

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКІВ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Павлікова К. В.

Пошта для листування: k.pavlikova@karazin.ua

Резюме. Дослідження ролі Епіштейна-Барр вірусної інфекції у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю, оскільки при досягненні повноліття більше 90% людей є інфікованими вірусом Епіштейна-Барр. Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених вірусом Епіштейна-Барр як серед дорослих, так і дітей, що пов'язане з його специфічною тропністю до імунокомпетентних клітин, довільною персистенцією і латентним перебігом обумовлює необхідність всебічного вивчення і розробки ефективних методів лікування.

Мета роботи. Провести оцінку клініко-імунологічних параметрів з метою виявлення затяжного перебігу та прогнозування неблагоприємних наслідків у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епіштейна-Барр.

Матеріали і методи. Для виконання поставленої мети було обстежено 60 пацієнтів на інфекційний мононуклеоз, серед них 38 жінок (63,3%), чоловіків – 22 (36,7%). Середній вік пацієнтів складав $24,3 \pm 4,3$ роки. Матеріалом для дослідження була сироватка хворих отримана в динаміці захворювання. До комплексу обстеження хворих на інфекційний мононуклеоз входили клініко-біохімічні методи, імуноферментний аналіз, метод полімеразної ланцюгової реакції, імунограма. Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows».

Результати. У хворих на інфекційний мононуклеоз виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів (CD3+), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8+), клітин, що експресують активаційний маркер CD25+ (рецептор ІЛ-2) та підвищення Th1/Th2.

Висновки. Таким чином, зміни з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету при інфекційному мононуклеозі гладкому перебігу характеризуються активацією клітинної і гуморальної ланки імунітету, що проявляється збільшенням вмісту у периферичній крові лімфоцитів з фенотипом [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+], Th1-клітин, IgA та IgM; ($p < 0,05$) з тенденцією до нормалізації у періоді реконвалесценції. При формуванні хронічних форм Епіштейна-Барр вірусної інфекції відзначається прогресуючий характер змін імунних показників, що вказує на формування вторинного лімфоцитарного клітинного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 (зменшенням вмісту [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+]; індексу $CD8+CD28+/CD8+CD28-$; збільшення вмісту CD20+; рівнів IgG; Th2 (ІЛ-4+); Th1/Th2 ($p < 0,05$) за рахунок підвищення відносного вмісту Th2 клітин.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, вірус Епіштейна-Барр, імунна відповідь, перебіг захворювання

Для цитування: Павлікова КВ. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКІВ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60–68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06.

Інформація про авторів

Павлікова Ксенія Вячеславівна
асистент кафедри інфекційних хвороб та
клінічної імунології медичного

факультету Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна, пл.
Свободи 6, Харків, Україна, 61022
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна та клінічній базі кафедри Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова в 2017-2020 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» державної реєстрації №0117U004874.

Вступ

Роль вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення, що обумовлено значним епідеміологічним розповсюдженням та соціальною значимістю, оскільки при досягненні повноліття більше 90% людей є інфікованими ВЕБ [1, 2, 3]. Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених ВЕБ як серед дорослих, так і дітей, що пов'язане з його специфічною тропністю до імунокомпетентних клітин, довічною персистенцією і латентним перебігом обумовлює необхідність всебічного вивчення і розробки ефективних методів лікування [3, 4, 5]. Удосконалення методів лабораторної діагностики ВЕБ-інфекції призвело до істинного збільшення рівня захворюваності [4, 6].

Клінічні прояви ВЕБ-інфекції характеризується широким поліморфізмом – це інапарантні, маніфестні форми, хронічні персистуючі форми. У клінічній практиці зустрічаються форми ІМ при яких крім класичної тріади, можливі клінічні прояви, пов'язані з ураженням серця: міо-, ендо- або перикардити; ендотелію: васкуліти; центральної та периферичної нервової системи: менінгіти, менінгоенцефаліти, моно- або полірадикулоневрити; нирок: нефрити; залозистих органів: панкреатити або орхіти та ін. [7]. В даний час ВЕБ пов'язують з лихоманкою неясного генезу, низкою лімфопроліферативних, онкологічних, демієлінізуючих, неврологічних, аутоімунних та інших захворювань. Таке різноманіття клінічних форм ВЕБ-інфекції стає зрозумілим,

якщо врахувати, що ВЕБ-інфекція є інфекційною хворобою з хронічною персистенцією вірусу [4, 7, 8, 9].

