

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Павлікова К. В., Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Шепилєва Н. В.

Анотація. Дослідження ролі Епштейна-Барр вірусної інфекції у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю, оскільки згідно епідеміологічних даних, при досягненні повноліття більше 90 % людей є інфікованими ВЕБ. 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.

Метою роботи було оцінити ефективність рибонуклеїнової кислоти при корекції імунних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

Матеріали і методи: Для виконання поставленої мети було обстежено 110 пацієнтів на ІМ, серед них 58 жінок (52,7 %), чоловіків – 52 (47,3 %). Середній вік пацієнтів склав $23,3 \pm 4,2$ роки. Матеріалом для дослідження була сироватка хворих отримана в динаміці захворювання. До комплексу обстеження хворих на ІМ 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». Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ 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. Під впливом комплексної імуномодулюючої та протівірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді.

Висновки. Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаний ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, імунна відповідь, протівірусна та імуномодулююча терапія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Павлікова Ксенія Вячеславівна, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: k.pavlikova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Лядова Тетяна Іванівна, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Волобуєва Ольга Вікторівна, к. мед. н., доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Гаміловська Алла Петрівна, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: a.gamilovska@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-0952>

Шепилєва Наталія Володимирівна, к. мед. н., доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: n.shepylieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2694-7871>

Для цитування:

Павлікова К. В., Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Шепілева Н. В. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43;73–82. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-08

ВСТУП

Дослідження ролі Епштейна-Барр вірусної інфекції (ВЕБ) у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю, оскільки згідно епідеміологічних даних, 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].

Слід зазначити, що протягом тривалого часу ВЕБ-інфекцію асоціювали виключно з інфекційним мононуклеозом (ІМ), клінічні форми якого найчастіше реєструвалися серед дітей, але в останні роки він все частіше діагностується серед дорослого населення [4, 5]. Так, за останні 10 років захворюваність на ІМ зросла у 5 разів, що обумовлено як істинним збільшенням захворюваності внаслідок впливу різних екзогенних і ендогенних факторів, так і удосконаленням методів лабораторної діагностики цієї інфекції [4, 6].

Поліморфізм клінічних проявів ВЕБ-інфекції характеризується широким різноманіттям – це інпаарантні, 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 лімфопрліферативних, онкологіч-

них, 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].

Незважаючи на успіхи, що досягнуті в етіотропній терапії інших герпесвірусних захворювань, в арсеналі сучасної медицини дотепер відсутня достатньо досконала терапія ВЕБ-інфекції, яка б дозволяла елімінувати персистуючий вірус з організму людини. Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що визначаються необхідністю пошуку ефективних схем терапії, які направлені на реабілітацію імунної системи, сприянню регресії імунних змін, ускладнень та профілактику рецидивів при різних формах ВЕБ-інфекції є вельми актуальним.

МЕТА

Оцінити ефективність препарату нуклекс при корекції імунних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

МАТЕРІАЛИ Й 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 за наступними критеріями:

1) наявність клінічних проявів ВЕБ-інфекції;

2) етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження;

3) вік хворих від 18 до 52 років;

4) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [11], етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (версія 2007 р.), клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження, визначався як B27. У пацієнтів, старших 18 років, верифікація клінічного діагнозу ІМ проводилася відповідно до рекомендацій Ж. І. Возіанової і співавт. (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 $23,3 \pm 4,2$ роки.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в динаміці захворювання. Кров для досліджень збирали натще із ліктвової 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 імуноферментного аналізу (тІФа), виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в крові і слині в динаміці захворювання. Для підтвердження діагнозу, крім загального аналізу крові, виконували комплекс серологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Як скринінговий експрес-аналіз крові на наявність інфекції ВЕБ застосовували гетерофільний тест в модифікації Гоффа–Бауера (ГБ)

(Чірешкіна Н. М., 1973). 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 гібридаційно-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.

Геномну ДНК виділяли за допомогою «Комплекту для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (ЛитТех, Россия).

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. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлення діагнозу ІМ проводилося на підставі клінічних проявів, скарг та результатів лабораторних досліджень. Приймались 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 мононуклеозо-подібного 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 більшості хворих на ІМ показники клінічного аналізу крові характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів від 5,6 до $28,3 \times 10^9$ /л. Виражене збільшення лімфоцитів в період розпалу хвороби виявлено у 99 (90 %) хворих і лише у 11 (10 %) пацієнтів лімфоцити не перевищували норми. Більше ніж у 1/3 пацієнтів відзначався моноцитоз 45 (40,9 %) хворих, відсотковий вміст моноцитів складав $11,4 \pm 0,8$ %. Патологічні зміни в клінічному аналізі сечі (незначна протеїнурія, лейкоцитурія, циліндрурія) реєструвались в період розпалу у 50 % хворих ІМ (55 пацієнтів).

