



Оригинальное исследование
УДК 616.155-097-053.2
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-3>

СОСТОЯНИЕ ИММУНОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Равил Фаткулислямович Махмутов

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк,
Донецкая Народная Республика, ravil@dkn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Аннотация. Проведено исследование некоторых показателей иммунитета в периоде реконвалесценции у детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и аденовирусной инфекции (тонзиллярная форма), протекающих с лимфопролиферативным синдромом. Выявлено, что в периоде реконвалесценции у детей при изучаемых заболеваниях полной нормализации показателей в иммуногенезе не наступало. Поэтому возникает необходимость дальнейшего катamnестического мониторинга таких пациентов в периоде поздней реконвалесценции с целью профилактики риска наложения вирусной инфекции, особенно в условиях предполагаемого сезонного роста заболеваемости ОРВИ.

Ключевые слова: цитокины, инфекционные заболевания, лимфопролиферативный синдром, дети

Для цитирования: Махмутов Р.Ф. Состояние иммуногенеза у детей при заболеваниях, протекающих с лимфопролиферативным синдромом / Р.Ф. Махмутов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 22-26. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-3>.

STATE OF IMMUNOGENESIS IN CHILDREN WITH DISEASES WITH LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME

Ravil F. Makhmutov

M. Gorki Donetsk national medical university, Donetsk, Donetsk Republic, ravil@dkn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Annotation. A study was made of some indicators of immunity in the period of convalescence in children with infectious mononucleosis (caused by the Epstein-Barr virus), recurrent respiratory diseases of the upper respiratory tract and adenovirus infection (tonsillar form), occurring with lymphoproliferative syndrome. It was revealed that in the period of convalescence in children with the studied diseases, there was no complete normalization of parameters in immunogenesis. Therefore, there is a need for further follow-up monitoring of such patients in the period of late convalescence in order to prevent the risk of viral infection, especially in the context of the expected seasonal increase in the incidence of acute respiratory viral infections.

Keywords: cytokines, infectious diseases, lymphoproliferative syndrome, children

For citation: Makhmutov R.F. State of immunogenesis in children with diseases with lymphoproliferative syndrome / R.F. Makhmutov // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 22-26. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-3>.

В настоящее время для повышения функциональной активности иммунной системы организма широко применяются препараты, модулирующие выраженность иммунологического ответа на этиологический агент (интерфероны и индукторы их синтеза), что предусматривает обеспечение адекватного иммунного ответа на этиологический агент. Однако интерферон и его индукторы продуцируются вначале вирусемии, сразу после попадания вируса в организм. Поэтому их количество недостаточно, чтобы предупредить

развитие специфического инфекционного процесса [1, 2, 5].

В последние годы широко используется метод коррекции продукции эндогенного интерферона в организме (метод индукции собственного интерферона) посредством использования синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона. Этот метод оказывает общее воздействие, усиливает иммунный ответ на эндотоксины микрофлоры и тем самым предупреждает генерализацию воспалитель-



ного процесса в органах и системах при дисбалансе иммунной системы в организме [3, 4].

Цель исследования – оценить некоторые показатели иммунитета в периоде реконвалесценции у детей при

инфекционном мононуклеозе, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование 90 детей в возрасте от 1 до 18 лет, в том числе – 30 детей с инфекционным мононуклеозом (вызванным вирусом Эпштейна-Барр) (ИМ), 30 детей с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (РРЗ) и 30 детей с аденовирусной инфекцией (тонзиллярная форма) (АДВИ), имеющих лимфопролиферативный синдром, получавших профилактическое лечение.

Группами сравнения явились 3 группы по 30 детей аналогичного возраста, перенесших ИМ (вызванный ВЭБ), РРЗ и АДВИ, имеющих лимфопролиферативный синдром, не получавших профилактическое лечение. В общем, группа контроля составила 90 человек. По возрастному (1–18 лет) и гендерному составу изучаемые группы были репрезентативны.

Исследование проводилось в Государственном бюджетном учреждении «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка» и Государственном бюджетном учреждении «Городская детская клиническая больница № 4 г. Донецка».

Критерии включения: возраст 1–18 лет, инфекционный мононуклеоз (вызванный вирусом Эпштейна-Барр) (ИМ), рекуррентные респираторные заболеваниями верхних дыхательных путей (РРЗ), аденовирусная инфекция (тонзиллярная форма) (АДВИ), протекающие с лимфопролиферативным синдромом; добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) и/или самого ребенка (старше 14 лет) в письменном виде.