Прогнозування перебігу та наслідків ІМ залежить від окремих вірусних факторів та ступеня вираженості імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від впливу зовнішніх чинників (стрес, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), які пошкоджують імунну систему [8]. Після перенесеного ІМ не завжди спостерігається поновлення імунного балансу та тривалий час зберігаються зміни в гемограмі [9, 10]. Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що спрямовані на своєчасну діагностику ускладненого перебігу хвороби та профілактику рецидивів є вельми актуальним.

Мета роботи: провести оцінку клініко-імунологічних параметрів з метою виявлення затяжного перебігу та прогнозування неблагоприємних наслідків у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна – у відділенні диференційної діагностики, ангіні, нейроінфекцій Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (головний лікар д.мед.н., професор П. В. Нартов).

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу ІМ. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [11]. Верифікація діагнозу ІМ проводилася відповідно до рекомендацій Ж. І. Возіанової і співав. (2001).

Для виконання поставленої мети було обстежено 110 пацієнтів на ІМ, серед них 58 жінок (52,7 %), чоловіків – 52 (47,3 %). Середній вік пацієнтів складав 23,3±4,2 роки.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в динаміці захворювання. Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у

кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

До комплексу обстеження хворих на ІМ входили клінічний аналіз крові, виявлення атипичних мононуклеарів, визначення специфічних Іg до ВЕБ методом твердофазного імуоферментного аналізу (тІФа), виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в крові і слині в динаміці захворювання. Контрольну групу склали 20 здорових осіб молодого віку без клінічних ознак інфекційного процесу.

Специфічні противірусні антитіла до ВЕБ (VCA-IgM, EA-IgG і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом тІФа наборами виробництва «IBL» (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) згідно з наведеними інструкціями. У частини пацієнтів для диференціально-діагностики проводили серологічні обстеження на вірус простого герпесу-1, вірус простого герпесу-2 (ВПГ-2), цитомегаловірус, токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ-інфекцію. Для цього використовували наступні тест-системи для тІФа: анти-ВГА-IgM, анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, HBsAg, анти-НСV-total і анти-ВІЛ-1+2-total, виробництва: «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Німеччина).

Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотною транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс» (Росія). Виділення ДНК із зразків проводили за допомогою набору для виділення ДНК фірми «Минипреп» (Силекс М, Росія), використовуючи методику сорбції ДНК на сорбенті по Boom R. та співавт., 1990. Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору «Ампліфікація ДНК» (Силекс-М, Москва) на ампліфікаторі БІС.

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики.

Результати дослідження

Встановлення діагнозу ІМ проводилося на підставі клінічних проявів, скарг та результатів лабораторних досліджень. Приймалися до уваги клінічні ознаки, що свідчать про активність вірусної інфекції: лихоманка, лімфаденопатія, наявність хронічних запальних вогнищ в ротоглотці і носоглотці, симптоми астенизації. Крім того, оцінювалися вираженість і особливості мононуклеозоподібного синдрому, враховувалась наявність проявів супутньої патології. Всі хворі перенесли середньо-тяжку форму ІМ. Госпіталізація хворих в стаціонар здійснювалася з 3 по 16 день захворювання, в більшості випадків з 4 по 11 день. В середньому хворі госпіталізувались на $8,3 \pm 3,8$ день хвороби.

