

На правах рукописи

Антонова Мария Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА
У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАКТИВАЦИИ
ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

14.01.08 – «Педиатрия»

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Кашуба Эдуард Алексеевич

Официальные оппоненты:

Шамшева Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Краснов Виктор Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» марта 2021 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.102.02
доктор медицинских наук, профессор

Гришина
Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

По данным ВОЗ, 90-98% взрослого населения планеты имеют антитела к Эпштейна-Барр вирусу (ЭБВ). При этом наблюдается бимодальный подъем заболеваемости: первый пик – дети младше 5 лет, второй – старше 10 лет (Ebell M. H., 2016; Hess R. D., 2004; J. Ryan L., 2004). Повсеместно, и в РФ в частности, отмечается неуклонный рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом (ИМ). Этот показатель в разных странах составляет от 3–5 до 45 случаев на 100 тыс. населения. По данным современных эпидемиологических исследований регистрируется не только увеличение количества пациентов с первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, но и с ее реактивацией, затяжным, а также хроническим течением (Arai A., 2019; Wass M., 2018; Т. И. Лядова, 2017; Э. Н. Симованьян, 2016; Горейко Т. В., 2011; Coskun O., 2010; D. Chowdhury, 2008; T. Strowig 2008).

Степень разработанности темы исследования

Клинически манифестная первичная ЭБВИ у большинства иммунокомпетентных людей завершается переходом в латентную форму. При этом варианте инфекции вирус в неактивном состоянии сохраняется в единичных клетках, как правило, В-лимфоцитах (Chijioke O., 2013; Симбирцев А. С., 2004). В последующем, под действием экзо- или эндогенных факторов, может происходить периодическая реактивация вируса, с последующим выделением вирионов со слизистых оболочек дыхательных путей. По литературным данным, манифестная реактивация ЭБВ чаще наблюдается среди детей первых лет жизни, что, вероятно, объясняется онтогенетическими особенностями, присущими детям этого возраста (Lam J. K. P., 2018; Хмилевская С. А., 2010).

Однако, вопросы манифестной реактивации ЭБВ инфекции изучены недостаточно. В настоящее время четко не определены стимулы, запускающие вирусную реактивацию *in vivo*. Учитывая неспособность вируса экспрессировать белки, запускающие литическую фазу репликации, предполагают, что сигналы носят экзогенный характер (Fujiwara S., 2020; Fernandez S.G., 2016; Phan A.T., 2016; Thorley-Lawson D. A., 2013; Shirle C. M., 2011). В исследованиях, проведенных Хмилевской С.А., показано, что реактивация ЭБВ у детей протекает с меньшей выраженностью, но большей продолжительностью основных проявлений заболевания (С.А. Хмилевская, 2006). Симованьян Э.Н. с соавторами описали, что клинически манифестная реактивация ЭБВ сопровождается снижением CD3⁺, CD4⁺, CD95⁺Лф, CD20⁺Лф, умеренным повышением CD8⁺, HLA-DR⁺, Ig A и G и значительным увеличением содержания ЦИК. Показана большая частота формирования хронической ЭБВИ после перенесенной манифестной реактивации (С.А. Хмилевская, 2010). При этом отсутствует информация, о возрастных особенностях клинико-лабораторного течения и иммунологических предпосылках ИМ при рЭБВИ.

Цель исследования

Обосновать клинико-иммунологические критерии ИМ при реактивации ЭБВ у детей разного возраста в сравнении с первичной инфекцией.

Задачи исследования

1. Установить анамнестические и клинические различия ИМ при первичной и реактивации ЭБВ в группах детей 3–6, 7–11 и 12–17 лет.
2. Определить лабораторные критерии дифференциации ИМ Эпштейна-Барр вирусной этиологии при первичном заражении и реактивации инфекции.
3. Выявить особенности реагирования иммунной системы детей разного возраста с ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ.
4. Разработать математическую модель и алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста для оптимизации диагностики ИМ при реактивации ЭБВИ.

Научная новизна исследования

В результате комплексного клинико-анамнестического, гематологического, серологического и иммунологического обследования детей определены факторы риска и маркеры инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса. Так, предикторами развития ИМ в результате рЭБВИ являются частые респираторные заболевания (ИР $>$ 0,3) (OR=3,47 [95% CI, 1,21–9,97]) и рецидивирующие тонзиллофарингиты ($>$ 7/год) (OR=2,04 [95% CI, 1,04–3,97]). К маркерам ИМ, рЭБВИ относятся легкая степень тяжести заболевания (OR=13,34 [95% CI, 6,58–27,00]) и отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (OR=10,36 [95% CI, 4,33–24,78]).

Получены актуальные данные о возрастных особенностях клинического течения и лабораторных показателей инфекционного мононуклеоза при первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции. В возрастной группе 3-6 лет отмечена максимальная выраженность лихорадочно-интоксикационного синдрома (лихорадка более 39,0°C в 40,5% случаев: $\chi^2_{1-3}=4,25$, $df=1$, $p=0,039$) и аденоидита (храпящее дыхание во сне у 43,0%: $\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$). У детей 7–11 лет число статистически значимых различий было минимально: выраженность проявлений тонзиллита была сопоставима с симптомами в группе 3-6 лет, а лимфаденопатии и гепатоспленомегалии – с изменениями в группе 12–17 лет. У пациентов 12–17 лет чаще развивается гепатолиенальный синдром (АСаТ повышался в 61,3 \pm 8,7% случаев ($p_{1-3}=0,012$)).

При реактивации Эпштейна-Барр вируса во всех возрастных группах прослеживается тенденция, связанная с сохранением выраженности лихорадочно-интоксикационного и минимальным проявлением лимфопролиферативного синдрома.

В результате анализа лабораторных показателей установлено, что для ИМ в результате реактивации ЭБВИ характерны нетипичные гематологические изменения (незначительные лейкоцитоз – 11,14 \pm 0,69 $\times 10^9$ /л, лимфоцитоз – 36,6 \pm 2,4% и минимальное содержание атипичных мононуклеаров – 4,3 \pm 1,5% (OR=10,36), уровень показателей биохимического анализа крови в пределах референсных значений (OR=2,84), а также значимо меньший индекс позитивности VCA IgM – 7,10 \pm 0,66.

У пациентов с ИМ при первичной ЭБВИ реакция иммунной системы зависит от возраста и характеризуется следующими изменениями. В группе 3–6 лет изменение содержания иммунологических показателей выражено максимально и заключается в увеличении содержания CD7⁺ в 6,6 раз, CD54⁺ в 13,8 раз, CD38⁺ в 4,4 раза, CD71⁺ в 1,8 раза, CD54⁺ в 11,04 раз, НСТ спонт. в 6,9 раз, НСТ стим. в 2,9 раза. В группах 7-11 и 12-17 лет иммунный ответ характеризуется значимым увеличением CD8⁺ в 5,3 раз.

Определены значимые различия в реагировании иммунной системы детей с первичной и реактивацией Эпштейна-Барр вируса, протекающей по типу инфекционного мононуклеоза. Данные изменения в группе 3–6 лет заключаются в меньшем содержании клеточных и гуморальных факторов иммунного ответа (CD3⁺ в 2 раза, CD8⁺ в 3 раза, HLA-DR⁺ в 4,2 раза, CD38⁺ в 2,8 раза). Среди пациентов 7-11 и 12-17 лет имеет место значительное увеличение содержания плазматических клеток CD38⁺Лф (в 2,2 раза).

Впервые на основе математической модели разработана компьютерная программа, позволяющая с вероятностью 75% дифференцировать инфекционный мононуклеоз при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вируса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано наличие значимых клинических, гематологических и иммунологических различий у детей с первичной и реактивацией ЭБВИ, в том числе, в возрастном аспекте.

В результате проведенного исследования показано, что частые острые респираторные заболевания и рецидивирующие тонзиллиты в анамнезе ребенка предшествуют клинически манифестной рЭБВИ по типу ИМ, которая, в свою очередь, характеризуется легким течением, отсутствием атипичных мононуклеаров (АМ) в общем анализе крови и нетипичной реакцией иммунной системы.

Использование компьютерной программы «EBV-forn» позволяет выделить среди детей с клиническими проявлениями ИМ пациентов с высокой вероятностью рецидивирующих форм ЭБВИ и обосновать их расширенное лабораторное обследование.

Положения, выносимые на защиту

1. ЭБВ ИМ у детей характеризуется значимыми различиями между возрастными группами, а также при первичном течении и реактивации инфекции.
2. При ИМ в результате рЭБВИ не наблюдаются типичные для первичного инфицирования гематологические изменения в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза и атипичных мононуклеаров и регистрируется статистически значимо меньший индекс позитивности VCA IgM.
3. Анализ иммунологических показателей детей с ЭБВ ИМ выявил возрастные особенности реагирования иммунной системы, заключающиеся в менее сбалансированном ответе в группе 3–6 лет.
4. Степень и направленность иммунологических реакций, зависящие от возраста ребенка, сопряжены с частотой развития манифестной реактивации ЭБВИ и особенностями клинических проявлений ИМ при этом.

