

УДК: 512.15-099:616.988.55-053.2

**СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ**

Келдиёрова Зилола Дониёровна

Бухарский Государственный медицинский институт

**BOLALAR YUQUMLI MONONUKLYOZIDA IMMUNITET TIZIMINING
HOLATI**

Keldiyorova Zilola Doniyorovna

Buxoro davlat tibbiyot instituti

**THE STATE OF THE IMMUNE SYSTEM IN INFECTIOUS
MONONUCLEOSIS IN CHILDREN**

Keldiyorova Zilola Doniyorovna

Bukhara State Medical Institute

АННОТАЦИЯ

Удельный вес инфекционного мононуклеоза в структуре инфекционной патологии в последние годы заметно повысился, это обусловлено не только улучшением диагностики, но и истинным ростом заболеваемости данной инфекцией.

Ключевые слова. Мононуклеоз, инфекционная патология, Эпштейна-Барр, герпетических инфекций.

ANNOTATSIYA

So'nggi yillarda yuqumli patologiya tarkibidagi yuqumli mononuklyozning ulushi sezilarli darajada oshdi, bu nafaqat tashxisning yaxshilanishi, balki ushbu infektsiya bilan kasallanishning haqiqiy o'sishi bilan ham bog'liq.

Kalit so'zlar. Mononuklyoz, yuqumli patologiya, Epstein-Barr, herpes infektsiyalari.

ANNOTATION

The proportion of infectious mononucleosis in the structure of infectious pathology has increased markedly in recent years, this is due not only to improved diagnosis, but also to a true increase in the incidence of this infection.

Keywords. Mononucleosis, infectious pathology, Epstein-Barr, herpetic infections.

За последние годы российскими учеными написано много работ по изучению инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (1,6). Современные возможности лабораторной службы позволяют уточнить этиологию всех вариантов инфекционного мононуклеоза. Соответственно выявлено, что клинику заболевания способны вызывать не только вирус Эпштейна-Барр, как это считалось ранее, но и вирус простого герпеса 1 типа, цитомегаловирус и вирус герпеса человека VI типа (2,4,10). В настоящее время описаны случаи инфекционного мононуклеоза, когда при лабораторном исследовании больного были выявлены маркеры нескольких герпетических инфекций (5,7). Вопрос клиники сочетанных форм инфекционного мононуклеоза является актуальным, так как они создают потенциально большую опасность для здоровья больных в сравнении с моноинфекцией (8,9). При сочетанных формах происходит влияние одной инфекции на другую, и отдельные звенья патогенеза при этих инфекциях реагируют по-особенному. Соответственно появляется основание для ошибок в диагностике и трудности лечения (11,12). Данные аспекты инфекционного мононуклеоза практически не изучены. Инфекционный мононуклеоз рассматривается как заболевание иммунной системы. Наблюдается активная пролиферация вируса во всех органах, имеющих лимфоидную ткань (3,13). Поэтому изучение клинико-патогенетических особенностей инфекционного мононуклеоза, вызванного различными герпесвирусами, особенно их сочетанными (микст) вариантами, проведение иммунологического мониторинга (системных цитокинов) в остром периоде и периоде реконвалесценции, что позволит не только оценить фазы иммунного ответа и состояние основных иммунорегуляторных систем, но и разработать схемы направленной иммунореабилитации детей, болеющих инфекционным мононуклеозом различной этиологии, являются наиболее актуальным.

Цель исследования. Определение иммунологических параметров инфекционного мононуклеоза у детей для обоснования его ранней диагностики и лечения.

Материалы и методы исследования: Обследовано 233 ребенка, больных ИМ, различными формами ангин и острыми респираторными

вирусными инфекционными заболеваниями, сопровождающимися мононуклеозоподобным синдромом, лимфаденитом, и гепатомегалией. Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ-10 пересмотра на основании: клинико-эпидемиологических, общеклинических, биохимических и специфических (серологического и молекулярно-генетического) исследований: методы ИФА и ПЦР. Наиболее часто встречаемой формой болезни в данном исследовании была среднетяжелая форма (98,5%), тяжелая регистрировалась лишь в 1,5% случаев.

