

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА
ЭПШТЕЙНА-БАРР-ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Келдиёрова З.Д.

Бухарский Государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

Сравнительное изучение цитокинов в клинически сходных группах больных, требующих проведения дифференциально-диагностического поиска, выявило существенные различия в уровне показателей. В разгаре заболевания в сыворотке крови больных детей инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии характерно повышение содержания провоспалительных цитокинов IL-1α (в 1,7 раза), IL-β (1,6 раза) и INF-γ (в 4,3 раза).

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, бактериальный тонзиллит, гепатит В.

БОЛАЛАРДА ЭПШТЕЙН- БАРР ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЮҚУМЛИ
МОНОНУКЛЕОЗНИНГ ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Келдиёрова З.Д.

Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ *Резюме*

Кийиний диагностик изланишни талаб қилувчи беморларнинг клиник ўхшаши гуруҳларида цитокинларни ўрганиш кўрсаткичлар даражасида сезиларли фарқлар аниқланди. Касаллик кузишида вирусли этиологияли юқумли Эпштейн-Барр мононуклеози бўлган болалар зардоби проинфламацион цитокинлар таркибида ИЛ-1α (1.7 марта), ИЛ-β (1.6 марта) ва ИНФ-γ (4.3 марта) кўнайиши билан характерланади.

Калит сўз: инфекцион мононуклеоз, бактериал тонзиллит, гепатит В.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS
EPSTEIN-BARR VIRUS ETIOLOGY IN CHILDREN

Keldiyorova Z.D.

Bukhara State medical Institute

✓ *Resume*

A comparative study of cytokines in clinically similar groups of patients requiring differential diagnostic search revealed significant differences in the level of indicators. At the height of the disease, the serum of children with infectious Epstein-Barr mononucleosis of viral etiology is characterized by an increase in the content of proinflammatory cytokines IL-1α (1.7 times), IL-β (1.6 times) and INF-γ (4.3 times).

Keyword: infectious mononucleosis, bacterial tonsillitis, hepatitis B.

Актуальность

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями. Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения всеми известными путями позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетические инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [3,4]. Герпесвирусы

достаточно широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции [2,5]. Неблагоприятная экологическая обстановка, сложное социальное положение населения приводят к угнетению защитных сил организма, что и способствует значительному увеличению числа больных герпесвирусными

инфекциями в нашей стране.

Особое место среди герпесвирусов занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) - Эпштейна-Барр-вирусная инфекция (ВЭБ - инфекция), относится к наиболее актуальным и распространенным заболеваниям в современной педиатрии и детской инфектологии, а также среди взрослого населения [1,6]. Одной из часто встречаемых форм ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ) [7,9]. Применение вирусологических, иммунологических и молекулярно-биологических методов обследования в клинической практике позволило установить широкую распространенность Эпштейна-Барр-вирусной инфекции и ее роль в формировании патологии иммунной системы различной степени выраженности [8,10]. Активная пролиферация вируса во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм в целом. Вирус Эпштейна-Барр обладает множественными механизмами иммуносупрессии и ускользания от иммунного ответа хозяина, что может приводить к формированию хронической вирусной инфекции, в ходе которой иммунологические нарушения усугубляются [6,9]. Также установлено, что ВЭБ нарушает механизмы иммунного ответа, подавляет продукцию интерферонов, блокирует механизмы апоптоза. На основе этих нарушений формируется вторичный иммунодефицит, способствующий формированию аутоиммунных и опухолевых процессов у генетически предрасположенных лиц [11].

В настоящее время неясны иммунопатологические основы индивидуальных различий течения инфекционного мононуклеоза, его исходов, начато изучение роли про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе ИМ и формировании протективного иммунного ответа [4]. Специфическая тропность вируса к иммунокомпетентным клеткам, в частности к В-лимфоцитам, способность его вызывать иммуносупрессию и длительно персистировать в организме человека после перенесенного инфекционного мононуклеоза определяет целесообразность исследования функциональных свойств данных клеток. В этой связи уместно отметить, что достаточно чувствительными критериями активности и прогноза тяжести течения инфекционного процесса являются

цитохимические показатели лейкоцитов и, в частности, лимфоцитов [3,7]. При этом важно, что определение цитохимической активности В-лимфоцитов в совокупности с оценкой цитокинового профиля крови, экспрессии специфической триады рецепторов (CD19, CD21, CD81) при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции на В-лимфоцитах ранее у детей и взрослых не проводилось. [7,8].

Важность проблемы изучения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя к иммунокомпетентным клеткам, трудностями дифференциальной диагностики, особенностями течения инфекции, отсутствием специфической профилактики и этиотропной терапии [10]. На сегодняшний день эти вопросы достаточно широко изучены у детей всех возрастных категорий и практически не изучены у взрослых. Учитывая разнообразие клинических форм заболевания, наличия онкологической патологии, формирования иммунодефицитов различной степени выраженности, в генезе которых вирус Эпштейна-Барр играет ключевую роль, диагностика активной инфекции имеет особую значимость в современном здравоохранении.

Целью исследования явилась изучить иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у детей

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ госпитальной когорты пациентов (всего 176 больных детей) с диагнозом «Эпштейна-Барр-вирусная инфекция», в числе которых 72 детей с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии» были включены в данное исследование, находившихся на лечении в БИДБ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Бухарской области за период 2016-2020 гг.

В период с 2016 г. по 2020 г. на базе БИДБ анализировались сведения о больных с диагнозами «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии», «острый бактериальный тонзиллит» и «острый вирусный гепатит В», изучались особенности течения заболевания и клинико-лабораторные показатели. Исследования иммунного статуса у больных с инфекционным мононуклеозом были проведены в лаборатории иммуноцитотоксинов Республиканского

Иммунологического научного центра, изучали профили иммунологических параметров основных клинических групп и контрольной группы.

Результаты и обсуждение

Исследование содержания $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-1Ra$, $IL-4$, $INF-\gamma$ проведены у детей пациентов с инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии, острым бактериальным тонзиллитом, острым вирусным гепатитом «В» и относительно здоровых детей.

Оценка содержания цитокинов в группе пациентов с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии» выявила достоверное повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, тогда как содержание противовоспалительных $IL-1Ra$ и $IL-4$ не отличались от таковых в группе клинически здоровых детей. Так, содержание $IL-1\alpha$ и $IL-\beta$ превышало результаты группы здоровых доноров в 1,7 и 1,6 раз соответственно, а уровень содержания $INF-\gamma$ превысил показатели группы контроля в 4,3 раза ($p<0,05$). Коэффициент $INF-IL-4$ составил $2,7\pm0,50$ ($p<0,05$), что в 1,3 раза превышает показатель у больных ОБТ и в 2,5 раза - у больных ОБГ «В».

У больных детей с диагнозом «острый бактериальный тонзиллит», уровень содержания $IL-1\alpha$ и $IL-4$ достоверно не отличался от значений группы здоровых детей, $IL-1Ra$ имел тенденцию к снижению, тогда как концентрация $IL-\beta$ и $INF-\gamma$ в 2 раза превышала показатели группы здоровых детей ($p<0,05$). Коэффициент $INF-\gamma/IL-4$ составил $2,1\pm0,40$, достоверно не отличаясь от показателя у больных с инфекционным мононуклеозом.

При остром вирусном гепатите «В» обращает на себя внимание резкое увеличение содержания $IL-\beta$, в 18 раз относительно группы клинически здоровых детей (таблица 1, рисунок 1). Также характерной особенностью ОБГ «В» является повышение уровня $IL-1Ra$ (в 1,3 раза), что может служить дифференциальным отличием данного заболевания. Наряду с этим отмечено возрастание содержания $INF-\gamma$ (в 2,3 раза относительно контроля), в то время как содержание $IL-1\alpha$ и $IL-4$ находилось в пределах показателей группы здоровых доноров с незначительной тенденцией к возрастанию. Коэффициент $INF-\gamma/IL-4$ достоверно ниже значения в группе ИМ и составил $1,14\pm0,15$ ($p<0,01$).

При изучении концентрации цитокинов определено достоверное изменение уровня всех

исследуемых показателей в зависимости от форм тяжести инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии.

Уровень исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов при среднетяжелом течении ИМ был несколько ниже средних значений в общей группе инфекционного мононуклеоза, но с сохранением направленности изменений. Тяжелое течение ИМ характеризовалось двукратным повышением уровня $IL-1\alpha$ и $IL-\beta$, 7-кратным ростом концентрации $INF-\gamma$, увеличением содержания $IL-1Ra$ в сыворотке крови и коэффициента $INF-\gamma/IL-4$.

При исследовании корреляционных взаимосвязей между уровнями цитокинов, содержанием атипичных мононуклеаров периферической крови и уровнем аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) были установлены следующие зависимости: умеренная прямая корреляционная связь между уровнями $IL-1$ и $IL\alpha-1Ra$ (0,49), $IL-4$ (0,45); более выраженная корреляция наблюдается между уровнями $IL-1\alpha$ и $INF-\gamma$ - 0,64, уровень $INF-\gamma$ также коррелирует с уровнем $IL-4$ (0,47) и количеством атипичных мононуклеаров (0,37); уровень аминотрансфераз не коррелирует с уровнем ни одного из цитокинов.

Таким образом, сравнительное изучение цитокинов в клинически сходных группах больных, требующих проведения дифференциально-диагностического поиска, выявило существенные различия в уровне показателей. В разгаре заболевания в сыворотке крови больных детей инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии характерно повышение содержания провоспалительных цитокинов $IL-1\alpha$ (в 1,7 раза), $IL-\beta$ (1,6 раза) и $INF-\gamma$ (в 4,3 раза). При тяжелом течении инфекционного мононуклеоза отмечено двукратное повышение уровня $IL-1\alpha$ и $IL-\beta$, 7-кратный рост концентрации $INF-\gamma$, увеличение содержания $IL-1Ra$ (в 2,3 раза) в сыворотке крови и коэффициента $INF-\gamma/IL-4$ (в 1,6 раза). Также были установлены корреляционные взаимосвязи между уровнями $IL-1\alpha$ и $IL-1Ra$ (0,49), $IL-1\alpha$ и $IL-4$ (0,45), $IL-1\alpha$ и $INF-\gamma$ (0,64), $INF-\gamma$ и $IL-4$ (0,47), $INF-$ и γ количеством атипичных мононуклеаров (0,37). Острый бактериальный тонзиллит отличается двукратным увеличением уровней $IL-1\alpha$ и $INF-\gamma$, а острый вирусный гепатит «В» - на порядок более существенным подъемом концентрации $IL-\beta$ (в 18 раз), повышением $INF-\gamma$ (в 2,3 раза) и ростом уровня $IL-1Ra$ (в 1,3 раза).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бошьян Р. Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2018. — 42 с.
2. Бурмагина И. А., Поздеева М. А., Агафонов В. М. Инфекционный мононуклеоз в Северном регионе // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2014. - № 33. - С. 26-31.
3. Валишин Д. А., Хунафина Д. Х., Мурзабаева Р. Т., Мамон А. П. и др. Дифференциальная диагностика при инфекционном мононуклеозе // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2013. - № 4. - С. 135-140.
4. Волоха А. П. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. - 2015. - № 4 (68). - С. 103.
5. Выговская О. В., Крамарев С. А., Тарадий Н. Н. и др. Иммунопатогенез при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей // Современная педиатрия. - 2013. - № 8 (56). - С. 44.
6. Гилёва Р. А., Хохлова З. А., Чечет Ю. С. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр // Казанский медицинский журнал. - 2014. - № 5. - Т. 95. - С. 722-725.
7. Келдиёрова З.Д., Нарзуллаев Н.У., Мирзаева М.Р., Цитокиновый профиль детей с острым воспалением небного миндалина при острой инфекционной мононуклеозе на фоне лечения// Журнал новый день в медицине. – Ташкент. – 2020. – № 2(30). – С. 459-461.
8. Келдиёрова З.Д., Нарзуллаев Н.У., Мирзаева М.Р., Болаларда ўткир инфекцион мононуклеоз натижасида ривожланган танглай муртаги касалликларини даволаш фонида цитокинлар кўрсаткичлари//
9. Горейко Т. В., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет. - 2017. - № 2. - Т. 1. - С. 121-130.
10. Живица Л. В., Пономаренко Г. Ф., Предеина В. А. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей и взрослых // Клиническая медицина. - 2018 - № 10. - С. 121-123.
11. Yokoyama T., Tokuhisa Y., Toga A., Fujiki T., Sakakibara Y., Mase S. et al. Agranulocytosis after infectious mononucleosis // J Clin Virol. - 2013. - № 56 (3). - P. 271-273.
12. Zhu M. H., Liang M., Wang Z. J., Wen H. Y. Value of antiviral therapy for infectious mononucleosis in children // Zhong-guo Dang Dai Er Ke Za Zhi. - 2012. - № 14(3). - P. 198-201.
13. Zidovec Lepej S., Vince A., Dakovic Rode O. Increased numbers of CD 38 molecules on bright CD8+ T lymphocytes in infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus infection // Clin Exp Immunol. - 2013. - Vol. 133. - № 3. - P. 384-390.

Поступила 09.05. 2021