

*Джураев М.Г.*

*– старший преподаватель кафедры инфекционных болезней*

*Андижанский государственный медицинский институт*

*Республика Узбекистан*

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ**

### **Аннотация**

*Сравнительное изучение цитокинов в клинически сходных группах больных, требующих проведения дифференциально-диагностического поиска, выявило существенные различия на уровне показателей. Поскольку вирус не элиминируется из организма и обладает тропностью к лимфоидной и ретикулярной ткани, моделируется своеобразным иммунопатологическим процессом, затрагивающий все звенья иммунной системы. Инфекционный мононуклеоз (ИМ)-острое антропонозное вирусно-инфекционное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, поражением печени и селезенки с изменениями иммунного статуса. В связи с внедрением вируса в лимфоидные клетки формируются структурные изменения, затрагивающие все звенья иммунной системы.*

**Ключевые слова:** *инфекционный мононуклеоз, Т-лимфоцитов цитотоксических клеток.*

*Djurayev M.G.*

*- Senior Lecturer, Department of Infectious Diseases*

*Andijan State Medical Institute*

*The Republic of Uzbekistan*

## **IMMUNOLOGICAL COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN**

### **Annotation**

*A comparative study of cytokines in clinically similar groups of patients requiring a differential diagnostic search revealed significant differences at the level*

*of indicators. Since the virus is not eliminated from the body and has a tropism for lymphoid and reticular tissue, it is modeled by a kind of immunopathological process that affects all parts of the immune system. Infectious mononucleosis (IM) is an acute anthroponoz viral infectious disease characterized by fever, generalized lymphadenopathy, tonsillitis, liver and spleen damage with changes in the immune status. In connection with the introduction of the virus into lymphoid cells, structural changes are formed that affect all parts of the immune system.*

**Key words:** *infectious mononucleosis, T-lymphocytes, cytotoxic cells.*

**Актуальность.** Инфекционный мононуклеоз (ИМ)-острое антропонозное вирусно-инфекционное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, поражением печени и селезенки с изменениями иммунного статуса. [1]. В связи с внедрением вируса в лимфоидные клетки формируются структурные изменения, затрагивающие все звенья иммунной системы [2]. Инфекционный мононуклеоз (ИМ)-острое антропонозное вирусно-инфекционное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, поражением печени и селезенки с изменениями иммунного статуса [1,3].

Инфекционный мононуклеоз регистрируется преимущественно у детей и лиц молодого возраста, чаще мужского пола. Заболевание встречается повсеместно в виде спорадических случаев. Эпидемические вспышки наблюдается очень редко. Максимум заболеваемости приходится на холодное время года [4]. Особое место среди герпесвирусов занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) - Эпштейн-Барр-вирусная инфекция (ВЭБ - инфекция), относится к наиболее актуальным и распространенным заболеваниям в современной педиатрии и детской инфектологии, а также среди взрослого населения [5]. Одной из часто встречаемых форм ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ) [6]. Иммунные нарушения при инфекционном мононуклеозе носят комплексный характер, они касаются как клеточного, так и гуморального

звена, влекут за собой утяжеление течения, учащение осложнений заболевания, что отражает суть инфекционного мононуклеоза как болезни иммунной системы [7,6]. Анализ состояния иммунного статуса во взаимосвязи с изменениями цитокинового спектра у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в доступной нам литературе до настоящего времени не проводился, что и послужило основанием для постановки цели проводимого исследования.[8]

**Целью** исследования явилась изучение иммунологической особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр-вирусной этиологии у детей.

**Материалы и методы исследования.** Комплексные клинические исследования проведены у 50 детей с инфекционным мононуклеозом, находившихся на стационарном лечении в Областной инфекционной больнице. Реконвалесцентов острой ВЭБ-инфекции наблюдали в кабинетах инфекционных заболеваний, в поликлиниках города по месту жительства детей в сроки до 6 месяцев. Диагноз инфекционного мононуклеоза ставился на основании характерных клинических проявлений, типичных изменений в периферической крови больных и положительных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Кроме признаков воспаления отмечалось общее беспокойство, плохой сон, отказ от пищи. Помимо традиционного обследования (общий анализ крови, мочи, бактериологические и биохимические исследования) все больные были подвержены ЛОР - осмотру. Иммунологическое обследование включало изучение основных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Проводилась оценка фенотипа лейкоцитов по наличию дифференцированных антигенов на поверхности клеток методом иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (определялись CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD95+, CD20+, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+).