5. Разработанная компьютерная программа EBV-Form (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019) и алгоритм диагностики позволяют на догоспитальном этапе обосновать назначение дополнительных методов диагностики, не предусмотренных действующими клиническими рекомендациями, с целью выявления рецидивирующих форм ЭБВИ.

Апробация результатов работы

Материалы научной работы доложены на конференциях и форумах: научно-практической конференции по УФО «Актуальные вопросы инфекционной патологии. Современные аспекты педиатрии Уральского федерального округа» 16.03.2016 (г. Екатеринбург); Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки» 07.04.2016 (г. Тюмень); конгрессе «Человек и лекарство. Урал – 2016» 02.11.2016 (г. Тюмень); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», 3 ноября 2016 года (г. Сочи); научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири» 02.06.2017. (г. Екатеринбург); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» 01.11.2017 (г. Сочи); Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодёжной науки – 2018», посвящённом 55-летию Тюменского ГМУ 12.04.2018 (г. Тюмень).

Личный вклад автора

Выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, определены цель, задачи и объем исследования, проведен сбор и анализ полученных данных. Автором проведено наблюдение за течением инфекционного мононуклеоза у 207 детей с изучением иммунного статуса ребенка в динамике. Проведено обобщение полученных клинико-лабораторных данных, статистический анализ результатов с применением компьютерных программ. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликована 31 печатная работа, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций (1 – в базе данных Web of Science). Получен 1 Патент РФ на изобретение и 1 Свидетельство РФ на программу ЭВМ.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую работу ГБУЗ ТО ОИКБ (главный врач – Баширов М.П.). Выводы, сформулированные на основании полученных при исследовании результатов, используются в процессе преподавания дисциплин «детские инфекции» и «инфекционные болезни у детей» на кафедре инфекционных болезней с курсами

детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского ГМУ Минздрава России. Материалы работы использованы при составлении методического пособия для студентов «Воздушно-капельные инфекции» (Тюмень, 2020).

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 160 страницах машинописного текста и состоят из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Результаты представлены в 40 таблицах и 11 рисунках. Список литературы включает 238 источников, в том числе 93 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работы выполнены на кафедре инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии (заведующий – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Э.А. Кашуба) ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д. м. н., профессор И. В. Медведева). Набор материала осуществлялся на клинической базе кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии – в отделениях ГБУЗ ТО «Областная инфекционная клиническая больница» г. Тюмени.

Исходя из поставленной цели, проведено 2-х этапное исследование. На **1-ом этапе** выполнено продольное пассивное когортное проспективное исследование 207 детей 3–17 лет, включающее клиническое наблюдение, забор общего и биохимического анализа крови, а также расширенный иммунологический анализ. Группу контроля составили 30 условно здоровых детей, не болевших острыми инфекционными заболеваниями в течение последних 6 месяцев, не имеющих в анамнезе рецидивирующих или хронических воспалительных процессов и аллергических заболеваний, а также не инфицированных на момент забор крови вирусом Эпштейна-Барр. **Критериями включения** стали добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании, возраст пациентов от 3 до 17 лет, наличие типичного симптомокомплекса заболевания, обнаружение в сыворотке крови ДНК ЭБВ вируса методом ПЦР и антител VCA IgM и IgG, EA IgG и EBNA IgG – методом ИФА. **К критериям исключения** были отнесены отказ законных представителей от участия в исследовании, отсутствие маркеров активной ЭБВ-инфекции, обнаружение маркеров активности других герпес-вирусов, наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты.

Пациенты разделены на 2 группы: I группа – 135 детей с ИМ при пЭБВИ. В крови у этих пациентов были обнаружены VCA IgM, VCA IgG и EA IgG. II группа – 72 ребенка с ИМ при рЭБВИ. В сыворотке крови обнаруживались

VCA IgM, VCA IgG, EA IgG и EBNA IgG. Разделение детей было проведено с учетом особенностей становления иммунной системы: 1 группа – дети от 3 до 6 лет, 2 группа – дети от 7 до 11 лет и 3 группа – дети 12–17 лет.

На **2-ом этапе** с целью проверки математической модели на базе приемного отделения ГБУЗ ТО г. Тюмени проведено неконтролируемое поперечное исследование. В группу вошли 100 детей 3–17 лет с симптомокомплексом инфекционного мононуклеоза. **Критериями включения** в исследование по проверке математической модели явились добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании, возраст пациентов от 3 года до 17 лет, наличие типичного симптомокомплекса заболевания инфекционного мононуклеоза. При этом **к критериям исключения** были отнесены отказ законных представителей от участия в исследовании, наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Всем пациентам проведено лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ (ИФА) крови с определением VCA IgM, VCA IgG, EA IgG и EB NA IgG, ПЦР крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ ВГЧ-6. Иммунологическое обследование включало комплекс тестов 1 и 2 уровня по Р.В. Петрову: иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с помощью расширенной панели моноклональных антител; определение концентрации сывороточных IgG, IgM, IgA; фагоцитарная активность нейтрофилов (ФА и ФП); НСТ-тест; оценка уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) 3,5% 5% и 7,5%.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и «Statistica 10». Проверка нормальности распределений производилась с использованием коэффициента асимметрии, эксцесса, критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении выборку представляли, как $M \pm \delta$, при несоответствии таковому – $Me (Q1 - Q3)$. Проверка гипотезы о равенстве двух средних количественных показателей с нормальным распределением проводилась с помощью критерия Фишера и t-критерия Стьюдента. В остальных случаях использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) и критерий Манна-Уитни (для независимых выборок). Сравнение двух независимых выборок номинальных данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Количественную оценку связи двух качественных признаков оценивали с помощью отношения шансов и его 95% DI (доверительного интервала). Расчет отношения шансов осуществлялся на основе таблицы сопряженности. Построение модели выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. С целью оценки взаимосвязи между иммунологическими показателями был проведен корреляционный анализ Спирмена Критический уровень статистической значимости (p) для всех используемых процедур статистического анализа считали $<0,05$.

1. Продольное пассивное когортное проспективное исследование	207 детей 3–17 лет						Критерии исключения: - отсутствие маркеров активной ЭБВИ (1*); - обнаружение маркеров активности других герпес-вирусов (1); - наличие симптоматики сочетанной инфекционной патологии (1, 2*); - тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний (1, 2); - диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты (1, 2); - отказ законных представителей от участия в исследовании (1, 2).
	Критерии включения: – симптомокомплекс инфекционного мононуклеоза; – определение в крови методом ИФА VCA IgM ; – ПЦР крови на ДНК ВЭБ; – возраст 3-17 лет; – информированное согласие законного представителя.						
	ИМ, пЭБВИ, n=135 VCA IgM + VCA IgG +/- EA IgG +/- EBNA IgG – ДНК +			ИМ, рЭБВИ, n=72 VCA IgM + VCA IgG +/- EA IgG +/- EBNA IgG + ДНК +			
	3-6 лет n=79	7-11 лет n=25	12-17 лет n=31	3-6 лет n=48	7-11 лет n=12	12-17 лет n=12	
	– клиническое наблюдение; – ОАК; – биохимический анализ крови (Br, АлАТ, АсАТ, ТП, ЩФ, амилаза).						
	Иммунологическое обследование: CD3, CD4, CD8, CD16, CD7, CD71, CD54, CD11b, CD38, CD20, CD23, IgA, IgM, IgG, ЦИК 3,5%, 5,5%, 7,5%, фагоцитарная активность нейтрофилов						
Группа контроля: 30 условно здоровых детей соответствующего возраста							
2. Неконтролируемое поперечное исследование	Разработка и апробация программы «EBV-form»						
	100 детей 3–17 лет с симптомокомплексом ИМ						
	Критерии включения: – добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании; – возраст пациентов от 3 года до 17 лет; – наличие типичного симптомокомплекса ИМ.						

Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: * – учет критерия исключения на 1 или 2 этапе исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенного анализа установлено, что наибольшее количество случаев ИМ регистрировалось у детей в возрасте от 3 до 6 лет: 58,6% в I группе и 66,6% – во II. Изучение анамнестических данных выявило, что

предикторами ИМ в результате рЭБВИ явились частые рецидивирующие тонзиллиты (>7/год) (13,9%: OR, 3,47 [95% CI, 1,21–9,97], $p=0,015$) и респираторные вирусные инфекции (30,6%: OR, 2,04 [95% CI, 1,04–3,97], $p=0,035$). Значимых различий в течение перинатального периода в I и II группах не зафиксировано.