Нами были выделены три наблюдаемые группы: I группу составили 40 (65,3%) детей, больных ИМ ВЭБ, в возрасте от 1 года до 14 лет, из них дети раннего возраста (от 1 года до 3 лет) составили 45,1%, дошкольного (от 4 до 6 лет) - 42,5% и школьного возраста (от 7 до 14 лет) - 12,4%. Чаще болели мальчики (61,4%).

Во II группе состояли 33 ребенка, больных ИМ ЦМВ, в возрасте от 1 года до 6 лет 14 (43,7%) детей в возрасте до 3 лет, 19 (56,3%) - 4-6 лет) из них 7 мальчиков и 12 девочек. В III группу вошли 60 детей с микст-инфекцией - эту группу составили 8 (13,3%) детей в возрасте от 1 года до 3 лет, 39 (65%) детей - с 4 до 6 лет и 13 (21,7%) - старше 7 лет. Из них 28 (46,7%) детей, больных ИМ ВЭБ и ЦМВ. У 5 (8,3%) детей был зарегистрирован ИМ, вызванный ВЭБ и ВПГ типа 1, микст-инфекция вызванная ЦМВ и ВПГ 1 типа регистрировалась у 3 (5,0%) больных, сочетание всех трех вирусов герпеса выявлено у 2 (3,3%) детей. ИМ вызванный ВЭБ в сочетании с другими возбудителями был выявлен у 22 детей (с вирусным гепатитом А - у 10 (16,7%) детей, с листериями - 12 (20,0%) больных)

У 64 детей, больных ангинами и ОРВИ с лимфаденитами, обследованных нами с целью выявления атипичных форм ИМ, при обследовании были получены отрицательные результаты, и диагноз ИМ выставлен не был.

36 пациентам (ИМ ВЭБ - 25, ИМ ЦМВ - 13, ИМ ВЭБ и ЦМВ - 10) в комплексную терапию был включен препарат «Циклоферон» - индуктор интерферона-а производства «Полисан» НТФ ООО. Препарат назначали в таблетках в дозах: детям 4 - 7 лет - по 150 мг (1 таблетка), 7-10 лет - 300 мг (2 таблетки), 10-14 лет - 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день за 30 минут до еды по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й день болезни. Дети группы сравнения (36 человека, у которых диагностировали: ИМ ВЭБ - 8, ИМ ЦМВ - 16, ИМ ВЭБ и ЦМВ - 12) получали только «традиционную» терапию, включающую в себя противовирусную и симптоматическую. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и группам здоровья.

Для установления патогенетических механизмов основных клинических симптомов изучали уровень сывороточных цитокинов у больных детей с учетом этиологического фактора ИМ. Определение цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 проводилось в острую фазу (2-3 день заболевания) и в фазу реконвалесценции (15-16-й день заболевания) для фактической оценки течения болезни и адекватности проводимой терапии. Интерлейкины определяли с помощью специфических реактивов фирмы ООО «Цитокин» (СПб) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов осуществляли с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере в операционных средах WindowsXP с использованием пакета прикладных программ «Statistika 6,0». Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95-99% при использовании соответствующих статистических методов.

Результаты исследования и обсуждение.

Ряд авторов считает, что основная роль в патогенезе ИМ принадлежит клеточным механизмам, другие указывают на комплексный характер изменений клеточно-гуморальных звеньев. Изучение функционирования иммунной системы при ИМ на современном этапе включает в себя процесс уточнения механизмов иммунологических реакций с позиции цитокиновой концепции. Учитывая клинические проявления и особенности течения ИМ различной этиологии, была проведена оценка цитокинового статуса для определения особенностей иммунопатогенеза у наблюдаемых больных. Направление динамики сывороточных цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 при ИМ не зависело от этиологического фактора (рис. 6). При ИМ ВЭБ уровень ИЛ-2, в острый период болезни у детей был ниже уровня здоровых детей ($28,7 \pm 4,3$ пг/мл $p < 0,05$). При ИМ ЦМВ и ИМ ВЭБ и ЦМВ содержание ИЛ-2 ($31,7 \pm 3,4$ пг/мл и $30,4 \pm 2,8$ пг/мл, соответственно) находилось в пределах показателей контрольной группы и достоверных отличий не имело ($p > 0,05$). У больных ИМ ВЭБ было отмечено повышение уровня ИЛ-6 ($112,7 \pm 19,6$ пг/мл против контроля $8,4 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,001$), при ИМ ЦМВ и ИМ ВЭБ и ЦМВ он повышался до $63,6 \pm 11,9$ пг/мл и $56,5 \pm 8,1$ пг/мл, соответственно. Анализ уровня ИЛ-8 показал, что в острый период заболевания он повышался независимо от возбудителя. Так, при ИМ ВЭБ он составил $163,9 \pm 20,0$ пг/мл против контрольных величин $19,0 \pm 0,8$ пг/мл ($p < 0,001$). При ИМ ЦМВ