В стаціонарі хворим на ІМ проводилося комплексне лікування: палатний режим, загальний стіл (дієта № 15), симптоматична терапія: дезінтоксикаційні, десенсибілізуючі, жарознижуючі засоби. При ознаках активізації вторинної інфекції пацієнтам призначалась антибактеріальна терапія, де препаратами вибору, в основному, були антибактеріальні препарати фторхінолонового та цефалоспоринового ряду (II-III покоління). Тривалість курсу антибактеріальної терапії в середньому складала $6,4 \pm 1,3$ дні. Необхідність у проведенні антибактеріальної терапії виникла майже у 70 % (77 хворих на ІМ).

У якості етіотропної противірусної терапії використовували валацикловір по 500-1000 мг 3 рази. Ефективність проведеної терапії у хворих на ВЕБ-інфекцію оцінювали на підставі клінічних даних, досягнення біохімічної, лабораторної та вірусологічної ремісії (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Проведене дослідження субпопуляційного складу основних лімфоцитів з фенотипічними маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD8+CD28+, CD8+CD28-, Th1 (ІНФ γ +), Th2 (ІЛ-4+) виявив гетерогенність вмісту цих імунокомпетентних клітин у періоді розпаду захворювання. При аналізі субпопуляційного складу лімфоцитів у групі хворих на ІМ виявлено певні якісні відмінності порівняно з показниками контрольної групи.

В періоді розпаду ІМ в периферичній крові хворих на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів спостерігалось вірогідне підвищення відносної

кількості лімфоцитів порівняно з даними контрольної групи хворих.

Так, у хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту [CD3+ – 87,21±3,34%; CD4+ – 47,16±1,07%; CD8+ – 44,16±3,78%; CD16+ – 16,61±0,6; CD20+ – 18,91±0,9%; CD8+CD28+ – 17,6±1,1%; CD25+ – 21,4±1,92%], ($p<0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи [CD3+ 65,85±3,5%; CD4+ – 42,0±1,31%; CD8+ – 29,4±1,9%; CD16+ – 14,52±0,44%; CD20+ – 13,5±0,5%; CD8+CD28+ – 14,8±0,9%; CD25+ – 16,0±1,45%], ($p<0,05$). Підвищення вмісту Th1-клітин також відзначалось вірогідністю і складало 15,2±0,94% проти 11,1±1,1% ($p<0,05$). Нижчими за контрольні значення виявилися рівні CD8+CD28–, які не відрізнялися від контрольних значень – 5,7±0,3% ($p>0,05$), а вміст Th2-клітин мав тенденцію до зниження: 10,4±1,78 проти 12,4±1,43 ($p>0,05$), відповідно. При оцінці субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби спостерігалася проліферація Т-клітин, яка виявлена у 80% хворих. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок CD8+ та CD3+ лімфоцитів. У 65% хворих спостерігалось збільшення вмісту CD4+ та у 50% відзначались підвищенні показники НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування ВЕБ підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Таким чином, вивчення фенотипового спектру лімфоцитів крові показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів (CD3+), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8+), клітин, що експресують активаційний маркер CD25+ (рецептор ІЛ-2). Дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p<0,001$), що обумовлений підвищенням відносного вмісту серед Th-лімфоцитів вмісту Th1 клітин, підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1

клітин. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 (CD25+) у гострому періоді ІМ, вочевидь свідчить про активацію імунної системи і збільшення кількості клітин, відповідаючих на ІЛ-2.

