

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ, В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.А. Кукушкина¹, С.И. Котелева¹, М.С. Бляхер¹, И.М. Федорова¹,
З.К. Рамазанова¹, Н.Н. Зверева², Е.В. Новосад², А.А. Самков³, М.В. Базарова³

¹ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. Проведен анализ состояния интерфероновой системы 38 детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного вирусом Эпштейна–Барр. Исследование интерфероновой системы выполнено по методике Ф.И. Ершова, которая предполагает оценку количества интерферона, находящегося в сыворотке крови или продуцируемого клетками крови, по его биологической активности. Целью работы было получение лабораторного обоснования для применения интерферонов или интерферогенов в комплексной терапии ИМ. Для этого было проведено сравнение интерфероновой системы у детей в остром периоде ИМ не только с показателями контрольной группы здоровых (30 детей 3–6 лет и 20 детей 7–14 лет, которые были обследованы ранее для создания внутрилабораторной нормы), но и с показателями группы детей, больных ангиной или ОРВИ, госпитализированных в то же отделение клиники и сопоставимых с основной группой по тяжести состояния. Другой задачей была оценка изменения показателей IFN-статуса у больных ИМ, не получавших в ходе лечения интерфероновых препаратов, через 1 месяц от начала заболевания. Проведенное исследование показало, что в остром периоде инфекционного мононуклеоза у больных в состоянии средней тяжести снижение способности лейкоцитов крови к вирус-индуцированной продукции IFN α и митоген-индуцированной продукции IFN γ встречается примерно с той же частотой, что и в контрольной группе детей, госпитализированных с ангиной или ОРВИ, или несколько реже. У больных ИМ было обнаружено, что в возрастной группе 3–6 лет способность клеток крови к продукции интерферонов на этой стадии заболевания практически не нарушена, а у пациентов 7–14 лет страдает почти исключительно альфа-интерферонез. В группе 7–14 лет I степень недостаточности продукции IFN α отмечалась в 38% случаев, а II степень — в 6%. Вероятно, именно эта группа больных нуждается в каких-либо вариантах заместительной терапии IFN α . Повторным обследованием после выписки из клиники было охвачено только 12 детей. Исходно частота и степень недостаточности интерферонеза в этой подгруппе не отличалась от показателей всей выборки пациентов, а через 1 месяц отмечалось некоторое увеличение потенциальных возможностей организма к продукции как IFN α , так и IFN γ даже без терапии препаратами, влияющими на интерфероновую систему.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, ВЭБ-инфекция у детей, IFN α , IFN γ , интерфероновый статус, интерферонотерапия.

Адрес для переписки:

Федорова Ирина Михайловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (903) 107-60-67. Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: vestnik-07@mail.ru

Contacts:

Irina M. Fedorova
125212 Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,
G.N. Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (903) 107-60-67. Fax: (495) 452-18-30.
E-mail: vestnik-07@mail.ru

Для цитирования:

Кукушкина Е.А., Котелева С.И., Бляхер М.С., Федорова И.М.,
Рамазанова З.К., Зверева Н.Н., Новосад Е.В., Самков А.А., Базарова М.В.
Изменение состояния интерфероновой защиты у детей, больных
инфекционным мононуклеозом, в динамике заболевания // Инфекция
и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 157–164. doi: 10.15789/2220-7619-TIP-1349

Citation:

Kukushkina E.A., Koteleva S.I., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Ramazanova Z.K.,
Zvereva N.N., Novosad E.V., Samkov A.A., Bazarova M.V. Altered interferon
defense in children with dynamically changed infectious mononucleosis //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11,
no. 1, pp. 157–164. doi: 10.15789/2220-7619-TIP-1349

ALTERED INTERFERON DEFENSE IN CHILDREN WITH DYNAMICALLY CHANGED INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Kukushkina E.A.^a, Koteleva S.I.^a, Blyakher M.S.^a, Fedorova I.M.^a, Ramazanova Z.K.^a, Zvereva N.N.^b, Novosad E.V.^b, Samkov A.A.^c, Bazarova M.V.^c

^a G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^c Infectious Hospital No. 1 Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