концентрация данного цитокина нарастала до $52,6 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,001$), а при ИМ ВЭБ и ЦМВ составила $88,9 \pm 8,2$ пг/мл ($p < 0,001$).

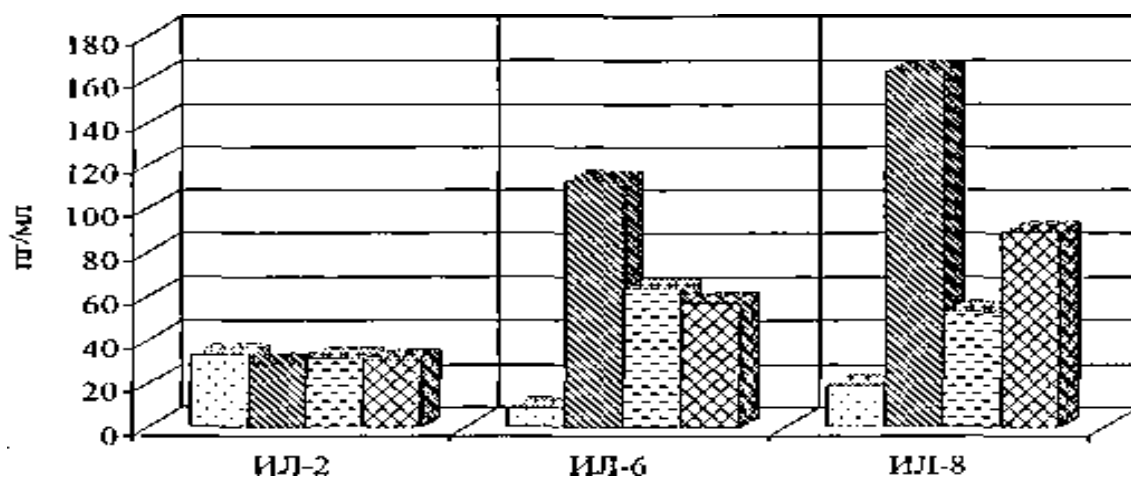


Рис. 1. Динамика сывороточных цитокинов у больных инфекционным мононуклеозом различной этиологии в начале заболевания

Анализируя содержание ИЛ-2 в поздние сроки болезни, была зафиксирована нарастающая динамика во всех исследуемых группах (рис. 7.). При этом максимальной она зарегистрирована у больных ИМ ЦМВ ($53,5 \pm 12,0$ пг/мл, против контроля $33,0 \pm 2,0$ пг/мл, $p < 0,01$). При ИМ ВЭБ и ЦМВ уровень ИЛ-2 вырос, составив $51,4 \pm 8,0$ пг/мл ($p < 0,001$), превышая контрольные величины. При ИМ ВЭБ отмечалось наименьшее повышение концентрации ИЛ-2 ($46,9 \pm 7,6$ пг/мл), но она также была выше контрольного уровня ($p < 0,05$). У реконвалесцентов при различном этиологическом компоненте была зафиксирована динамика снижения ИЛ-6 с неравной интенсивностью. Так, наибольшее снижение отмечалось у больных ИМ ВЭБ ($10,3 \pm 1,1$ пг/мл), но его уровень по-прежнему был выше контроля ($p < 0,05$), при ИМ ЦМВ ИЛ-6 снижался с меньшей интенсивностью, но также превышал нормальные показатели ($p < 0,01$). Наибольшим ИЛ-6 был у детей с ИМ ВЭБ и ЦМВ ($37,8 \pm 3,7$ пг/мл, $p < 0,001$). В период реконвалесценции при ИМ ЦМВ регистрировалось снижение уровня ИЛ-8 до значений контрольных величин ($20,7 \pm 2,8$ пг/мл против $19,0 \pm 0,8$ пг/мл, $p > 0,05$). При ИМ ВЭБ он также значительно снижался, но все еще превышал контроль в 2 раза, составив $37,9 \pm 4,7$ пг/мл. Секреция ИЛ-8 у детей с микст-инфекцией имела лишь тенденцию к снижению, оставаясь практически на прежнем уровне ($88,9 \pm 8,2$ пг/мл против $83,1 \pm 5,7$ пг/мл, $p > 0,05$ в острый период и реконвалесценции, соответственно) и была наиболее высокой. На наш взгляд

вышеописанная динамика цитокина указывает на разную степень реактивности иммунной системы на различные вирусы.

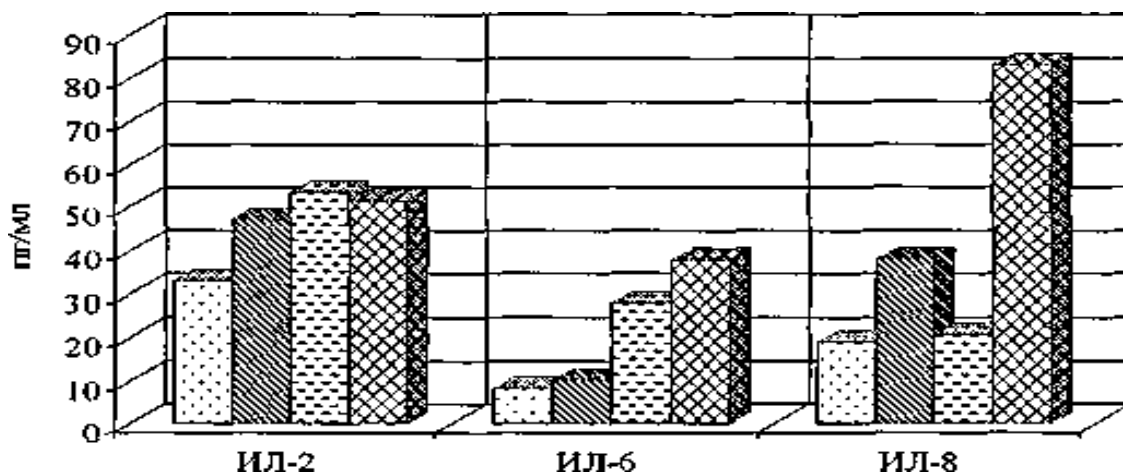


Рис. 2. Динамика сывороточных цитокинов у больных инфекционным мононуклеозом различной этиологии в разгар заболевания.

Эффективность применения индуктора интерферона оценивалась по регрессу клинических симптомов, таких как продолжительность лихорадки, ангины, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, а так же по динамике иммунологических показателей. Использование индуктора интерферона в комплексной терапии ВЭБ-ИМ, привело к сокращению продолжительности основных симптомов: гипертермия в исследуемой группе детей регистрировалась в среднем $5,2 \pm 1,3$ дня, ангина $4,8 \pm 0,8$ дней, нарушение носового дыхания - $5,3 \pm 0,9$ дней. В группе традиционной терапии лихорадка сохранялась $9,8 \pm 1,6$ дней, ангина - $7,2 \pm 1,3$ дня, нарушение носового дыхания - $7,9 \pm 0,9$ дней ($p < 0,01$). Так же отмечалась положительная динамика при спленомегалии, тенденция к уменьшению размеров органа наблюдалась на $4,2 \pm 0,8$ день ($p < 0,01$), в то время как в группе сравнения на $6,4 \pm 1,2$ день. Динамика таких клинических признаков, как лимфаденопатия и гепатомегалия несущественно меняется в зависимости от методов терапии.

Исследуя уровень цитокинов у больных сИМ ВЭБ, установлено, что их концентрации, в зависимости от применяемой терапии оказались однонаправленными, но разной интенсивности. Так уровень ИЛ-2 в обеих группах увеличивался, но в группе больных, получавших индуктор интерферона, зафиксирована наибольшая интенсивность роста ($39,4 \pm 5,1$ пг/мл). У пациентов в группе, получавшей стандартную терапию с включением циклоферона отмечено существенное снижение уровня ИЛ-6 и

ИЛ-8 (в 12,1 раза и в 4,9 раза соответственно) а у больных, получавших только традиционную терапию, содержание ИЛ-8 снижалась менее значительно в 3,9 раза.