В періоді реконвалесценції вірогідне зменшення відзначалося тільки стосовно відносного вмісту лімфоцитів з 57,67±2,81 до 45,65±2,32% та 5,74±0,65 до 3,6±0,38 x 10⁹ ($p<0,05$), показників CD3+ – 87,21±3,34 до 79,21±2,29% ($p<0,05$). Інші субпопуляції лімфоцитів мали тенденцію до зниження вмісту порівняно з аналогічними у розпалі ІМ ($p>0,05$) та не відрізнялися вірогідністю порівняно з даними періоду реконвалесценції ($p>0,05$). Слід зазначити, що в даному періоді вірогідні відмінності з показниками контрольних даних мали відносний вміст лімфоцитів 45,65±2,32 проти 30,1±1,75% та 3,6±0,38 проти 2,55±0,18 x 10⁹ ($p<0,05$); рівні CD3+ – 79,21±2,29 проти 65,85±3,5% ($p<0,05$); CD8+ – 36,6±2,7 проти 29,4±1,9% ($p<0,05$); CD20+ – 16,11±0,6 проти 13,5±0,5% ($p<0,05$) та CD25+ – 19,41±0,86 проти 16,0±0,65% ($p<0,05$). Майже у 80% хворих виявлено підвищення Т-клітин. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок CD8+ та CD3+ лімфоцитів. У 65% хворих спостерігалось збільшення вмісту CD4+ та у 50% відзначались підвищенні показники НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування ВЕБ підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Для вивчення наслідків ІМ нами було проведено катамнестичне спостереження, яке дозволило виявити трансформацію ІМ у паст-інфекцію без хронізації хворих у 60% хворих (36 пацієнтів) (І група) та хронічну персистуючу форму у 40% (24 хворих) (ІІ група) (табл. 1).

Таблиця 1. Показники клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланки у хворих на ІМ при різних наслідках хвороби

Table 1. Indicators of cellular, humoral and phagocytic links in patients on MI with various consequences of the disease (M±m)

Показник	ІМ, гладкий перебіг (n=36)	ІМ, затяжний перебіг (n=24)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, (10 ⁹ /л)	12,8±0,7 ¹	11,55±0,3 ¹	5,44±0,19
Лімфоцити, (%)	57,37±2,8 ¹	57,75±2,35 ¹	30,1±1,65
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	5,88±0,45 ¹	5,7±0,36 ¹	2,45±0,19
CD3 ⁺ -кл, %	87,61±3,42 ^{1,2}	68,8±3,31 ¹	65,85±3,5
CD4 ⁺ -кл, %	51,66±1,1 ^{1,2}	44,7±1,2 ¹	41,8±1,3
CD8 ⁺ -кл, %	45,26±2,78 ¹	44,7±2,62 ¹	29,5±1,8
CD16 ⁺ -кл, %	17,55±0,7 ¹	16,88±0,6 ¹	14,42±0,4
CD20 ⁺ -кл, %	18,82±0,9 ¹	17,67±0,8 ¹	13,5±0,5
CD25 ⁺ -кл, %	21,5±0,91 ¹	17,44±0,62	16,4±0,63
Th1 (ИФγ ⁺), %	16,6±0,84 ^{1,2}	12,4±1,3	11,2±1,2
Th2 (ИЛ-4 ⁺), %	11,4±1,06 ²	15,2±1,14 ¹	12,4±1,43
Th1/Th2	1,47±0,06 ^{1,2}	0,84±0,05	0,89±0,09
ФІ, %	61,7±2,4 ^{1,2}	55,9±2,2 ¹	68,2±2,41
ФЧ	5,9±0,32 ²	4,1±0,33 ¹	6,5±0,28
Ig A, (г/л)	4,30±0,18 ¹	3,21±0,2	2,23±0,61
Ig M, (г/л)	1,98±0,11 ¹	1,54±0,12	0,99±0,27
Ig G, (г/л)	14,52±1,20	16,05±1,16 ¹	11,58±0,9
ЦІК, ум. од	13,96±0,48	15,62±0,57 ¹	12,0±1,3
Спонтанна БТЛ, %	8,9±0,7 ²	5,8±0,7 ¹	7,5±0,5
ИЛ-2-індук. БТЛ, %	34,7±3,1 ²	27,6±3,2 ¹	31,5±3,6

Примітки: 1 – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05), 2 – вірогідна різниця з показниками затяжного перебігу (p<0,05).

Note. 1 - probable difference with the indicators of the control group (p <0,05), 2 - probable difference with the indicators of the long course (p <0,05).

