Клинико-патогенетическое значение метаболических расстройств при инфекционном мононуклеозе

Фазылов В.Х.,
Дроздова Н.Ф.,
Валеева И.Х.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, Российская Федерация

Цель работы – выявить особенности изменения процессов липопероксидации и показателей цитокинового профиля у пациентов с инфекционным мононуклеозом (ИМН) различной тяжести течения в динамике инфекционного процесса.

Материал и методы. Под наблюдением находились 58 пациентов от 15 до 35 лет (средний возраст – 19 ± 4 года) с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр вирусной этиологии», подтвержденным методом иммуноферментного анализа (IgM к капсидному антигену вируса и IgG к раннему антигену вируса), которые были разделены на 2 группы. 1-я – 30 пациентов со среднетяжелой формой ИМН, 2-я – 28 человек с тяжелым течением болезни. Оценены биохимические показатели (активность билирубина, аланин- и аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка). В динамике в сыворотке крови определен уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекиси, малоновый диальдегид, церулоплазмин) и цитокинов (интерлейкины-1 β , -4, -6).

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у пациентов с ИМН процессы липопероксидации и антиоксидательной защиты, а также состояние показателей цитокинового профиля зависели от периода заболевания и тяжести патологического процесса. Достоверно более высокие и стойкие изменения биохимических показателей, уровня содержания продуктов перекисного окисления липидов и показателей цитокинового профиля отмечены у пациентов с тяжелым течением заболевания. В периоде реконвалесценции данные показатели были выше по сравнению с показателями здоровых людей. Полученные результаты позволяют констатировать наличие метаболических нарушений при ИМН, выраженность которых различна в зависимости от тяжести течения и периода инфекционного процесса.

Ключевые слова:

инфекционный мононуклеоз, малоновый диальдегид, гидроперекиси, церулоплазмин, цитокины

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фазылов В.Х., Дроздова Н.Ф., Валеева И.Х. Клинико-патогенетическое значение метаболических расстройств при инфекционном мононуклеозе // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 73–77. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-73-77

Статья поступила в редакцию 03.06.2019. Принята в печать 13.01.2020.

Clinical and pathogenetic significance of metabolic disorders in infectious mononucleosis

Fazylov V.Kh., Drozdova N.F.,
Valeeva I.Kh.

Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russian Federation

Aim – the purpose of the work is to reveal the features of the changes of lipid peroxidation processes and cytokine profile indices in patients with infectious mononucleosis of various severity courses in the dynamics of infectious process.

Material and methods. The patients under observation included 58 patients aged from 15 to 35 years (19 ± 4 years) with a diagnosis "Infection mononucleosis Epstein–Barr of virus etiology" confirmed by EIA (IgM to VCA and IgG to EA). We included 2 groups in the study. The first group consisted of 30 patients with moderate degree of infection mononucleosis, the second group consisted of 28 patients with severe course of a disease. The biochemical values (bilirubin, alanine transaminase, serum glutamate-oxaloacetate-transaminase, C-reactive protein) are assessed. Over time, the level of lipid peroxidation products in the blood serum (hydroperoxide, malondialdehyde, caeruloplasmin) and cytokines (interleukin-1 β , -4, -6) are determined.

Results and discussion. We have revealed that in patients with infectious mononucleosis the lipid peroxidation processes and antioxidative protection, and also the condition of the indices of cytokine profile depended on the period of disease and severity of pathological process. Reliably higher and stable changes of biochemical indices, level of lipid peroxidation products content and cytokine profile indices are noted in patients with severe course of disease. In the recovery period these indices were higher in comparison with healthy people. The obtained results allow us to confirm the presence of metabolic disorders undress the infectious mononucleosis, the intensity of which is different depending on the infectious process severity.

Keywords:

infection mononucleosis, malondialdehyde, hydroperoxide, ceruleoplasmin, cytokines

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Fazylov V.Kh., Drozdova N.F., Valeeva I.Kh. Clinical and pathogenetic significance of metabolic disorders in infectious mononucleosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 73–7. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-73-77 (in Russian)

Received 03.06.2019. **Accepted** 13.01.2020.

До недавнего времени инфекционный мононуклеоз (ИМН), вызванный вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), считали доброкачественным заболеванием. В настоящее время его рассматривают как заболевание иммунной системы, при котором характерно развитие иммунопатологических реакций с агрессией провоспалительных цитокинов, массивным образованием свободных радикалов и токсичных перекисных соединений [1, 2]. На данный момент многие научные публикации освещают вопросы иммунологических изменений при ИМН. Благодаря накопленным материалам данную патологию рассматривают под другим углом – с позиции возможного затяжного, хронического и злокачественного течения [3, 4].