Abstract. The state of the interferon system in 38 children with acute infectious mononucleosis (IM) caused by the Epstein–Barr virus was analyzed. Interferon status was examined in accordance with F.I. Ershov method based on assessing related biological activity by measuring interferon level in the blood serum or produced by blood cells. The aim of the study was to gain scientifically justified data for use of interferon preparations or interferonogens in IM combination therapy. For this, interferon status in children with acute IM was compared with that one not only in control group (30 healthy children, aged 3–6 and 20 children, aged 7–14 years, examined earlier to create an intra-laboratory interferon normal range), but also in children with lacunar angina or acute respiratory viral infection, hospitalized in the same department of the clinic and comparable with the main group in severity of the condition. In addition, we assessed changes in IFN-status in IM patients receiving no interferon preparations, one month after the disease onset. The study showed that patients with moderate acute IM were featured with decreased potential of blood leukocytes to virus-induced IFN α and mitogen-induced IFN γ production observed with almost similar or some lower rate as in the control group of children hospitalized with angina or acute respiratory viral infection. Peripheral blood cells from moderate acute IM patients in the 3–6-year age group were found to produce virtually unaltered interferon level, whereas almost sole IFN-alpha production was affected in 7–14-year-old patients. Moreover, in 7–14-year old patients the level 1 and level 2 of IFN α deficiency was observed in 38% and 6% of cases, respectively. It is likely it was just this patient group requiring administration of any IFN α replacement therapy. As few as 12 children were re-examined after discharge from the clinic. Initially, prevalence and severity level of impaired interferon production in this subgroup did not differ from that one for total patient sample, whereas 1 month later a host potential to produce both IFN α and IFN γ even without therapy acting on interferon system was noted to be moderately augmented.

Key words: infectious mononucleosis, EBV infection in children, IFN α , IFN γ , interferon status, interferon therapy.

Введение

В настоящее время активно обсуждается вопрос о необходимости включения интерферонов или интерфероногенов в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза (ИМ). Ранее, несмотря на важную роль интерфероновой системы в устойчивости к вирусу Эпштейна–Барр и дальнейшем удержании ВЭБ в латентном состоянии, интерфероновой терапии не придавалось такого большого значения, как при вирусных гепатитах или HIV-инфекции. Она проводилась при хронической активной ВЭБ-инфекции, лимфопролиферативных осложнениях/заболеваниях [21]; для лечения таких состояний она проводят и сейчас [20].

В российской научной литературе имеется довольно много публикаций, в которых показано, что применение интерферона альфа-2b в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза способствует более быстрому выздоровлению пациентов [6, 11, 12]. Включение в терапию в остром периоде ИМ препаратов интерферона альфа-2b и меглюмина акридон-ацетата приводит к уменьшению выраженности и длительности симптомов интоксикации, температурной реакции, гепато- и спленомегалии,

лимфопролиферативного синдрома. В случаях, когда у больных развиваются нарушения в системе гемостаза, применение интерферона альфа-2b не только способствует более быстрой положительной динамике симптомов заболевания, но и ускоряет нормализацию показателей гемостаза [10].

В то же время анализ состояния самой интерфероновой системы во многих из подобных работ не проводится. Данные о резком снижении показателей интерферонового статуса при ИМ приводятся лишь в некоторых исследованиях [1, 3, 9].

Цель данной работы — исследовать лабораторные показания для применения интерферонов и интерфероногенов в комплексной терапии ИМ.

В задачи нашего исследования входило сравнение показателей интерферонового статуса у детей в остром периоде ИМ не только с показателями здоровых детей, но и с показателями у госпитализированных в то же отделение клиники больных ангиной или ОРВИ, сопоставимых с основной группой по тяжести состояния. Другой задачей была оценка изменения показателей IFN-статуса у больных ИМ, не получавших в ходе лечения интерфероновых препаратов, через 1 месяц от начала заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 22 ребенка 3–6 лет и 16 детей 7–14 лет, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы с диагнозом «ИМ, среднетяжелая форма». Диагноз верифицирован серологически. 12 пациентов были обследованы двукратно: на 5–7 день заболевания и через 1 месяц.

