания, как РФМК. Их уровень был максимально повышен при тяжелой форме (см. рис. 3). Данные изменения свидетельствуют о наличии тромбинемии и активации коагуляционного гемостаза при данных формах болезни.

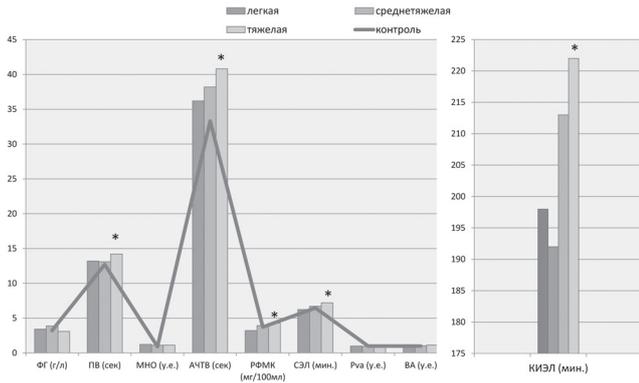
Как известно, значительный вклад в развитие гемокоагуляционных нарушений вносят антифосфолипидные антитела, которые подавляют противотромботическую активность сосудистой стенки, активируют агрегацию тромбоцитов, снижают активность антитромбина III, протеина С. Повышение продукции волчаночного антикоагулянта у больных с ЭБВ-моноклеозом нами зафиксировано только при среднетяжелой (46% (14) больных) и тяжелой (63% (10)) формах заболевания. Их уровень находился в прямой корреляционной зависимости средней силы с содержанием РФМК ( $r = 0,49$ , при  $p < 0,05$ ), показателем АЧТВ ( $r = 0,51$ , при  $p < 0,05$ ), резистентности Va фактора к протеину С ( $r = 0,39$ , при  $p < 0,05$ ) и степени замедления фибринолиза в тестах спонтанного ( $r = 0,43$ , при  $p < 0,05$ ) и каллекреининдуцированного ( $r = 0,48$ , при  $p < 0,05$ ) эуглобулинового лизиса и в обратной зависимости от уровня тромбоцитов ( $r = 0,67$ , при  $p < 0,05$ ). Помимо этого, у детей с присутствием ВА были выявлены достоверно более высокие уровни продукции ААТ к антигенам тромбоцитов и эндотелию сосудов (рис. 4).



**Рис. 4.** Уровень продукции антител к антигенам тромбоцитов и эндотелия сосудов в зависимости от наличия волчаночного антикоагулянта (отн. ед.)

Все вышперечисленное позволяет предположить возможность развития антифосфолипидного синдрома у наблюдаемых пациентов.

Исследование состояния системы гемостаза в периоде ранней реконвалесценции показало достаточно быструю положительную динамику измененных параметров у больных с легкой и среднетяжелой формами заболевания (рис. 5). В то же время у больных с тяжелой формой болезни сохранялись значимые отличия с показателями группы контроля относительно значений протромбинового и АЧТ времени, содержания РФМК и скорости индуцированного и спонтанного фибринолиза.



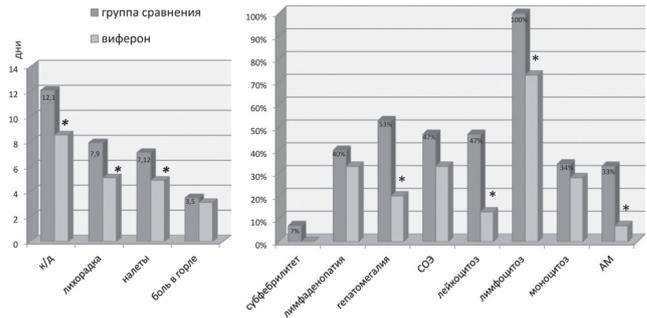
**Рис. 5.** Изменения основных параметров гемостаза у детей с ЭБВ-мононуклеозом в периоде ранней реконвалесценции;  
\* — значимость различий при  $p < 0,05$  при сравнении с показателями группы контроля

Несмотря на отсутствие различий при сравнении средних значений показателя гипокоагуляционного эффекта ВА, у 4 больных со среднетяжелой формой и 5 с тяжелой формой продолжали обнаруживаться в крови антифосфолипидные антитела. При анализе полученных данных были выявлены следующие особенности течения ЭБВ-мононуклеоза у детей с наличием антикоагулянтов волчаночного типа:

- среднетяжелая и тяжелая формы заболевания;
- более длительные сроки госпитализации;
- длительное сохранение остаточных явлений;
- относительно более частая регистрация гемморрагического синдрома, гепатита, экзантемы, тромбоцитопении;
- выраженное повышение продукции ААТ к АГ тромбоцитов и эндотелия сосудов;
- более выраженные сдвиги в коагулограмме, касающиеся удлинения АЧТВ, уровня РФМК, угнетения фибринолиза и снижения антикоагулянтной активности протеина С.