Цель работы – выявить особенности изменения процессов липопероксидации и показателей цитокинового профиля у пациентов с ИМН различной тяжести, вызванным ВЭБ, в динамике инфекционного процесса.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» с 2017 по 2019 г. Под наблюдением находились 58 пациентов (41% мужчин, 59% женщин) от 15 до 35 лет (средний возраст – 19 ± 4 года) с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр вирусной этиологии». В 62% случаев пациенты поступали в стационар на 4–5-е сутки от начала заболевания, в 38% –

на 6–8-е сутки. Основные направительные диагнозы у 78% пациентов – «лакунарная ангина», «герпетическая ангина», у 22% – «инфекционный мононуклеоз?».

Клиническая картина заболевания характеризовалась развитием основного симптомокомплекса: синдромы интоксикации, тонзиллита, лимфаденопатии с преимущественным увеличением заднешейных лимфатических узлов, респираторный, абдоминальный, астеновегетативный синдромы, гепатоспленомегалия, а также синдром экзантемы (см. рисунок).

Клинические синдромы при первичной диагностике в группах
* – достоверная разница показателей $p < 0,05$.

Пациентов, вошедших в исследование, рандомизировали на 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов со средне-тяжелой формой ИМН, во 2-ю – 28 человек с тяжелым течением болезни. Проведенный анализ клинических синдромов при поступлении в стационар показал, что в обеих группах были выражены синдром интоксикации (1-я группа – 92%; 2-я группа – 100%), явления тонзиллита (1-я группа – 86%; 2-я группа – 87%) и лимфаденопатии (1-я группа – 96%; 2-я группа – 100%). Респираторный (1-я группа – 53%; 2-я группа – 85%), абдоминальный (1-я группа – 43%; 2-я группа – 67%) и астеновегетативный (1-я группа – 38%; 2-я группа – 60%) синдромы статистически значимо ($p<0,05$) чаще наблюдали во 2-й группе. Проявления таких синдромов реактивности, как гепатоспленомегалия (1-я группа – 63%; 2-я группа – 82%) и развитие экзантемы (1-я группа – 15%; 2-я группа – 23%), также чаще отмечены во 2-й группе.

Группу контроля составили 30 здоровых доноров соответствующего возраста.

Серологическую диагностику проводили в первые дни пребывания пациента в стационаре. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли IgM-антитела к капсидному антигену вируса (VCA) и IgG к раннему антигену вируса (EA), использован диагностический набор фирмы АО «Вектор-Бест» (Россия). Периоды исследования: I – при поступлении в стационар (4–8-е сутки от начала болезни), II – при выписке из стационара (2–3 нед от начала болезни), III – период реконвалесценции (1,5 мес от начала болезни).

В сыворотке крови в динамике определяли ряд биохимических показателей: уровень билирубина, аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). С-реактивный белок (СРБ, мг/л) выявляли методом иммунотурбидиметрии с помощью анализатора Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Цитокины [интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), -4 (ИЛ-4) и -6 (ИЛ-6)] выявляли методом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов фирмы АО «Вектор-Бест» (Россия). У пациентов обеих групп в острый период в сыворотке крови изучали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню гидроперекисей (ГП, ед. активности/л) и малонового диальдегида (МДА, мкМ/л). Гидроперекиси и МДА определяли спектрофотометрическим методом по В.Б. Гаврилову [5, 6].

Антиоксидантную активность оценивали по активности церулоплазмина (ЦП, мг/л) в сыворотке крови (по Э.В. Тену, 1981) [7].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Рассчитывали $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. В случаях асимметричного распределения количественных признаков использовали медиану (Me), а для характеристики разброса – квартили (25-й процентиль – Q_1 ; 75-й процентиль – Q_3). Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе изучения показателей липопероксидации и фермента антиоксидантной защиты в сыворотке крови в острый

период у пациентов в обеих группах наблюдали значительное повышение ($p<0,001$) МДА, ГП и ЦП по сравнению с показателями контрольной группы.

При поступлении в стационар выявлен достоверно более высокий уровень показателей ($p<0,001$) во 2-й группе: МДА [$Me=5,29$ ($Q_1=4,27$; $Q_3=7,85$) мкМ/л, ГП $Me=21,91$ ($Q_1=19,56$; $Q_3=26,92$) ед. активности/л], ЦП [$Me=7,861$ ($Q_1=7,306$; $Q_3=8,338$) мг/л], по отношению к контрольной группе: МДА [$Me=0,54$ ($Q_1=0,40$; $Q_3=0,77$) мкМ/л, ГП $Me=7,71$ ($Q_1=6,21$; $Q_3=8,39$) ед. активности/л, ЦП $Me=3,615$ ($Q_1=3,415$; $Q_3=4,001$) мг/л], и значимо больше ($p<0,05$) по сравнению с таковыми в 1-й группе: МДА [$Me=1,90$ ($Q_1=1,56$; $Q_3=2,42$) мкМ/л, ГП $Me=15,74$ ($Q_1=12,7$; $Q_3=17,4$) ед. активности/л, ЦП $Me=7,339$ ($Q_1=7,147$; $Q_3=7,486$) мг/л].

