

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

И.М. Федорова¹, С.И. Котелева¹, И.В. Капустин¹, М.С. Бляхер¹, Е.А. Тульская¹,
Н.Н. Зверева², М.А. Ильина², М.А. Сайфуллин², А.А. Самков³, Е.В. Власов³

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 РФ, Москва, Россия

³ ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

Резюме. Обследовано 23 ребенка, госпитализированных с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» и получивших в процессе лечения курс преднизолона. Их интерфероновый статус в динамике заболевания сравнили с показателями 38 больных в остром периоде инфекционного мононуклеоза, не получавших гормонотерапию. Исследование интерфероновый статус выполнен по методике Ф.И. Ершова, в соответствии с которой оценка количества интерферона в сыворотке крови или в культуре клеток крови больного осуществляется по его биологической активности. Дополнительно кроме биологической активности IFN α или IFN γ в каждом образце была определена их концентрация с помощью ИФА. Иммунологическое обследование, проведенное на следующий после окончания гормонотерапии день, показало резкое снижение способности клеток крови больных продуцировать как IFN α , так и IFN γ . Кратность снижения титра IFN α у разных больных варьировала от 4 до 5 раз, а титра IFN γ — от 3 до 4 раз. Концентрация IFN α , определенная методом ИФА, снижалась в 4–6 раз, а IFN γ — в 1,5–2 раза. При контрольном обследовании через 1 месяц после выписки из клиники средний титр IFN α у детей 3–6 лет, получавших терапию преднизолоном, был значимо снижен по сравнению с исходным состоянием, тогда как у большинства больных, лечение которых прошло без гормонотерапии, продукция IFN α к этому сроку была в норме. Изменение уровня IFN α через 1 месяц после гормонотерапии в возрастной группе 7–14 лет было аналогичным. Продукция IFN γ быстро восстанавливалась, и через 1 месяц после выписки из клиники его концентрация в культуральных супернатантах пациентов достигала 10–15 нг/мл, превышая по данным ИФА нормальные показатели более чем в 2 раза. Биологическая активность IFN γ была значимо выше, чем сразу после гормонотерапии, а в группе больных 3–6 лет она была выше и исходного состояния. Полученные результаты могут служить лабораторным обоснованием включения в терапию таких больных препаратов рекомбинантного IFN α -2b, сразу после окончания курса гормонов. В целом лабораторное обоснование позволит определить оптимальный момент для назначения препаратов интерферона, что ускорит наступление устойчивого выздоровления.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, преднизолон, IFN α , IFN γ , продукция интерферонов *in vitro*, лабораторное обоснование интерферонотерапии.

Адрес для переписки:

Федорова Ирина Михайловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии
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 Moscow Research Institute of Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 903 107-60-67. Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: vestnik-07@mail.ru

Для цитирования:

Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Бляхер М.С., Тульская Е.А.,
Зверева Н.Н., Ильина М.А., Сайфуллин М.А., Самков А.А., Власов Е.В.
Влияние гормонотерапии на состояние интерфероновой защиты у детей,
больных инфекционным мононуклеозом // Инфекция и иммунитет. 2021.
Т. 11, № 5. С. 943–950. doi: 10.15789/2220-7619-TSC-1350

Citation:

Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Blyakher M.S., Tulskaia E.A.,
Zvereva N.N., Ilyina M.A., Saifullin M.A., Samkov A.A., Vlasov E.V. Hormone
therapy affecting interferon defense in children with infectious mononucleosis //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11,
no. 5, pp. 943–950. doi: 10.15789/2220-7619-TSC-1350

HORMONE THERAPY AFFECTING INTERFERON DEFENSE IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Fedorova I.M.^a, Koteleva S.I.^a, Kapustin I.V.^a, Blyakher M.S.^a, Tulskaia E.A.^a, Zvereva N.N.^b, Ilyina M.A.^b, Saifullin M.A.^c, Samkov A.A.^c, Vlasov E.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, Russian Federation