На фоне применения индуктора интерферона в комплексном лечении ИМ ЦМВ динамика была несколько интенсивнее, чем в группе сравнения. Достоверно укорачивалась продолжительность лихорадки, чем в группе сравнения ($4,2 \pm 0,4$ и $6,5 \pm 0,8$ дней), афты эпителизировались на $3,7 \pm 0,5$ и $5,5 \pm 0,8$ день, соответственно, размеры селезенки нормализовались на $3,4 \pm 0,5$ и $4,6 \pm 0,6$ день, соответственно ($p < 0,01$). Динамика обратного развития таких симптомов, как лимфаденопатия наблюдалась на $3,8 \pm 0,4$ день, печени - $4,7 \pm 0,7$ день.

При включении в лечение больных ИМ ЦМВ индуктора интерферона уровень ИЛ-2 увеличивался до $67,3 \pm 14,1$ пг/мл ($p < 0,01$), тогда как в группе, получавшей только традиционную терапию, была зафиксирована меньшая интенсивность его роста ($39,7 \pm 4,6$ пг/мл, $p < 0,01$). Содержание ИЛ-6 у больных, получавших, стандартную терапию, снижалось до $42,3 \pm 3,0$ пг/мл, в то время как у детей, получавших и индуктор интерферона, оно составило $34,3 \pm 2,6$ пг/мл ($p < 0,01$). Зафиксировано статистически достоверное снижение ИЛ-8 в обеих группах сравнения. Однако, его уровень у больных, получавших индуктор интерферона, был значительно ниже, чем на фоне стандартной терапии ($p < 0,01$) и практически равнялся контролю ($18,2 \pm 1,6$ пг/мл, против $19,0 \pm 0,8$ пг/мл, $p > 0,05$).

При лечении микст-инфекции индуктором интерферона наибольший клинический эффект отмечен при исследовании динамики общеинтоксикационного и тонзиллярного синдромов. Так, лихорадка в данной группе детей регистрировалась в среднем $4,0 \pm 1,5$ дня ($p < 0,01$), ангина - $4,2 \pm 0,9$ дня ($p < 0,01$). Длительность лечения афтозного стоматита составляла $3,3 \pm 0,5$ дня, в то время как в группе сравнения - $5,3 \pm 0,9$ дня ($p < 0,01$).

При включении в лечение иммуномодулятора у пациентов с ИМ ВЭБ и ЦМВ уровень ИЛ-2 увеличивался до $59,2 \pm 10,1$ пг/мл, тогда как в группе больных, получавших традиционную терапию до $43,6 \pm 6,0$ пг/мл ($p < 0,01$). Содержание ИЛ-6 достоверно снижалось в обеих исследуемых группах по отношению к контрольным показателям в 2,6 раза: в группе, получавшей индуктор интерферона до $27,0 \pm 1,8$ пг/мл, при традиционной терапии - до $24,1 \pm 1,6$ пг/мл (между обеими группами достоверных различий выявлено не было). Содержание ИЛ-8 у пролеченных индуктором интерферона больных снизилось незначительно ($77,3 \pm 3,5$ пг/мл, против исходных $88,9 \pm 9,7$ пг/мл,

$p > 0,05$). В то время как в группе детей получавших стандартную терапию уровень данного интерлейкина оставался без изменения ($88,8 \pm 5,1$ пг/мл).

ВЫВОДЫ

1. В группах больных инфекционным мононуклеозом, не зависимо этиологии, в острый период характерно однонаправленность изменений системного цитокинового статуса: гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-8 на фоне недостатка ИЛ-2, что обеспечивает дефект клеточного типа иммунного ответа при формировании Th2 гуморального иммунного ответа. В период реконвалесценции наблюдается активация продукции ИЛ-2, при снижении уровня ИЛ-6, что позволяет прогнозировать формирование Th тип иммунного ответа

2. Интенсивность изменений иммунологических маркеров зависит от возбудителя: более выражена при ВЭБ-инфекции, менее - при микст-инфекции. При этом высокий уровень ИЛ-8 активно снижается в динамике только при моно-инфекциях, при смешанной форме инфекционного мононуклеоза он по прежнему остается на высоком уровне ($88,8 \pm 5,1$ пг/мл).