При выписке показатели у пациентов 2-й группы: МДА [$Me=4,10$ ($Q_1=2,47$; $Q_3=4,29$) мкМ/л, ГП $Me=17,62$ ($Q_1=14,52$; $Q_3=20,05$) ед. активности/л, ЦП $Me=6,906$ ($Q_1=6,601$; $Q_3=7,040$) мг/л] оставались достоверно выше ($p<0,001$) показателей пациентов из контрольной группы: МДА [$Me=0,54$ ($Q_1=0,40$; $Q_3=0,77$) мкМ/л], ГП $Me=7,71$ ($Q_1=6,21$; $Q_3=8,39$) ед. активности/л, ЦП $Me=3,615$ ($Q_1=3,415$; $Q_3=4,001$) мг/л], и статистически значимо больше ($p<0,05$), чем в 1-й группе пациентов: МДА [$Me=1,23$ ($Q_1=1,02$; $Q_3=1,39$) мкМ/л, ГП $Me=10,96$ ($Q_1=10,16$; $Q_3=11,90$) ед. активности/л, ЦП $Me=6,205$ ($Q_1=5,606$; $Q_3=7,031$) мг/л].

В период реконвалесценции (1,5 мес от начала болезни) у пациентов 2-й группы изучаемые показатели: МДА [$Me=2,37$ ($Q_1=2,12$; $Q_3=3,65$) мкМ/л, ГП $Me=9,78$ ($Q_1=9,22$; $Q_3=10,90$) ед. активности/л, ЦП $Me=5,499$ ($Q_1=4,908$; $Q_3=5,888$) мг/л] оставались выше ($p<0,05$) как по отношению к 1-й группе: МДА [$Me=0,93$ ($Q_1=0,84$; $Q_3=0,96$) мкМ/л], ГП $Me=8,75$ ($Q_1=8,23$; $Q_3=9,70$) ед. активности/л, ЦП $Me=4,944$ ($Q_1=4,508$; $Q_3=5,240$) мг/л], так и по отношению к контрольной группе: МДА [$Me=0,54$ ($Q_1=0,40$; $Q_3=0,77$) мкМ/л, ГП $Me=7,71$ ($Q_1=6,21$; $Q_3=8,39$) ед. активности/л, ЦП $Me=3,615$ ($Q_1=3,415$; $Q_3=4,001$) мг/л].

Полученные результаты позволяют предположить, что система антиоксидантной защиты находится в напряжении и в период реконвалесценции. Возможно, это связано с повышенной концентрацией активных форм кислорода.

У всех обследуемых выявлено повышенное содержание как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Значительное возрастание уровней ИЛ-1 β , -4 и -6 наблюдали в разгар заболевания в обеих группах по отношению к контрольной группе ($p<0,001$) со значительным снижением величины определяемых показателей в период реконвалесценции (см. таблицу).

Увеличение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов отмечено как при среднетяжелом, так и при тяжелом течении болезни. Статистически значимое увеличение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 выявлено в разгар заболевания в обеих группах по отношению к контрольной группе ($p<0,001$). В периоде реконвалесценции эти показатели имели тенденцию к снижению.

Определение уровня ферментов печени показало, что в группе с тяжелым течением заболевания их уровень был повышен до 5 норм: АЛТ $Me=271$ ($Q_1=197$; $Q_3=353$) МЕ/л, АСТ $Me=208$ ($Q_1=141$; $Q_3=264$) МЕ/л. В группе со среднетяже-

Динамика показателей цитокинового профиля у больных инфекционным мононуклеозом в зависимости от тяжести течения болезни

Показатель	Период исследования	Показатели цитокинов в наблюдаемых группах ($M \pm SD$)		
		1-я группа ($n=30$)	2-я группа ($n=28$)	контрольная группа ($n=30$)
ИЛ-1 β , пг/мл	I	86 $\pm$ 1,7***	134 $\pm$ 2,1***	52 $\pm$ 2,1
	II	65 $\pm$ 1,3*	97 $\pm$ 1,4***	
	III	54 $\pm$ 1,1**	63 $\pm$ 1,6*	
ИЛ-4, пг/мл	I	59 $\pm$ 1,2***	64 $\pm$ 2,2***	18 $\pm$ 0,6
	II	37 $\pm$ 1,5***	48 $\pm$ 1,2***	
	III	22 $\pm$ 1,0**	26 $\pm$ 0,9*	
ИЛ-6, пг/мл	I	89 $\pm$ 1,3***	102 $\pm$ 2,3***	39 $\pm$ 1,3
	II	58 $\pm$ 1,9***	77 $\pm$ 1,7***	
	III	41 $\pm$ 1,1**	49 $\pm$ 1,4*	

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

лым течением повышение уровня ферментов печени достигало 2 норм: АЛТ $Me=89$ ($Q1=41$; $Q3=137$) МЕ/л, АСТ $Me=72$ ($Q1=39$; $Q3=112$) МЕ/л. Гипербилирубинемия за счет прямой фракции выявлена в 28% случаев во 2-й группе больных при показателе общего билирубина $Me=34,4$ ($Q1=22,7$; $Q3=39$) мкмоль/л.