Abstract. 23 children diagnosed with acute infectious mononucleosis were hospitalized and examined after a short prednisolone treatment course. Related interferon status during infection was compared with that in 38 patients with acute infectious mononucleosis receiving no hormone therapy. Interferon status was investigated by Ershov method, allowing to estimate amount of interferon in the blood serum samples or patient blood cell culture by assessing interferon biological activity. Along with measuring IFN α or IFN γ biological activity, their level was quantified by using enzyme immunoassay. Immunological examination conducted on the next day after the end of hormone therapy revealed sharply decreased potential of patient blood cells to produce both IFN α and IFN γ . The multiplicity of IFN α and IFN γ titer reduction in various patients varied by 4–5 and 3–4-fold, respectively. The concentration of IFN α , determined by ELISA, decreased by 4–6-fold, whereas for IFN γ — by 1.5–2-fold. A follow-up examination 1 month after discharge from the clinic showed that mean IFN α titer in children aged 3–6 years and treated with prednisolone was significantly reduced compared to the baseline, whereas most patients receiving no hormone therapy had normal IFN α production. The change in the level of IFN α 1 month after hormone therapy in 7–14-year age group was similar. IFN γ production quickly recovered, and 1 month after discharge from the clinic, its concentration in culture supernatants from patients reached 10–15 ng/ml, exceeding normal values more than twice. The biological activity of IFN γ in these culture supernatants was significantly higher than those immediately after hormone therapy, whereas in 3–6-year-old group of patients it was also higher than baseline level. These results can serve as a laboratory justification for including recombinant IFN α -2b drugs in the therapy of such patients, presumably immediately after the end of hormone course. Overall, laboratory justified administration of interferon preparations seems to be necessary to determine optimal timepoint for applying such drugs to increase effectiveness for achieving a durable patient recovery.

Key words: infectious mononucleosis, prednisolone, IFN α , IFN γ , in vitro interferon production, laboratory justified interferon therapy.

Введение

Согласно «Клиническим рекомендациям оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом (ИМ)», глюкокортикоиды (ГК) могут включаться в терапию инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии относительно редко — в основном при тяжелой форме ИМ, выраженных проявлениях лекарственной аллергии, назофарингеальном отеке [3].

Поскольку наличие осложнений является обязательным критерием назначения этого вида терапии при ИМ, то изучено, главным образом, ограничительное действие ГК на иммуноопосредованное воспаление, сопровождающее развитие клинических проявлений ИМ [5, 10, 18]. Разработка новых видов терапии (антивирусной или клеточной) ВЭБ-ассоциированных заболеваний проводится с учетом того, что новые препараты в сложных случаях будут применяться в сочетании с ГК [15, 17]. В российской научной литературе широко обсуждается опыт применения препаратов рекомбинантного IFN α -2b для лечения больных с острыми и хроническими формами ВЭБ-инфекции [11, 14], поэтому представляет интерес исследование того, как и в каких случаях могут сочетаться эти два вида терапии. В настоящее время накоплено мало

данных о том, как гормонотерпия, способная вызывать иммуносупрессивный эффект, влияет на интерфероновую защиту, чрезвычайно важную при ИМ.

Целью работы была оценка того, как интерфероновый статус детей, получавших гормонотерапию в остром периоде ИМ, изменяется после такого лечения и как длительно сохраняются эти изменения.

Материалы и методы

Основная группа больных состояла из 23 детей, госпитализированных в ГБУЗ ИКБ № 1 г. Москвы с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» и получавших гормонотерапию. Больные поступали в клинику на 5–12 день заболевания. Среди них было 9 человек в возрасте 3–6 лет и 14 человек — в возрасте 7–14 лет. Этим больным был назначен в составе комплексной терапии 2–4-дневный курс преднизолона в дозе 1–2 мг/кг. Иммунологическое исследование крови было проведено до лечения, на следующий день после окончания гормонотерапии и через 1 месяц после выписки из стационара.

Серологическая верификация диагноза «острый ИМ» проведена на ИФА-тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) по наличию IgG-антител к EA-антигену и IgG- и IgM-антител

к VCA-антигену вируса Эпштейна–Барр и отсутствию антител к EBNA, а также с учетом выявленной низкой avidности IgG-антител к VCA-антигену.

Оценка состояния интерфероновой системы включала определение биологической активности интерферона (интерфероновый статус по Ф.И. Ершову [9]) — сывороточного и продуцируемого в культуре клеток цельной крови, а также определение концентрации IFN α и IFN γ в тех же культуральных супернатантах методом иммуоферментного анализа (ИФА) на тест-системах производства «Вектор-Бест» (Россия).