Аналіз даних таблиці 1 дозволив встановити, що у хворих з гладким перебігом ІМ хворих виявлено активацію клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням вмісту CD3⁺ (p<0,001); CD4⁺ (p<0,001); CD8⁺ (p<0,001); CD16⁺ (p<0,01); CD20⁺ (p<0,001); CD8⁺CD28⁺ (p<0,05); CD25⁺ (p<0,01); підвищенням вмісту Th1 (p<0,01); збільшенням співвідношення Th1/Th2 (p<0,001), що обумовлено підвищенням

відносного вмісту Th1-клітин. Такий характер змін підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-клітин. Зміни з боку гуморальної ланки імунітету характеризувалися вірогідним збільшенням IgA та IgM (p<0,01); незначним зменшенням функціональної активності фагоцитів: ФІ (%) та ФЧ (p<0,05).

Затяжний перебіг ІМ з хронізацією при катанестичному спостереженні

характеризувався помірним підвищенням вмісту Т-лімфоцитів: CD3+ ($p < 0,05$); CD4+ ($p < 0,05$); CD16+ ($p < 0,05$); CD20+ ($p < 0,05$); підвищенням CD8+ ($p < 0,01$). При даному варіанті перебігу ІМ відзначалось вірогідне підвищення вмісту Th2 ($p < 0,01$); відношення Th1/Th2 за рахунок підвищення відносного вмісту Th2-клітин. Зміни з боку гуморальної ланки імунітету характеризувалися вірогідним збільшенням IgG та ЦІК ($p < 0,01$); вираженим зменшенням функціональної активності фагоцитів: ФІ (%) та ФЧ ($p < 0,01$), зниженою реакцією спонтанної та індукованої БТЛ ($p < 0,05$).

Отримані дані підтверджують наявність у даної групи хворих дисбалансу в субпопуляціях CD4+-лімфоцитів, що регулюють та контролюють розвиток клітинних та гуморальних реакцій, що може визначати високу частоту формування хронічної персистируючої форми ІМ, що свідчить про значні зміни з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на ІМ. Виявлено, що клінічне поліпшення, яке спостерігалось у хворих в періоді реконвалесценції, не супроводжується нормалізацією імунологічних показників, що може визначати високу частоту формування хронічної персистируючої форми ІМ.

Висновки

Таким чином, зміни з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету при ІМ гладкому перебігу характеризуються активацією клітинної і гуморальної ланки імунітету, що проявляється збільшенням вмісту у периферичній крові лімфоцитів з фенотипом [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+], Th1-клітин, IgA та IgM; ($p < 0,05$) з тенденцією до нормалізації у періоді реконвалесценції. При формуванні хронічних форм ВЕБ-інфекції відзначається прогресуючий характер змін імунних показників, що вказує на формування вторинного лімфоцитарного клітинного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 (зменшенням вмісту [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+]; індексу CD8+CD28+/CD8+CD28-; збільшення вмісту CD20+; рівнів IgG; Th2 (ІЛ-4+); Th1/Th2 ($p < 0,05$) за рахунок підвищення відносного вмісту Th2 клітин.

Список літератури

1. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour NH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections. Clin. Microbiol Rev. 2011;24(1):193–209. DOI: 10.1128/CMR.00044-10.
2. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362(21):1993– 2000. DOI: 10.1056/NEJMcpr1001116.
3. Дроздова НФ, Фазылов ВХ. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клиникопатогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018;11(3):59–61. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-mononukleoz-obuslovlennyy-virusom-epshteyna-barr-kliniko-patogeneticheskie-aspekty-obzor-literatury> (дата звернення: 08.07.2021).
4. Balfour NH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol. 2015;4(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>.
5. Демина ОИ, Чеботарева ТА, Мазанкова ЛН, Тетова ВБ, Учасва ОН. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(1):37-44. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44.
6. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, Kolbutova KB, Oleinikova DYU, Karazhas NV. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. Children infections. 2020;19(3):5-11. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11.
7. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2013. 13 с.
8. Balfour NH, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. J. Infect. Dis. 2013;207:80–88. DOI: 10.1093/infdis/jis646.
9. Vozianova ZH, Hley AP. Infektsiyniy mononukleoz yak polietioliolichne zakhvoryuvannya. Suchasni infektsiyni. 2004;2:37-41.
10. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. Current opinion in virology. 2013;Jun;3(3):227-32. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.04.005.
11. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" [Електронний ресурс]. 2008. URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005 (дата звернення: 16.05.2017).