Критерии исключения: дети и подростки, с аутоиммунными заболеваниями, злокачественными иммунопролиферативными заболеваниями, пограничными ретикулолимфопролиферациями, ретикулогистиоцитозами дисметаболического генеза, отказ родителей (законных представителей) ребенка и/или самого ребенка (старше 14 лет) на участие в исследовании.

Изучены анамнестические данные этих детей, истории болезни, консультативные заключения узких специалистов (врачей-педиатров, врачей-детских хирургов, врачей-отоларингологов, врачей-иммунологов), результаты клинических, инструментальных и лабораторных исследований, на основании чего выставляли диагноз в соответствии с МКБ 10-го пересмотра.

В качестве контрольной группы (КГ) использованы данные 90 детей, у которых на момент исследования не было заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, а также хронической соматической патологии в стадии обострения. По возрастному (1–18 лет) и гендерному составу изучаемые группы были репрезентативны.

Родителям (законным представителям) пациентов и/или самим детям (старше 14 лет) была представлена информация о целях, характере исследования, возможных неблагоприятных эффектах лечения, после чего они дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведенное исследование соответствовало этическим требованиям Хельсинской декларации (1975 г., с поправками 2005 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.) полностью исключает ограничение прав пациента и нанесения вреда его здоровью. Данное исследование одобрено этическим комитетом ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького и проведено в рамках научно-исследовательской работы вуза.

Для подтверждения диагноза всем детям изучаемых групп проводили ПЦР и ИФА.

Методом ПЦР во всех изучаемых группах определяли вирусный антиген в биологическом материале (плазма крови, слюна) с использованием детектирующего амплификатора «ДТ-96» (фирма-производитель ООО НПО «ДНК-Технология», РФ) [1, 2, 4].

Методом ИФА проводилось определение показателей групп ИФН-α (референтный уровень 12,36±2,72 пг/мл), ИФН-γ (референтный уровень 42,17±3,61 пг/мл), ИЛ-1β (референтный уровень 11,34±1,38 пг/мл), ИЛ-6 (референтный уровень 4,88±1,61 пг/мл), ИЛ-10 (референтный уровень 2,46±0,22 пг/мл) с использованием фотометра-анализатора «Stat Fax 303 Plus» (фирма-производитель «Awareness Technology», США) [2].

Всем пациентам основных групп был назначен метод реабилитации в виде синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в дозе 0,06 г (по 1 таблетке 1 раз в неделю, курс 6 недель, курсовая доза – 0,36 г) [2, 4].

Наблюдение за больными проводилось с момента первой консультации в течение 2 месяцев (4-я неделя болезни (период ранней реконвалесценции) и 8-я неделя болезни (период реконвалесценции)), для профилактики неблагоприятных вирусно-бактериальных осложнений.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного и дисперсионного анализа в табличном редакторе Microsoft Excel и пакете анализа Statistica Stat Soft. Проверяли нормальность распределения (тест Шапиро – Уилка), вычисляли средние значения (M) и их стандартные ошибки (m) (количественные показатели представлены в виде



M±m), частоту признаков (качественные показатели представлены в виде абс. (%)), достоверность статисти-

стических различий показателей оценивали критериями Стьюдента (t), χ^2 .

Результаты и обсуждение

При ИМ в периоде ранней реконвалесценции (4-я неделя болезни) только 5 (13,88%) детей не имели клинических проявлений заболевания. При этом сохранялись: астеновегетативный синдром у 22 (61,11%) детей, увеличение размеров печени – у 25 (69,44%) пациентов, увеличение размеров селезенки – у 6 (16,6%) детей, генерализованная лимфаденопатия – у 7 (19,44%) пациентов. Это дает основание утверждать, что дети после перенесенного ИМ

требуют дальнейшего катamnестического мониторинга.

В ходе проведенного анализа, с учетом клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований, доказана более выраженная эффективность лечения с использованием синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) у детей при ИМ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом (таблица).