В контрольную группу вошли 9 детей, госпитализированных в то же отделение клиники с диагнозами «ангина» или «ОРВИ», имевших схожие клинические симптомы и сравнимые по тяжести состояния с исследуемой группой.

Исследование получило одобрение Комитета по этике ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (протокол № 48 от 29 марта 2019 г.). Первое взятие крови проводилось при поступлении в клинику одновременно с другими пробами крови, необходимыми для диагностики состояния пациента; на повторное обследование дети были приведены родителями.

Показатели интерфероновой статус пациентов сравнивали с полученными ранее внутрилабораторными нормами: результатами обследования 30 здоровых детей 3–6 лет и 20 здоровых детей 7–14 лет.

Исследование интерфероновой статус выполнено по методике Ф.И. Ершова [5]. Методика предполагает оценку количества интерферона (выражается величиной 1/титр), находящегося в сыворотке крови или продуцируемого клетками крови по его биологической активности, то есть по способности биологических жидкостей осуществлять противовирусную защиту тестовой культуры фибробластов. Заключение о состоянии системы интерфероногенеза дается по 4 показателям: общее количество интерферона в сыворотке крови, спонтанная продукция интерферона, индуцированная продукция $IFN\alpha$, индуцированная продукция $IFN\gamma$.

Серологическая верификация диагноза «острый ИМ» проведена на ИФА-тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) по наличию антител к EA- (IgG) и VCA- (IgG и IgM) антигенам вируса Эпштейна–Барр и отсутствию антител к EBNA, а также с учетом выявленной низкой avidности IgG-антител к VCA-антигену.

Статистическая обработка проведена с использованием программ MS Excel и StatSoft Statistica 6.0

Результаты и обсуждение

Проведенное лабораторное обследование показало, что в остром периоде (5–7 сутки) инфекционного мононуклеоза в сыворотке больных уровень интерферонов повышен. Его

Таблица 1. Способность клеток крови продуцировать интерфероны (среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) у пациентов 3–6 лет в остром периоде ИМ и здоровых детей того же возраста

Table 1. Ability of blood cells to produce interferons (geometric mean and 95% confidence interval) in 3–6 years old patients in acute period of IM and in healthy children of the same age

		Дети с ИМ Children with IM n = 22	Здоровые дети Healthy children n = 30
Спонтанная продукция IFN, Ед/мл Spontaneous production of IFN, U/ml		1,1 (1,0–1,2)	1,2 (0,4–3,6)
Индукцированная продукция, Ед/мл Induced production, U/ml	IFNα	257 (223–295)	213 (191–240)
	IFNγ	43 (38–50)	37 (34–41)

активность составляет 6,5 Ед/мл, что статистически значимо отличается от показателя здоровых детей (2,3 Ед/мл, $p = 0,0001$) и от показателей контрольной группы больных ангиной или ОРВИ (2,5 Ед/мл, $p = 0,02$).

Спонтанная продукция интерферона, наблюдаемая в культурах клеток крови больных ИМ, невелика и не отличается от таковой в контрольных группах (табл. 1 и 2).

Способность клеток крови продуцировать $IFN\gamma$ у обследованных больных не ниже чем в норме, а показатели индуцированной продукции $IFN\alpha$ несколько снижены по сравнению с возрастной нормой только в группе пациентов 7–14 лет (табл. 2).

В ходе текущей работы для оценки состояния интерфероногенеза у конкретного пациента и необходимости дополнения его терапии интерферонами или интерферонгенами сравнение показателей индуцированной продукции $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ проводилось с наименьшим титром интерферона, наблюдаемым в группе здоровых детей. Для $IFN\alpha$ она составляла 80 Ед/мл в возрастной группе 3–6 лет и 160 Ед/мл в группе 7–12 лет, а для $IFN\gamma$ — 16 Ед/мл (одинаково для детей всех возрастов).