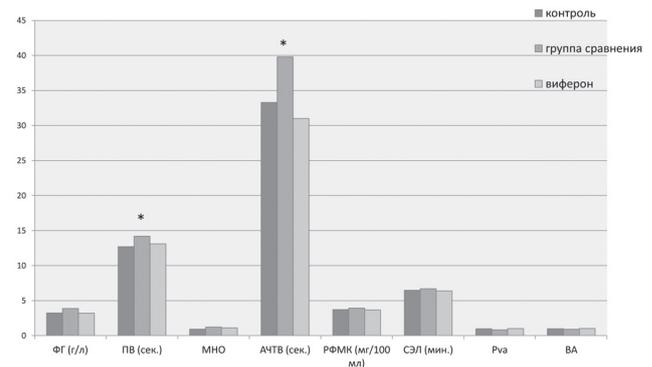
Использование препарата интерферона «Ви-ферон» в составе комплексной терапии детей с ЭБВ-мононуклеозом способствовало более быстрому регрессу ряда основных клинико-гематологических симптомов заболевания и сокращению сроков пребывания в стационаре по сравнению с детьми, получавшими только базисное лечение (рис. 6).

Определение гемокоагуляционных параметров в динамике заболевания позволило выявить более быструю нормализацию ряда из них (ПВ и АЧТВ) у больных, получающих иммуностимулирующую терапию, что позволяет констатировать позитивное влияние данного метода лечения на клиническое течение болезни и важнейшие ее патогенетические



**Рис. 6.** Продолжительность и частота основных симптомов заболевания у больных ЭБВ-мононуклеозом в период ранней реконвалесценции в зависимости от метода терапии;  
\* — достоверные отличия при сравнении с показателями группы сравнения ( $p < 0,05$ )

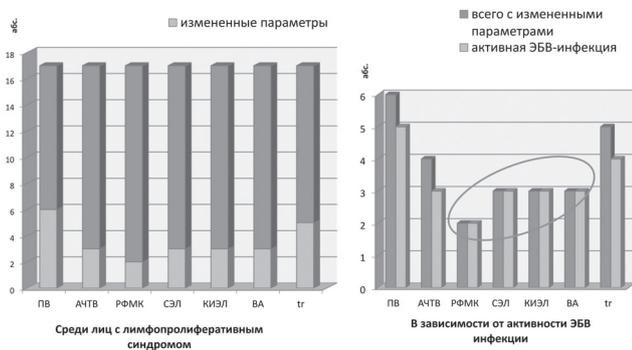
звенья (рис. 7). Данный эффект носит, вероятнее всего, опосредованный характер, обусловленный в первую очередь сокращением сроков вирусемии.



**Рис. 7.** Изменения основных параметров гемостаза у детей с ЭБВ-мононуклеозом в зависимости от метода терапии;  
\* — достоверные отличия при сравнении с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ )

В ходе проведенного катамнестического наблюдения у детей, включенных в настоящее исследование, было выявлено достаточно длительное сохранение остаточных явлений после перенесенного мононуклеоза. Наиболее частым и устойчивым признаком являлся лимфопролиферативный синдром, который через год наблюдения выявлялся у 27% (17) детей и характеризовался увеличением лимфоидных образований рото-носоглотки и лимфаденопатией, преимущественно шейной группы. У 11% (7) пациентов в этот период были выявлены маркеры активной ЭБВ-инфекции. У всех этих детей отмечался лимфопролиферативный синдром, явления астении, гепатомегалия (у 3 с минимальной ферментемией) и относительный лимфоцитоз.

Исследования, проведенные через год после острого мононуклеоза, показали, что среди детей с сохраняющимся лимфопролиферативным синдромом достаточно часто наблюдались изменения гемостазиологических параметров, при этом основным контингентом среди них являлись пациенты с активной ЭБВ-инфекцией, а наиболее частыми были тромбоцитопения, удлинение ПВ, АЧТВ, повышение РФМК, замедление фибринолиза, а также наличие антикоагулянтов волчаночного типа (рис. 8). Сочетание изменений данных параметров гемостаза без клинических проявлений геморрагического синдрома позволяет рассматривать их в рамках антифосфолипидного синдрома — гипокоагуляционной формы аутоиммунной гематогенной тромбофилии.