Таблица – Показатели интерферонов и провоспалительных интерлейкинов у детей сравниваемых групп (M±m, пг/мл)

Пока- затели	ИМ			РРЗ			АДВИ			Контроль- ная группа (n=90)
	Период ранней реконва- лесценции (4 неделя)	Период реконвалесценции (8 неделя)		Период ранней реконва- лесценции (4 неделя)	Период реконвалесценции (8 неделя)		Период ранней реконва- лесцен- ции (4 неделя)	Период реконвалесценции (8 неделя)		
		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	
ИФН-α	5,73±1,07*	12,02±1,07	8,23±1,18	8,05±0,78	11,79±0,98	9,02±0,92	7,06±0,85	12,21±1,17	8,56±0,82	12,36±2,72
ИФН-γ	32,52±1,21	43,02±1,41	38,82±1,42	31,78±1,65	40,67±1,92	37,62±1,86	30,25±1,75	42,62±1,57	38,14±1,55	42,17±3,61
ИЛ-1β	22,03±1,82*	13,53±1,32	19,13±1,82	20,46±1,59	12,94±1,28	18,86±1,76	19,23±1,55	11,93±1,22	17,76±1,61	11,34±1,38
ИЛ-6	18,37±1,86*	5,77±0,84**	15,27±1,86*	10,82±1,35*	5,51±0,98	9,53±1,49*	9,02±0,81	5,12±0,89	8,12±0,93	4,88±1,61
ИЛ-10	10,21±0,54*	9,55±0,14*	13,31±0,54*	7,69±0,42*	7,08±0,19*	9,82±0,51*	7,98±0,79*	6,95±0,24*	9,08±0,68*	2,46±0,22

Примечание. Статистическая значимость различий показателей различных групп в сравнении с контрольной группой * – p<0,05; статистическая значимость различий показателей различных групп в сравнении с группой сравнения ** – p<0,05; статистическая значимость различий показателей различных групп в сравнении с группой сравнения ** – p<0,05.

Согласно данным таблицы, у детей при ИМ на фоне проведенного лечения в период реконвалесценции (8-я неделя) средний уровень показателя ИФН-α повысился в 2,1 раза (12,02±1,07 пг/мл, p<0,05) и практически достиг уровня КГ (12,36±2,72 пг/мл). Средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 32,29 % (43,02±1,41 пг/мл) и практически достиг уровня КГ (42,17±3,61 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в период реконвалесценции (8-я неделя), средний уровень показателя ИФН-α повысился на 43,63 % (8,23±1,18 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 19,37 % (38,82±1,42 пг/мл), но тем не менее оба показателя соответственно были значительно ниже уровня показателей КГ.

Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 38,58% (13,53±1,32 пг/мл) и практически достиг уровня КГ (11,34±1,38 пг/мл). Средний уровень показателя ИЛ-6 снизился в 3,2 раза (5,77±0,84 пг/мл, p<0,05) и практически достиг уровня КГ (4,88±1,61 пг/мл). Произошло снижение среднего уровня показателя ИЛ-10 на 6,46% (9,55±0,14 пг/мл), что пока еще значительно отличалось от уровня показателя КГ (2,46±0,22 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в период реконвалесценции (8-я неделя), средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 13,16% (19,13±1,82 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 16,88% (15,27±1,86 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-10 повысился на 30,36% (13,31±0,54 пг/мл), что соответственно значительно отличалось от уровня показателей КГ.

В группе детей с РРЗ на фоне проведенного лечения в период реконвалесценции (8-я неделя) средний уровень показателя ИФН-α повысился на 46,46% (11,79±0,98 пг/мл) и практически достиг уровня КГ (12,36±2,72 пг/мл). Средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 27,97% (40,67±1,92 пг/мл) и практически достиг уровня КГ (42,17±3,61 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в период реконвалесценции (8-я неделя), средний уровень показателя ИФН-α повысился на 12,05% (9,02±0,92 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 18,38% (37,62±1,86 пг/мл), но тем не менее оба показателя соответственно были значительно ниже уровня показателей КГ.

Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 36,75% (12,94±1,28 пг/мл) и практически достиг уровня КГ (11,34±1,38 пг/мл). Средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 49,08% (5,51±0,98 пг/мл) и практически достиг уровня КГ (4,88±1,61 пг/мл). Произошло снижение среднего уровня показателя ИЛ-10 на 7,93% (7,08±0,19 пг/мл), что еще значительно отличалось от уровня показателя КГ (2,46±0,22 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в период реконвалесценции (8-я неделя), средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 7,82% (18,86±1,76 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 11,92% (9,53±1,49 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-10 повысился на 27,70% (9,82±0,51 пг/мл), что соответственно значительно отличалось от уровня показателей КГ.