Для дальнейшего анализа мы воспользовались опытом авторов научных работ, обосновывающих применение интерфероновой терапии при инфекционных заболеваниях [5, 7], которые расценивают показатели интерфероновой статус, находящиеся на 1 титр ниже нормы,

Таблица 2. Способность клеток крови продуцировать интерфероны (среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) у пациентов 7–14 лет в остром периоде ИМ и здоровых детей того же возраста

Table 2. Ability of blood cells to produce interferons (geometric mean and 95% confidence interval) in patients 7–14 years in acute period of infectious mononucleosis and in healthy children of the same age

		Дети с ИМ Children with IM n = 16	Здоровые дети Healthy children n = 20
Спонтанная продукция IFN, Ед/мл Spontaneous production of IFN, U/ml		1,1 (1,1–1,2)	1,2 (1,1–1,4)
Индукцированная продукция, Ед/мл Induced production, U/ml	IFNα	218 (179–261)	257 (229–288)
	IFNγ	47 (40–57)	46 (40–54)

как I степень недостаточности интерфероногенеза, а более низкие — как II или III степень.

В соответствии с этими критериями I степень недостаточности продукции IFN α в остром периоде ИМ в группе пациентов 3–6 лет, обследованных нами, была у 1 ребенка (4,5%), II степень — еще у одного. Для продукции IFN γ I степень недостаточности отмечалась у 2 (9,1%) детей, а II степень — у 1 ребенка (4,5%), причем сочетанное снижение как α - так и γ -интерфероногенеза имело место только у 1 ребенка.

В группе пациентов 7–14 лет I степень недостаточности продукции IFN α была у 6 (37,5%) детей, а II степень — у одного (6,3%). Снижение продукции IFN γ происходило в остром периоде заболевания у 1 ребенка (6,3%) детей.

Далее среди больных ИМ, здоровых детей и детей контрольной группы, больных ангиной или ОРВИ, мы оценили процент детей с I и II степенью недостаточности в системе интерфероногенеза (табл. 3).

Эти данные показывают, что в остром периоде инфекционного мононуклеоза у больных в состоянии средней тяжести снижение способности лейкоцитов крови к вирус-индуцированной продукции IFN α и митоген-индуцированной продукции IFN γ встречается примерно с той же частотой или несколько реже, чем в контрольной группе детей с диагнозами «ангина» или «ОРВИ».

Изменение показателей интерферонового статуса в динамике заболевания было прослежено нами у 12 человек из 38. Только двое из них получали терапию рекомбинантным IFN α -2b (их показатели не включены в табл. 4), остальные находились на симптоматической терапии. Исходно в этой группе индуцированная продукция IFN α была в норме у всех, кроме 1 пациентки с недостаточностью II степени по этому параметру. Недостаточность продукции IFN γ I и II степени отмечена еще у двоих детей.

В таблице 4 можно видеть небольшое снижение уровня интерферона в плазме крови больных через 1 месяц после лечения в стационаре и некоторое увеличение среднего титра индуцированной продукции IFN γ . Этот показатель нормализовался у двоих детей после снижения в остром периоде ИМ и еще у двоих повысился в пределах нормального диапазона.

Таблица 3. Количество детей с низкими показателями индуцированной продукции IFN α и IFN γ в остром периоде ИМ в сравнении с показателями контрольных групп

Table 3. Number of children with low rates IFN α and IFN γ produced by activated peripheral blood cells in acute period of IM in comparison with control groups

		% лиц с недостаточностью продукции % of persons with insufficient production				
		IFN α		IFN γ		одновременно IFN α и IFN γ both IFN α and IFN γ
		I степени I degree	II–III степени II–III degrees	I степени I degree	II–III степени II–III degrees	
Острый период ИМ Acute period of IM	n = 38	7 (18,4%)	2 (5,2%)	3 (7,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Лакунарная ангина или ОРВИ Lacunar angina or acute respiratory viral infection	n = 9	1 (11,1%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
Здоровые дети Healthy children	n = 50	5 (10,0%)	0	6 (12,0%)	0%	1 (2,0%)

Способность лейкоцитов к продукции $IFN\alpha$ не изменилась по сравнению с исходной у 11 детей, а у пациентки с исходным снижением этого параметра вошла в пределы нормы. Хотя группа слишком мала и наблюдаемые изменения статистически недостоверны, хотелось бы все же отметить, что, как и в остром периоде, в периоде реконвалесценции ИМ не наблюдается значительного снижения способности лейкоцитов и лимфоцитов к продукции интерферонов.

