

**В.В. Фокин, Я.Б. Бейкин,
Е.Е. Тункина, Ю.Г. Лагерева**
*Уральская государственная
медицинская академия, ГКБ № 40,
Центр лабораторной диагностики,
Институт иммунологии
и физиологии УрО РАН*

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ И ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Актуальность изучения инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн-Барр, обусловлена широкой циркуляцией данного возбудителя среди населения, специфической тропностью вируса к иммунокомпетентным клеткам и отсутствием средств специфической профилактики.

Вирус Эпштейн-Барр относится к семейству герпес-вирусов. Особенностью вируса Эпштейн-Барр является избирательное инфицирование В-лимфоцитов через специфический рецептор CD-21. После внедрения в геном В-лимфоцитов вирус Эпштейн-Барр приобретает способность длительно персистировать в организме [1, 2, 3].

Иммунные нарушения при инфекционном мононуклеозе носят комплексный характер, они касаются как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, влекут за собой утяжеление течения, учащение осложнений заболевания, что отражает суть инфекционного мононуклеоза как болезни иммунной системы [4, 5].

В связи с этим в терапии тяжелых форм инфекционного мононуклеоза мы применяли индуктор интерферона – анаферон детский (ООО «НПФ Материя Медика Холдинг») как для оптимизации терапии, так и для предупреждения формирования в дальнейшем индуцированного иммунодефицитного состояния.

Цель работы – оценка состояния цитокиновой системы при инфекционном мононуклеозе у детей и эффективности им-

мунокорректирующего препарата – анаферон детский в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза.

Исследование проводилось на базе боксового отделения МУ ГКБ № 40. Под наблюдением находились 2 группы больных в возрасте от 3 до 14 лет с тяжелой формой инфекционного мононуклеоза. Контрольную группу составили дети, получавшие ацикловир по схеме: 200 мг 5 раз в день в течение 7 дней (27 человек). Дети основной группы совместно с ацикловиром получали анаферон детский по схеме: 1 таблетка 3 раза в день в течение 7 дней (18 человек).

Клиническое исследование включало сбор анамнеза, общий осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Параклиническое обследование включало исследование анализа периферической крови, иммунологического статуса и биохимических показателей и проводилось в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции.

Комплекс серологических и иммунологических исследований проводился на базе городского Центра лабораторной диагностики.

Для иммунологического исследования использовались наборы моноклональных антител для определения количества Т-лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD20), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), натуральных киллеров (CD16). Окрашенные флуохромом клетки анализировали на проточном цитометре «FacsCan» фирмы «Becton Dickinson» по величине прямого и бокового светорассеяния.

Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом реальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini (1965).

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали антигенспецифическим методом V. Hashkova (1979), в модификации Гриневиц Ю.А. (1981), при помощи осаждения 3%-м полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000).

Определение внутриклеточной экспрессии цитокинов (ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α) проводилось методом лазерной проточной цитометрии.

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови использованы методы, основанные на проточноцитофлюориметрическом принципе с использованием цитометра «FacsCan» («Becton Dickinson»).

Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи НСТ-теста.

Для выявления специфических антител к вирусу больные были обследованы методом ИФА на тест-системах фирмы «БИОМЕД» (Финляндия).

Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения. Показатель достоверности различий (p) определялся по таблицам Стьюдента – Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использован коэффициент корреляции Спирмена.

Все статистические параметры были вычислены с использованием персонального компьютера IBM /PC /AT, с помощью программы «Microsoft Excel».

В результате проведенного исследования получены следующие данные.

Клиническая картина заболевания не отличалась от ранее описанной в литературе: симптомы инфекционного токсикоза отмечались у 80 % больных, фебрильная лихорадка – у 88 %, увеличение шейных лимфатических узлов – у 99 %, затрудненное носовое дыхание – у 85 %, гипертрофия миндалин и лакунарная ангина – у 83 %, гепатолиенальный синдром – у 70 %, повышение трансаминазной активности – у 76 % больных.

В остром периоде болезни наблюдалось повышение числа лимфоцитов, моноцитов, CD3, CD8, CD16-лимфоцитов, IgM, ЦИК, содержания аланинаминотрансферазы (АлАт) в сыворотке крови, фагоцитарной активности моноцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов, бактерицидной активности лейкоцитов и снижение НСТ-теста (табл. 1).