Уровень СРБ во 2-й группе был статистически значимо ($p < 0,05$) повышен [$Me=18,9$ ($Q1=14,8$; $Q3=22,1$) мг/л] против показателей пациентов 1-й группы [$Me=11,2$ ($Q1=3,9$; $Q3=13,7$) мг/л]. СРБ – наиболее чувствительный белок острой фазы заболевания: чем более выражен воспалительный процесс, тем быстрее увеличивается его концен-

трация; при вирусных инфекциях обычно СРБ не повышается >40 мг/л [8].

Таким образом, у пациентов с ИМН в острой фазе заболевания с учетом тяжести инфекционного процесса выявлено достоверное повышение уровня продуктов липопероксидации, концентрации ферментов антиоксидантной системы и показателей цитокинового профиля. В периоде реконвалесценции данные показатели были выше по сравнению со здоровыми людьми. Полученные результаты позволяют констатировать наличие метаболических нарушений при ИМН, выраженность которых различна в зависимости от тяжести течения и периода инфекционного процесса.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Российская Федерация:

Фазылов Вильдан Хайруллаевич (Vildan K. Fazylov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней

E-mail: fazylov47@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4333-6316>

Дроздова Наиля Фаритовна (Nail F. Drozdova) – аспирант кафедры инфекционных болезней

E-mail: nelya89@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7094-0004>

Валеева Ильдари Хайрулловна (Ildaria K. Valeeva) – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории

E-mail: valeeva.ildaria@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3707-6511>

ЛИТЕРАТУРА

1. Vozianova Z.I., Gley A.I. Infecciyniy mononecleos yak polietioligichne zahvoryuvannya // Suchasni infekcii. 2004. Vol. 2. P. 37–41.
2. Чеснокова Н.П. О роли недостаточности резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты в патогенезе хронического синусита // Саратовский науч.-мед. журн. 2007. № 4 (18). С. 40–43.
3. Zhou L., Li J., Wang X., Ye L., Hou W., Ho J. et al. IL-29/IL-28A suppress HSV-1 infection of human NT2-N neurons // J. Neurovirol. 2011. Vol. 17, N 3. P. 212–219.
4. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Nielson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, 2004. P. 2615–2619.
5. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Магуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы мед. химии. 1987. № 1. С. 118–122.
6. Гаврилов В.Б., Миткорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. № 3. С. 33–35.
7. Тен Э.В. Экспресс-метод определения церулоплазмина в сыворотке крови // Лаб. дело. 1984. № 6. С. 334–335.
8. Chew K.S. What's new in emergencies trauma and shock? C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: more questions than answers // J. Emerg. Trauma Shock. 2012. Vol. 5. P. 115–117.

REFERENCES

1. Vozianova Z.I., Gley A.I. Infecciyniy mononecleos yak polietioligichne zahvoryuvannya. Suchasni infekcii. 2004; 2: 37–41.
2. Chesnokova N.P. On the role of insufficient resistance and specific immunological defense mechanisms in the pathogenesis of chronic sinusitis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2007; 4 (18): 40–3. (in Russian)
3. Zhou L., Li J., Wang X., Ye L., Hou W., Ho J., et al. IL-29/IL-28A suppress HSV-1 infection of human NT2-N neurons. J Neurovirol. 2011; 17 (3): 212–9.
4. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Nielson textbook of pediatrics. Philadelphia, 2004: 2615–9.
5. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Magul' L.M. Analysis of methods for determining POL products in blood serum based on a test with thiobarbituric acid. Voprosy meditsinskoj khimii [Problems of Medical Chemistry]. 1987; (1): 118–22. (in Russian)
6. Gavrilov V.B., Mitkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornoe delo [Laboratory Work]. 1983; (3): 33–5. (in Russian)
7. Ten E.V. Express method for determining ceruloplasmin in blood serum. Laboratornoe delo [Laboratory Work]. 1984; (6): 334–5. (in Russian)
8. Chew K.S. What's new in emergencies trauma and shock? C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: more questions than answers. J Emerg Trauma Shock. 2012; 5: 115–7.