У детей с АДВИ на фоне проведенного лечения в период реконвалесценции (8-я неделя) средний уровень показателя ИФН- α повысился на 72,94% ($12,21 \pm 1,17$ пг/мл) и практически достиг уровня КГ ($12,36 \pm 2,72$ пг/мл). Средний уровень показателя ИФН- γ повысился на 40,89% ($42,62 \pm 1,57$ пг/мл) и практически достиг уровня КГ ($42,17 \pm 3,61$ пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в период реконвалесценции (8-я неделя), средний уровень показателя ИФН- α повысился на 21,25% ($8,56 \pm 0,82$ пг/мл) и средний уровень показателя ИФН- γ повысился на 26,08% ($38,14 \pm 1,55$ пг/мл), но тем не менее оба показателя соответственно были значительно ниже уровня показателей КГ.

Средний уровень показателя ИЛ-1 β снизился на 61,19% ($11,93 \pm 1,22$ пг/мл) и практически достиг уровня КГ ($11,34 \pm 1,38$ пг/мл). Средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 76,17% ($5,12 \pm 0,89$ пг/мл) и практически достиг уровня КГ ($4,88 \pm 1,61$ пг/мл). Произошло снижение среднего уровня показателя ИЛ-10 на 14,82% ($6,95 \pm 0,24$ пг/мл), что еще значительно отличалось от уровня показателя КГ ($2,46 \pm 0,22$ пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в период реконвалесценции (8-я неделя),

средний уровень показателя ИЛ-1 β снизился на 8,28% ($17,76 \pm 1,61$ пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 11,08% ($8,12 \pm 0,93$ пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-10 повысился на 13,78% ($9,08 \pm 0,68$ пг/мл), что соответственно значительно отличалось от уровня показателей КГ.

Выявленные положительные сдвиги в иммуногенезе и в интерферогенезе у всех детей при заболеваниях, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, способствовали более быстрому купированию основных синдромов болезни: отсутствию бактериального характера осложнений при ИМ и АДВИ; отсутствию формирования иммунодефицитного синдрома при РРЗ, а при наложении ОРВИ уменьшилась в 3,5 раза частота обострений хронических очагов инфекции, по сравнению с пациентами группы сравнения. При ИМ, в периоде поздней реконвалесценции, переболели ОРВИ 6 (16,66%) детей, герпесвирусной инфекцией – 4 (11,11%) пациентов, ИМ (рецидив) – 3 (8,33%) детей. Наше исследование позволило выявить, что в течение года каждый ребенок групп сравнения имел заболевания верхних дыхательных путей 7,0 $\pm$ 1,9 раза, чего не было выявлено в основных группах.

Выводы

1. Своевременное включение в программу лечения препаратов противовирусного и иммуностимулирующего генеза у детей при ИМ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, которое основано на концепции патогенеза с учетом особенностей этиологического фактора и особенностей иммунитета, позволило предупредить затяжное и хроническое течение болезни.

2. В периоде реконвалесценции у детей при ИМ, РРЗ и АДВИ полной нормализации показателей (в иммуногенезе и в интерферогенезе) не наступало. Поэтому возникает необходимость дальнейшего катamnестического мониторинга таких пациентов в периоде поздней реконвалесценции с целью профилактики риска наложения вирусной инфекции любой этиологии, особенно, в условиях предполагаемого сезонного роста заболеваемости ОРВИ.

Список источников

1. Касимова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2016. – Т. 98, № 8. – С. 16-20.
2. Махмутов Р.Ф. Значимость оценки цитокинового статуса у детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 34-38.
3. Савенкова М.С., Караштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 45-51.
4. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 15-24.
5. Pinninti S., Hough-Telford C., Pati S., Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections // Pediatrics in Review. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 223-230.

References

1. Kasymova E.B., Abashkina O.A., Galimzyanov H.M. Features of the immune status and risk factors for the chronic course of Epstein-Barr viral infection in children // New science: the current state and ways of development. – 2016. – Vol. 98, № 8. – P. 16-20.
2. Makhmutov R.F. The significance of assessing the cytokine status in children with diseases with lymphoproliferative syndrome // Medical and social problems of the family. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 34-38.



3. Savenkova M.S., Karashtina O.V., Shabat M.B., Karaseva G.N., Abramova N.A., Kraseva T.E. Interferon status and choice of interferon inducers in frequently ill children // Children's infections. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 45-51.
4. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr viral infection in children: improving the diagnostic and treatment program // Children's infections. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 15-24.
5. Pinninti S., Hough-Telford C., Pati S., Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections // Pediatrics in Review. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 223-230.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.12.2022.
The article was accepted for publication 10.12.2022.