У хворих на ІМ відзначалося підвищення АлАТ (у 3–4 рази вище за норму та складала в середньому $2,5 \pm 0,2$ ммоль/(г \times л) ($p < 0,05$).

Усі вищеописані зміни зникали по мірі поліпшення загального стану хворих і нормалізації біохімічних показників.

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).

Встановлені у процесі дослідження імунологічні порушення, відмінності у продукції цитокінів та даних імунограми у хворих на ІМ, стали передумовою для дослідження їх прогностичної ролі та ефективності проводимої терапії. При плануванні даної серії досліджень ми виходили з розуміння того, що для успішного лікування хворих на ІМ велике значення має імунокоригуюча терапія. Тому у якості імуномодулятору нами було досліджено терапевтичну ефективність нуклексу (рибонуклеїнова кислота). Даний препарат володіє специфічною противірусною активністю, в основі якої лежать механізми впливу на конформацію поверхневих антигенів та рецепторів вірусів. Рибонуклеїнова кислота стимулює міграцію стовбурових клітин у кістковому мозку, відновлює диференціювання, кількісний і якісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, підсилюючи активність чинників неспецифічної резистентності. Володіє протизапальною активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів.

В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать наступні механізми: стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук, таких як АТФ. Протизапальна активність забезпечується регуляцією

аденозинового Ade1 рецептора, нормалізацією NO-синтезної активності, інгібуванням окислювальних процесів в клітинних мембранах, стабілізацією мембран клітин і оптимізацією окислювально-відновних процесів в тканинах.

З метою вивчення клінічної ефективності комбінованої схеми терапії було сформовано дві групи пацієнтів з клінічними проявами ІМ. У першу групу

(20 хворих) увійшли хворі у комплексному лікуванні яких використовувався нуклекс (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів. У другу групу увійшли 20 хворих на ІМ, які одержували лише базисну (протівірусну) терапію. Отримані результати щодо динаміки клінічних проявів ІМ представлені в табл. 1.

Таблиця 1
Table 1

Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ІМ при використанні різних схем терапії (M ± m), дні
Characteristics and duration of clinical symptoms in patients with IM using different treatment regimens (M ± m), days

Клінічні симптоми	1-ша група (n = 20)	2-га група (n = 20)
Лихоманка	12,2 ± 0,3 ¹	16,4 ± 0,7
Лімфаденопатія	16,3 ± 2,1 ¹	18,7 ± 1,5
Загальна слабкість	10,6 ± 0,5 ¹	14,7 ± 1,6
Збільшення мигдаликів	15,5 ± 1,4	16,6 ± 1,3
Болі в горлі	10,1 ± 0,4 ¹	14,4 ± 0,7
Головний біль	7,4 ± 0,6	8,2 ± 0,5
Гепатомегалія	14,8 ± 0,8 ¹	18,5 ± 1,3
Спленомегалія	13,5 ± 1,4 ¹	16,6 ± 1,3
Порушення сну	9,3 ± 0,4	10,5 ± 0,5
Нудота	5,7 ± 0,6	6,2 ± 0,4

Примітка: ¹ – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p < 0,05).

Аналіз даних, представлених у таблиці, дозволив встановити, що серед хворих на ІМ найбільш тривалим клінічним синдромом був синдром лімфаденопатії який проявлявся скаргами на збільшення передньошийних і задньошийних лімфатичних вузлів. Серед хворих, що отримували базисну терапію він складав 18,7 ± 0,5 дні, тоді як у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – 16,3 ± 2,1 дні (p < 0,05). Також у хворих, що отримували базисну терапію вірогідно довше зберігались прояви лихоманки – 16,4 ± 0,7 проти 12,2 ± 0,3 дні (p < 0,05); болі у горлі – 14,4 ± 0,7 проти 10,1 ± 0,4 (p < 0,05); гепато- та спленомегалія –

18,5 ± 0,3 проти 14,8 ± 0,8 дні та 16,6 ± 1,3 проти 13,5 ± 1,4 (p < 0,05). Тривалість астенове-гетативного синдрому у вигляді загальної слабкості складала 14,7 ± 1,6 дні у хворих з базисною терапією, тоді як у групі хворих з комбінованою терапією – 10,6 ± 0,5 дні (p < 0,05). Ураження дихальних шляхів та лімфонодули у вигляді фарингіту та тонзиліту та інші клінічні прояви не відзначалося статистичною вірогідністю (p > 0,05).

У хворих на ІМ після проведеної терапії відбувалася позитивна динаміка в даних імунограми з тенденцією до нормалізації окремих показників (табл. 2).