Показатели больных сравнивались с показателями контрольной группы находящихся в остром периоде ИМ детей того же отделения ИКБ № 1, которым терапия кортикостероидами не была показана (22 ребенка 3–6 лет и 16 детей 7–14 лет), а также с показателями здоровых (30 детей 3–6 лет и 20 детей 7–14 лет [внутрилабораторная норма]).

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

Результаты

При первом обследовании у больных ИМ по сравнению со здоровыми детьми было обнаружено повышение титра биологической активности и концентрации интерферона в сыворотке. Спонтанная продукция интерферона была невысока; по данным ИФА, она была представлена почти исключительно IFN α , и ее изменения за период наблюдения были незначительными (табл. 1).

Во всех следующих таблицах будут приведены сведения только об уровне индуцированной продукции IFN α и IFN γ , поскольку именно по этим показателям наблюдалось различие между группами и сроками обследования.

До начала курса преднизолона индуцированная продукция IFN α и IFN γ в основной группе больных не отличалась от таковой в группе пациентов, не нуждавшихся в гормонотерапии, и мало отличалась от показателей здоровых детей (табл. 2).

Среди отличий можно отметить значимое снижение продукции IFN α в группах больных 7–14 лет (как по концентрации, так и по биологической активности) и тенденцию к снижению концентрации IFN α в группах больных 3–6 лет.

Иммунологическое обследование, проведенное на следующий после окончания гормонотерапии день, показало резкое снижение способности клеток крови продуцировать как IFN α , так и IFN γ у больных обеих возрастных групп (табл. 3 и табл. 4).

Титр IFN α снижался в 4–5 раз, титр IFN γ — в 3–4 раза. Концентрация IFN α , определенная методом ИФА, снижалась в 4–6 раз, а IFN γ — в 1,5–2 раза.

При контрольном обследовании через 1 месяц после выписки из клиники средний титр IFN α у детей 3–6 лет, получавших терапию преднизолоном, был значимо снижен по сравнению с исходным состоянием, тогда как у большинства больных, исходно не нуждавшихся в гормонотерапии, продукция IFN α к этому сроку восстанавливалась. Динамика уровня IFN α в возрастной группе 7–14 лет была аналогичной.

Индивидуальная оценка показателей больных в соответствии с критериями методических рекомендаций [9] и нашими внутрилабораторными нормами показала, что снижение интерфероновой защиты, обеспечиваемой IFN α , сохранялось у больных после 2–4-дневного курса преднизолона в те сроки, когда в группе без гормонотерапии (в ней после лечения обследовано 12 человек) показатели практически нормализовались (табл. 5).

Таблица 1. Средняя концентрация (пг/мл, $M \pm m$) и биологическая активность (Ед/мл, среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) сывороточного и спонтанно продуцируемого интерферона у больных ИМ или здоровых детей

Table 1. Mean concentration (pg/ml, $M \pm m$) and biological activity (U/ml, geometric average and 95% confidence interval) of serum interferon spontaneous interferon production in IM patients and healthy children

	IFN в сыворотке IFN in serum		Спонтанная продукция IFN Spontaneous production of IFN	
	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml
Здоровые дети (n = 50) Healthy children	0	1,9 \pm 1,5	0	0
Больные ИМ* (n = 32) Patients with IM*	7,1 (6,3–7,9)	6,7 \pm 1,2	1,4 (1,2–1,6)	0,1 \pm 0,1

Примечание. * — 5–12 сутки заболевания.

Note. * — day 5–12 after disease onset.

Следует отметить, что способность клеток больных к продукции $IFN\gamma$ быстро восстанавливалась. На контрольном обследовании через 1 месяц она не только достигала возрастной нормы, но и 2–3-кратно превышала ее. Биологическая активность $IFN\gamma$ в этих культуральных супернатантах была значимо выше, чем сразу после гормонотерапии, а у больных 3–6 лет она превышала и исходный уровень.

Обсуждение

Влияние глюкокортикоидов на иммунную систему коротко можно охарактеризовать как иммуносупрессорное. Различные эффекты этих гормонов, установленные в эксперименте или в ходе клинических наблюдений, подробно рассмотрены, например, в обзоре Cain D.W. и Cidlowski J.A. [16]. Отдельные механизмы влияния ГК на иммунную систему различаются по скорости реализации. Этот аспект следует учитывать при трактовке влияния гормонотерапии по схеме, принятой в комплексном лечении ИМ.