**Результаты исследования и их обсуждение** Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в современных условиях инфекционный мононуклеоз развивается преимущественно у детей дошкольного возраста

(47,1%), чаще у мальчиков (62,9%) с преобладанием среднетяжелых форм инфекционного процесса (78,6%), что согласуется с наблюдениями С. А. Царьковой (1987). Анализ анамнестических данных больных инфекционным мононуклеозом показал, что у 82,5% из них отмечался отягощенный преморбидный фон, в структуре которого преобладали изменения со стороны ЦНС в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома и перинатального поражения у 12 детей (17,14%). По нашим данным, в анамнезе у 10 детей (14,29%) имелись указания на проявление атопии. У четверых детей инфекционный мононуклеоз протекал на фоне гипохромной анемии, у троих имелась хроническая соматическая патология со стороны желудочно-кишечного тракта и почек. Среди госпитализированных больных инфекционным мононуклеозом 25,71% были из группы часто болеющих. У пациентов в значительном проценте случаев выявлялись очаги острой и хронической инфекции. По нашим данным, среди заболевших инфекционным мононуклеозом сопутствующая инфекция отмечалась у 30% в виде явлений острого бронхита, катарального и гнойного отита, синусита, ринофарингита. Хронический тонзиллит выявлен у 17,1%, острые респираторные вирусные инфекции - у 7,1% детей.

Проведенное клиническое исследование показало, что для современного инфекционного мононуклеоза характерно острое течение заболевания с преобладанием среднетяжелых форм с преимущественным поражением лимфоидной и ретикулярной ткани. Независимо от формы тяжести и возраста больных наблюдались следующие симптомы: фебрильная лихорадка - у 75,7% детей, увеличение лимфатических узлов - у 94,3%, затруднение носового дыхания - у 65,7%, храп во сне - у 31,4%, отек небных миндалин - у 52,9%, боль в горле - у 62%, гиперемия мягкого и твердого неба отмечалась у 80% детей, гепатомегалия - у 91,4%, спленомегалия - у 55,7% больных. В лабораторном анализе крови при острой ВЭБ-инфекции отмечался умеренный лейкоцитоз у 24,3%, лимфоцитоз - у 82%, моноцитоз - у 78%, увеличение СОЭ - у 91% детей. При исследовании мазков периферической крови больных

выявлены атипичные мононуклеары в 93,5% случаев. В период реконвалесценции у большинства больных сохранялись признаки астеновегетативного синдрома - у 12,3% детей, поражения лимфоидной ткани в виде увеличения подчелюстных лимфатических узлов - у 43,1%, заднешейных - у 26,2%, увеличение печени - у 10,8% и селезенки - у 6,2% детей. При лабораторном исследовании периферической крови детей отмечался период реконвалесценции умеренная лейкопения у 6,2%, лимфоцитоз - у 2 реконвалесцентом, наличие атипичных мононуклеаров не было выявлено ни в одном случае. Анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных инфекционным мононуклеозом в зависимости от возраста и пола не выявил существенных их различий.

Иммунологический статус больных инфекционным мононуклеозом в острый период заболевания имел свои особенности. Общая закономерность заключалась в увеличении при данном заболевании числа Т-, В-лимфоцитов, а в субпопуляциях Т-лимфоцитов возрастание количества цитотоксических клеток, что позволяет расценивать инфекционный мононуклеоз как лимфопролиферативный процесс. При увеличении супрессорной активности отмечалось угнетение процесса созревания иммунокомпетентных клеток, что приводило к развитию иммунодефицита. Повышение уровня Т-лимфоцитов с супрессорной активностью в остром периоде заболевания является одним из основных регуляторных механизмов ингибирования ранних этапов экспрессии В-лимфоцитов, как непосредственно воздействуя на них, так и опосредованно, подавляя активацию Т-хелперов. По результатам наших исследований, происходит опосредованное ингибирование В-лимфоцитов за счет уменьшения уровня СЭ4+(хелперов) лимфоцитов. В свою очередь снижение показателя Т-хелперов приводит к блокированию индукции апоптоза. Специализированным рецептором сигналов к индукции апоптоза является CD95+(Fas-ag), уровень которого имел тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми детьми. Следовательно, при инфекционном мононуклеозе происходило замедление апоптоза «отработавших» эффекторных клеток и