3. На фоне иммуотропной комплексной терапии у больных с моно- и микст- инфекцией отмечена положительная динамика в купировании клинических симптомов. Мониторинг иммунологических маркеров (повышение уровня сывороточного ИЛ-2, снижение ИЛ-6 и ИЛ-8, восстановление дисбаланса цитокиновой сети) свидетельствует об интенсивном подавлении Th2 иммунного ответа и активации Th1 клеточного ответа, что положительно сказывается на течении болезни.

Литература/References

1. Авдеева., Намитоков Х.А., Полянский А.В. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у детей // *Инфекц. болезни*. 2012. Т., №2. С. 22-25.
2. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Яковчук Е.Е., Триско А.А., Ахмедова О.А., Чернявская О.В., Шубина Г.В. Диагностическая значимость серологических методов диагностики острой ВЭБ-инфекции у детей // *Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням; Москва, 24-26 марта, 2014 г.* С. 5-9.
3. Авдеева М. Г., Лебедев В. В., Шубич М. Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ // *Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т»; 2014.* С. 4-8.
4. Авдеева М. Г., Намитоков Х. А., Полянский А. В., Триско А. А. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у детей // *Инфекционные болезни*. - 2009. - Т. 7. - № 2. - С. 22-25.

5. Адешивили П.С., Полеско И.В., Осипова Г.А. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом// *Детские инфекции*. 2012. Т.11. №1. С.12-16.
6. Нарзуллаев Н.У. Мирзаева М.Р. Келдиёрова З.Д. Цитокиновый профиль детей с острым воспалением небного миндалина при острой инфекционной мононуклеозе на фоне лечения.// *Новый день в медицине*. Бухоро - №2 (30). 2020. С. 459-461 .
7. Keldiyorova Z.D. Ostonova G.S., Mirzoeva M.R., Narzullaev N.U. State of the immune system in children with infectious mononucleosis.// *Newday in medicine*. Бухоро - 1 (33) 2021. С. 283-289. .
8. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза эпштейна-барр-вирусной этиологии у детей. // *Новый день в медицине*. Бухоро - №2 (34). 2021. С. 231-234
9. Nuriddin U. Narzullayev, Mehkriniso R. Mirzoyeva, Zilola D. Keldiyorova. Immunological features of infectious mononucleosis epstein-barr virus etiology in children. // *International Journal of Pharmaceutical Research | Jan - Mar 2021 | Vol 13 | Issue 1*.
10. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей.// *Новый день в медицине*. Бухоро-2(40)2022. март-апрель. С. 215-219.
11. Keldiyorova Z.D. Immunological features of infectious mononucleosis in children.// *Инфекция, иммунитет и фармакология*. №3/2022г. Тошкент. С.110-116.
12. Keldiyorova Z.D. Immunological features of infectious mononucleosis epstein-barr virus etiology in children. // *World medicine journal no 1 (1) 2021*. С.371-375.
13. Келдиёрова З.Д. Состояние иммунной системы у детей с инфекционным мононуклеозом и обоснование иммунокорректирующей терапии.// *Central Asian Journal Of Medical and Natural Sciences*. С.258-265
<http://cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/article/view/422/397>

УДК: 616.61-008.64-036.12-085.38-036.8:616.1

**РЕЖАЛИ ГЕМОДИАЛИЗ БЕМОРЛАРИДА ЮРАК
РЕМОДЕЛЛАНИШИГА АНТИАГРЕГАНТ ТЕРАПИЯНИНГ
ТАЪСИР ДИНАМИКАСИНИ БАҲОЛАШ**

**Мадаминов Ғайратжон Ғиёситдин ўғли¹, Рашидова Асал
Сайфуллаевна², Акбарова Гулноза Пўлатовна², Бўронова Дилфуза
Джамоловна², Шукурова Лобар Хусановна²**

*Республика ихтисослашган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий
тиббиёт маркази Андижон вилояти филиали¹
Тошкент давлат стоматология институти²*

ХУЛОСА

Мақолада режали гемодиализ муолажаларини олаётган сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичи билан оғриган 101 нафар беморларда кардиоренал синдром ва юрак ремоделланиши бузилишлари кўрсаткичларининг олти ойлик динамикаси, шунингдек мазкур бузилишлари