Основной целью применения ГК при ИМ является ограничение иммуноопосредованного воспаления [5, 18]. ГК назначаются в средних дозах коротким курсом (не более 4 суток, а иногда однократно). В таких случаях нет необходимости в постепенной отмене ГК, лечение можно прекратить без постепенного снижения дозы [10]. Преимущества более длительного применения

препаратов этого класса для лечения ИМ с такими осложнениями, как угрожающий назофарингеальный отек, не доказаны [19].

Эффекты, оказываемые глюкокортикоидами на иммунную систему в тех случаях, когда они применяются у больных ИМ по указанной схеме лечения, вероятно, в наибольшей степени обусловлены подавлением синтеза простагландинов и лейкотриенов, уменьшением проницаемости капилляров, ослаблением трансмиграции лейкоцитов через сосудистую стенку, перераспределением лимфоцитов из кровотока в лимфоидные органы.

Также из числа перечисленных в обзоре Cain D.W. и Cidlowski J.A. [16] наиболее вероятны эффекты ГК, связанные с элементами врожденного иммунитета: со снижением функции дендритных клеток, уменьшением поступления в ткани макрофагов, ингибированием экспрессии многих провоспалительных цитокинов ($IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-3$, $IL-4$, $IL-5$, $IL-6$, $IL-11$, $IL-12$, $IL-13$, $IL-17$, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, GM-CSF), подавлением синтеза хемокинов и их лигандов ($IL-8$, $IL-16$, CCL2, CCL3, CCL5, CCL11, CCL24 и CCL26). С другой стороны, например, угнетение пролиферации лимфоидной ткани глюкокортикоидами в данном случае, вероятно, выражено слабо.

Отдельной проблемой является влияние ГК на регуляцию иммунного ответа. Некоторые исследования говорят о том, что глюкокортикоиды преимущественно подавляют реак-

Таблица 2. Средние показатели концентрации (пг/мл, $M\pm m$) и биологической активности (Ед/мл, среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, индуцированных в культуре клеток крови в остром периоде ИМ

Table 2. Mean concentration (pg/ml, $M\pm m$) and biological activity (U/ml, geometric average and 95% confidence interval) of $IFN\alpha$ and $IFN\gamma$ produced by activated peripheral blood cells from patients with acute IM

		$IFN\alpha$		$IFN\gamma$	
		Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml
3–6 лет 3–6 years old	Больные основной группы (n = 9) Main group	254 (219–293)	639±395	35 (29–44)	2443±1051
	Больные контрольной группы (n = 22) Control group	257 (223–295)	438±200	43 (38–50)	2846±784
	Здоровые дети (n = 30) Healthy children	213 (191–240)	780±90	37 (34–41)	4336±1361
7–14 лет 7–14 years old	Больные основной группы (n = 14) Main group	190* (105–343)	366±198	45 (37–55)	4436±2043
	Больные контрольной группы (n = 16) Control group	218 (179–261)	303±83*	47 (40–57)	4058±1131
	Здоровые дети (n = 20) Healthy children	257 (229–288)	658±114	46 (40–54)	3877±1166

Примечание. * — значимое отличие от здорового контроля при $p < 0,05$.

Note. * — significant difference compared to healthy control group, at $p < 0,05$.

Таблица 3. Концентрация (пг/мл, $M \pm m$) и биологическая активность (Ед/мл, среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, индуцированных в культуре клеток крови больных 3–6 лет, в динамике лечения

Table 3. Dynamic mean concentration (pg/ml, $M \pm m$) and biological activity (U/ml, geometric average and 95% confidence interval) of $IFN\alpha$ and $IFN\gamma$ produced by activated peripheral blood cells from treated 3–6 year-old patients

	$IFN\alpha$		$IFN\gamma$	
	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml
До гормонотерапии Prior to hormone therapy	254 (219–293)	639±395	35 (29–44,4)	2443±1051
Сразу после гормонотерапии Immediately after hormone therapy	55* (34–87)	94±44*	8,7* (6,0–12,6)	1057±384*
Через 1 месяц 1 month later	134** (112–162)	467±108**	75** (63–91)	10 586±3279**

Примечание. * — значимое отличие от состояния до гормонотерапии при $p < 0,05$; ** — значимое отличие от состояния сразу после гормонотерапии при $p < 0,05$.