References

1. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour NH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections. Clin. Microbiol Rev. 2011;24(1):193–209. DOI: 10.1128/CMR.00044-10.
2. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362(21):1993– 2000. DOI: 10.1056/NEJMcpr1001116.

3. Drozdova NF, Fazylov VH. Infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus: clinicopathogenetic aspects (literature review). Bulletin of modern clinical medicine. 2018;11(3):59–61. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-mononukleoz-obuslovlennyy-virusom-epshteyna-barr-kliniko-patogeneticheskie-aspekty-obzor-literatury> (access date: 08.07.2021).
4. Balfour HHJr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol. 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1.
5. Demina OI, Chebotareva TA, Mazankova LN, Tetova VB, Uchaeva ON. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(1):37-44. [Russ.]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44.
6. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, Kolbutova KB, Oleinikova DYU, Karazhas NV. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. Children infections. 2020;19(3):5-11. [Russ.]. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11.
7. Y'sakov VA, Arxy`pova EY`, Y'sakov DV. Gerpesvy`rusnye y`nfeksy`y` cheloveka: rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: SpeczLy`t; 2013. 13 p.
8. Isakov VA, Arhipova EI, Isakov DV. Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. Saint Petersburg: SpecLit. 2013. 13 p.
9. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. J. Infect. Dis. 2013;207:80–88. DOI: 10.1093/infdis/jis646.
10. Vozianova ZH, Hley AI. I. Infektsiyniy mononukleoz yak polietiolozhichne zakhvoryuvannya. Suchasni infektsiyi. 2004;2:37-41. [In Ukrainian].
11. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. Current opinion in virology. 2013;Jun;3(3):227-32. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.04.005.
12. Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with human participation as an object of study" [Electronic resource]. 2008. Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005 (access date: 16.05.2017).

PREDICTION OF THE COURSE AND CONSEQUENCES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY THE EPSTEIN-BARR VIRUS

Pavlikova Ksenia

Mail for correspondence: k.pavlikova@karazin.ua

Abstract. *The study of the role of Epstein-Barr viral infection in the occurrence of various pathological conditions in humans is of great importance. This is due to the significant epidemiological role, since upon reaching the age of majority, more than 90% of people are infected of Epstein-Barr virus. The steady increase in the number of diseases caused by Epstein-Barr virus both among adults and children, which is associated with its specific tropism for immunocompetent cells, lifelong persistence and latent course necessitates a comprehensive study and development of effective treatment methods.*

Purpose of the work: *to assess clinical and immunological parameters in order to identify a protracted course and predict unfavorable outcomes in patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.*

Materials and methods: *To achieve this purpose, 60 patients with infectious mononucleosis were examined, among them 38 women (63.3%), 22 men (36.7%). The average age of the patients was 24.3±4.3 years. The material for the study was the patient's serum obtained in the dynamics of the disease. The complex of examination of patients with Infectious mononucleosis included clinical and biochemical methods, enzyme-linked immunosorbent assay, polymerase chain reaction method, immunogram. The research results were processed by the method of variation and correlation statistics using the Statistica 10.0 for Windows program.*

Results. *The analysis of the obtained results made it possible to establish that in patients with infectious mononucleosis, changes were revealed in the system of cellular and humoral immunity and its multidirectionality. The progressive nature of changes in immune parameters indicates the formation of a secondary cellular immune imbalance, activation of the humoral link, a change in the balance of immunoregulatory mediators towards Th2 cells. In the acute period, statistically significant violations of the cellular link of immunity were established, which were characterized by an increase in the number of cells with killer activity: mature T-lymphocytes (CD3+), cytotoxic T-suppressor cells (CD8+), cells expressing the activation marker CD25+ (IL-2 receptor) and increased Th1/Th2.*