При исследовании цитокинового профиля в острый период инфекционного мононуклеоза отмечено статистически значимое увеличение спонтанной и стимулированной экспрессии ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α на CD3-лимфоцитах ($p < 0,05$), индекс соотношения T α 1/T α 2, который определялся как отношение CD3+/gIFN – CD3+/IL4 к CD3+/IL4+ составил при спонтанной экспрессии – 0,05, при стимулированной экспрессии – 9,38, что свидетельствует о угнетении клеточного звена иммунитета [6].

Таблица 1

**Показатели гемо- и иммунограммы в острый период
и период реконвалесценции при различных вариантах лечения
инфекционного мононуклеоза**

Показатели	Острый период	Период реконвалесценции		Норма
		основная группа	контрольная группа	
Лей-ты $10^9/\text{л}$	$11,93 \pm 0,83^*$	$7,6 \pm 0,4$	$7,7 \pm 0,39$	$7,61 \pm 0,55$
Гран-ты $10^9/\text{л}$	$3,69 \pm 0,58$	$2,72 \pm 0,24$	$2,06 \pm 0,25$	$3,7 \pm 0,44$
Лим-ты $10^9/\text{л}$	$6,13 \pm 0,52^*$	$4,2 \pm 0,32$	$5,29 \pm 0,46$	$3,65 \pm 0,23$
Мон-ты $10^9/\text{л}$	$1,87 \pm 0,27^*$	$0,68 \pm 0,07$	$0,38 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,04$
CD3 $10^9/\text{л}$	$4,09 \pm 0,51^*$	$3,16 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,49$	$2,41 \pm 0,16$
CD20 $10^9/\text{л}$	$0,32 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,06$
CD4 $10^9/\text{л}$	$1,1 \pm 0,17$	$1,17 \pm 0,13$	$1,43 \pm 0,17$	$1,31 \pm 0,09$
CD8 $10^9/\text{л}$	$2,52 \pm 0,38^*$	$1,4 \pm 0,12$	$2,02 \pm 0,19$	$0,8 \pm 0,08$
IgG г/л	$13,18 \pm 1,02$	$14,46 \pm 1,3$	$12,59 \pm 1,15$	$8,56 \pm 0,6$
IgM г/л	$3,18 \pm 0,54^*$	$2,14 \pm 0,59$	$2,09 \pm 0,27$	$1,47 \pm 0,14$
IgA г/л	$1,59 \pm 0,23^*$	$1,38 \pm 0,36$	$1,99 \pm 0,37$	$0,75 \pm 0,12$
ЦИК сл.	$138,13 \pm 12,76^*$	$109,56 \pm 12,42$	$142,81 \pm 14,75$	$48,8 \pm 6,51$
АФ мон-го $10^9/\text{л}$	$1,54 \pm 0,24^*$	$0,87 \pm 0,15$	$0,49 \pm 0,13$	$0,21 \pm 0,04$
АФ нейт-го $10^9/\text{л}$	$3,62 \pm 0,37$	$2,8 \pm 0,18$	$1,9 \pm 0,12$	$3,52 \pm 0,43$
БА лейкоцитов %	$36,33 \pm 1,96$	$40,7 \pm 2,9$	$23,9 \pm 1,7$	$33,45 \pm 5,92$
НСТ сп. %	$16,6 \pm 3,1$	$8,3 \pm 0,6$	$10,9 \pm 2,05$	$18,65 \pm 2,76$

* $p < 0,05$.

Эффективность применения анаферона детского оценивалась по течению клинических симптомов, таких как продолжительность лихорадки и ангины, и по динамике лабораторных показателей.

Использование анаферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза приводило к сокращению продолжительности основных клинических симптомов: лихорадки до 2,2 дня, ангины – 2,8 дня. В контрольной группе лихорадка сохранялась 5,1 дня, ангина – 4,1 дня.

У детей контрольной группы в период ранней реконвалесценции отмечены более низкие показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и бактерицидной активности лейкоцитов – $1,9 \times 10^9/\text{л}$ ($N = 3,52 \pm 0,43$) и 23,9 % ($N = 33,45 \pm 5,92$) соответственно.

В основной группе показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и бактерицидной активности лейкоцитов имели более высокие значения и составили – $2,8 \times 10^9/\text{л}$ и 40,7 % соответственно ($p < 0,05$).

Угнетение клеточного звена иммунной системы сохранялось в период ранней реконвалесценции у детей обеих групп, но в основной группе эти изменения были выражены в меньшей степени по сравнению с контрольной (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α -продуцирующих Т-лимфоцитов ($10^9/\text{л}$) в острый период и в период реконвалесценции при различных вариантах лечения инфекционного мононуклеоза

Цитокины		Острый период	Период реконвалесценции		Норма**
			основная группа	контрольная группа	
ИФН- γ	Спонтан-я	$0,18 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,05$	$0,022 \pm 0,003$
	Стимул-я	$3,01 \pm 0,34^*$	$2,39 \pm 0,37$	$1,69 \pm 0,39$	$0,523 \pm 0,044$
ФНО- α	Спонтан-я	$0,21 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,05$	$0,17 \pm 0,04$	$0,032 \pm 0,004$
	Стимул-я	$2,34 \pm 0,29^*$	$1,69 \pm 0,21$	$1,69 \pm 0,31$	$0,625 \pm 0,049$
ИЛ2	Спонтан-я	$0,14 \pm 0,02^*$	$0,22 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,02$	$0,028 \pm 0,004$
	Стимул-я	$0,68 \pm 0,09$	$0,72 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,11$	$0,477 \pm 0,041$
ИЛ4	Спонтан-я	$0,19 \pm 0,03^*$	$0,17 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,03$	$0,016 \pm 0,003$
	Стимул-я	$0,29 \pm 0,06^*$	$0,34 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,05$	$0,039 \pm 0,006$
Th1/Th2	Спонтан-я	0,05*	0,29	0,23	0,38
	Стимул-я	9,38	6,02	8,38	12,41

* $p < 0,05$.

** В качестве нормативных показателей использованы показатели содержания ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α -продуцирующих Т-лимфоцитов у детей 2-й группы здоровья.

Выводы

1. В настоящее время инфекционный мононуклеоз сохраняет свой типичный симптомокомплекс, что является важным критерием в постановке диагноза.

2. В острый период инфекционного мононуклеоза отмечается угнетение клеточного звена иммунитета.

3. Применение анаферона детского совместно с ацикловиром в острый период инфекционного мононуклеоза оказывает положительный клинический эффект (сокращение продолжительности лихорадки и ангины), а также стимулирует фагоцитарное звено иммунитета, что предотвращает развитие бактериальных осложнений и позволяет избежать назначения антибактериальных препаратов.

4. Анаферон детский оказывает стимулирующее действие на клеточное звено иммунитета.

5. В терапии тяжелых форм инфекционного мононуклеоза оптимальным является сочетание противовирусного препарата — ацикловир и иммунокорректирующего препарата — анаферон детский.

Список литературы

1. Белозеров Е.С. Иммунодефициты и донозологические формы иммуносупрессии / Е.С. Белозеров, Н.К. Шагшарданов, Е.И. Змушко. — Семипалатинск, 1998. — С. 141–163.

2. Christian Brander and Bruce D. Walker. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses // *Current Opinion in Microbiology* 2000, 3:379 – 386.

3. Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease // *Oral Dis* 1997 May; 3 Suppl 1: S153 – S156.

4. Галактионова О.И. Поражение детей вирусом Эпштейн-Барр в очагах инфекционного мононуклеоза / О.И. Галактионова, А.П. Помогаева, Л.Н. Уразова // *Материалы I Конгресса педиатров инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей»*. — М., 2002. — 32 с.

5. Плейфэр Д.Ж. Наглядная иммунология. — М.: Медицина, 1998. — С. 58–59.

6. Богданова Л.В., Лагерева Ю.Г. Цитокиносинтезирующая способность CD3-лимфоцитов у детей второй и третьей групп здоровья // *Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: Сб. статей / Под ред. проф. В.В. Фомина*. — Екатеринбург, 2003.