**Рис. 8.** Частота изменения основных показателей гемостаза у детей с лимфопролиферативным синдромом через 1 год после ЭБВ-мононуклеоза

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что ЭБВ-мононуклеоз у детей сопровождается отчетливыми изменениями системы гемостаза, в генезе которых определенную роль играют вирус-индуцированные аутоиммунные механизмы, развивающиеся на фоне гиперактивации иммунной системы. Эти нарушения коррелируют с тяжестью инфекционного процесса. Включение в терапию препарата рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН®) способствует не только более быстрой динамике ряда клинических симптомов заболевания, но и оказывает положительное влияние на скорость нормализации таких гемостазиологических показателей, как ПВ и АЧТВ. Изменения в системе гемостаза могут регистрироваться длительное время, особенно у детей с сохраняющейся вирусной активностью, что позволяет рекомендовать расширение объема исследований в рамках программы диспансерного наблюдения за лицами с ЭБВ-инфекцией.

### Литература

1. Романцов, М.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике / М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.В. Коваленко. — СПб., 2008. — 123 с.
2. Гранитов, В.М. Герпесвирусная инфекция / В.М. Гранитов. — М.: Мед.кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 88 с.
3. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
4. Белозеров, Е.С. Болезни герпесвирусной группы: учеб. пособие / Е. С. Белозеров. — Элиста: Джангар, 2005. — 64 с.
5. Ohga S., Nomura A., Takada H., et al. Immunological of Epstein-Barr virus infection. // Crit.Rev. OncolHematol 2002.-44(3): 203-15.
6. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2006. — Т.5, № 3. — С. 3—10.
7. Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Мари. — Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — 928 с.
8. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова [и др.] // Леч. врач. — 2003. — № 9 — С. 32—38.
9. Кузник, Б.И. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник. — Чита, 2004. — 336 с.
10. Кузник, Б.И. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Сиб. онкологич. журн. 2005. — № 1 (13). — С. 8895.
11. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro / Ю.А. Витковский [и др.] // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 43—46.
12. Купчинский, Р.А. Доказательства причинно-следственных отношений между вирусом Эпштейна — Барр и атеросклерозом / Р.А. Купчинский // Кардиология. — 1993. — Т. 33, № 4. — С. 66—70.

### References

1. Romantsov, M.G. Protivovirusnye i immunotropnye preparaty v detskoj praktike / M.G. Romantsov, L.G. Goryacheva, A.V. Kovalenko — SPb., 2008. — 123 s.
2. Granitov, V.M. Gerpsevirusnaja infekcija / V.M. Granitov. — M.: Med. kn.; N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2001. — 88 s.
3. Isakov, V.A. Gerpsevirusnye infekcii cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej / V.A. Isakov, E.I. Arhipova, D.V. Isakov. — SPb.: SpecLit, 2013. — 2-e izd., pererab. I dop. — 670 s.
4. Belozеров, E.S. Bolezni gerpsevirusnoj grupy: ucheb. posobie / E.S. Belozеров. — Jelista: Dzhangar, 2005. — 64 s.
5. Ohga S., Nomura A., Takada H., et al. Immunological of Epstein-Barr virus infection. // Crit.Rev. OncolHematol 2002.-44(3): 203-15.
6. Virusy semejstva gerpesa i immunitet / F.S. Harlamova [i dr.] // Detskie infekcii. — 2006. — T. 5, № 3. — S. 3—10.
7. Infekcionnye bolezni u detej / pod red. D. Mari. — Per. s angl. — M.: Praktika, 2006. — 928 s.
8. Klinicheskie formy hronicheskoj Jepshtejna — Barr-virusnoj infekcii: voprosy diagnostiki i lechenija / I.K. Malashenkova [i dr.] // Lech. vrach. — 2003. — № 9. — S. 32—38.
9. Kuznik, B.I. Fiziologija I patologija sistemy krovi / B.I. Kuznik. — Chita, 2004. — 336 s.
10. Kuznik, B.I. Autoimmunnnye mehanizmy reguljaccii sistemy gemostaza / B.I. Kuznik, N.N. Cybikov // Sib. onkologich. zhurn. — 2005. — № 1 (13). — S. 8895.

11. Vlijanie interlejkinov 4 i 10 na sistemu gemostaza in vitro / Ju.A. Vitkovskij [i dr.] // Immunologija. — 2001. — № 1. — S. 43–46.

12. Kupchinskij, R.A. Dokazatel'stva prichinno-sledstvennyh odnoshenij mezhdu virusom Jepshtejna — Barr i aterosklerozom / R.A. Kupchinskij // Kardiologija. — 1993. — T. 33, № 4. — S. 66–70.

---

*Авторский коллектив:*

*Хмилевская Светлана Анатольевна* — профессор кафедры педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-927-226-50-11, e-mail: hmils@mail.ru

*Зрячкин Николай Иванович* — заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizgyach@yandex.ru

*Зайцева Ирина Александровна* — профессор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н. Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-903-386-17-61, e-mail: irazaj@mail.ru

*Бережнова Ирина Анатольевна* — заведующая лабораторным отделом Областной клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-937-149-59-62, e-mail: berejnova\_i\_a@mail.ru