Динаміка основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ залежно від проведеної терапії (M ± m)

Dynamics of the main subpopulations of peripheral blood lymphocytes in patients with IM depending on the therapy (M ± m)

Показник	ІМ, період розпалу (n = 40)	Базисна терапія (n = 20)	Комбінована терапія (n = 20)	Контроль (n = 20)
Лейкоцити, (10 ⁹ /л)	12,7 ± 0,82	7,35 ± 0,34 ^{1,3}	5,38 ± 0,2 ^{1,2}	5,37 ± 0,18
Лімфоцити, (%)	57,67 ± 2,81	38,65 ± 2,34 ^{1,3}	33,39 ± 1,3 ¹	30,1 ± 1,75
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	5,74 ± 0,65	3,6 ± 0,38 ¹	2,8 ± 0,2 ¹	2,55 ± 0,18
CD3 ⁺ -кл, %	87,21 ± 3,34	69,2 ± 3,21 ¹	70,51 ± 2,3 ¹	65,85 ± 3,5
CD4 ⁺ -кл, %	47,16 ± 1,07	44,1 ± 1,05 ¹	42,28 ± 1,1 ^{1,2}	42,0 ± 1,31
CD8 ⁺ -кл, %	44,16 ± 3,78	41,8 ± 2,23 ^{1,3}	31,4 ± 2,1 ^{1,2}	29,4 ± 1,9
CD16 ⁺ -кл, %	16,61 ± 0,6	16,83 ± 0,6 ³	13,95 ± 0,5 ^{1,2}	14,52 ± 0,44
CD20 ⁺ -кл, %	18,91 ± 0,9	17,67 ± 0,8 ³	14,2 ± 0,3 ^{1,2}	13,5 ± 0,5
CD25 ⁺ -кл, %	21,40 ± 0,92	17,41 ± 0,63 ¹	15,4 ± 0,68	15,1 ± 0,65
Th1 (ІНФγ ⁺), %	15,2 ± 0,94	12,3 ± 1,2 ¹	12,7 ± 0,6 ¹	11,1 ± 1,1
Th2 (ІЛ-4 ⁺), %	10,4 ± 1,78	14,6 ± 1,35 ¹	13,5 ± 1,13 ¹	12,4 ± 1,43
Th1/Th2	1,46 ± 0,06	0,84 ± 0,05	0,94 ± 0,06 ²	0,89 ± 0,09

Примітки:

¹ – вірогідна різниця з показниками до лікування ($p < 0,05$),² – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію ($p < 0,05$).³ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

При дослідженні динаміки основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ, що отримували комбіновану терапію, було встановлено вірогідне зменшення абсолютного вмісту лейкоцитів ($p < 0,05$), вірогідного вмісту CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ лімфоцитів та відношення Th1/Th2 ($p < 0,05$) проти даних які були отримані у хворих з базисною терапією. Слід зазначити, що у групи хворих, які отримували лише базисну терапію, динаміка нормалізації показників імунограми була значно нижче порівняно з показниками хворих, що отримували комбіновану терапію.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної

ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ 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 різке підвищення Th1/Th2.

Під впливом комплексної імуномодулюючої та противірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з

показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді.

ВИСНОВКИ

Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаний ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Поліморфізм клінічних проявів та ускладнень ІМ, обумовлює необхідність поліпшення клінічної та лабораторної діагностики та лікування цього захворювання. Тому дослідження щодо вивчення ефективності нових схем терапії

імунотропними препаратами та їх вплив на функціональну активність імунокомпетентних клітин є вельми актуальними та перспективними.

ФІНАНСУВАННЯ

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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010; 362 (21): 1993–2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
2. 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: <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-10>
3. Дроздова НФ, Фазылов ВХ. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: кликопатогенетические 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, Учаева ОН. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (1): 37–44. DOI: <https://doi.org/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. (In Russ.), DOI: <https://doi.org/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: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
9. Vozianova ZH, Hley AI. Infektsiyniy mononukleoz yak poli etiologichne zakhvoryuvannya. *Suchasni infektsiyi*. 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: <https://doi.org/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. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362(21):1993– 2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
2. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections. Clin. Microbiol Rev. 2011; 24 (1): 193–209. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-10>
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). [in Russian]
4. Balfour HHJr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol. 2015; 4 (2): e33. DOI: <https://doi.org/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. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/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. (In Russ.), DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11>
7. Isakov VA, Arhipova EI, Isakov DV. Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. Saint Petersburg : SpecLit. 2013. 13 p. [in Russian]
8. 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: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
9. Vozyanova ZH, Hley AI. I. Infektsiyniy mononukleoz yak polietioliolohichne zakhvoryuvannya. Suchasni infektsiyi. 2004; 2: 37–41. [In Ukrainian].
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: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>
11. 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). [in Ukraine]

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF DIFFERENT THERAPY SCHEMES IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS

Pavlikova K., Liadova T., Volobuieva O., Hamilovska A., Shepileva N.

Abstract. The study of the role of Epstein-Barr virus infection in the development of various human pathological conditions is of great importance. This is due to the significant epidemiological role and social significance, because according to epidemiological data, more than 90 % of people are infected with VEB when they reach adulthood. The steady increase in the number of diseases caused by VEB in both adults and children is associated with its specific susceptibility to immunocompetent cells, lifelong persistence and latent course, which necessitates a comprehensive study and development of effective treatments.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of ribonucleic acid in the correction of immune disorders in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus.

Materials and methods: To achieve this goal, 110 patients with IM were examined, including 58 women (52.7 %), men – 52 (47.3 %). The mean age of patients was 23.3 ± 4.2 years. The material for the study was the serum of patients obtained in the dynamics of the disease. The complex of examination of patients with IM included clinical and biochemical methods, enzyme-linked immunosorbent assay, polymerase chain reaction method, immunogram.

The results of the research were processed by the method of variation and correlation statistics using the program «Statistica 10.0 for Windows». The analysis of the obtained results allowed to establish that in patients with IM changes in the system of cellular and humoral parts of the immune system and the diversity of the immune response were detected. The progressive nature of changes in immune parameters indicates the formation of secondary cellular immune imbalance, activation of the humoral link, a change in the balance of immunoregulatory mediators towards Th2 cells. In the acute period, probable disorders of the cellular immune

system, 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⁺ (receptor IL2) and increase Th1/Th2. Under the influence of complex immunomodulatory and antiviral action with the appointment of ribonucleic acid, there is a more positive dynamics of immunological parameters compared with patients who received only basic therapy, which is manifested by an increase in the proliferative response.

Conclusions. For the correction of immune disorders in patients with IM, associated with VEB the use of complex therapy with the drug nuclex (ribonucleic acid) (250 mg) 2 capsules 3 times a day for 14 days and valaciclovir (500 mg) at a dose of 1000 mg (2 table) 3 times a day for 14 days.

KEY WORDS: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, immune response, antiviral and immunomodulatory therapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ksenia Pavlikova, 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; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Tetiana Liadova, MD, Full Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Olha Volobuieva, MD, Associate of Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: o.volobuieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Alla Hamilovska, 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: a.gamilovska@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-0952>

Natalia Shepileva, MD, Associate of Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: n.shepileva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2694-7871>

For citation:

Pavlikova K, Liadova T, Volobuieva O, Hamilovska A, Shepileva N. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF DIFFERENT THERAPY SCHEMES IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021;43;73–82. DOI: [10.26565/2313-6693-2021-43-08](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-08)

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Павликова К. В., Лядова Т. И., Волобуева О. В., Гамиловская А. П., Шепилева Н. В.

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

Целью работы было оценить эффективность рибонуклеиновой кислоты при коррекции иммунных нарушений у больных инфекционным мононуклеозом, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

Материалы и методы: Для выполнения поставленной цели было обследовано 110 пациентов с ИМ, среди них 58 женщин (52,7 %), мужчин – 52 (47,3 %). Средний возраст пациентов составлял 23,3 ± 4,2 года. Материалом для исследования была сыворотка крови больных полученная в динамике заболевания. В комплекс обследования больных ИМ 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 ИМ выявлены изменения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета и разнонаправленности иммунного ответа. Прогрессирующий характер изменений иммунных показателей указывает на формирование вторичного клеточного иммунного дисбаланса,

активации гуморального звена, изменении равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2 клеток. В остром периоде установлены достоверные отличия 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. Под влиянием комплексного иммуномодулирующего и противовирусного действия с применением рибонуклеиновой кислоты отмечается положительная динамика иммунологических показателей по сравнению с показателями больных, получавших только базисную терапию, что проявляется усилением пролиферативного ответа.

Выводы. Для коррекции иммунных нарушений у больных ИМ, вызванным ВЭБ обоснована целесообразность применения в составе комплексной терапии препарата нуклекс (рибонуклеиновая кислота) (250 мг) по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 14 дней и валацикловира (500 мг) в дозе 1000 мг (2 табл.) 3 раза в сутки в течение 14 дней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, иммунный ответ, противовирусная и иммуномодулирующая терапия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Павликова Ксения Вячеславовна, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: k.pavlikova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

Лядова Татьяна Ивановна, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

Волобуева Ольга Викторовна, к. мед. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: o.volobyeva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Гамиловская Алла Петровна, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: a.gamilovska@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-0952>

Шепилева Наталья Владимировна, к. мед. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: n.shepylieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2694-7871>

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.

Отримано: 08.09.2021

Прийнято до друку: 29.10.2021

Received: 08.09.2021

Accepted: 29.10.2021