При пЭБВИ была определена весенняя сезонность заболеваемости. Сезонность ИМ в результате рЭБВИ была выражена незначительно: небольшой подъем приходился на осенний период (17%). Дети направлялись в стационар с различными предварительными диагнозами. Вероятность диагностики инфекционного мононуклеоза на амбулаторном этапе была выше у детей с пЭБВИ – 49,6% в сравнении с 7,4% при рЭБВИ (OR, 13,203 [95% CI, 5,01–34,80], $p=0,000$) / ($\chi^2=37,72$, $df=1$, $p=0,000$). Постепенное развитие симптомокомплекса заболевания приводило к позднему обращению за специализированной медицинской помощью. В обеих группах большая часть детей была госпитализирована к концу первой недели заболевания. При реактивации ЭБВИ 18,2% пациентов госпитализировались после 14 дня от начала заболевания.

Анализ совокупности клинических проявлений показал, что у детей с рЭБВИ имеет место статистически значимая большая вероятность легкого течения заболевания (OR, 13,34 [95% CI, 6,58–27,00], $p=0,000$).

При оценке возрастных особенностей клинического течения пЭБВИ с симптомокомплексом ИМ установлено, что у детей 3–6 лет статистически значимо чаще развивалась лихорадка более $39,0^\circ\text{C}$ (40,5%: $\chi^2_{1-3}=4,25$, $df=1$, $p=0,039$). Среди других клинических проявлений заболевания чаще регистрировались проявления аденоидита с умеренным или выраженным затруднением носового дыхания (87,6%) и храпящим дыханием во сне (43,0%: $\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$), гепатомегалия и спленомегалия ($p_{1-3}=0,044$ и $p_{1-3}=0,005$ соответственно).

В возрастной группе 7–11 лет выраженность клинических проявлений тонзиллита была сопоставима с симптомами в группе 3–6 лет, а проявлений лимфаденопатии и гепатоспленомегалии – с изменениями у детей 12–17 лет.

У подростков 12–17 лет значимо чаще имела место субфебрильная лихорадка (35,5%: $\chi^2_{1-3}=31,15$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,15$, $df=1$, $p=0,004$), характер налетов на небных миндалинах был более обильным ($\chi^2_{2-3}=5,9$, $df=1$, $p=0,015$), не развивалось храпящее дыхание ($\chi^2_{1-3}=18,5$, $df=1$, $p=0,000$; $\chi^2_{2-3}=8,33$, $df=1$, $p=0,004$), размеры печени и селезенки значимо меньше отклонялись от референсных значений ($p_{1-3}=0,044$ и $p_{1-3}=0,005$ соответственно).

При сравнительном анализе проявлений ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ обнаружены отличия в частоте, степени выраженности и длительности сохранения основных симптомокомплексов заболевания в зависимости от возраста пациента. У детей 3–6 лет значимо чаще температура тела превышала $39,1^\circ\text{C}$. Тонзиллит характеризовался меньшим количеством налетов на миндалинах, но длительно сохраняющейся гиперемией слизистых зева. Размеры лимфоузлов шейной группы были менее 1 см. Синдром экзантемы не регистрировался. Гепато- и спленомегалия развивались реже (Рис. 2).

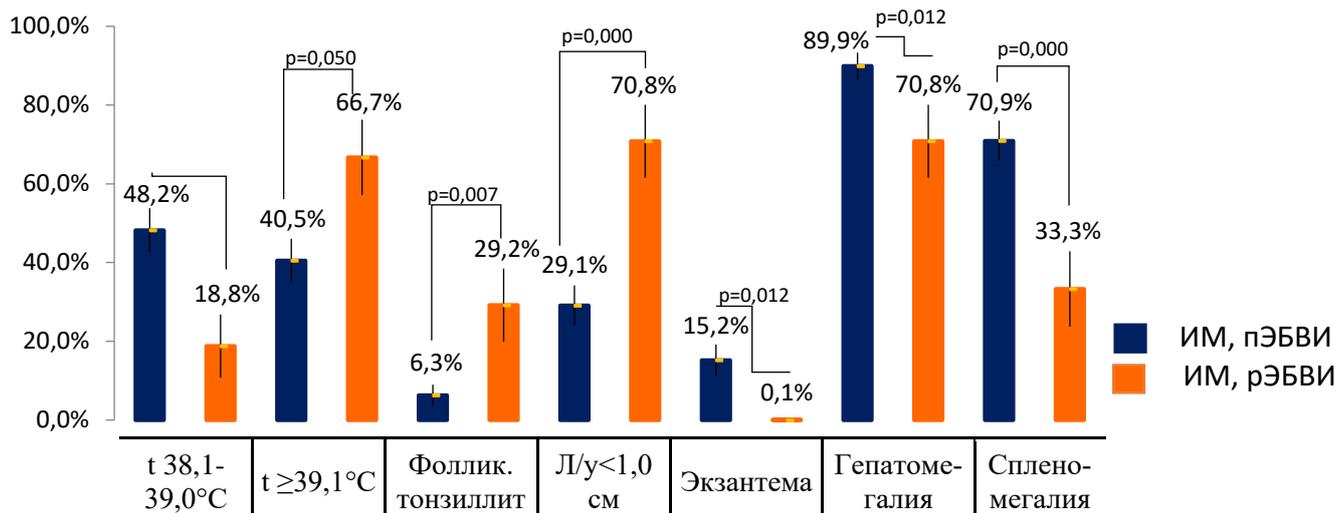


Рис. 2. Особенности клинического течения ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ у детей 3–6 лет, частота развития симптомов (%)

В группе 7–11 лет зафиксированы следующие значимые отличия: продолжительная лихорадка, развитие тонзиллита в меньшем проценте случаев, шейный лимфаденит и спленомегалия. Проявления тонзиллита и спленомегалии купировались быстрее (Рис. 3).

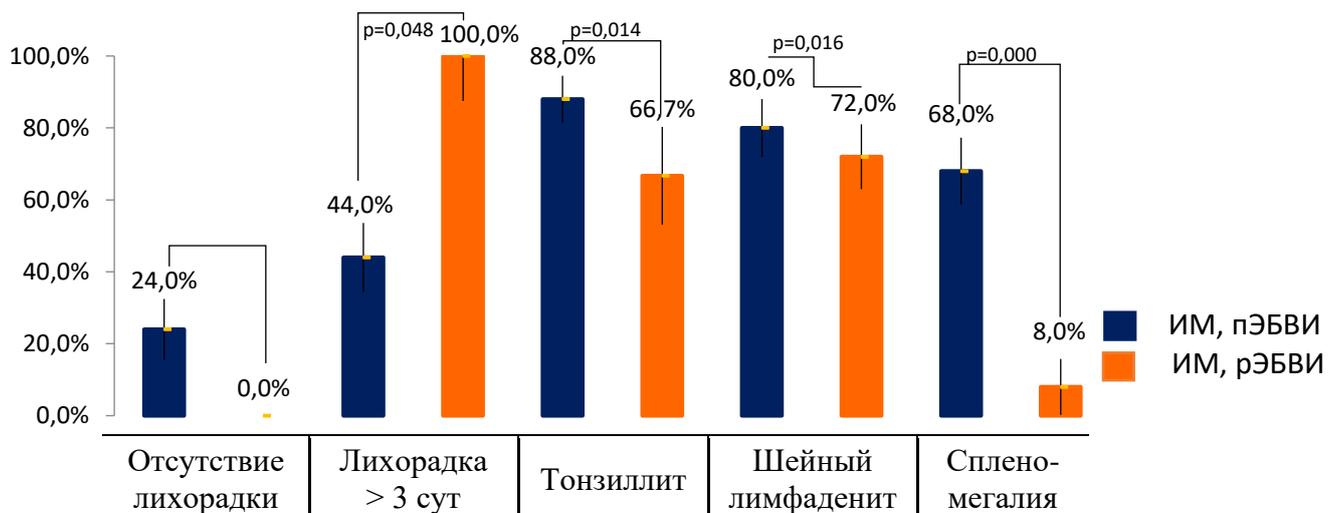


Рис. 3. Особенности клинического течения ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ у детей 7–11 лет, частота развития симптомов (%)

У подростков 12–17 лет при реактивации ЭБВ в сравнении с первичным инфицированием развивался менее продолжительный и выраженный общеинфекционный синдром, проявления аденоидита отсутствовали, гипертрофия лимфоузлов шейной группы в 50,0% случаев не превышала 1 см, редко развивалась спленомегалия (Рис. 4). Связь развития синдрома экзантемы с приёмом антибиотиков не была зафиксирована.

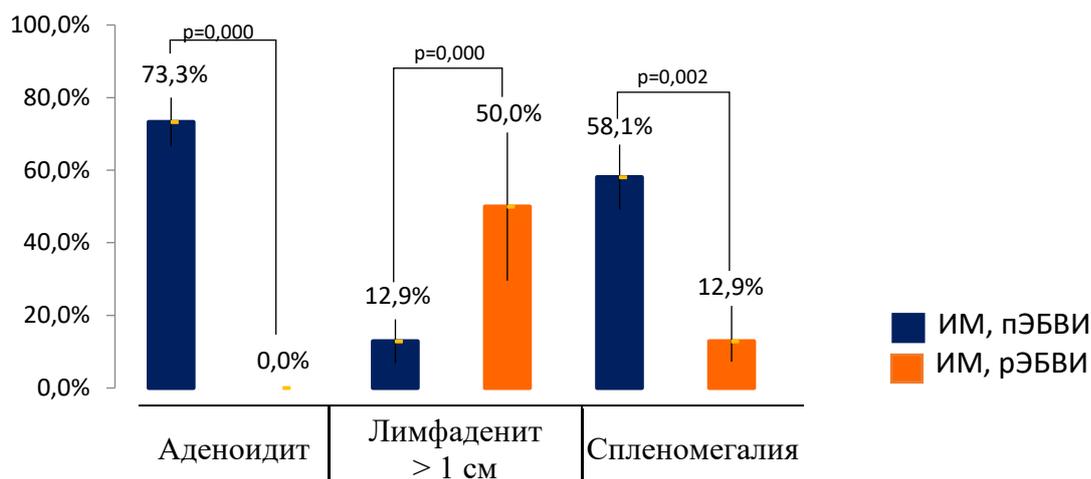


Рис. 4. Особенности клинического течения ИМ при первичной и реактивации ЭБВИ у детей 12–17 лет, частота развития симптомов (%)

В гемограмме при пЭБВИ изменения были типичными: лейкоцитоз, нейтропения, моноцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары и ускорение СОЭ. Были зафиксированы возрастные различия: лейкоцитоз был максимальным в группе 3–6 лет, моноцитоз – у пациентов 7–11 и 12–17 лет ($p_2=0,045$; $p_3=0,012$), а содержание нейтрофилов минимальным у детей 12–17 лет ($p_{3\%}=0,000$; $p_{1-3\%}=0,001$; $p_3=0,03$). Относительное содержание лимфоцитов во всех группах увеличивалось в 2 раза, а абсолютное – в 4 раза ($p=0,000$). Это происходило, в том числе, за счет появления АМ, максимальное количество которых определялось у детей 12–17 лет.

У детей с ИМ при рЭБВИ изменения в общем анализе крови заключались в следующем: лейкоцитоз и абсолютной нейтрофилиз у детей 3–6 лет ($p_I=0,009$) и 7–11 лет; моноцитоз во всех возрастных группах ($p_{III\%}=0,020$; $p_{III}=0,001$; $p_{I-III}=0,047$); лимфоцитоз у детей младше 12 лет ($p_1=0,000$; $p_2=0,007$); редкое (25,0%) появление атипичных мононуклеаров (OR, 10,36 [95% CI, 4,33-24,78], $p=0,000$); ускорение СОЭ, наиболее выраженное в группе 12–17 лет; уровень ЛИИ в пределах референсных значений (Рис. 5).

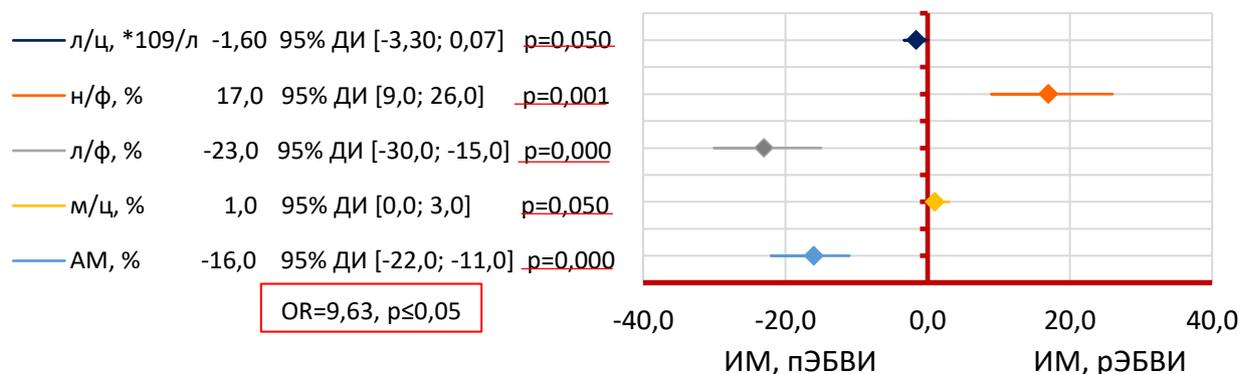


Рис. 5. Показатели гемограммы при первичной и реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей (доверительные интервалы для разности медиан)

Реактивация ЭБВИ, протекающая в 77,8% случаев в легкой степени тяжести, характеризовалась значимо меньшим индексом позитивности VCA IgM у детей 7–11 лет (4,00; 95% CI 1,22-4,87; $p=0,014$) и 12–17 лет (2,50; 95% CI 1,08-4,22; $p=0,011$) (Рис. 6).

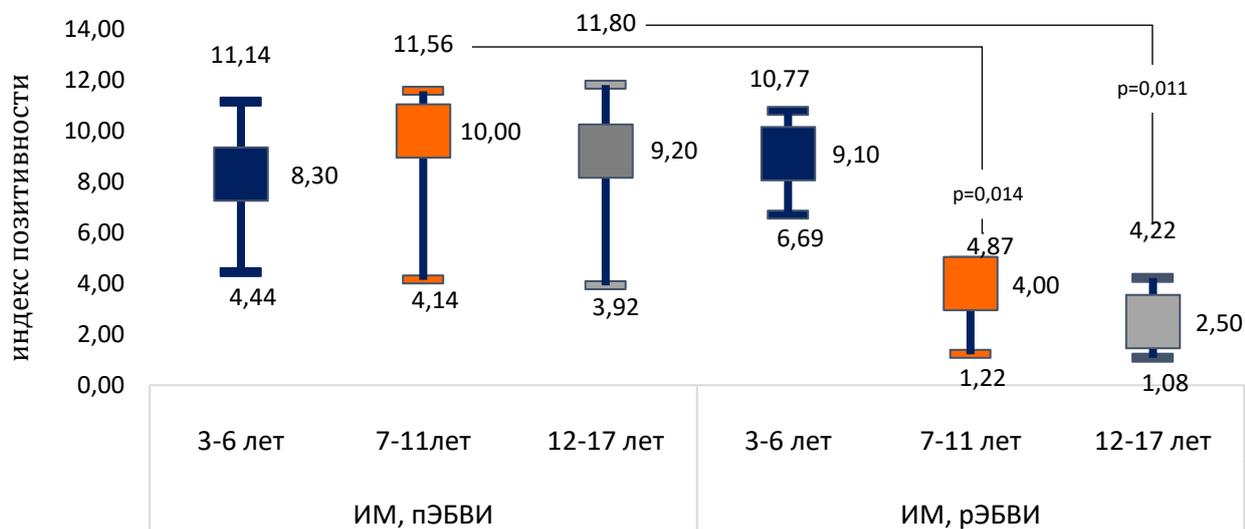


Рис. 6. Индекс позитивности VCA IgM у детей с Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом

Для решения проблемы диагностики реактивации ЭБВИ методом бинарной логистической регрессии было получено уравнение, которое легло в основу компьютерной программы «Способ дифференциальной диагностики первичного и вторичного Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза «EBV-Form» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019). По результатам апробации доля верно классифицированных пациентов составила 75%. Данную программу рекомендуется использовать на этапе первичного звена при наличии у ребенка следующих факторов: рецидивирующий тонзиллит (OR, 3,47 [95% CI, 1,21-9,97], $p=0,015$) или частые респираторные заболевания (OR, 2,04 [95% CI, 1,04-3,97], $p=0,035$) в анамнезе; легкая степень тяжести настоящего заболевания (OR, 13,34 [95% CI, 6,58-27,00], $p=0,000$); отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (OR, 10,36 [95% CI, 4,33-24,78], $p=0,000$) (Рис. 7).

Иммунологическое обследование показало, что реагирование иммунной системы детей с ИМ при пЭБВИ характеризовалось типичным увеличением содержания общих популяционных маркеров Т-Лф CD7⁺ ($p_{1\%}=0,009$; $p_1=0,000$; $p_2=0,008$; $p_2=0,000$) и CD3⁺ ($p_{1\%}=0,045$; $p_{2\%}=0,02$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_2=0,000$). Это сопровождалось увеличением содержания CD8⁺Лф ($p_{1\%}=0,012$; $p_{2\%}=0,001$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,003$; $p_3=0,000$) уже в начальном периоде заболевания. Относительное содержание CD4⁺Лф уменьшалось более чем в 2 раза. Однако в абсолютном выражении уровень Т-хелперов имел тенденцию к повышению в сравнении с контролем ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,000$; $p_{3\%}=0,000$).

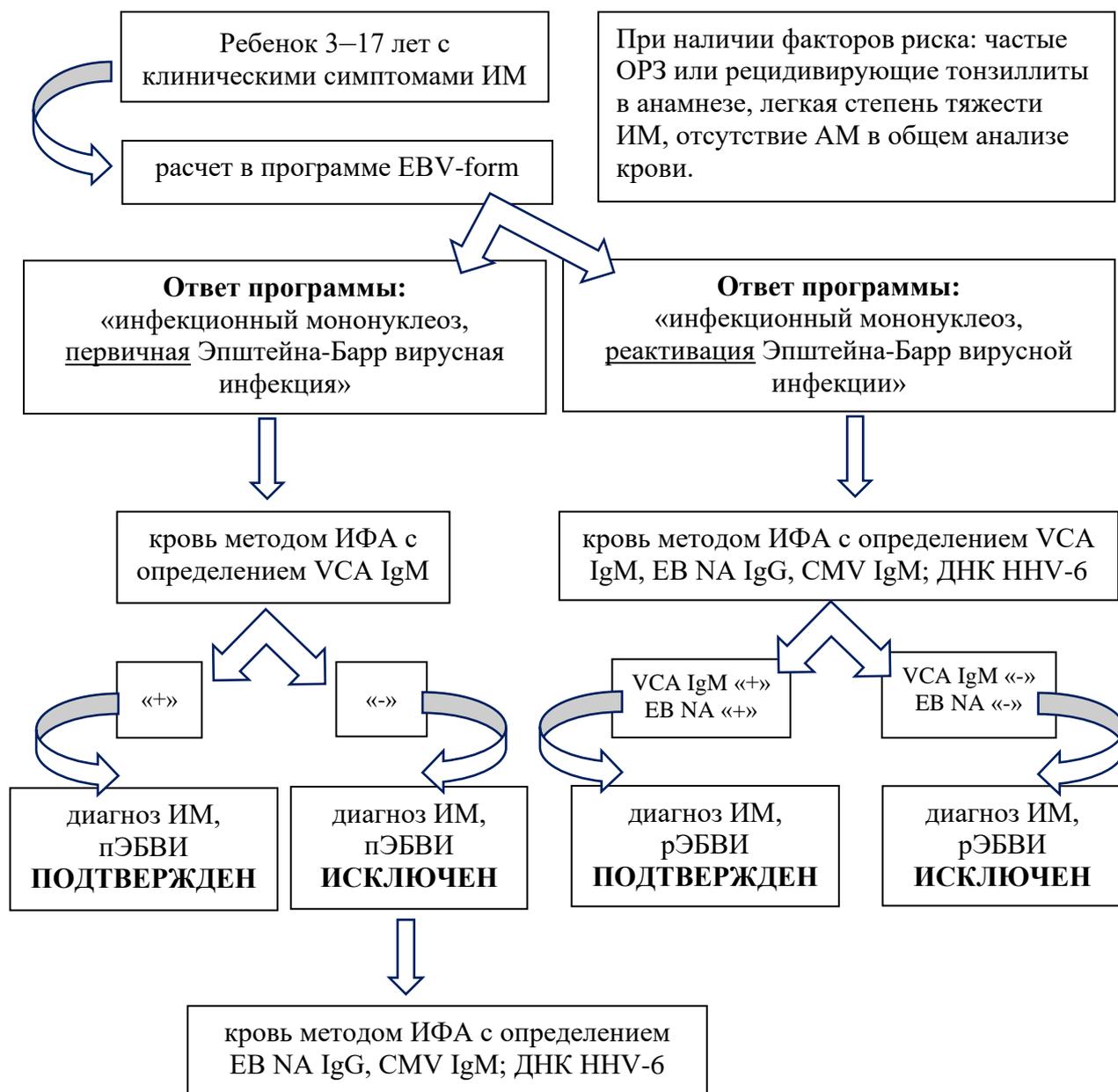


Рис. 7. Алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста для выявления рЭБВИ с применением компьютерной программы «EBV-form»

Подобная динамика также просматривалась в отношении ряда других субпопуляций лимфоцитов: относительное количество Лф CD16 ($p_1=0,016$; $p_2=0,023$; $p_3=0,007$;) и CD11b ($p_{1\%}=0,021$; $p_{2\%}=0,034$; $p_1=0,001$; $p_2=0,021$; $p_1=0,000$) уменьшалось, а абсолютное – значительно увеличивалось. В связи с этим при ЭБВИ обоснованным представляется учет как относительных, так и абсолютных величин субпопуляций Лф. Содержание активированных Т-Лф, увеличивающееся за счет, преимущественно HLA-DR⁺Лф ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,000$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$), CD54⁺Лф ($p_{1\%}=0,000$; $p_{2\%}=0,005$; $p_{3\%}=0,000$; $p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$), свидетельствовало о запуске клеточно-опосредованных иммунологических реакций (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом при пЭБВИ

Субпопуляции	контроль, n=30		1 группа 3-6 лет, n=18		2 группа 7-11 лет, n=13		3 группа 12-17 лет, n=25	
	Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺ Лф	73,55 (69,40-75,65)	1,46 (1,26-1,71)	79,25** (77,50-79,75)	9,67*** (5,45-11,92)	79,0* (77,30-86,40)	7,82** (3,87-8,03)	84,0 (69,10-85,40)	3,88*** (2,09-8,06)
CD3 ⁺ Лф	64,40 (60,25-70,45)	1,36 (1,09-1,56)	77,45* (61,85-82,30)	5,19*** (2,19-10,05)	78,0* (64,60-82,75)	3,46*** (2,35-6,99)	82,15*** (76,7-86,5)	5,04*** (2,56-7,92)
CD4 ⁺ Лф	37,95 (33,80-40,50)	0,77 (0,62-0,89)	16,8*** (12,30-22,40)	1,07 (0,67-1,60)	17,60*** (14,60-28,10)	0,92 (0,76-1,30)	12,45*** (9-15,1)	0,87 (0,36-1,14)
CD8 ⁺ Лф	26,45 (23,30-29,0)	0,56 (0,39-0,66)	38,80* (27,85-55,2)	2,31*** (1,11-6,80)	51,55*** (31,55-57,25)	2,44** (1,0-5,26)	53,05*** (41-69,9)	2,94*** (1,14-5,75)
ИРИ	1,25 (1,25-1,34)		0,39 (0,26-0,81)*		0,34 (0,26; 0,98)***		0,225 (0,12-0,37)***	
CD16 ⁺ Лф	20,55 (15,40-20,85)	0,42 (0,26-0,52)	12,20 (6,70-15,86)	0,66* (0,44-0,89)	15,30 (10,40-19,25)	0,74* (0,41-1,25)	11,25 (8,10-14,20)	0,62** (0,52-1,10)
CD11b ⁺ Лф	17,3 (13,5-21,8)	0,43 (0,39-0,58)	12,5* (10,0-21,0)	0,90** (0,79-1,81)	19,80* (18,50-24,0)	1,75* (0,62-2,11)	17,4 (14,90-21,80)	1,15*** (0,63-2,06)
CD54 ⁺ Лф	19,35 (9,10-21,55)	0,27 (0,19-0,54)	34,85*** (29,30-44,55)	3,73*** (2,40-5,34)	24,60** (23,80-32,70)	1,19** (1,07-3,16)	26,7*** (19,30-33,80)	1,37*** (0,82-1,61)
CD71 ⁺ Лф	8,65 (7,0-11,25)	0,17 (0,14-0,24)	3,5*** (2,15-4,20)	0,31 (0,16-0,50)	2,20*** (1,70-2,70)	0,14 (0,10-0,14)	1,3*** (0,90-1,80)	0,07 (0,05-0,26)
HLA-DR ⁺ Лф	15,35 (9,95-18,30)	0,5 (0,20-0,38)	61,85*** (55,30-72,50)	5,52*** (3,20-8,80)	58,45*** (47,20-74,0)	4,14*** (2,36-6,13)	58,8*** (43,80-77,60)	4,54*** (1,84-6,68)

Примечание: * при p≤0,05; ** при p≤0,01; *** p≤0,001 при сравнении с группой контроля.

Со стороны гуморального звена иммунного ответа у детей 12–17 лет имело место наиболее выраженное уменьшение содержания субпопуляций В-Лф, несущих маркеры CD20⁺ ($p_{3\%}=0,000$; $p_{2-3\%}=0,045$; $p_1=0,001$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$; $p_{1-3}=0,034$, $p_{2-3}=0,043$) и CD23⁺ ($p_{1\%}=0,010$; $p_{2\%}=0,005$; $p_{3\%}=0,000$). Уровень сывороточного IgA был максимальным в 3 группе ($p_I=0,031$; $p_{III}=0,008$), тогда как в 1 – снижался меньше контрольного значения. IgM значимо повышался ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$; $p_3=0,028$). В 3 группе было обнаружено наибольшее количество крупных циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК 3,5%, подверженных быстрой элиминации ($p_3=0,000$). Содержание ЦИК 5,5% и 7,5% было значимо повышенным во всех группах (ЦИК 5,5%: $p_1=0,003$; $p_2=0,033$; $p_3=0,005$; ЦИК 7,5%: $p_1=0,000$, $p_2=0,000$; $p_3=0,000$). Элиминация ЦИК осуществлялась, в том числе, благодаря увеличению НСТ стимулированного ($p_1=0,000$; $p_2=0,009$; $p_3=0,000$). Во всех группах изменения активности фагоцитарного звена носили однонаправленный характер (Таблица 2).

Анализ возрастных аспектов реагирования иммунной системы при пЭБВИ установил, что у детей 3-6 лет развивались значительные отклонения содержания большей части субпопуляций Лф (CD16⁺, CD11b⁺, CD54⁺, CD38⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺Лф), с более быстрым обратным развитием изменений, что коррелирует с выраженной клинической манифестацией и ее быстрой обратной динамикой.

У детей 7-11 лет иммунологические сдвиги были аналогичны изменениям, отмеченным у дошкольников, однако степень их выраженности была меньше. Исключением было содержание киллерных клеток (CD11b⁺Лф), которое увеличивалось не только в сравнении с группой контроля, но и с дошкольниками. Была зафиксирована менее значимая динамика по нормализации иммунологических показателей, в сравнении с 1 группой, проявившаяся, в частности, увеличением содержания CD54⁺ и HLA-DR⁺Лф. Уровень CD20⁺Лф значительно снижался.

У детей 12-17 лет абсолютное содержание CD7⁺, CD4⁺, CD54⁺, CD20⁺ и CD23⁺Лф было наименьшим, а CD8⁺Лф – наибольшим. При стихании симптоматики изменения в содержании иммунологических показателей были минимальны, однако количество CD23⁺Лф значимо уменьшалось.

Выявлено, у пациентов со среднетяжелым течением ИМ имел место значимо меньший уровень CD3⁺ ($r=-0,351$, $p=0,021$), CD8⁺ ($r=-0,336$, $p=0,028$) и IgG ($r=-0,335$, $p=0,037$). Продолжительность явлений аденоидита обратно коррелировала с уровнем CD3⁺Лф ($r=-0,303$, $p=0,048$), IgA ($r=-0,329$, $p=0,040$), IgG ($r=-0,329$, $p=0,041$), напрямую – с уровнем CD71⁺Лф ($r=0,502$, $p=0,008$). Размеры лимфоузлов находились в обратной зависимости с уровнем CD71⁺Лф ($r=-0,368$, $p=0,049$) и CD20⁺Лф ($r=-0,353$, $p=0,020$) и прямой – с уровнем IgA ($r=0,352$, $p=0,027$). Размеры селезенки зависели от содержания CD3⁺ Лф ($r=-0,306$, $p=0,046$), CD20⁺Лф ($r=0,309$, $p=0,043$), IgA ($r=-0,375$, $p=0,019$) и IgG ($r=-0,367$, $p=0,021$). Была зафиксирована отрицательная корреляционная связь размеров печени с IgA ($r=-0,382$, $p=0,016$).

Таблица 2

Показатели гуморального и неспецифического звеньев иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом при пЭБВИ

Субпопуляции		контроль, n=30	1 группа 3–6 лет, n=18	2 группа 7–11 лет, n=13	3 группа 12–17 лет, n=25
		Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)
CD20 ⁺ Лф	%	8,6 (7,20-9,95)	5,9 (1,65; 7,9)	4,75 (3,05-5,0)	2,2*** (1,30-2,90)
	10 ⁹ /л	1,62 (1,06-2,35)	<u>0,25***</u> <u>(0,17-0,46)</u>	0,20*** (0,14-0,27)	0,11*** (0,10-0,17)
CD23 ⁺ Лф	%	7,35 (7,20-9,95)	1,75** (1,30-2,10)	2,75** (1,40-5,80)	1,8*** (1,40-1,90)
	10 ⁹ /л	0,15 (1,06-2,35)	0,22 (0,05-0,33)	0,16 (0,12-0,18)	0,11 (0,07-0,20)
CD38 ⁺ Лф	%	39,6 (36,0-49,4)	38,75 (37,0-46,2)	43,05 (24,2; 60,0)	32,4 (18,80-55,90)
	10 ⁹ /л	0,89 (0,76-1,15)	3,88*** (2,15-6,33)	2,60** (1,82-3,12)	2,47** (1,10-3,06)
IgA	мг/мл	152,4 (75,0-184,0)	130,0* (86,0-239,0)	217,0 (84,0-371,0)	226,0** (184,0-279,0)
IgM	мг/мл	133,4 (104,0-164,0)	286,0*** (143,0-300,0)	286,0*** (215,0-300,0)	286* (180,0-286,0)
IgG	мг/мл	1243 (862,0-1528,0)	1127,0 (757,0-1417,0)	1891,0*** (932,0-2479,0)	1681 (1164,0-1799,0)
ЦИК 3,5%	у.е.	7,6 (4,50-11,0)	21,0 (7,0-24,0)	17,0 (8,0-27,50)	28,5*** (25,50-42,50)
ЦИК 5,5%	у.е.	8,3 (6,50-11,0)	73,0*** (41,0-75,0)	36,50 (23,50-82,0)	81,5*** (55,50-87,50)
ЦИК 7,5%	у.е.	62,3 (39,50-75,0)	156,0*** (149,0-171,0)	176,0*** (136,50-179,0)	174,0*** (152,0-186,0)
Фа	%	2,2 (0,0-5,0)	1,0 (0,0-1,0)	0 (0-1,0)	0,5 (0-1)
Фп	%	86,9 (86,0-92,0)	90,0 (88,0-92,0)	80,0 (80,0-86,0)	92,5 (90,0-94,0)
НСТ спонт	%	8,5 (4,0-13,0)	59,0** (13,0-86,0)	29,0* (8,0-60,0)	39,0** (19,50-63,0)
НСТ стимул	%	27,3 (14,0-41,5)	78,0*** (62,0-94,0)	65,0** (49,50-79,50)	62,0*** (59,50-80,0)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; **4,75 (3,05-5,0)** – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями II и III групп; 0,25 (0,17-0,46) – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями I и III групп.

В группе детей 3–6 лет с реактивацией ЭБВИ выявлено наибольшее количество статистически значимых различий в уровнях иммунологических показателей в сравнении с пЭБВИ. Зафиксированы меньшее содержание Т-Лф с маркерами CD3⁺ ($p_{п-р}=0,041$), CD8⁺ ($p_{п-р\%}=0,005$; $p_{п-р}=0,041$), HLA-DR⁺ ($p_{п-р}=0,041$). Значение ИРИ (CD4⁺/CD8⁺) было значимо больше ($p_{п-р}=0,019$). Со стороны гуморального

звена иммунного ответа отмечалось уменьшение CD38⁺Лф ($p_{п-р}=0,011$). Содержание мелких циркулирующих иммунных комплексов было больше ($p_{п-р}=0,020$). Со стороны гуморального звена иммунного ответа при рЭБВИ отмечено значительное повышение относительного и уменьшение абсолютного содержания В-Лф CD20⁺ в сравнении с контролем ($p=0,001$; $p_{п-р}\%=0,026$). Кроме того, были зафиксированы прямые корреляционные связи между уровнем В-лимфоцитов и клиническими проявлениями ИМ в результате рЭБВИ: со степенью тяжести ($r=0,559$, $p=0,030$) и длительность сохранения налетов на миндалинах ($r=0,381$, $p=0,029$). При этом количество активированных клеток CD23⁺ было сопоставимо со значениями при первичной инфекции. Абсолютное содержание маркера плазматических клеток CD38⁺ было больше в сравнении с контрольной группой ($p=0,011$), но статистически значимо меньше, чем при первичной ВЭБИ ($p_{п-р}=0,011$). Подобная динамика, вероятно, указывала на меньший процент клеток, инфицированных ЭБВ, в сравнении с первичной инфекцией, или на апоптоз инфицированных В-лимфоцитов. Уровень клеток, несущих данный маркер, напрямую коррелировал с выраженностью аденита ($r=0,641$, $p=0,015$) и размерами селезенки ($r=0,572$, $p=0,011$) (Таблица 3).

Таблица 3

Значимые различия содержания иммунологических показателей у детей 3–6 лет с ИМ при первичной и реактивации ЭБВ

Показатель	ИМ, пЭБВИ, n=18		ИМ, рЭБВИ, n=14	
	Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD3 ⁺	77,45* (61,85-82,30)	5,19*** (2,19-10,05)	67,0 (60,0-68,0)	2,47*** (2,08-2,59)
CD8 ⁺	38,80* (27,85-55,2)	2,31*** (1,11-6,80)	22,0 (22,0-27,0)	0,84 (0,84-0,91)
ИРИ	0,39 (0,26-0,81)*		1,13 (0,94-1,65)	
HLA-DR ⁺	61,85*** (55,30-72,50)	5,52*** (3,20-8,80)	34,15** (22,0-46,30)	1,29*** (0,68-1,91)
CD38 ⁺	38,75 (37,0-46,2)	3,88*** (2,15-6,33)	37,0 (18,0-40,30)	1,41** (0,56-1,66)
CD20 ⁺	5,9 (1,65-7,9)	0,25*** (0,17-0,46)	15,60 (7,70-20,70)	0,60*** (0,32-0,64)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; **5,9 (1,65-7,9)** – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

У пациентов 7–11 лет с ИМ в результате реактивации ЭБВИ содержание большинства иммунологических показателей изменялось аналогично показателям в группе с пЭБВИ. При этом уровень CD7⁺ ($p_{п-р}\% \leq 0,05$, $p_{п-р} \leq 0,05$), CD11b⁺ ($p_{п-р} \leq 0,05$) и CD71⁺Лф ($p_{п-р} \leq 0,05$) был статистически значимо меньше. Напротив, содержание плазматических клеток (CD38⁺) значимо превышало значение в группе пЭБВИ ($p_{п-р}\% \leq 0,01$). Элиминирующая функция нейтрофилов по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-тестов была активирована ($p_{п-р} \leq 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4

Значимые различия содержания иммунологических показателей у детей 7–11 лет с ИМ при первичной и реактивации ЭБВ

Показатель	ИМ, пЭБВИ, n=29		ИМ, рЭБВИ n=8	
	Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺	79,0* (77,30-86,40)	7,82** (3,87-8,03)	61,90* (56,40-65,20)	2,30** (2,09-2,72)
CD11b ⁺	19,80* (18,50-24,0)	1,75* (0,62-2,11)	15,60** (13,20-18,0)	0,60 (0,49-0,70)
CD71 ⁺	2,20*** (1,70-2,70)	0,14 (0,10-0,14)	0,50** (0,35-0,80)	0,02** (0,01-0,03)
CD38 ⁺	43,05 (24,2-60,0)	2,60** (1,82-3,12)	71,25** (62,50-80,0)	2,72*** (2,32-3,12)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; **79,0*(77,30–86,40)** – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

У пациентов 12-17 лет реактивация Эпштейна-Барр вируса сопровождалась наименьшим количеством статистически значимых различий содержания иммунологических показателей в сравнении с первичной ЭБВИ. В частности, имел место меньший уровень CD7⁺Лф ($p_{п-р\%} \leq 0,05$, $p_{п-р} \leq 0,05$) и большее содержание CD38⁺Лф ($p_{п-р\%+} \leq 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5

Значимые различия содержания иммунологических показателей у детей 12–17 лет с ИМ при первичной и реактивации ЭБВ

Показатель	ИМ, пЭБВИ, n=25		ИМ, рЭБВИ n=11	
	Me (Q25-Q75)		Me (Q25-Q75)	
	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л
CD7 ⁺	84,0 (69,10-85,40)	3,88*** (2,09-8,06)	47,65** (38,30-57,0)	2,52** (2,09-2,96)
CD38 ⁺	32,4 (18,80-55,90)	2,47** (1,10-3,06)	72,40** (69,30-75,50)	4,19** (2,54-5,84)

Примечание: * при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ при сравнении с группой контроля; **84,0(69,10–85,40)** – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между показателями ИМ при пЭБВИ и рЭБВИ.

При среднетяжелом течении ИМ, рЭБВИ в сравнении с легкой степенью тяжести было зафиксировано статистически значимо меньшее содержание CD8⁺ ($p=0,049$), HLA-DR⁺ ($p=0,043$) и CD38⁺Лф ($p=0,007$). В сравнении уровень CD7⁺ ($p=0,018$; $r=0,694$, $p=0,037$) и CD20⁺Лф ($p=0,017$; $r=0,559$, $p=0,030$) был статистически значимо больше. На выраженность явлений аденоидита оказывали влияние содержание CD7⁺ ($r=-0,839$, $p=0,005$), CD3⁺ ($r=0,556$, $p=0,031$), CD8⁺ ($r=0,764$, $p=0,011$), CD38⁺Лф ($r=0,641$, $p=0,015$), ЦИК 7,5% ($r=-0,355$, $p=0,049$).

Длительность проявлений тонзиллита напрямую коррелировала с содержанием CD20⁺Лф ($r=0,381$, $p=0,029$) и обратно коррелировала с количеством CD3⁺Лф ($r=-0,661$, $p=0,010$), IgG ($r=-0,322$, $p=0,047$) и ЦИК 7,5% ($r=-0,430$, $p=0,021$). Между размерами селезенки и иммунологическими показателями выявлены корреляционные связи разной направленности (CD7⁺ ($r=-0,720$, $p=0,029$), CD3⁺ ($r=0,498$, $p=0,004$), CD4⁺ ($r=0,368$, $p=0,027$), CD8⁺ ($r=0,633$, $p=0,011$), CD38⁺Лф ($r=0,572$, $p=0,018$)).

ВЫВОДЫ

1. Значимыми анамнестическими данными и клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вируса являются частые респираторные заболеваниями (ИР>0,3) (OR=3,47 [95% CI, 1,21–9,97]), рецидивирующие тонзиллофарингиты (>7/год) (OR=2,04 [95% CI, 1,04–3,97]), легкая степень тяжести основного заболевания (OR=13,34 [95% CI, 6,58–27,00]) и отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови (OR=10,36 [95% CI, 4,33–24,78]).
2. Выявлены единые возрастные изменения клинических проявлениях ИМ: у детей 3–6 лет максимально выражены лихорадочно-интоксикационный синдром, реакция лимфоидного аппарата, тонзиллит и аденоидит, у пациентов 7–11 лет выраженность проявлений тонзиллита сопоставима с группой 3–6 лет, а лимфаденопатии и гепатоспленомегалии – 12–17 лет, у пациентов 12–17 лет превалирует гепатолиенальный синдром. При реактивации ЭБВИ во всех возрастных группах прослеживается тенденция, связанная с сохранением выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома и минимальным проявлением – лимфопролиферативного.
3. Для инфекционного мононуклеоза при реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции в сравнении с первичным инфицированием характерны нетипичные минимальные гематологические изменения (незначительные лейкоцитоз – $11,14 \pm 0,69 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз – $36,6 \pm 2,4\%$ и минимальное содержание атипичных мононуклеаров – $4,3 \pm 1,5\%$ (OR=10,36), содержание показателей биохимического анализа крови в пределах референсных значений (OR=2,84), а также значимо меньший индекс позитивности VCA IgM ($7,10 \pm 0,66$).
4. При первичной ЭБВИ реакция иммунной системы характеризуется значимыми изменениями содержания большинства показателей клеточного и гуморального звеньев, зависящие от возраста пациента: максимально выражены изменения в группе 3–6 лет (увеличение уровня CD7⁺ в 6,6 раз, CD54⁺ в 13,8 раз, CD38⁺ в 4,4 раза, CD71⁺ в 1,8 раза, CD54⁺ в 11,04 раз, НСТ спонт. в 6,9 раз, НСТ стим. в 2,9 раза), а в группе 12–17 лет иммунный ответ заключается в значимо меньших отклонениях уровней иммунологических показателей от контрольных значений при закономерном увеличении CD8⁺ в 5,3 раз.