отсутствие препятствия для их участия в иммунном ответе. В конечном итоге, по нашему мнению, при ВЭБ-инфекции появляется вероятность возникновения аутореактивных, а также злокачественных клонов клеток. Механизмом, направленным против персистенции клонов клеток, инфицированных вирусом, является активация естественных киллеров. В наших исследованиях показатель уровня CD16<sup>+</sup> (натуральных киллеров) существенно не отличался от аналогичного показателя в группе здоровых детей. Таким образом, мы предполагаем, что низкая активация CD16<sup>+</sup> клеток у больных инфекционным мононуклеозом способствует персистенции инфицированных вирусом клеток в организме больного длительное время. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в современных условиях инфекционный мононуклеоз развивается преимущественно у детей дошкольного возраста (47,1%), чаще у мальчиков (62,9%) с преобладанием среднетяжелых форм инфекционного процесса (78,6%), что согласуется с наблюдениями. Анализ анамнестических данных больных инфекционным мононуклеозом показал, что у 82,5% из них отмечался отягощенный преморбидный фон, в структуре которого преобладали изменения со стороны ЦНС в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома и перинатального поражения у 12 детей (17,14%). По нашим данным, в анамнезе у 10 детей (14,29%) имелись указания на проявление атопии. У четверых детей инфекционный мононуклеоз протекал на фоне гипохромной анемии, у троих имелась хроническая соматическая патология со стороны желудочно-кишечного тракта и почек. Среди госпитализированных больных инфекционным мононуклеозом 25,71% были из группы часто болеющих. У пациентов в значительном проценте случаев выявлялись очаги острой и хронической инфекции. По нашим данным, среди заболевших инфекционным мононуклеозом сопутствующая инфекция отмечалась у 30% в виде явлений острого бронхита, катарального и гнойного отита, синусита, ринофарингита. Хронический тонзиллит выявлен у 17,1%, острые респираторные вирусные инфекции - у 7,1% детей.

Проведенное клиническое исследование показало, что для современного инфекционного мононуклеоза характерно острое течение заболевания с преобладанием среднетяжелых форм с преимущественным поражением лимфоидной и ретикулярной ткани. Независимо от формы тяжести и возраста больных наблюдались следующие симптомы: фебрильная лихорадка - у 75,7% детей, увеличение лимфатических узлов - у 94,3%, затруднение носового дыхания - у 65,7%, храп во сне - у 31,4%, отек небных миндалин - у 52,9%, боль в горле - у 62%, гиперемия мягкого и твердого неба отмечалась у 80% детей, гепатомегалия - у 91,4%, спленомегалия - у 55,7% больных. В лабораторном анализе крови при острой ВЭБ-инфекции отмечался умеренный лейкоцитоз у 24,3%, лимфоцитоз - у 82%, моноцитоз - у 78%, увеличение СОЭ - у 91% детей. При исследовании мазков периферической крови больных выявлены атипичные мононуклеары в 93,5% случаев. В период реконвалесценции у большинства больных сохранялись признаки астеновегетативного синдрома - у 12,3% детей, поражения лимфоидной ткани в виде увеличения подчелюстных лимфатических узлов - у 43,1%, заднешейных - у 26,2%, увеличение печени - у 10,8% и селезенки - у 6,2% детей. При лабораторном исследовании периферической крови детей отмечался период реконвалесценции.

Цитокиновые показатели у здоровой группы детей и больных инфекционным мононуклеозом в острый период заболевания, (M + T).

Показатели	Группа здоровых детей, n= 30	Группа детей, у которых заболевание протекает средней тяжестью, n= 35	Группа детей, у которых заболевание протекает тяжелой формой, n = 15
Интерлейкин 1p (IL-1P)	46,1 ± 3,9	54,7 ± 7,8*	183,7 ± 14,1*
Интерлейкин 6 (IL-6)	40,90 ± 2,60	88,0 ± 15,4*	129,8 ± 17,4*
Интерлейкин 8 (IL-8)	19,89 ± 0,38	72,9 ± 15,2*	131,9 ± 19,6*
Интерферон гамма (Иф-γ)	43,6 ± 1,09	64,5 ± 17,5*	121,7 ± 21,4*
Фактор некроза опухоли α (фНО-α)	42,09 ± 2,25	50,9 ± 10,2*	132,1 ± 28,8

достоверность различий показателей по сравнению с группой здоровых детей, p < 0,05.

умеренная лейкопения у 6,2%, лимфоцитоз - у 2 реконвалесцентов, наличие атипичных мононуклеаров не было выявлено ни в одном случае. Анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных инфекционным мононуклеозом в зависимости от возраста и пола не выявил существенных их различий.

Иммунологический статус больных инфекционным мононуклеозом в острый период заболевания имел свои особенности. Общая закономерность заключалась в увеличении при данном заболевании числа Т-, В-лимфоцитов, а в субпопуляциях Т-лимфоцитов возрастание количества цитотоксических клеток, что позволяет расценивать инфекционный мононуклеоз как лимфопролиферативный процесс. При увеличении супрессорной активности отмечалось угнетение процесса созревания иммунокомпетентных клеток, что приводило к развитию иммунодефицита. Повышение уровня Т-лимфоцитов с супрессорной активностью в остром периоде заболевания является одним из основных регуляторных механизмов ингибирования ранних этапов экспрессии В-лимфоцитов, как непосредственно воздействуя на них, так и опосредованно, подавляя активацию Т-хелперов. По результатам наших исследований, происходит опосредованное ингибирование В-лимфоцитов за счет уменьшения уровня СЭ4+(хелперов) лимфоцитов. В свою очередь, снижение показателя Т-хелперов приводит к блокированию индукции апоптоза. Специализированным рецептором сигналов к индукции апоптоза является CD95+(Fas-ag), уровень которого имел тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми детьми. Следовательно, при инфекционном мононуклеозе происходило замедление апоптоза «отработавших» эффекторных клеток и отсутствие препятствия для их участия в иммунном ответе. В конечном итоге, по нашему мнению, при ВЭБ-инфекции появляется вероятность возникновения аутореактивных, а также злокачественных клонов клеток. Механизмом, направленным против персистенции клонов клеток, инфицированных вирусом, является активация естественных киллеров. В наших исследованиях показатель уровня CD16+ (натуральных киллеров)



существенно не отличался от аналогичного показателя в группе здоровых детей. Таким образом, мы предполагаем, что низкая активация CD16+ клеток у больных инфекционным мононуклеозом способствует персистенции инфицированных вирусом клеток в организме больного длительное время.

Наши исследования-наблюдение состояния иммунной системы у детей через 3 месяца после острого периода инфекционного мононуклеоза на фоне лечения вифероном обосновали необходимость применения этого препарата при острой ВЭБ-инфекции и подтвердили эффективность назначения виферона при инфекционном мононуклеозе в педиатрической практике

**Выводы.** У больных инфекционным мононуклеозом вирус Эпштейна-Барра вызывает своеобразный иммунопатологический процесс с дисфункцией иммуноцитов, что делает схожим ВЭБ с вирусом иммунодефицита человека. При ВЭБ-инфекции развивается дисбаланс эффекторных и супрессорных клеток, в основе которого лежат изменения дифференцировки CD8+ клеток в направлении эффекторов (цитотоксических клеток) и клеток с супрессорной активностью. Другая форма дисбаланса субпопуляций клеток — нарушение соотношения активностей хелперов Th1 и Th2 типов. Его отражением является преобладание среди гуморальных продуктов Т-хелперов наборов цитокинов, которые способствуют преимущественному развитию клеточной формы иммунного ответа.

Выявленные в ходе исследования признаки иммунодефицитного состояния у детей при инфекционном мононуклеозе служат основанием для проведения иммунокорректирующей терапии. Иммуотропное действие Виферона при острой ВЭБ-инфекции заключается в восстановлении баланса в иммуноклеточном звене и регуляции сывороточных иммуноглобулинов М и А классов.

#### **Использованные литературы:**

1. Белозеров Е. С. Иммунодефициты и донозологические формы иммуносупрессии / Е. С. Белозеров, Н. К. Шагшарданов, Е. И. Змушко. - Семипалатинск, 2008. - С. 141—163.

2. Бошнян Р. Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барра: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: Автореф. дис канд. мед. наук. - М., 2018. - 42 с.
3. Бурмагина И. А., Поздеева М. А., Агафонов В. М. Инфекционный мононуклеоз в Северном регионе // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2014. - № 33. - С. 26-31.
4. Волоха А. П. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. - 2015. - № 4 (68). - С. 103.
5. D.Isanova, D.Mirzakarimova, Sh.Abdukodirov, A.Kayumov. «Spectrum of Pathogens Derived from Women Diagnosed with Urinary Tract Infections» // International Journal of Current Research and Review // Vol 13// Issue 01 // January 2021, p. 2-5.
6. Keldiyorova Z.D., // State of the immune system in children with infectious mononucleosis.// New day in medicine. Бухоро -1 (33) 2021. С. 283-286