

© МАХМУТОВ Р. Ф.

УДК 616.523+616.211/.232-053.2:612.071.1-07

DOI: 10.20333/25000136-2021-4-80-84

Оценка гуморального и цитокинового статусов у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции

Р. Ф. Махмутов

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк 283003, Донецкая Народная Республика

Цель исследования: оценить гуморальный и цитокиновый статус у детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции.

Материал и методы. Изучены показатели гуморального (иммуноглобулины IgA, IgM, IgG) и цитокинового (интерфероны ИФН- α и ИФН- γ , интерлейкины ИЛ-1 β и ИЛ-6) иммунитета 93 детей с инфекционным мононуклеозом (вызванным вирусом Эпштейна-Барр) (ИМ), 167 детей с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (РРЗ) и 76 детей с аденовирусной инфекцией (АДВИ) в возрасте от 1 до 18 лет, а также 90 детей аналогичного возраста без заболеваний с лимфопролиферативным синдромом и без хронической соматической патологии в стадии обострения на момент исследования.

Результаты. Снижение противовирусной защиты организма детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом проявлялось в снижении у них в 1,5-2 раза ИФН- α и ИФН- γ .

Значительно повышенные уровни провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом указывали на тяжелое течение патологического процесса, преимущественно при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр).

Результаты исследования цитокинов периферической крови при инфекционных заболеваниях можно рассматривать как дополнительные лабораторные критерии при дифференциальной диагностике заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Заключение. Поскольку интерфероны подавляют репликацию вирусов, изучение цитокинового статуса у детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции является особенно актуальным для практического здравоохранения.

Ключевые слова: цитокины, иммуноглобулины, инфекционные заболевания, лимфопролиферативный синдром, дети.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Махмутов Р.Ф. Оценка гуморального и цитокинового статусов у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(4):80-84. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-80-84

Assessment of cytokine and humoral status children with primary Epstein-Barr viral infection, recurrent respiratory infections and adenoviral infection

R. F. Makhmutov

M. Gorki Donetsk national medical university, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic

Aim of study. To assess the humoral and cytokine status in children with infectious mononucleosis (induced by Epstein-Barr virus), recurrent respiratory infections and adenoviral infection.

Material and methods. Indices of humoral (IgA, IgM and IgG immunoglobulins) and cytokine (IFN- α and IFN- γ interferons, IL-1 β and IL-6 interleukins) immunity were evaluated in 93 children with infectious mononucleosis (induced by Epstein-Barr virus (EBV)), 167 children with recurrent respiratory infections of the upper respiratory tract (RRI) and 76 children with adenoviral infection (AI) aged 1 to 18 years as well as 90 children of the same age without diseases associated with lymphoproliferative syndrome and with no medical illnesses exacerbating at the moment of study.

Results. A decrease in virus resistance of children with viral infections combined with the lymphoproliferative syndrome was manifested by a 1.5 to 2-fold decrease of IFN- α and IFN- γ . Significantly elevated levels of IL-1 β and IL-6 anti-inflammatory interleukins in children with viral infections combined with the lymphoproliferative syndrome attested to severe progression of the pathological process, predominantly in infectious mononucleosis (induced by Epstein-Barr virus). Results of analysis of cytokines in peripheral blood during infectious diseases may be considered as additional laboratory criteria for differential diagnosis of diseases accompanied by the lymphoproliferative syndrome.

Conclusion. While interferons suppress viral replication, investigation of the cytokine status of children with infectious mononucleosis (induced by Epstein-Barr virus), recurrent respiratory infections and adenoviral infection is especially relevant for practical healthcare.

Key words: cytokines, immunoglobulins, infectious disease, lymphoproliferative syndrome, children.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Makhmutov RF. Assessment of cytokine and humoral status children with primary Epstein-Barr viral infection, recurrent respiratory infections and adenoviral infection. *Siberian Medical Review*. 2021;(4):80-84. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-80-84

Введение

В настоящее время доказана роль цитокинов в развитии разнообразной соматической и инфекционной патологии у пациентов разных возрастных групп, а проследить и проанализировать динамику воспалительного процесса можно с помощью исследования цитокинового статуса [1].

То, что специфическая иммунная реакция организма на патоген проявляется в цитокиновых показателях, придает определенную значимость оценке данного статуса. Цитокины, как сложно функционирующий сетевой комплекс полипептидных медиаторов, включены в формирование защитных функций организма и вовлечены в каждое звено иммунного процесса [1, 2].

В связи с широкой распространенностью в детской популяции заболеваний с лимфопролиферативным процессом, приоритетность оценки цитокинового статуса и не вызывает сомнения [3-5]. Она позволяет, во-первых, оценить особенности течения, прогнозировать возможные риски и неблагоприятные исходы заболевания, а во-вторых, дать комплексную оценку адекватности и эффективности назначения иммунокорректирующей терапии [6, 7].

Возрастные анатомические особенности и незрелость местных иммунологических барьеров дыхательной системы обуславливают предрасположенность к повторному течению ОРВИ у детей, сопровождающихся нарушениями в становлении иммунной системы, а также дифференциации иммунокомпетентных клеток [1, 3, 5].

С целью объективной оценки активности иммунновоспалительного процесса и состояния противовирусного потенциала для определения целесообразности назначения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции (инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр)), рекуррентных респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и аденовирусной инфекции, рекомендовано изучение уровня интерферонов (ИФН) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) [7-9].

Цель исследования: оценить гуморальный и цитокиновый статус у детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование 336 детей в возрасте от 1 до 18 лет, в том числе – 93 ребенка с инфекционным мононуклеозом (вызванным вирусом Эпштейна-Барр) (ИМ), 167 детей с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (РРЗ) и 76 детей

с аденовирусной инфекцией (АДВИ), госпитализированных в Коммунальное учреждение «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка» и Коммунальное учреждение «Городская детская клиническая больница № 4 г. Донецка».

Критерии включения в исследование: возраст 1-18 лет, инфекционный мононуклеоз (вызванный вирусом Эпштейна-Барр) (ИМ), рекуррентные респираторные заболеваниями верхних дыхательных путей (РРЗ), аденовирусная инфекция (АДВИ), протекающие с лимфопролиферативным синдромом; добровольное информированное согласие родителей (законных представителей ребенка) в письменном виде.

Изучены анамнестические данные детей изучаемых групп, истории болезни, консультативные заключения узких специалистов (врачей-педиатров, детских хирургов, отоларингологов, иммунологов), результаты клинических, инструментальных, лабораторных и функциональных исследований, на основании чего выставляли диагноз в соответствии с МКБ 10-го пересмотра.

С инфекционным мононуклеозом было 62 (66,67 %) ребенка дошкольного и дошкольного возраста (1-6 лет), 21 (22,58 %) – младшего школьного возраста (7-12 лет) и 10 (10,75 %) подростков (13-18 лет).

С РРЗ было 111 (66,47 %) детей дошкольного и дошкольного возраста (1-6 лет), 38 (22,75 %) – младшего школьного возраста (7-12 лет) и 18 (10,78 %) подростков (13-18 лет).

В группе с АДВИ было 48 (63,16 %) детей дошкольного и дошкольного возраста (1-6 лет), 18 (23,68 %) – младшего школьного возраста (7-12 лет), а также 10 (13,16 %) подростков (13-18 лет).

В качестве группы сравнения использованы данные 90 детей в возрасте от 1 до 18 лет, у которых на момент исследования не было заболеваний с лимфо-пролиферативным синдромом, а также хронической соматической патологии в стадии обострения. В этой группе детей 59 (65,66 %) были дошкольного и дошкольного возраста (1-6 лет), 20 (22,22 %) – младшего школьного возраста (7-12 лет), 11 (12,22 %) – подростки (13-18 лет). По возрастному и гендерному составу изучаемые группы были репрезентативны.

Родителям или законным представителям пациентов была предоставлена информация о целях, характере исследования, возможных неблагоприятных эффектах лечения, после чего они дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведенное исследование при соответствии этическим требованиям Хельсинской декларации (1975 г., с поправками 2005 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.),

соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.) полностью исключает ограничение прав пациента и нанесения вреда его здоровью. Данное исследование одобрено этическим комитетом ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького и проведено в рамках научно-исследовательской работы вуза.

Для подтверждения диагноза всем детям изучаемых групп проводили ПЦР и ИФА.

С помощью ПЦР с использованием детектирующего амплификатора «ДТ-96» (фирма-производитель ООО НПО «ДНК-Технология», РФ) определяли вирусный антиген в различных биологических материалах: слюне, сыворотке крови, моче. Положительная реакция расценивалась при наличии более 10 копий в препарате как слабая, умеренная и выраженная, что обозначалось соответственно, как «+», «++», «+++» [1, 5, 7].

Иммунологическое исследование предполагало определение показателей гуморального иммунитета (количественное определение иммуноглобулинов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии с применением моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG (производитель «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», РФ)) и цитокинового профиля, отражающего иммунологическую резистентность организма [2].

Определяли показатели интерферонов ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» (фирма-производитель «Awareness Technology», США) с использованием соответствующих тест-систем «Альфа-Интерферон – ИФА – БЕСТ» и «Гамма-Интерферон – ИФА – БЕСТ» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ) [6-8].

Показатели из группы интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-6 определяли методом ИФА с помощью тест-систем «ИФА – БЕСТ» «Интерлейкин-1β» и «Интерлейкин-6» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» (фирма-производитель «Awareness Technology», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного и дисперсионного анализа в табличном редакторе Microsoft Excel и пакете анализа Statistica Stat Soft. Проверяли нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка), вычисляли средние значения (M) и их стандартные ошибки (m) (количественные показатели представлены в виде M±m), частоту признаков (качественные показатели представлены в виде абс. (%)), достоверность статистических различий показателей оценивали критериями Стьюдента (t), χ².

Результаты и обсуждение

Исследование иммунного статуса у всех детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), РРЗ и АДВИ с лимфопролиферативным синдромом позволило установить некоторые особенности в различных звеньях иммунитета.

Результаты оценки гуморального звена иммунитета у всех детей представлены в таблице 1, из которой видно, что в остром периоде болезни у детей при инфекционном мононуклеозе среднее значение показателя IgA в периферической крови превышало таковое у условно здоровых детей на 66 % (1,71±0,12 против 1,03±0,09 г/л, p<0,05), тогда как при РРЗ превышение составило 14,5 % (1,18±0,09 г/л, p>0,05) и при АДВИ – 20,3 % (1,24±0,06 г/л, p>0,05).

Что касается показателя IgM в периферической крови у детей, то в остром периоде болезни при ИМ его среднее значение превышало показатель в контрольной группе на 64,6% (1,91±0,16 против 1,16±0,10 г/л, p<0,05), при АДВИ – на 44,8 % (1,68±0,11 г/л, p>0,05), тогда как при РРЗ он сохранялся на физиологическом уровне (0,95±0,03 г/л, p>0,05).

Повышение среднего значения показателя IgG в периферической крови имело место только у детей при ИМ – на 22,7 % (12,73±0,91 против 8,94±0,69 г/л, p>0,05). В анамнезе у пациентов с ИМ отсутствовала информация об инфицированности вирусом Эпштейна-Барр ранее. При РРЗ и при АДВИ среднее значение показателя IgG сохранялось на физиологическом уровне соответственно (7,98±0,19 и 9,26±0,24 г/л, p>0,05).

Изучение показателей интерферонов и провоспалительных интерлейкинов у детей позволило получить более объективную картину состояния противовирусного потенциала иммунитета при

Таблица 1

Характеристика гуморального иммунитета у детей сравниваемых групп (M±m, г/л)

Table 1

Characteristics of humoral immunity in children in the compared groups (M±m, g/l)

Показатели	ИМ (n=93)	РРЗ (n=167)	АДВИ (n=76)	Условно здоровые дети (n=90)
IgA	1,71±0,12*	1,18±0,09	1,24±0,06	1,03±0,09
IgM	1,91±0,16*	0,95±0,03	1,68±0,11	1,16±0,10
IgG	12,73±0,91	7,98±0,19	9,26±0,24	8,94±0,69

Примечание: статистическая значимость различий показателей различных групп в сравнении с условно здоровыми детьми * – p<0,05.

Note: statistical significance of the differences in values in different groups in comparison with conventionally healthy children * – p<0.05.

Таблица 2
Показатели интерферонов и провоспалительных интерлейкинов у детей сравнимых групп (M±m, пг/мл) [10]

Table 2
Values of interferons and anti-inflammatory interleukins in children in the compared groups (M±m, pg/ml) [10]

Показатели	ИМ n=93	РРЗ n=167	АДВИ n=76	Условно здоровые дети n=90
ИФН-α	2,93±0,86*	3,40±0,47*	5,30±0,95*	12,36±2,71
ИФН-γ	13,18±2,12*	16,75±2,74*	14,05±2,98*	42,17±3,62
ИЛ-1β	26,08±2,43*	24,94±1,61*	17,01±1,87	11,34±1,37
ИЛ-6	21,47±3,13*	14,64±2,93*	12,20±1,24*	4,88±1,62

Примечание: статистическая значимость различий показателей различных групп в сравнении с условно здоровыми детьми * – $p < 0,05$.

Note: statistical significance of the differences in values in different groups in comparison with conventionally healthy children * – $p < 0.05$.

изучаемых формах заболеваний с лимфопролиферативным синдромом. Данные о содержании ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 в сыворотке крови при ИМ, РРЗ и АДВИ у детей представлены в таблице 2.

Анализ среднего уровня ИФН-α в сыворотке крови у детей изучаемых групп показал его существенное снижение относительно группы условно здоровых детей ($p < 0,05$). Так, данный показатель у детей при ИМ был снижен в 4,2 раза ($2,93 \pm 0,86$ против $12,39 \pm 2,71$ пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ - снижен в 3,6 раза ($3,40 \pm 0,47$ пг/мл, $p < 0,05$), при АДВИ кратность снижения составила 2,3 раза ($5,30 \pm 0,95$ пг/мл, $p < 0,05$).

Согласно данным таблицы 2, отклонение от условной нормы показателя ИФН-γ у детей сравнимых групп имело аналогичную тенденцию: наиболее существенное снижение – в 3,2 раза – отмечалось у пациентов с ИМ ($13,18 \pm 2,12$ против $42,17 \pm 3,62$ пг/мл, $p < 0,05$), в группе с АДВИ он был снижен втрое ($14,05 \pm 2,98$ пг/мл, $p < 0,05$), а в группе с РРЗ – в 2,5 раза ($16,75 \pm 2,74$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таким образом, вышеприведенные показатели, отражающие существенное снижение содержания ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке крови у детей изучаемых групп по сравнению с физиологическим уровнем ($p < 0,05$) указывают на снижение иммунного ответа организма детей при инфекционном мононуклеозе, рекуррентных респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и аденовирусной инфекции.

С другой стороны, оценить степень тяжести патологического процесса у детей с описываемой патологией позволило исследование уровня

провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1β и ИЛ-6. В отличие от содержания интерферонов, показатели интерлейкинов у детей сравнимых групп превышали аналогичные показатели в группе условно здоровых детей. Установлено, что уровень ИЛ-1β у детей с ИМ превышал показатель для условно здоровых детей в 2,3 раза ($26,08 \pm 2,43$ против $11,34 \pm 1,37$ пг/мл, $p < 0,05$), с РРЗ – в 2,2 раза ($24,94 \pm 1,61$ пг/мл, $p < 0,05$), наименьшая кратность превышения была у детей с АДВИ – в 1,5 раза ($17,01 \pm 1,87$ пг/мл, $p > 0,05$). Показатель ИЛ-6 превышал среднее значение группы условно здоровых детей при ИМ в 4,4 раза ($21,47 \pm 3,13$ против $4,88 \pm 1,62$ пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – в 3 раза ($14,64 \pm 2,93$ пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – в 2,5 раза ($12,20 \pm 1,24$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таким образом, статистическая значимость существенного повышения содержания в сыворотке крови интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-6 у детей изучаемых групп указывало на тяжелое течение патологического процесса, причем, наиболее выраженное – при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр).

Установленное различной степени выраженности снижение противовирусной защиты организма при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и аденовирусной инфекции у детей позволяет использовать результаты исследования цитокинов периферической крови при инфекционных заболеваниях в качестве дополнительного лабораторного критерия при дифференциальной диагностике заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Заключение

Соответствие физиологическому уровню в периферической крови средних концентраций IgM у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей, а также IgG при рекуррентных респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и при аденовирусной инфекции можно объяснить, во-первых, ремиссией заболевания у детей при РРЗ, во-вторых, более поздним (2-3 неделя болезни) периодом выработки IgG при АДВИ, а также в связи с повышенной проницаемостью мембран, под влиянием воспалительного процесса, переходом IgG из сыворотки крови в секрет дыхательных путей. Поэтому суперинфицирование и сопутствующие заболевания могут создать условия для прогрессирования вторичной иммунной недостаточности и развития осложнений вирусно-бактериального характера с генерализацией процесса.

У детей с инфекционным мононуклеозом (вызванным вирусом Эпштейна-Барр) по сравнению с показателями группы детей с аденовирусной инфекцией

отмечалось снижение содержания ИФН- α в 1,8 раза на фоне выраженного повышения содержания интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в 1,5 раза и в 1,8 раза соответственно. Что, в свою очередь, свидетельствовало о наличии в организме у детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр) генерализованного воспалительного процесса в отличие от его локального статуса при АДВИ. Поскольку ИФН- α участвует в комплектациях клинических проявлений у детей при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), РРЗ и АДВИ, то динамическая оценка данного показателя отражает формирование осложнений и неблагоприятных исходов изучаемых заболеваний.

Кроме того, оценка тяжести инфекционного процесса при инфекционном мононуклеозе (вызванным вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и при аденовирусной инфекции по показателям уровня интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 дает возможность оценить эффективность проводимого лечения, а также прогнозировать исход заболевания, что является актуальным для врачей практического здравоохранения.

Литература / References

1. Горейко ТВ, Калинина НМ, Дрыгина ЛБ. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекции и иммунитет*. 2011; 2 (2): 121–30. [Goreiko TV, Kalinina NM, Drygina LB. Modern concepts of immunopathogenesis of infection caused by the Epstein-Barr virus. *Infection and Immunity*. 2011; 2 (2): 121–30. (In Russian)]
2. Pinninti S, Hough-Telford C, Pati S, Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatrics in Review*. 2016; 37(6): 223–30. DOI: 10.1542/pir.2015-0072
3. Богадельников ИВ, Хамид Фазел, Кубышкин АВ. Лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей. Донецк; 2013: 224с. [Bogadelnikov IV, Hamid Fazel, Kubyshkin AV. Lymphadenopathies in infectious diseases in children. Donetsk; 2013: 224p. (In Russian)]
4. Савенкова МС, Караштина ОВ, Шабат МБ, Красева ГН, Абрамова НА, Красева ТЕ. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2016;15(2):45–51. [Savenkova MS, Karashtina OV, Shabat MB, Kraseva GN, Abramova NA, Kraseva TE. Interferon Status and Choice of Interferons Inducers in Frequently Ill Children. *Children Infections*. 2016;15(2):45–51. (In Russian)] DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51
5. Касымова ЕБ, Башкина ОА, Галимзянов ХМ. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. *Новая наука: современное состояние*

и пути развития. 2016; 98 (8): 16–20. [Kasymova EB, Bashkina OA, Galimzyanov KhM. Features of the immune status and risk factors for the chronic course of the Epstein-Barr viral infection in children. *New Science: Current State And Development Paths*. 2016; 98 (8): 16–20. (In Russian)]

6. Ершов ФИ, Наровлянский АН. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(2): 5–10. [Ershov-FI, Narovlyansky AN. The use of interferon inducers in viral infections. *Virology Issues*. 2015; 60 (2): 5–10. (In Russian)]

7. Симованьян ЭН, Денисенко ВБ, Григорян АВ, Ким МА, Бовтало ЛФ, Белугина ЛВ. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016;15(1):15–24. [Simovanyan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV, Kim MA, Bovtalo LF, Belugina LV. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Children Infections*. 2016;15(1):15–24. (In Russian)] DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24

8. David Kotzbauer, Gary Frank, Wei Dong, Steve Shore. Clinical and laboratory characteristics of disseminated herpes simplex virus infection in neonates. *Hospital pediatrics*. 2014; 4(3):167–71. DOI: 10.1542/hpeds.2013-0086

9. Кравченко ЛВ. Уровень цитокинов при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (2): 79. [Kravchenko LV. The level of cytokines in Epstein-Barr viral infection in newborns and children in the first months of life. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (2): 79. (In Russian)]

10. Махмутов РФ. Значимость оценки цитокинового статуса у детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(3):34–38. [Makhmutov RF. The significance of assessing the cytokine status in children with diseases with lymphoproliferative syndrome. *Medical and Social Problems of Family*. 2020;25(3):34–38. (In Russian)]

Сведения об авторах

Махмутов Равил Фаткулислямович, к. м. н., доцент; Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Донецкая Народная Республика 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: +38-050-7533202; e-mail: ravil@dkt.dn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Author information

Ravil F. Makhmutov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, M. Gorki Donetsk national medical university; Address: av. Ilyich, 16, Donetsk, Donetsk People's Republic 283003; Phone: +38-050-7533202; e-mail: ravil@dkt.dn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Дата поступления 31.05.2021
Дата рецензирования 17.06.2021
Принята к печати 21.06.2021

Received 13 May 2021
Revision Received 17 June 2021
Accepted 21 June 2021