5. При реактивации ЭБВИ в группе 3–6 лет развивается недостаточность клеточных и гуморальных факторов (уменьшение содержания CD3⁺ - в 2 раза, CD8⁺ в 3 раза, HLA-DR⁺ в 4,2 раза, CD38⁺ в 2,8 раза); среди пациентов 7–11 и 12–17 лет имеет место значительное увеличение содержания плазматических клеток CD38⁺Лф – в 2,2 раза.
6. Алгоритм действий врача-педиатра и инфекциониста, основанный на компьютерной программе EBV-Form (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019 г.), позволяет оптимизировать и обосновать план дополнительного специфического обследования ребенка, что улучшает выявляемость рецидивирующих форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления детей с клинически манифестной реактивацией ЭБВИ врачам-педиатрам и инфекционистам амбулаторного звена предлагается использовать компьютерную программу «BV-form» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019615581 от 29.04.2019). Расчет в программе необходимо выполнять при наличии у пациента факторов риска: частые респираторные заболевания или рецидивирующие тонзиллиты в анамнезе, легкая степень тяжести настоящего заболевания, отсутствие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови.
2. По результатам EBV-form, план обследования детей с подозрением на первичное инфицирование ЭБВ остается стандартным и включает ИФА крови на VCA IgM. При получении положительного результата диагноз подтверждается, дополнительное обследование не показано.
3. При отсутствии в крови у ребенка с подозрением на ИМ, пЭБВИ антител к капсидному антигену вируса (VCA IgM), необходимо провести расширенное обследование с целью исключения течения цитомегаловирусной инфекции или герпес вирусной инфекции 6 типа (EB NA IgG, CMV IgM, CMV IgG, ДНК HHV-6).
4. При подозрении на инфекционный мононуклеоз при реактивации «Эпштейна-Барр вирусной инфекции», ребенку показано проведение углубленного обследования: VCA IgM, EB NA IgG, ПЦР ЭБВ количественная, CMV IgM, ДНК HHV-6.
5. В лекарственную терапию детей с ИМ в результате реактивации ЭБВИ в связи с недостаточностью клеточных факторов иммунного ответа целесообразно включение препаратов интерферона I типа (альфа-2b).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иммунологический статус детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейн-Барр вирусной этиологии / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // XII Конгресс детских инфекций России. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». Материалы конгресса. (Прилож. к журналу «Детские инфекции»). Москва. – 2013. – С.43.
2. Некоторые показатели иммунной системы при инфекционном мононуклеозе у детей в зависимости от возраста / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Материалы VI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва. – 2014. – С. 19.
3. Клинико-иммунологическая характеристика острой Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей дошкольного возраста / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященная 200-летию казанского государственного медицинского университета и 90-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ. Казань. – 2014. – С. 11.
4. Характеристика Эпштейн-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей дошкольного возраста / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». г. Минск. – 2014. – С. 17-18.
5. Клинико-эпидемиологические особенности Эпштейн-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза в возрастном аспекте / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова // Материалы IV научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Современные аспекты инфекционной патологии». Астрахань. – 2014. – С. 28-31.
6. Иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей дошкольного возраста в разные периоды заболевания / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни и детей: диагностика, лечение и профилактика». Журнал инфектологии. Приложение. – 2014. – Т. 6. – №3. – С. 38-39.
7. Выраженность иммунных реакций у детей дошкольного возраста при острой Эпштейн-Барр вирусной инфекции / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова // Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство. Урал – 2014». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов). Тюмень. – 2014. – С. 15.
8. Особенности реагирования иммунной системы детей дошкольного возраста с инфекционным мононуклеозом / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» Рязань. – 2014. – С. 16-18.

9. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. №5 (54), Том 10, 2014г. Материалы II научно-практической конференции с международным участием «Медицина: современные приоритеты развития». Дубай (ОАЭ). – 2014. – С. 65-67.
10. Антонова М.В. Реагирование иммунной системы детей с различным течением инфекционного мононуклеоза / М.В. Антонова // Материалы международной конференции. IV международная научная конференция Science4Health. Москва. – 2015. – С. 180-181.
11. Реагирование иммунной системы детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Журнал инфектологии. Приложение. – Т 7. – №3. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока». – 2015. – С. 13.
12. Гепатолиенальный синдром при инфекционном мононуклеозе: иммунологические факторы его формирования / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба [и др.] // Журнал инфектологии. Приложение т.7. – №3. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока». 2015. – С. 65-66.
13. Лечение Эпштейн-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова // Журнал Инфектологии. Приложение т.7. – №4. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург. – 2015. – С. 49-50.
14. Иммунологические маркеры инфекционного мононуклеоза с различными синдромами / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, О.А. Любимцева, Л.В. Ханипова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сочи. – 2015. – С. 14.
15. Антонова М.В. Гематологические показатели у детей с острой и реактивацией Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / М.В. Антонова // Science 4Health. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VII Международной научной конференции. Москва. – 2016. – С. 171-172.
16. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей (возможности специфической диагностики) / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, О.А. Любимцева [и др.] // Материалы межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» министерства здравоохранения РФ «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России». Краснодар. – 2016. – С. 19-21.

17. Клиническое течение инфекционного мононуклеоза, обусловленное реактивацией Эпштейн-Барр вирусной инфекции / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // IV Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Научно-практический журнал «Журнал инфектологии» приложение. – 2016. – Т 8. – № 2. – С. 16-17.
18. Клиническое течение инфекционного мононуклеоза, обусловленное реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекции / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова –// Журнал инфектологии. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни: диагностика, лечение и профилактика». Приложение. – 2016. – Т 8 – №3. – С. 53-54.
19. Антонова М.В. Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз с различными клиническими проявлениями. Иммунологические аспекты / М.В, Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сочи. – 2016. – С. 21-22.
20. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // Медицинские науки. Психология и педагогика. Материалы II уральского медицинского научно-практического форума «Социально-значимые инфекции – проблемы XXI века: диагностика, лечение, профилактика. «Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т 2. – №3. – С. 4-11.
21. Сравнительный анализ клинических аспектов инфекционного мононуклеоза у детей по данным ТО ОИКБ за десятилетний период / М.В. Антонова, Т.Г. Дроздова, О.А. Любимцева, Е.Н. Рощектаева // Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России. Материалы II межрегионального форума специалистов. Краснодар. –2017. – С. 55.
22. Результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших инфекционный мононуклеоз / Э.А. Кашуба, М.В. Антонова, Ю.С. Чехова, Э.Э. Алескеров // Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России. Материалы II межрегионального форума специалистов. Краснодар. – 2017. – С. 71.
23. Корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей у детей до 3 лет с Эпштейна-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири». Екатеринбург. – 2017. – Т 9. – № 2. – С. 31.
24. Рощектаева Е.Н. Динамика клинико-лабораторных проявлений инфекционного мононуклеоза за 10 лет (по данным ГБУЗ ТО ОИКБ) / Е.Н. Рощектаева, М.В. Антонова // Материалы научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири». Екатеринбург. – 2017. – Т 9. – № 2. – С. 64.

25. Дифференциально-диагностические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей с позиции длительности инфицирования. / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // **Вестник уральской медицинской академической науки.** – 2017. – Т 14. – № 2. – С. 171-181.
26. Возможности дифференциальной диагностики случаев Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // **Материалы IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания».** Сочи. – 2017. – С. 12-14.
27. Лейкоцитарный индекс интоксикации как дифференциальный критерий при инфекционном мононуклеозе у детей / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // **Материалы V всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания».** Сочи. – 2018.
28. Динамика иммунного ответа при Эпштейна-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе у детей / Э.А. Кашуба, М.В. Антонова, Т.Г. Дроздова [и др.] // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2018. – №1. – С. 21-28.
29. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с Эпштейн-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // **Материалы XVII конгресса детских инфекционистов России. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».** Детские инфекции. – 2018. – Т 17. – С. 13-14.
30. Прогностическое значение динамики цитокинов при Эпштейна-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе в зависимости от возраста ребенка (Prognostic value of the dynamics of the cytokines in Epstein-Barr virus infectious mononucleosis depending on the age of the child) / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова [и др.] // **Якутский медицинский журнал (Yakut medical journal).** – 2019. – Т 65. – № 1. – С. 7-10.
31. Динамическая оценка реагирования иммунной системы детей разного возраста при Эпштейна-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе / Э. А. Кашуба, М. В. Антонова, Т. Г. Дроздова [и др.] // **Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.** – 2020. – Т 9. – № 1. – С.63-70.

ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019615581 «Способ доэтиологической дифференциальной диагностики первичного и вторичного Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза» (EBV-form) / Э.А. Кашуба, М.В. Антонова, Т.Г. Дроздова, Л.В. Ханипова, Н.В. Огошкова, О.А. Любимцева, Ю.С. Чехова, А.А. Бельтикова, А.П. Комаров; заявитель и правообладатель Э.А. Кашуба, М.В. Антонова. – № 2019612708; заявл. 18.03.2019; опублик. 29.04.2019, Реестр программ для ЭВМ. – 1с.

2. Патент на изобретение № 2708460 Способ прогнозирования рецидивирования Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / М.В. Антонова, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, Л.Б. Козлов; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (RU). – № 2018141735; заявл. 26.11.2018; опубл. 09.12.2019. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В-Лф	– В-лимфоциты
ИМ	– инфекционный мононуклеоз
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
Лф	– лимфоциты
НК	– натуральные киллеры
Нф	– нейтрофилы
пЭБВИ	– первичная Эпштейна-Барр вирусная инфекция
рЭБВИ	– реактивация Эпштейна-Барр вирусной инфекции
Т-Лф	– Т-лимфоциты
ЦИК 3,5% ПЭГ	– крупномолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
ЦИК 5,5% ПЭГ	– средномолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
ЦИК 7,5% ПЭГ	– низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы
ЭБВ	– вирус Эпштейна-Барр
ЭБВИ	– Эпштейна-Барр вирусная инфекция
IgA	– IgA – иммуноглобулины класса А
IgG	– IgG – иммуноглобулины класса G
IgM	– IgM – иммуноглобулины класса M
НК	– натуральные киллерные клетки

АНТОНОВА Мария Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА
У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАКТИВАЦИИ
ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

14.01.08 – «Педиатрия»

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать2021 г.
Заказ № 103-21. Формат 60 × 84 /16. Усл. печ. л. 1,0.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman суг.
Печать цифровая. Тираж 100 экз.

Отпечатано в РИЦ «Айвекс» (ИП Батулин А.В.)
г. Тюмень, проезд 7-й Губернский, д.43.
Тел. 8-908-869-84-89, e-mail: aiveks@mail.ru.