Note. * — significant difference compared to level before hormone therapy at $p < 0,05$; ** — significant difference compared to level immediately after hormone therapy at $p < 0,05$.

Таблица 4. Концентрация (пг/мл, $M \pm m$) и биологическая активность (Ед/мл, среднее геометрическое и 95% доверительный интервал) $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, индуцированных в культуре клеток крови больных 7–14 лет, в динамике лечения

Table 4. Dynamic mean concentration (pg/ml, $M \pm m$) and biological activity (U/ml, geometric average and 95% confidence interval) of $IFN\alpha$ and $IFN\gamma$ produced by activated peripheral blood cells from treated 7–14 year-old patients

	$IFN\alpha$		$IFN\gamma$	
	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml	Ед/мл U/ml	пг/мл pg/ml
До гормонотерапии Before hormone therapy	190 (105–343)	366±198	45 (37–55)	4436±2043
Сразу после гормонотерапии Immediately after hormone therapy	46* (36–60)	79±16*	15* (10–21)	2799*±1325
Через 1 месяц 1 month later	138** (114–166)	411±114**	51** (36–72)	15 863±1474**

Примечание. * — значимое отличие от состояния до гормонотерапии при $p < 0,05$; ** — значимое отличие от состояния сразу после гормонотерапии при $p < 0,05$.

Note. * — significant difference compared to level before hormone therapy at $p < 0,05$; ** — significant difference compared to level immediately after hormone therapy at $p < 0,05$.

Таблица 5. Количество детей с низкими показателями индуцированной продукции $IFN\alpha$ на разных стадиях лечения ИМ

Table 5. Number of IM children with low $IFN\alpha$ level produced by activated peripheral blood cells at different stages of treatment

	% лиц с недостаточностью продукции $IFN\alpha$ % of persons with insufficient production of $IFN\alpha$		
	до лечения before treatment	после гормонотерапии after hormone therapy	через 1 месяц 1 month later
Основная группа (n = 23) Main group	7 (30,4%)	20 (87,0%)	12 (52,1%)
Контрольная группа (n = 12) Control group	2 (16,6%)	–	0

цию Th1- и Th17-лимфоцитов, при этом сохраняя, а иногда даже стимулируя функцию Th2-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток (Treg) [10]. Требуется отдельное исследование и влияние ГК на процессы гибели активированных Т-клеток и формирования иммунной памяти при ИМ, поскольку оно отмечено при других заболеваниях [12, 20], однако эти вопросы лежат за рамками настоящей статьи.

Выявленное нами снижение способности клеток больных ИМ продуцировать интерфероны после короткого курса преднизолона, по-видимому, является следствием перераспределения лейкоцитов и лимфоцитов в организме и подавления продукции широкого спектра провоспалительных цитокинов. Скорость восстановления продукции двух исследованных нами цитокинов была неодинаковой.

Сохранение низкой способности клеток к продукции $IFN\alpha$, которое мы наблюдали в течение 1 месяца, может способствовать как увеличению длительности выздоровления, так и увеличению риска инфекционных осложнений в периоде реконвалесценции. Результаты нашего исследования могут служить лабораторным обоснованием включения в терапию таких больных препаратов рекомбинантного $IFN\alpha-2b$. В то же время до назначения гормонотерапии в остром периоде ИМ у большинства больных детей параметры интерфероновой защиты были в норме, за исключением повышенного содержания интерферона в сыворотке. Если учесть, что уровень индуцированной продукции $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ отражает не потребности организма, борющегося с текущей инфекцией, а функциональный резерв интерфероновой защиты, то вопрос о необходимости заместительной терапии интерфероновыми препаратами в остром периоде ИМ, вероятно, требует дальнейшего исследования. Кроме того, надо учитывать компенсаторные возможности самой иммунной системы, и в качестве их примера можно привести наши данные о быстром восстановлении продукции $IFN\gamma$ после ее нарушения в ходе гормонотерапии и даже 2–3-кратном превышении нормальных показателей.

В российской научной литературе накоплено много сообщений о преимуществах, которые дает терапия $IFN\alpha-2b$ при ИМ. Часть этих

работ содержит результаты сравнения иммунологических показателей в группах больных, находящихся на базисной терапии, и в группах, получающих $IFN\alpha-2b$ [1, 14], однако непосредственно параметры интерфероновой системы, которые, очевидно, должны быть учтены в первую очередь, оцениваются редко. В то же время авторы, которые проводят такие исследования, отмечают, что определять чувствительность иммунной системы к иммунотропным препаратам необходимо [4, 7] и что необходим персонализированный подход к интерферонотерапии при ИМ [2].