Conclusions. *Thus, changes in the cellular and humoral links of immunity in a favorable course of myocardial infarction are characterized by activation of the cellular and humoral links of immunity, which is manifested by an increase in the content of lymphocytes in the peripheral blood with the [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+], Th1 cells, IgA and IgM; (p<0.05) with a tendency to normalization during the period of convalescence. With the formation of chronic forms of Epstein-Barr viral infection, a progressive nature of changes in immune parameters is noted, which indicates the formation of a secondary lymphocytic cellular imbalance, activation of the humoral link, a change in the balance of immunoregulatory*

mediators towards Th2 (a decrease in the content of [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+]; an increase in the content of CD20+; IgG levels; Th2 (IL-4+) Th1/Th2 ($p < 0.05$) due to an increase in the relative content of Th2 cells.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, immune response, course of the disease

For citation: Pavlikova K. PREDICTION OF THE COURSE AND CONSEQUENCES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY THE EPSTEIN-BARR VIRUS. Actual problems of modern medicine. 2021;8:60–68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-05.

Information about author

Pavlikova Ksenia, Assistant, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N.

Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Павликова К. В.

Почта для переписки: k.pavlikova@karazin.ua

Резюме. Исследование роли Эпштейна-Барр вирусной инфекции в возникновении различных патологических состояний человека имеет огромное значение. Это обусловлено значительной эпидемиологической ролью, поскольку при достижении совершеннолетия более 90% людей являются инфицированными вирусом Эпштейна-Барр. Неуклонный рост числа заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр как среди взрослых, так и детей, что связано с его специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, пожизненной персистенцией и латентным течением обуславливает необходимость всестороннего изучения и разработки эффективных методов лечения.

Цель работы: провести оценку клинико-иммунологических параметров с целью выявления затяжного течения и прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели было обследовано 60 пациентов с инфекционным мононуклеозом, среди них 38 женщин (63,3%), мужчин - 22 (36,7%). Средний возраст пациентов составлял $24,3 \pm 4,3$ года. Материалом для исследования была сыворотка больных получена в динамике заболевания. В комплекс обследования больных инфекционным мононуклеозом входили клинико-биохимические методы, иммуноферментный анализ, метод полимеразной цепной реакции, иммунограмма. Результаты исследований обработаны методом вариационной и корреляционной статистики с использованием программы «Statistica 10.0 for Windows».

Анализ полученных результатов позволил установить, что у больных инфекционным мононуклеозом выявлены изменения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета и его разнонаправленность. Прогрессирующий характер изменений иммунных показателей указывает на формирование вторичного клеточного иммунного дисбаланса, активации гуморального звена, изменение равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2 клеток. В остром периоде установлены статистически значимые нарушения со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались увеличением количества клеток с киллерной активностью: зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических Т-супрессорных клеток (CD8+), клеток, экспрессирующих активационный маркер CD25+ (рецептор ИЛ-2) и повышение Th1/Th2.

Выводы. Таким образом, изменения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета при инфекционном мононуклеозе благоприятном течении характеризуются активацией клеточного и гуморального звена иммунитета, которое проявляется увеличением содержания в периферической крови лимфоцитов с фенотипом [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+], Th1-клеток, IgA и IgM; ($p < 0,05$) с тенденцией к нормализации в периоде реконвалесценции. При формировании хронических форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции отмечается прогрессирующий характер изменений иммунных показателей, что указывает на формирование вторичного лимфоцитарного клеточного дисбаланса, активации гуморального звена, изменение равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2 (уменьшением содержания [CD3+; CD4+; CD8+; CD16+]; увеличение содержания CD20+; уровней IgG; Th2 (ИЛ-4+) Th1/Th2 ($p < 0,05$) за счет повышения относительного содержания Th2 клеток.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, иммунный ответ, течение заболевания

Информация об авторах

Павликова Ксения Вячеславовна, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета Харьковского

национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы 6, Харьков, Украина, 61022
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua;

<https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Отримано: 07.09.2021 року
Прийнято до друку: 24.09.2021 року
Received: 07.09.2021
Accepted : 24.09.2021

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.