Наши данные показывают, что снижение продукции интерферонов нехарактерно для ИМ. Недостаточность индуцированной продукции $IFN\gamma$ в остром периоде ИМ наблюдается менее чем у четверти пациентов, а недостаточность индуцированной продукции $IFN\alpha$ развивается чаще, особенно у детей 7–14 лет, но ее встречаемость, по нашим наблюдениям, тоже не превышает 50%.

Если учесть, что величина индуцированной продукции интерферонов *in vitro*, отражает не покрытие текущих потребностей организма, а его потенциальные возможности продуцировать интерферон при возникновении необходимости в дополнительной противoinфекционной защите, то можно отметить, что даже в остром периоде ИМ уровень функционирования интерфероновой системы достаточно высок, и необходимость в применении заместительной интерферонотерапии по лабораторным данным отсутствует. Степень снижения показателей в тех случаях, когда по нашим данным она имеет место, также невелика: на 1–2 титра. Можно предположить, что при длительном сохранении такой ситуации (несколько месяцев) даже небольшая степень дефицита создает низкую защищенность ребенка от вирусных инфекций (как это происходит у детей, часто и длительно болеющих ОРВИ [8]), но при ИМ это не так.

Наши собственные данные недостаточны для того, чтобы статистически оценить изменение показателей интерфероновой системы в периоде реконвалесценции ИМ. Данные табл. 4 показывают, что через 1 месяц после лечения в клинике эти показатели не снизились, и не более того. Однако в статье Тимченко В.Н. и соавт. [9] после лечения проанализировано изменение спонтанной и индуцированной продукции $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ у 50 детей дошкольного возраста, больных ИМ. Половина из них дополнительно к базисной терапии получала препарат рекомбинантного $IFN\alpha$ -2b «Виферон». В остром периоде авторы, как и мы, не выявили различий между изучаемыми показателями у больных ИМ и у здоровых детей. В периоде реконвалесценции ими зарегистрировано повышение продукции $IFN\alpha$ при обоих вариантах лечения, а продукция $IFN\gamma$ в группе, не получавшей «Виферон», была снижена как по сравнению с показателями второй группы, так и здоровых детей.

Возможно, изменения в способности лейкоцитов и лимфоцитов крови продуцировать $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ в периоде реконвалесценции зависят от состояния этого показателя в остром периоде ИМ. В дальнейшем мы планируем подробнее изучить этот вопрос.

Во всяком случае, возможности интерфероновой системы у больных инфекционным мононуклеозом позволяют им не только активно реагировать на ВЭБ-инфекцию (о чем свидетельствуют активность интерферона в сыворотке крови и интерферона, продуцируемого в культуре спонтанно), но и сохраняют потенциал продуцировать $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ дополнительно, что важно в плане защиты от присоединения других инфекций.

По литературным данным, при ВЭБ-инфекции наибольшая активация интерфероновой

Таблица 4. Показатели интерфероновой системы (среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) в группе детей, больных ИМ, до и после лечения

Table 4. Ability of blood cells to produce interferons (geometric mean and 95% confidence interval) children with IM before and after treatment

	Средние значения показателей Average values of indicators	
	на 5–7 сутки ИМ on 5–7 days of illness	через 1 месяц in a 1 month
Активность IFN в плазме, Ед/мл IFN in plasma, U/ml	7,2 (6,5–8,2)	6,2 (4,9–7,8)
Спонтанная продукция IFN , Ед/мл Spontaneous production of IFN, U/ml	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,1–1,3)
Индуцированная продукция, Ед/мл Induced production, U/ml	$IFN\alpha$	218 (178–273)
	$IFN\gamma$	46 (38–56)
		269 (223–324)
		64 (51–79)

системы происходит на ранних этапах как результат комплекса реакций врожденного иммунитета. $IFN\alpha$ играет значительную роль в формировании антивирусного состояния клетки и вместе с $IFN\gamma$ и другими провоспалительными цитокинами обеспечивает взаимодействие плазматоидных дендритных клеток, макрофагов, НК-клеток и формирующихся антигенспецифических Т-клеток, приводящее к ограничению пролиферации ВЭБ-трансформированных В-клеток и переходу ВЭБ в латентное состояние. В результате этого взаимодействия инфекция часто протекает бессимптомно [13, 14, 15, 16].

ИМ развивается, когда ВЭБ-инфекция переходит из латентного в литический цикл. При этом также значительна роль $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, особенно $IFN\gamma$, который продуцируется клеточными элементами как врожденного, так и адаптивного иммунитета [13, 17], но ведущую роль в ограничении инфекции играют НК-клетки [13, 16]. Масштабы иммуноопосредованного воспаления на данном этапе настолько велики, что введение экзогенного $IFN\alpha$ могло бы оказывать положительное влияние за счет противовирусного действия, а также преимущественного повышения функциональной активности НК-клеток, а не вирус-специфических Т-клеток, как это показано для других персистирующих инфекций [18, 19].

К сожалению, в большинстве статей, сообщающих о значительном клиническом эффекте интерфероновых препаратов или интерферогенов при инфекционном мононуклеозе, анализ состояния интерфероновой системы не приводится. Подход к количественной оценке недостаточности интерфероновой системы и количественной оценке эффекта терапии более разработан для такой категории пациентов, как «часто и длительно болеющие дети». Показано, что дифференцированное назначение интерфероновой или интерферогенной терапии с учетом показателей интерферонового статуса больного эффективно при ОРВИ [4, 7].

При инфекционном мононуклеозе по данным Боковой А.Г. и Домрачевой М.Е. [1], заметная доля детей, в том числе в остром периоде, нечувствительна к терапии иммуноотропными

препаратами. В то же время у чувствительных к этому виду лечения пациентов действительно наблюдается хороший клинический эффект, причем этот эффект зависит от тяжести состояния больного ИМ и от дозы препарата интерферона [3].

Имеются сведения, что влиянию интерферонотерапии на собственно интерфероновый статус человека не всегда можно дать однозначно положительную оценку. По данным Кузнецова С.И. и соавт. [2], непосредственно по окончании курса терапии больных с герпесвирусной инфекцией индуцированная продукция $IFN\alpha/\beta$ их лейкоцитами снижалась и восстанавливалась только в отдаленные сроки (2–5 месяцев).

Таким образом, применение интерфероновой терапии, вероятно, не является безусловно показанным всем пациентам с ИМ, по крайней мере в состоянии средней тяжести, и иммунокорректирующая терапия должна назначаться с учетом состояния иммунной системы пациента. В продолжение данной работы нами планируется обследование более обширных групп больных с целью уточнения состояния интерфероновой системы в периоде реконвалесценции ИМ и определения стадии заболевания, на которой снижение показателей интерфероногенеза наиболее выражено.

Заключение

1. В обследованной нами группе из 38 детей с диагнозом «инфекционный мононуклеоз, среднетяжелая форма» заместительная интерфероновая терапия, вероятно, была бы наиболее эффективной у тех 44% больных, у которых при поступлении в клинику регистрировалась недостаточность интерфероновой защиты I–II степени.

2. Определение стадии заболевания, на которой чаще всего наблюдается снижение функционального потенциала интерфероновой системы, и оценка результатов разных вариантов лечения может дать лабораторное обоснование заместительной терапии препаратами $IFN\alpha-2b$ при инфекционном мононуклеозе.

Список литературы/References

1. Боковой А.Г., Домрачева М.Е. Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 18–22. [Bokovoy A.G., Domracheva M.E. Clinical value of immunological factors in infectious mononucleosis in children. *Detskije Infektsii = Children's Infections*, 2006, no. 3, pp. 18–22. (In Russ.)]
2. Кузнецов С.И., Смирнов Н.А., Латаш В.Г., Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Носикова Е.В. Влияние интерферонотерапии на интерфероновый статус больных и функциональную активность некоторых клеточных популяций крови // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5, № 1–2. С. 73–80. [Kuznetsov S.I., Smirnov N.A., Latash V.G., Arinenko R.Y., Anikin V.B., Nosikova E.V. Influence of interferon treatment on patients interferon status and functional activity of some blood cell populations. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2003, vol. 5, no. 1–2, pp. 73–80. (In Russ.)]

3. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Шмидт А.Р. Клеточная чувствительность к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 1. С. 79–84. [Kurtasova L.M., Shakina N.A., Schmidt A.R. In vitro cellular response to interferon- $\alpha 2$ in children with infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 79–84. (In Russ.)]
4. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторов при гриппе и ОРИ у детей // Детские инфекции. 2010. № 1. С. 35–40. [Obraztsova E.V., Osidak L.V., Golovacheva E.G. Interferons and its inducers in treatment of influenza and acute respiratory infection in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*, 2010, no. 1, pp. 35–40. (In Russ.)]
5. Определение интерферонов статуса как показателя неспецифической резистентности организма человека: практические рекомендации Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»; под ред. Ф.И. Ершова. М., 2018. 26 с. [Determination of interferon status as an indicator of non-specific resistance of the human body. Practical recommendations of the Association of Laboratory and Organizations “Federation of Laboratory Medicine”; ed. by F.I. Ershov. Moscow, 2018. 26 p. (In Russ.)]
6. Попова О.А., Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Минакова Ю.В., Петрова Е.И. Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катанезе // Лечащий врач. 2016. № 11. С. 92–95. [Popova O.A., Chuikova K.I., Yakimov V.L., Minakova Yu.V., Petrova E.I. Clinical and immunologic indices in children with infectious mononucleosis at the background of antiviral therapy in acute period and in catamnesis. *Lechashchii vrach = The Attending Physician*, 2016, no. 11, pp. 92–95. (In Russ.)]
7. 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. № 2. С. 45–51. [Savenkova M.S., Karashchina O.V., Shabat M.B., Kraseva G.N., Abramova N.A., Kraseva T.E. Interferon status and choice of interferons inducers in frequently ill children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*, 2016, no. 2, pp. 45–51. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51
8. Самсыгина Г.А., Трошина В.В., Перцева А.Д. Особенности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 2. С. 42–46. [Samsygina G.A., Troshina V.V., Pertseva A.D. Special aspects of innate and adaptive immunity mechanisms in frequently ill children. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*. 2013, no. 2, pp. 42–46. (In Russ.)]
9. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Калинина Н.М., Булина О.В., Выжлова Е.Н., Назарова А.Н., Федорова А.В. Клиническая и иммунологическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при остром Эпштейна–Барр вирусном мононуклеозе у детей дошкольного возраста // Детские инфекции. 2016. № 3. С. 30–37. [Timchenko V.N., Bannova S.L., Kalinina N.M., Bulina O.V., Vyzhlova E.N., Nazarova A.N., Fedorova A.V. Clinical and immunological efficacy of the recombinant interferon alfa-2b of acute Epstein–Barr viral mononucleosis in preschool children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*, 2016, no. 3, pp. 30–37. (In Russ.)]
10. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 2. С. 75–82. [Khmilevskaya S.A., Zaitseva I.A., Zryachkin N.I., Berezhnova I.A. Features state of hemostasis and immunopathological reactions in Epstein–Barr virus infection in children. *Jurnal infekologii = Journal Infectology*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 75–82. (In Russ.)]
11. Хохлова З.А., Попова О.А., Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Минакова Ю.В., Петрова Е.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 3. С. 67–74. [Khokhlova Z.A., Popova O.A., Chujkova K.I., Yakimov V.L., Minakova Yu.V., Petrova E.I. Infectious mononucleosis at children: features of the course of the disease depending on types of antiviral therapy. *Zhurnal infekologii = Journal of Infectology*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 67–74. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-67-74
12. Шведова Н.М., Михайлова Е.В., Цека Ю.С., Чудакова Т.К. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторное обоснование и экономическая эффективность применения иммунокорректоров // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 512–517. [Shvedova N.M., Mikhailova E.V., Tseka Yu.S., Chudakova T.K. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory rationale and economic efficiency of application of immunocorrectors. *Saratovskij nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013, vol. 9, no. 3, pp. 512–517. (In Russ.)]
13. Azzi T., Lünemann A., Murer A., Ueda S., Béziat V., Malmberg K.J., Staubli G., Gysin C., Berger C., Münz C., Chijioke O., Nadal D. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood*. 2014, vol. 124, no. 16, pp. 2533–2543. doi: 10.1182/blood-2014-01-553024
14. Chijioke O., Azzi T., Nadal D., Münz C. Innate immune responses against Epstein–Barr virus infection. *J. Leucoc. Biol.*, 2013, vol. 94, no. 6, pp. 1185–1190. doi: 10.1189/jlb.0313173
15. Gujer C., Murer A., Muller A., Vanoaica D., Sutter K., Jacque E., Fournier N., Kalchschmidt J., Zbinden A., Capaul R., Dzvonek A., Mondon P., Dittmer U., Münz C. Plasmacytoid dendritic cells respond to Epstein–Barr virus infection with a distinct type I interferon subtype profile. *Blood Adv.*, 2019, vol. 3, no. 7, pp. 1129–1144. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025536
16. Hislop A.D. Early virological and immunological events in Epstein–Barr virus infection. *Curr. Opin. Virol.*, 2015, vol. 15, pp. 75–79. doi: 10.1016/j.coviro.2015.08.002
17. Hoshino Y., Nishikawa K., Ito Y., Kuzushima K., Kimura H. Kinetics of Epstein–Barr virus load and virus-specific CD8⁺ T cells in acute infectious mononucleosis. *J. Clin. Virol.*, 2011, vol. 50, no. 3, pp. 244–246. doi: 10.1016/j.jcv.2010.11.017
18. Kwaa A.K.R., Talana C.A.G., Blankson J.N. Interferon alpha enhances NK cell function and the suppressive capacity of HIV-specific CD8⁺ T cells. *J. Virol.*, 2019, vol. 93, no. 3: e01541-18. doi: 10.1128/JVI.01541-18
19. Micco L., Peppia D., Loggi E., Schurich A., Jefferson L., Cursaro C., Panno A.M., Bernardi M., Brander C., Bihl F., Andreone P., Maini M.K. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2013, vol. 58, no. 2, pp. 225–233. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.029