Еще один малоисследованный вопрос — определение оптимальной для назначения интерфероновой терапии стадии заболевания. Некоторые авторы сообщают о повышении эффективности лечения при назначении иммуномодулирующей терапии даже в остром периоде ИМ или в периоде ранней реконвалесценции [8], и даже не только интерферонами, но и интерферогенами [6], однако существует и мнение, что в остром периоде ИМ иммунная система больного высоко активирована самой вирусной инфекцией и не нуждается в дополнительной стимуляции [5, 13].

В целом нам представляется, что дальнейшее исследование состояния интерфероновой защиты у конкретного больного позволит определить оптимальный момент назначения интерфероновых препаратов и ускорить наступление устойчивого выздоровления.

Выводы

1. Оценка интерфероновой защиты у детей, больных ИМ, выявление степени недостаточности интерфероновой защиты важны для определения стадии заболевания, на которой пациенты более всего нуждаются в интерфероновых препаратах.

2. В случаях, когда состояние больного требует терапии глюкокортикоидами, после нее наступает длительно сохраняющийся дефицит продукции $IFN\alpha$, что является лабораторным обоснованием для назначения препаратов рекомбинантного интерферона.

3. Способность клеток крови к продукции $IFN\gamma$ восстанавливается быстро и не требует коррекции по окончании гормонотерапии.

Список литературы/References

1. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна–Барр // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 2 (131). С. 30–33. [Barycheva L.U., Golubeva M.V., Volkova A.V. Indicators of adaptive immunity for children with infectious mononucleosis conditioned with the virus of Epstein–Barr. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2012, no. 2 (131), pp. 30–33. (In Russ.)]

2. Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.Б. Характеристика острого периода инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии у детей в зависимости от индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону α -2 // *Детские инфекции*. 2011. № 3. С. 15–17. [Dryganova M.B., Martynova G.P., Kurtasova L.M. Features of acute period of infectious mononucleosis of Epstein–Barr virus etiology in children depending on individual cell sensitivity to interferon α -2. *Detskie infeksii = Children's Infections*, 2011, no. 3, pp. 15–17. (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом. Утверждено на заседании Профильной комиссии ФГБУ НИИДИ ФМБА России 9 октября 2013 г. (код протокола 91500.11.B27.001.2013). [Clinical recommendation (treatment protocol) of medical aid to children with infectious mononucleosis. Approved at the meeting of the Profile Commission of Research Institute of Children's Infections FMBA of Russia (protocol code 91500.11.B27.001.2013). (In Russ.)] URL: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf>
4. Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Комплексная терапия Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у детей // *Архив внутренней медицины*. 2012. № 1 (3). С. 25–29. [Kramar L.V., Karpukhina O.A. Complex therapy of Epstein–Barr viral infection in children. *Arkhiv vnutrennei meditsiny = Archive of Internal Medicine*, 2012, no. 1 (3), pp. 25–29. (In Russ.)]
5. Кудин А.П. Некоторые вопросы терапии инфекционного мононуклеоза у детей // *Медицинский журнал*. 2012. № 3. С. 138–143. [Kudin A.P. Some questions of therapy infectious mononucleosis at children. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2012, no. 3, pp. 138–143. (In Russ.)]
6. Курмаева Д.Ю., Баранова И.П. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56, № 9–10. С. 33–36. [Kurmaeva D.Yu., Baranova I.P. Therapeutic efficacy of various formulations in the treatment of infectious mononucleosis in children. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2011, vol. 56, no. 9–10, pp. 33–36. (In Russ.)]
7. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Шмидт А.Р. Клеточная чувствительность к интерферону- α 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- α 2 in children with infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 79–84. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-79-84
8. Левина А.С., Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Бабаченко И.В., Монахова Н.Н., Комелева Е.В., Мурина Е.А. Эффективность иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей // *Детские инфекции*. 2009. № 1. С. 60–63. [Levina A.S., Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Babachenko I.V., Monakhova N.E., Komeleva E.V., Murina E.A. Effectiveness of immunocorrective therapy at infectious mononucleosis in children. *Detskie infeksii = Children's Infections*, 2009, no. 1, pp. 60–63. (In Russ.)]
9. Определение интерферонового статуса как показателя неспецифической резистентности организма человека. Практические рекомендации ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». Под ред. Ф.И. Ершова. Москва: 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 Specialists and Organizations “Federation of Laboratory Medicine”. Ed. by F.I. Ershov. Moscow: 2018. 26 p. (In Russ.)]
10. Подчерняева Н.С. Глюкокортикоиды в детской ревматологии: status praesans // *Педиатрия*. 2016. Т. 95, № 4. С. 150–159. [Podchernaeva N.S. Glucocorticoids in pediatric rheumatology: status praesans. *Pediatriya = Pediatrics*, 2016, vol. 95, no. 4, pp. 150–159. (In Russ.)]
11. Пritулина Ю.Г., Кунина В.В., Монастырский А.А., Малюткина Т.Н., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. Новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза // *Лечащий врач*. 2019. № 9. С. 57–59. [Pritulina Yu.G., Kunina V.V., Monastyrsky A.A., Malyutkina T.N., Malinovskaya V.V., Shuvalov A.N. New approaches to the therapy of infectious mononucleosis. *Lechaschii vrach = The Attending Physician*, 2019, no. 9, pp. 57–59. (In Russ.)] doi: 10.26295/OS.2019.80.68.012
12. Тодосенко Н.М., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Малинина И.П., Литвинова Л.С. Влияние метилпреднизолонa на процессы активации CD4⁺CD45RO⁺ Т-клеток при ревматоидном артрите (in vitro) // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 6. С. 421–427. [Todosenko N.M., Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A., Malinina I.P., Litvinova L.S. Influence of methylprednisolone in vitro during activation of CD4⁺CD45RO⁺ T-cells in norm and chronic rheumatoid arthritis. *Tsitologiya = Cell and Tissue Biology*, 2017, vol. 11, no. 6, pp. 427–433. (In Russ.)]
13. Тюняева Н.О., Софронова Л.В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2014. Т. 21, № 3. С. 185–190. [Tyunyaeva N.O., Sofronova L.V. Infectious mononucleosis: etiological factors, diagnosis and treatment problems. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Herald of New Medical Technologies*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 185–190. (In Russ.)] doi: 10.12737/5932
14. 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 Y.V., Petrova E.I. Infectious mononucleosis at children: features of the course of the disease depending on types of antiviral therapy. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 67–74. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-67-74
15. Andrei G., Trompet E., Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein–Barr virus. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 5: 997. doi: 10.3390/molecules24050997
16. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, pp. 233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
17. Ma C., Wong C.K., Chan K.C., Lun S.W., Lee N., Wu J., Cockram C.S., Chan P.K., Tang J.W. Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin. *J. Med. Virol.*, 2009, vol. 81, no. 1, pp. 99–105. doi: 10.1002/jmv.21383
18. Odumare O.A., Hogquist K.A., Balfur H.H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein–Barr virus infections. *Clin. Microb. Rev.*, 2011, vol. 24, no. 1, pp. 193–209. doi: 10.1128/CMR.00044-10

19. Rezk E., Nofal Y.H., Hamzel A., Aboujaib M.F., Al Kheder M.A., Al Hammad M.F. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 11: CD004402. doi: 10.1002/14651858.CD004402.pub3
20. Xing K., Gu B., Zhang P., Wu X. Dexamethasone enhances programmed cell death 1 (PD-1) expression during T cell activation: an insight into the optimum application of glucocorticoids in anti-cancer therapy. *BMC Immunol.*, 2015, vol. 16: 39. doi: 10.1186/s12865-015-0103-2

Авторы:

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

Капустин И.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский НИИ 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 НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Тульская Е.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН Московский НИИ 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 Минздрава РФ, Москва, Россия;

Ильина М.А., врач-ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия;

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

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

Власов Е.В., врач-инфекционист, педиатр, зам. главного врача ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия.

Authors:

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;

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;

Kapustin I.V., 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;

Tulskaya E.A., PhD (Biology), 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;

Ilyina M.A., Pediatrician, Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

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

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

Vlasov E.V., Infectiologist, Pediatrician, Deputy Head Physician of the Department No. 13, Infectious Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation.