

I. Streszczenie w języku polskim

Pierwotnemu zakażeniu wirusem Epsteina-Baara rocznie ulega 10 – 20% osób, z czego u 30 – 50% rozwija się mononukleozą zakaźną (IM). Do zakażenia wirusem EBV dochodzi najczęściej u dzieci oraz młodzieży. IM objawia się głównie poprzez: gorączkę, zapalenie gardła i migdałków, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony. W przypadku atypowego przebiegu choroby i trudnościach w odróżnieniu ostrej fazy IM od innych chorób zakaźnych pomocne w diagnostyce są badania laboratoryjne, a szczególnie oznaczenie swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom EBV.

W odpowiedzi na zakażenie EBV, komórki zaangażowane w odpowiedź immunologiczną gospodarza wytwarzają liczne cytokiny m.in. IL-2, IL-6, IFN- γ czy TNF- α . Istnieją również cytokiny, które są indukowane i angażowane podczas zakażenia EBV, jednak do tej pory nie zostały dokładnie zbadane i opisane. Do tej grupy należy interleukina 35 (IL-35) będąca cytokiną przeciwzapalną. Główną jej rolą jest regulacja odpowiedzi zapalnej, która związana jest z ochroną tkanek przed rozwijającą się reakcją zapalną. Za produkcję i wydzielanie IL-35 odpowiadają głównie limfocyty T regulatorowe, limfocyty B, makrofagi oraz komórki dendrytyczne. IL-35 hamuje wzrost limfocytów Th1, Th17, zmniejsza liczbę makrofagów prozapalnych, zwiększając liczbę makrofagów przeciwzapalnych.

Głównym celem podjętych badań była ocena stężenia IL-35 w surowicy dzieci chorych na mononukleozę zakaźną. Dodatkowo oceniono poziom przeciwciał skierowanych przeciwko wybranym antygenom EBV (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, VCA p18, VCA p23, EA-D p54, EA-D p138, EA-R p85, ZEBRA, Rta, gp85, oraz gp350) oraz parametry hematologiczne i biochemiczne w grupie dzieci w fazie ostrej i w fazie przewlekłej zakażenia EBV.

Grupę badaną stanowiło 68 dzieci obojga płci z objawami mononukleozy zakaźnej i dodatnim wynikiem serologicznym w kierunku zakażenia EBV. Na podstawie wyników badań serologicznych wyodrębniono dwie podgrupy pacjentów: w fazie ostrej i w fazie przewlekłej zakażenia EBV. Grupę kontrolną stanowiło 20 dzieci obojga płci bez objawów mononukleozy zakaźnej z negatywnym wynikiem serologicznym w kierunku zakażenia EBV. Badania przesiewowe oceniające występowanie przeciwciał anty-VCA IgM oraz anty-VCA/EA IgG przeprowadzono na analizatorze VIDAS. Oznaczenie stężenia IL-35 wykonano metodą ELISA, a specyficznych przeciwciał IgM oraz IgG skierowane przeciwko

rekombinowanym antygenom EBV wykonano za pomocą zestawów Microblot-Array EBV IgM i IgG.

Grupa badana w fazie ostrej zakażenia EBV prezentowała wyższe stężenia IL-35 ($p<0,0001$) w porównaniu do grupy kontrolnej oraz w fazie przewlekłej zakażenia ($p<0,001$) niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano występowania istotnych korelacji pomiędzy stężeniem IL-35, a parametrami biochemicznymi, hematologicznymi i poziomem przeciwciał w grupie dzieci w fazie ostrej i w fazie przewlekłej zakażenia EBV. IL-35 (AUC 0,913; $p<0,0001$) okazała się bardzo dobrym predyktorem ostrej fazy mononukleozy zakaźnej. Analiza występowania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom EBV wykazała, że w grupie badanej w fazie ostrej zakażenia EBV najczęściej występują przeciwciała: VCA p18 (IgM: 85%; IgG: 52%), EA-D p54 (IgM: 42%; IgG: 52%) oraz ZEBRA (IgM: 33%; IgG: 55%), a w fazie przewlekłej zakażenia: VCA p18 (IgG: 94%), EBNA-1 (IgG: 66%), VCA p23 (IgG: 31%) oraz ZEBRA (IgG: 31%). Najczęściej prezentowanym profilem serologicznym u pacjentów w fazie ostrej zakażenia było jednoczesne występowanie przeciwciał w klasie IgM i IgG skierowanych przeciwko antygenom: VCA p18, EA-D p54 oraz ZEBRA, a w fazie przewlekłej w klasie IgG: VCA p18 oraz EBNA-1.

Dodatkowo przeciwciała skierowane przeciwko antygenom: VCA p18 (IgM: AUC 0,971 i IgG: AUC 0,896), EA-D p54 (IgM: AUC 0,784 i IgG: AUC 0,862), ZEBRA (IgM: AUC 0,796 i IgG: AUC 0,893) oraz VCA p23 (IgG: AUC 0,874) okazały się najlepszymi predyktorami fazy ostrej zakażenia EBV ($p<0,05$), a VCA p 18 (IgG: AUC 0,951), EA-D p54 (IgG: AUC 0,751), EBNA-1 (IgG: AUC 0,979) oraz VCA p23 (IgG: AUC 0,901) fazy przewlekłej zakażenia ($p<0,05$). W grupie badanej w fazie ostrej zakażenia EBV wykazano różnicę istotną statystycznie w liczbie leukocytów, limfocytów, monocytów oraz stężenia AST, ALT, CRP w porównaniu do grupy kontrolnej oraz grupy dzieci w fazie przewlekłej zakażenia ($p<0,05$).

Wyższe stężenie IL-35 u dzieci z mononukleozą zakaźną w porównaniu do grupy dzieci zdrowych wskazuje, że pełni ona rolę w patogenezie tej choroby. Wysoki AUC wskazuje, że IL-35 może zostać wykorzystana jako dodatkowy parametr w potwierdzeniu mononukleozy u dzieci. Brak różnic istotnych statystycznie poziomu IL-35 pomiędzy badanymi podgrupami sugeruje, że cytokina ta nie może być wykorzystana jako wskaźnik różnicujący fazę ostrą od fazy przewlekłej zakażenia EBV. Natomiast metoda Immunoblot może stanowić uzupełnienie diagnostyki dzieci z IM, a zwłaszcza przy uzyskaniu wątpliwych wyników pacjentów. Pomocne w diagnostyce różnicowej może być oznaczenie przeciwciał IgM i IgG skierowanych przeciwko antygenom: EA-D p54 oraz ZEBRA.