20. Roliński J., Grywalska E., Pyzik A., Dzik M., Opoka-Winiarska V., Surdacka A., Maj M., Burdan F., Pirożyński M., Grabarczyk P., Starosławska E. Interferon alpha as antiviral therapy in chronic active Epstein–Barr virus disease with interstitial pneumonia—case report. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 190. doi: 10.1186/s12879-018-3097-6
21. Wilson W.H., Kingma D.W., Raffel M., Wittes R.E., Jaffe E.S. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein–Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood*, 1996, vol. 87, no. 11, pp. 4531–4537.

Авторы:

Кукушкина Е.А., младший научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Котелева С.И., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Бляхер М.С., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Федорова И.М., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Рамазанова З.К., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Зверева Н.Н., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия;

Новосад Е.В., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия;

Самков А.А., врач-инфекционист, педиатр, зав. 13 детским отделением ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Базарова М.В., эпидемиолог, заместитель главного врача ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Authors:

Kukushkina E.A., Junior Researcher, Laboratory for the Study of Cellular and Molecular Bases of Immunity, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Koteleva S.I., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for the Study of Cellular and Molecular Bases of Immunity, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Blyakher M.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory for the Study of Cellular and Molecular Bases of Immunity, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Fedorova I.M., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for the Study of Cellular and Molecular Bases of Immunity, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Ramazanova Z.K., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Cellular and Molecular Bases of Immunity, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Zvereva N.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

Novosad E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

Samkov A.A., Infectious Disease Physician, Pediatrician, Head of the Department No. 13, Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation;

Bazarova M.V., Epidemiologist, Deputy Chief Physician, Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation.