

УДК [616.36+616.523]-07:612.017.1  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-76-85

## СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННЫМИ С ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ

М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»  
Минздрава России, г. Луганск, Россия

*Цель.* Изучение состояния цитокинового профиля крови больных с хроническими диффузными поражениями печени, сочетанными с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС), при использовании комбинации препаратов с гепатопротекторным (аргинина глутамат) и иммуномодулирующим действием (аминодигидрофталазиндион натрия).

*Материалы и методы.* Под наблюдением находилось 66 больных (34 пациента – основная группа, 32 пациента – группа сравнения) с диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ-инфекцией на фоне ВИДС, в возрасте от 19 до 45 лет. При разработке программы терапии у больных с указанной патологией внимание привлекла возможность использования комбинации препаратов с гепатопротекторным (аргинина глутамат) и иммуномодулирующим действием (аминодигидрофталазиндион натрия). Пациенты из основной группы, кроме общепринятой терапии, получали комбинированную терапию указанными препаратами.

*Результаты.* Все пациенты находились под динамическим наблюдением. До начала лечения у обследованных больных обеих групп имел место однотипный дисбаланс цитокинового профиля крови (ЦПК), который характеризовался повышением содержания провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  и умеренным увеличением концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10. После завершения курса лечения в основной группе больных, которые получали аминодигидрофталазиндион натрия и аргинина глутамат, отмечалась нормализация изученных показателей ЦПК, тогда как показатели группы сравнения превышали норму.

*Выводы.* Применение комбинированной терапии в комплексном лечении больных с хроническими диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ-инфекцией на фоне ВИДС, способствует нормализации изученных показателей цитокинового профиля крови (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10).

**Ключевые слова:** диффузные поражения печени, ВЭБ-инфекция, цитокиновый профиль крови, аминодигидрофталазиндион натрия, аргинина глутамат.

**Введение.** В настоящее время существенное распространение получила острая и хроническая тонзиллярная патология, особенно среди лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста. Довольно часто данная патология осложняется возникновением у больных тонзиллогенного хронического сепсиса, который протекает длительно и существенно ограничивает работоспособность человека, усугубляя качество его жизни [1]. Очень часто под симптоматикой указанных заболеваний скрывается вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), который долгое время остается невыявленным, что способствует прогрессированию патологиче-

ского процесса в ротоглотке и печени, а также развитию вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) [2].

На данный момент достоверные сведения о диффузных поражениях печени (ДПП), сочетанных с ВЭБ-инфекцией на фоне ВИДС, отсутствуют. Однако на территории Луганской Народной Республики данная патология распространена широко, особенно среди трудоспособного населения.

Установлено, что традиционная антибактериальная терапия у больных с хронической персистирующей инфекцией не эффективна и обеспечивает лишь кратковременное улучшение

ние общего состояния, а у ряда пациентов вообще не дает положительного эффекта [3, 4]. В то же время за последние десятилетия установлено, что в патогенезе хронических персистирующих вирусных инфекций наряду с развитием иммунодефицита существенное значение имеет также значительное снижение продукции эндогенного интерферона (ИФ), в связи с чем отмечается выраженное уменьшение содержания сывороточного ИФ в крови [5, 6]. Поскольку известные способы лечения больных с диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, недостаточно эффективны, актуальным вопросом для клинической практики является разработка усовершенствованных подходов к терапии [7, 8].

В этом плане внимание привлекла возможность использования для лечения больных с данной сочетанной патологией комбинации препаратов гепатопротектора аргинина глутамата и иммуномодулятора аминоксидрофталазиндиона натрия. Аргинина глутамат оказывает гепатопротекторное действие, обладает антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активностью, позитивно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах. Аминоксидрофталазиндион натрия – новый препарат, существенно улучшающий продукцию эндогенного ИФ и поэтому способствующий нормализации концентрации сывороточного ИФ, а также обеспечивающий восстановление иммунологического гомеостаза через синергическое взаимодействие с другими иммуноактивными препаратами [9]. Уникальной особенностью механизма фармакологического действия аминоксидрофталазиндиона натрия является то, что наряду с иммунокорректирующим влиянием он также оказывает четко выраженный противовоспалительный эффект, что является весьма позитивным в клиническом плане, поскольку способствует ликвидации воспалительного процесса в небных миндалинах и других лимфоидных образованиях ротоглотки.

В патогенезе хронических заболеваний гепатобилиарной системы, в т.ч. ДПП, сочетанных с ВЭБ, значительная роль принадлежит иммунным нарушениям [10, 11]. Установлена существенная значимость иммунных

сдвигов и среди патогенных механизмов формирования и дальнейшего прогрессирования ВИДС, которое в настоящее время считают основным фактором, ведущим к ослаблению иммунной защиты [12].

**Цель исследования.** Изучение состояния цитокинового профиля крови больных с хроническими диффузными поражениями печени, сочетанными с вирусом Эпштейна – Барр на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, при использовании комбинации препаратов с гепатопротекторным (аргинина глутамат) и иммуномодулирующим действием (аминоксидрофталазиндион натрия).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 66 больных (34 пациента – основная группа, 32 пациента – группа сравнения) с ДПП, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, в возрасте от 19 до 45 лет. Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, тяжести и частоте рецидивов. У всех имели место клинические проявления ВЭБ-инфекции в период обострения и нестойкая ремиссия. Больные изначально имели скомпрометированную употреблением аналогов нуклеозидов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), слабоалкогольных напитков и неблагоприятной экологической ситуацией в регионе печень. У всех пациентов с ВЭБ в остром периоде имело место обострение тонзиллогенной патологии в виде катаральной (34 %), лакунарной (34 %) и фолликулярной (32 %) форм. Больные основной группы получали, помимо общепринятого лечения [13, 14], комбинацию аргинина глутамата и аминоксидрофталазиндиона натрия в среднетерапевтических дозах. Аргинина глутамат назначали по 0,75 мг 3 раза в день в течение 14 дней, затем по 0,5 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Аминоксидрофталазиндион натрия назначали по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 таблетке 4 раза в сутки через день в течение 10 дней.

Для обследования больных были использованы рутинные методы. Помимо этого, применяли иммуноферментный анализ (ИФА) для определения маркеров вирусных гепатитов В и С. Пациенты с положительными результатами не включались в исследование. Та-

ким образом, больные имели токсическое поражение печени, связанное с проживанием в экологически неблагоприятном регионе и непрекращающимися боевыми действиями. Определение уровня цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10) в крови проводилось на базе иммунологической лаборатории с помощью ИФА на лабораторном оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в т.ч. на иммуноферментном анализаторе PR 2100, с применением сертифицированных реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (Россия) [15].

При разработке программы терапии для больных с указанной патологией внимание привлекла возможность использования комбинации современных препаратов с иммуномодулирующим и гепатопротекторным дей-

ствием – аргинина глутамата и аминокислоты орнитина гидрохлорида соответственно [16]. Поскольку иммунодефицитные состояния в настоящее время широко распространены в патогенезе острой и хронической тонзиллярной патологии [17], использование дополнительно к лечению данной комбинации препаратов целесообразно, поскольку она одновременно обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным свойствами [18].

**Результаты и обсуждение.** Все больные находились под динамическим наблюдением. Проведение иммунологических исследований позволило установить, что до начала лечения у обследованных больных обеих групп имел место однотипный дисбаланс цитокинового профиля крови (ЦПК) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**ЦПК больных ДПП, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, до начала лечения (M $\pm$ m)**

**CBP in DLD patients with EBV and SID before treatment (M $\pm$ m)**

Показатель Parameter	Норма Norm	Группа обследуемых Trial group		p
		Основная (n=34) Main (n=34)	Сравнения (n=32) Experimental (n=32)	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл TNF- $\alpha$ , pg/ml	5,4 $\pm$ 0,3	14,8 $\pm$ 0,35***	13,9 $\pm$ 0,38***	<0,05
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	8,6 $\pm$ 0,4	22,3 $\pm$ 0,56***	21,5 $\pm$ 0,6***	<0,05
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	47,2 $\pm$ 1,6	62,2 $\pm$ 1,5**	61,6 $\pm$ 1,4**	<0,05
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	1,28 $\pm$ 0,05	1,65 $\pm$ 0,03*	1,54 $\pm$ 0,04*	<0,05
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 TNF- $\alpha$ /IL-10	4,22 $\pm$ 0,03	8,97 $\pm$ 0,09***	9,03 $\pm$ 0,12***	<0,1
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 IL-1 $\beta$ /IL-10	6,72 $\pm$ 0,04	13,5 $\pm$ 0,22***	14,0 $\pm$ 0,25***	<0,05

**Примечание.** Достоверность различий по сравнению с нормой: \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001; столбец p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения. Далее обозначения те же.

**Note.** Hereinafter: \* – the differences are significant compared to the norm (p<0.05); \*\* – the differences are significant compared to the norm (p<0.01); \*\*\* – the differences are significant compared to the norm (p<0.001); column p – significance of differences between the parameters of the main and the experimental groups; CBP – cytokine blood profile; DLD – diffuse liver disease; EBV – Epstein-Barr virus; SID – secondary immunodeficiency.

Из табл. 1 видно, что в обеих группах больных до начала лечения отмечалось существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови [19, 20]. Действительно, концентрация ФНО- $\alpha$  в этот период обследования была повышена относительно соответствующего показателя нормы в основной группе в 2,74 раза ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения в 2,57 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание ИЛ-1 $\beta$  относительно нормы было повышено в 2,59 раза в основной группе ( $p < 0,001$ ) и в 2,5 раза в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Показано, что концентрация противовоспалительных ЦК была также повышена, но менее существенно. Так, содержание в сыворотке крови ИЛ-4 было увеличено в этот период обследования в среднем в 1,32 раза в основной группе ( $p < 0,01$ ) и в 1,31 раза в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Концентрация ИЛ-10 до начала лечения была повышена в основной группе в 1,29 раза ( $p < 0,05$ ) и в группе сравнения в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных обеих групп до начала лечения отмечались однотипные сдвиги со стороны ЦПК, которые характеризовались существенным повышением содержания провоспалительных ЦК: ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  – и умеренным увеличением концентрации противовоспалительных ЦК: ИЛ-4 и ИЛ-10.

Исходя из указанных изменений со стороны провоспалительных и противовоспалительных ЦК в сыворотке крови больных ДПП, сочетанным с ВЭБ на фоне ВИДС, было установлено существенное повышение коэффициентов, которые отражают соотношение провоспалительных и противовоспалительных свойств сыворотки крови. Так, коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 до начала лечения в основной группе составлял  $8,97 \pm 0,09$ , что было в 2,13 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения этот индекс составлял  $9,03 \pm 0,12$ , т.е. был в 2,14 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ). Коэффициент ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 до начала лечения у больных основной группы составлял в среднем  $13,5 \pm 0,22$ , что было в 2,0 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения этот индекс составлял в сред-

нем  $14,0 \pm 0,25$ , т.е. превышал норму в 2,08 раза ( $p < 0,001$ ). Такое выраженное повышение коэффициентов свидетельствует о существенном превалировании провоспалительных свойств сыворотки крови над противовоспалительными. Показано, что все изученные показатели ЦПК были однотипными в обеих исследуемых группах и в большинстве случаев не отличались между основной группой и группой сравнения. Это свидетельствует об однотипности анализируемых групп в иммунодефицитном плане, что является обязательным требованием для реализации цели работы.

При повторном иммунологическом исследовании, которое было проведено после завершения курса лечения, в основной группе, получавшей комбинацию аргинина глутамата и аминодигидрофталазиндиона натрия, была отмечена четкая тенденция к нормализации изученных показателей ЦПК.

Действительно, в ходе лечения содержание в сыворотке крови провоспалительного ФНО- $\alpha$  снизилось в среднем в 2,64 раза в сравнении с начальным уровнем и достигло  $5,6 \pm 0,35$  пг/мл, что соответствовало верхней границе нормы (табл. 2). В группе сравнения содержание ФНО- $\alpha$  в ходе лечения снизилось всего в 1,38 раза и на момент завершения лечения составляло  $10,1 \pm 0,38$  пг/мл, что было в 1,87 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,8 раза превышало соответствующий показатель у больных основной группы ( $p < 0,01$ ). Содержание провоспалительного ЦК ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных основной группы в ходе лечения снизилось в 2,5 раза, при этом его уровень на момент завершения терапии достиг  $8,9 \pm 0,39$  пг/мл, что соответствовало верхней границе нормы для данного показателя ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения концентрация ИЛ-1 $\beta$  в ходе лечения снизилась в среднем в 1,45 раза, однако после завершения курса общепринятой терапии уровень этого ЦК, составлявший  $14,8 \pm 0,36$  пг/мл, был в 1,72 раза выше соответствующего показателя нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,66 раза выше уровня ИЛ-1 $\beta$  в основной группе ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

Table 2

## ЦКК больных ДПП, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, по окончании лечения (M±m)

## CBP in DLD patients with EBV and SID after treatment (M±m)

Показатель Parameter	Норма Norm	Группа обследуемых Trial group		p
		Основная (n=34) Main (n=34)	Сравнения (n=32) Experimental (n=32)	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл TNF- $\alpha$ , pg/ml	5,4±0,3	5,6±0,35	10,1±0,38**	<0,01
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	8,6±0,4	8,9±0,39	14,8±0,36**	<0,01
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	47,2±1,6	48,8±1,4	54,8±1,35*	<0,05
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	1,28±0,05	1,33±0,04	1,42±0,03	<0,05
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 TNF- $\alpha$ /IL-10	4,22±0,03	4,21±0,05	7,11±0,08**	<0,01
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 IL-1 $\beta$ /IL-10	6,72±0,04	6,69±0,06	10,42±0,38**	<0,01

Содержание противовоспалительного ЦК ИЛ-4 в ходе лечения у больных основной группы уменьшилось в среднем в 1,27 раза и на момент завершения курса терапии с применением комбинации аргинина глутамата и аминокислоты глицил-L-пролин натрия составляло 48,8±1,4 пг/мл, что соответствовало верхней границе нормы для данного показателя (p<0,05). В группе сравнения, которая получала только общепринятую терапию, уровень ИЛ-4 в ходе лечения снижался только в 1,12 раза и на момент завершения лечения достигал 54,8±1,35 пг/мл, что было в 1,16 раза выше нормы (p<0,05) и в 1,12 раза выше соответствующего показателя в основной группе (p<0,05). Содержание противовоспалительного ЦК ИЛ-10 в ходе лечения в основной группе снизилось в 1,24 раза (p<0,05), в группе сравнения – в 1,08 раза (p<0,05). На момент завершения лечения в обеих группах этот показатель снижался, но в основной группе находился в пределах верхней границы нормы (p<0,05), а у отдельных больных группы сравнения значительно ее превышал.

Коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 в ходе лечения в основной группе исследуемых снижался в среднем в 2,13 раза относительно исходного

уровня и достигал 4,21±0,05, что полностью соответствовало нормальным значениям (p<0,01). В группе сравнения этот коэффициент снижался в 1,27 раза и на момент завершения лечения составлял 7,11±0,08, что было в среднем в 1,68 раза выше нормы (p<0,01) и в 1,69 раза выше значения соответствующего коэффициента у больных основной группы (p<0,01). Индекс ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 у больных основной группы снизился в среднем в 2,0 раза и на момент завершения терапии полностью соответствовал норме (p<0,1). В группе сравнения коэффициент в ходе лечения снизился в 1,34 раза, составляя 10,42±0,38, что было в 1,55 раза выше нормы (p<0,01) и в 1,56 раза больше соответствующего показателя в основной группе (p<0,01).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что включение в лечение комбинации гепатопротектора аргинина глутамата и иммуномодулятора аминокислоты глицил-L-пролин натрия может считаться патогенетически обоснованным и целесообразным для достижения стойкого терапевтического эффекта, поскольку в ходе исследования была отмечена нормализация соотношения между провоспалительными и

противовоспалительными ЦК, что свидетельствует о восстановлении ЦПК.

**Заключение.** Применение аргинина глутамата и аминокислоты гидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии хронических диффузных поражений печени, сочетанных с ВЭБ-инфекцией на фоне иммунодефицитного состояния, влияет на цитокиновый профиль крови. В результате лечения у пациентов основной группы отмечалась нормализация таких показателей, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10, тогда как аналогичные показатели у пациентов группы сравнения были выше нормы. Коэффициенты ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 и ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 у больных основной группы снизились в 2,13

и 2,0 раза относительно исходного уровня, что полностью соответствовало границам нормы ( $p < 0,1$ ).

Результаты исследования продемонстрировали, что аргинина глутамат и аминокислота гидрофталазиндион натрия значительно улучшают показатели цитокинового профиля крови у больных хроническими диффузными поражениями печени. Поскольку эти препараты обладают иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным действием, можно считать, что их применение для лечения таких больных патогенетически обосновано и они могут использоваться в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Перфильева М.Ю.

Сбор данных, их анализ и интерпретация, статистическая обработка:

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

Литературный поиск и анализ литературы: Перфильева М.Ю.

Написание и редактирование текста: Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

Утверждение окончательного текста статьи: Соцкая Я.А.

#### Литература

1. Юцук Н.Д., Венгерова Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104.
2. Herold J., Grimaldo F. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. Clin Pract Cases Emerg Med. 2020; 4 (1): 69–71. DOI: 10.5811/crcem.2019.10.45049.
3. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Колодько Е.И., Черникова Н.В., Запашная О.В. Проблемы лечения токсического гепатита на фоне хронического вирусного поражения печени HCV-этиологии. Клинический пример успешной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23 (1): 50–56. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-1-50-56.
4. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 20–23. DOI: 10.26442/2075-1753.
5. Еришов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (2): 5–10.
6. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
7. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66.
8. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., Чукичев А.В., Забокрицкий Н.А., Сарапульцев А.П., Зурочка А.В. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 338–346. DOI: 10.15789/2220-7619-CDC-1141.
9. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Ильина Н.И. Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции. Иммунология. 2021; 42 (6): 686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696.

10. Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Эсауленко Е.В., Семёнов А.В., Тотолян А.А. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов в крови пациентов с хроническим гепатитом В на ранних стадиях фиброза печени. Медицинская иммунология. 2020; 22 (2): 291–300. DOI: 10.15789/1563-0625-COC-1964.
11. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM.
12. Смирнова К.В., Сенюта Н.Б., Лубенская А.К., Душенькина Т.Е., Гурцевич В.Э. Древние варианты вируса Эпштейна – Барр (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): гипотезы и факты. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (2): 77–86. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86>.
13. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
14. Хаитов Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е., ред. Иммуноterapia. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 702.
15. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины: монография. СПб.: Фолиант; 2008. 552.
16. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Болезни органов пищеварения – актуальная проблема клинической медицины. Гастроэнтерология. 2019; 53 (1): 1–6. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.
17. Басина В.В., Дземова А.А., Арсентьева Н.А., Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909.
18. Забков О.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2018; 3: 13. DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012.
19. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейн – Барр герпесвирусной инфекции. Российский иммунологический журнал. 2018; 12 (21), 2: 170–177.
20. Собчак Д.М., Рюмин А.М., Щуклина Т.В., Бутина Т.Ю., Горькова С.С. Изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с затяжным и циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и их изменения при проведении иммунокорректирующей терапии. Медицинский альманах. 2018; 4 (55): 105–109.

Поступила в редакцию 24.12.2022; принята 06.03.2023.

#### Авторский коллектив

**Перфильева Марина Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1Г; e-mail: [perfilevam76@mail.ru](mailto:perfilevam76@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-0393>.

**Соцкая Яна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии им. академика В.М. Фролова, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1Г; e-mail: [sotckaya@mail.ru](mailto:sotckaya@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1729-8352>.

#### Образец цитирования

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Состояние цитокинового профиля крови у больных с диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ-инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 76–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-76-85.

## CYTOKINE BLOOD PROFILE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASE COMBINED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS AND SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

M.Yu. Perfil'eva, Ya.A. Sotskaya

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Lugansk, Russia

*The aim of the paper is to study cytokine blood profile (CBP) in patients with chronic diffuse liver disease (DLD) associated with the Epstein-Barr virus (EBV) and secondary immunodeficiency (SID), using a combination of drugs with hepatoprotective (arginine glutamate) and immunomodulatory effects (aminodihydrophthalazinedione sodium).*

*Materials and Methods. The authors examined 66 patients, aged 19–45, with DLD, associated with EBV and SID. The main group consisted of 34 patients, whereas the experimental group enrolled 32 patients. When developing a therapy program for such patients the authors paid attention to a combination of drugs with hepatoprotective (arginine glutamate) and immunomodulatory effects (aminodihydrophthalazinedione sodium). Patients from the main group, in addition to conventional therapy, received combined therapy with the above-mentioned drugs.*

*Results. All patients were under dynamic observation. Before treatment, patients of both groups had similar CBP imbalance, which was characterized by an increase in pro-inflammatory cytokines – TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and a moderate increase in anti-inflammatory IL-4 and IL-10. After treatment, patients of the main group, who received aminodihydrophthalazinedione sodium and arginine glutamate, demonstrated normalization in CBP parameters, while the parameters of the patients from the comparison group exceeded the norm.*

*Conclusion. Combined therapy in the complex treatment of patients with chronic DLD, combined with EBV and SID, contributes to the normalization of the studied CBP parameters (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10).*

**Key words:** diffuse liver disease, EBV, cytokine blood profile, aminodihydrophthalazinedione sodium, arginine glutamate.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Perfil'eva M.Yu.

Data collection, analysis and interpretation; statistical data processing:  
Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A.

Literary search analysis: Perfil'eva M.Yu.

Text writing and editing: Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A.

Final approval: Sotskaya Ya.A.

### References

1. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya., red. *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo* [Infectious diseases: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1104 (in Russian).
2. Herold J., Grimaldo F. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020; 4 (1): 69–71. DOI: 10.5811/cpcem.2019.10.45049.
3. Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Kolod'ko E.I., Chernikova N.V., Zapashnyaya O.V. Problemy lecheniya toksicheskogo gepatita na fone khronicheskogo virusnogo porazheniya pecheni HCV-etilogii. Klinicheskiy primer uspeшной terapii [Problems of treatment of toxic hepatitis on the background of chronic viral lesion of HCV-etiology. Clinical example of successful therapy]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2018; 23 (1): 50–56. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-1-50-56 (in Russian).
4. Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Sovremennye aspekty lecheniya patsientov s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni [Modern aspects of non-alcoholic fatty liver disease treatment]. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (8): 20–23. DOI: 10.26442/2075-1753 (in Russian).
5. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Ispol'zovanie induktorov interferona pri virusnykh infektsiyakh [Use of interferon inducers in viral infections]. *Voprosy virusologii.* 2015; 60 (2): 5–10 (in Russian).

6. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- i mikst-gerpesvirusnye infektsii: assotsirovannost' s klinicheskimi sindromami immunodefitsita [Mono- and mixed herpesvirus infections: Association with clinical immunodeficiency syndromes]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2018; 22 (2): 226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234 (in Russian).
7. Antipov M.O., Mindlina A.Ya. Bolezni organov pishchevareniya infektsionnoy i neinfektsionnoy prirody. Epidemiologicheskaya vzaimosvyaz' [Infectious and non-infectious diseases of the digestive system. Epidemiological interrelation]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2019; 18 (1): 55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66 (in Russian).
8. Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Davydova E.V., Chukichev A.V., Zabolokritskiy N.A., Sarapul'tsev A.P., Zurochka A.V. Immunologicheskie kriterii effektivnosti kompleksnoy etiopatogeneticheskoy terapii u bol'nykh khronicheskoy virusnoy infektsiei, assotsirovannoy s virusom Epshteyna – Barr [Clinical diagnostic criteria of efficiency for combined etiopathogenetic therapy in patients with chronic Epstein–Barr virus infection]. *Infektsiya i immunitet*. 2020; 10 (2): 338–346. DOI: 10.15789/2220-7619-CDC-1141 (in Russian).
9. Solomay T.V., Semenenko T.A., Il'ina N.I. Obosnovanie strategii nespetsificheskoy immunoprofilaktiki aktivnoy VEB-infektsii [Substantiation of the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection]. *Immunologiya*. 2021; 42 (6): 686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696 (in Russian).
10. Batsunov O.K., Arsent'eva N.A., Lyubimova N.E., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Soderzhanie nekotorykh tsitokinov i khemokinov v krovi patsientov s khronicheskim gepatitom V na rannikh stadiyakh fibroza pecheni [Content of certain cytokines and chemokines in blood of patients with chronic hepatitis B in the early stages of liver fibrosis]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020; 22 (2): 291–300. DOI: 10.15789/1563-0625-COC-1964 (in Russian).
11. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infektsionnyy mononukleoz, obuslovlennyy virusom Epshteyna – Barr: kliniko-patogeneticheskie aspekty (obzor literatury) [Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Clinical and pathogenetic aspects (literature review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM (in Russian).
12. Smirnova K.V., Senyuta N.B., Lubenskaya A.K., Dushen'kina T.E., Gurtsevich V.E. Drevnie varianty virusa Epshteyna – Barr (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): gipotezy i fakty [Ancient variants of the Epstein – Barr virus (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): hypotheses and facts]. *Voprosy virusologii*. 2020; 65 (2): 77–86. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86> (in Russian).
13. Khaitov R.M. Immunomodulyatory: mify i real'nost' [Immunomodulators: Myths and reality]. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian).
14. Khaitov R.M., Ataulakhanova R.I., Shul'zhenko A.E., red. *Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey* [Immunotherapy. Physician's Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 702 (in Russian).
15. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny: monografiya* [Cytokines: monograph]. St. Petersburg: Foliant; 2008. 552 (in Russian).
16. Stepanov Yu.M., Skirda I.Yu., Petishko O.P. Bolezni organov pishchevareniya-aktual'naya problema klinicheskoy meditsiny [Diseases of the digestive system as an topical problem of clinical medicine]. *Gastroenterologiya*. 2019; 53 (1): 1–6. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450 (in Russian).
17. Basina V.V., Dzemova A.A., Arsent'eva N.A., Novak K.E., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Kliniko-immunologicheskiy status patsientov s khronicheskim gepatitom S na fone komorbidnosti [Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity]. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909 (in Russian).
18. Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Zurochka A.V. Kliniko-diagnosticheskie kriterii effektivnosti kompleksnoy etiopatogeneticheskoy terapii khronicheskoy Epshteyna – Barr virusnoy infektsii [Clinical and diagnostic criteria for effectiveness of complex etiopathogenetic therapy for chronic Epstein-Barr virus infection]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2018; 3: 13. DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012 (in Russian).
19. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Algoritm kliniko-immunologicheskoy i laboratornoy diagnostiki atipichnoy khronicheskoy aktivnoy Epshteyn – Barr herpesvirusnoy infektsii [Algorithm for clinical, immunological and laboratory diagnosis of atypical chronic active Epstein–Barr herpesvirus infection]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2018; 12 (21), 2: 170–177 (in Russian).

20. Sobchak D.M., Ryumin A.M., Shchuklina T.V., Butina T.Yu., Gor'kova S.S. Izuchenie sodержaniya mediatorov immunnogo otveta u bol'nykh s zatyazhnym i tsiklicheskim techeniem VEB-infektsionnogo mononukleoz a i ikh izmeneniya pri provedenii immunokorrigiruyushchey terapii [Study of the content of immune response mediators in patients with prolonged and cyclic course of EBV-infectious mononucleosis and their changes during immunocorrective therapy.]. *Medit'sinskiy al'manakh*. 2018; 4 (55): 105–109 (in Russian).

*Received December 24, 2022; accepted March 6, 2023.*

#### **Information about the authors**

**Perfil'eva Marina Yur'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Microbiology and Virology, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation. 291045, Russia, Lugansk People's Republic, Lugansk, Block 50-letiya Oborony Luganska, 1G; e-mail: perfilevam76@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-0393>.

**Sotskaya Yana Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases and Epidemiology named after academician V.M. Frolov, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation. 291045, Russia, Lugansk People's Republic, Lugansk, Block 50-letiya Oborony Luganska, 1G; e-mail: sotckaya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1729-8352>.

#### **For citation**

Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A. Sostoyanie tsitokinovogo profilya krovi u bol'nykh s diffuznymi porazheniyami pecheni, sochetannymi s VEB-infektsiyey na fone vtorichnogo immunodefitsitnogo sostoyaniya [Cytokine blood profile in patients with diffuse liver disease combined with Epstein – Barr virus and secondary immunodeficiency]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 2: 76–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-76-85 (in Russian).