

На правах рукописи

СВИНЦОВА
Татьяна Александровна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ.**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2014 г

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Собчак Девора Михайловна

Официальные оппоненты:

Жданов Константин Валерьевич доктор медицинских наук профессор
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры
инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и
тропических заболеваний)

Сологуб Тамара Васильевна доктор медицинских наук профессор
заслуженный врач России ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России,
заместитель директора по лечебной и научной работе

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится “___” _____ 2014 г. в _____ часов
на заседании диссертационного Совета Д.208.090.02 при Первом Санкт-
Петербургском Государственном медицинском университете имени
академика И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал
заседаний Учёного Совета).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке
Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского
университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт-
Петербург, ул. Льва Толстого 6-8.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Эндогенные инфекции все чаще встречаются в практике врачей разных специальностей. Экологические проблемы, условия экономического кризиса, угроза эпидемий, физические и психоэмоциональные стрессы, несбалансированное питание безусловно создают предпосылки для прогрессирования иммунодефицитного синдрома и формирования вторичных оппортунистических инфекций [Исаков В.А., 1997, 2006; Гайнанова Е.Г., 2012]. Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют к герпесвирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и большой социальной значимостью [Авдеева М.Г., 2009; Брызжикова Т.С., 2004, Исаков В.А., 2006]. Это связано также с повсеместным распространением, различными механизмами передачи возбудителя, многообразием клинических проявлений и, как правило, хроническим течением. В последние годы регистрируется неуклонный рост герпетических заболеваний как у взрослых, так и у детей, что обуславливает необходимость их тщательного изучения и разработку эффективных методов профилактики и лечения [Исаков В.А., 1997, Касымова Е. Б., 2012, Iwatsuki K., 2004].

Одной из особенностей современного течения герпесвирусной инфекции является увеличение числа сочетанных форм с синдромом вторичной иммунной недостаточности, наличие которой обуславливает более тяжелое течение инфекционного процесса, а также способствует формированию устойчивости к применяемой терапии [Гайнанова Е.Г., 2012, Халдин А.А., 2001, Шишкин М.К., 2005, Okano M., 1998, Weber V., 2004]. На сегодняшний день продолжается изучение иммунопатогенеза герпетической инфекции. По мнению большинства исследователей, недостаточность Т-эффекторных механизмов иммунного ответа лежит в основе развития болезни [Исаков В.А., 2006, Калугина М. Ю., 2009]. Вероятно, формирование хронических форм инфекции может быть обусловлено сниженной чувствительностью вирусов герпеса и клеток макроорганизма к действию медиаторов иммунного ответа или недостаточной продукцией последних. Дополнительными факторами, способствующими персистенции вирусов герпеса, являются вирусная ингибция процессинга и презентации антигена, иммунологическая толерантность к вирусам, инактивация эпитопов цитотоксических лимфоцитов, апоптоз иммунокомпетентных клеток [Новиков В.В., 2005, 2008]. Поэтому изучение механизмов взаимодействия вируса и макроорганизма, показателей Т-клеточного звена иммунного ответа, медиаторов иммунной системы позволит разобраться в механизме хронизации инфекции и даст возможность управлять этими процессами. Это позволит разработать наиболее эффективные методы профилактики и лечения герпетической инфекции. С этой точки зрения прогностические, иммунологические показатели следует рассматривать как необходимый компонент показаний к назначению противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Более глубокое понимание патогенеза болезни и механизмов взаимодействия вируса и макроорганизма, регуляции иммунного ответа, формирования хронических форм болезни будет способствовать развитию новых подходов к оптимизации диагностики и лечения герпетической инфекции. Комбинация методов непосредственного подавления вирусной репликации и индукции сильного специфического иммунного ответа является обнадеживающей перспективой лечения больных с острыми и хроническими формами герпетической инфекции.

Цель исследования. Оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с герпетической инфекцией и разработать критерии прогноза течения болезни и эффективности иммунокорригирующей терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить состав больных с опоясывающим герпесом и ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, возраста, клинического течения, сопутствующих заболеваний, биохимических показателей, спектра антител, репликативной активности вируса.
2. Оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом в зависимости от пола, возраста, клинико-биохимических показателей.
3. Изучить влияние характеристики больного, клинико-биохимических особенностей, репликативной активности ВОГ, показателей растворимых форм дифференцировочных антигенов на формирование постгерпетической невралгии. Провести анализ клинико-биохимических показателей, активности репликации ДНК-ВОГ, уровня растворимых форм дифференцировочных антигенов при опоясывающем герпесе в процессе динамического наблюдения.
4. Оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, возраста, клинико-биохимических показателей, репликативной активности, антительного ответа.
5. Провести анализ характеристики больного, клинико-биохимических особенностей пациента, репликативной активности ВЭБ, показателей растворимых форм дифференцировочных антигенов. Оценить их влияние на формирование циклического и прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.
6. Изучить изменения клинико-лабораторных показателей, значений растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с циклическим и прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.
7. Оценить динамику клинико-биохимических показателей, репликативной активности ВЭБ, антительного ответа, содержания

растворимых форм дифференцировочных антигенов при проведении иммунокорректирующей терапии.

Научная новизна. Впервые проведен комплексный анализ динамики содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов в оценке ответной реакции организма на герпетическую инфекцию, прогнозировании особенностей течения, исходов болезни и оценке эффективности иммунокорректирующей терапии.

Показано, что разные исходы болезни в значительной степени объясняются особенностями содержания и динамики растворимых форм дифференцировочных антигенов. Установлено, что у пациентов с неосложненным течением опоясывающего герпеса по данным первичного обследования отмечено повышение содержания sHLAI в 1,5-2 раза по сравнению с контрольными значениями. У пациентов с ПГН выявлено снижение содержания sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза по сравнению с нормальными значениями, а также содержание sCD50 и sCD54 в 1,5-2 раза ниже по сравнению с контрольными значениями.

Выявлено существенное снижение содержания показателей активации Т-лимфоцитов (sCD50) и показателей, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLAI), у пациентов с ПГН по данным первичного обследования по сравнению с больными с отсутствием этого осложнения.

Установлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с циклическим течением по данным первичного обследования отмечено увеличение содержания sCD95, sCD18 в 1,5-2 раза, а sCD50 и sCD54 в 3 и более раз по сравнению с нормой. У пациентов с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза определялось снижение показателей активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) при первичном обследовании в 1,3-1,5 раза по сравнению со средними контрольными значениями.

Показано, что у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном содержание sHLAI sCD54 возрастали в 1,5-2 раза к 4-й неделе терапии. У пациентов с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза сохранялись монотонно-низкие показатели sHLAI sCD54 на протяжении 4-х недель наблюдения за пациентами в процессе лечения.

Практическая значимость. Использование в клинической практике разработанной системы динамического контроля за клинико-биохимическими показателями, репликативной активностью, содержанием растворимых форм дифференцировочных антигенов способствует раннему прогнозированию формирования постгерпетической невралгии при опоясывающем герпесе и прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, а также позволяет оценить эффективность иммуномодулирующей терапии.

Установлено, что благоприятным прогностическим признаком неосложненного течения ОГ является повышение sHLAI в 1,5-2 раза по сравнению с контрольными показателями. Выявленное при динамическом наблюдении снижение содержания sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза по сравнению с нормальными показателями, позволяет прогнозировать развитие ПГН.

Показано, что благоприятным прогностическим критерием циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являлось увеличение содержания sCD95, sCD18 в 1,5-2 раза, а sCD50 и sCD54 в 3 и более раз по сравнению с нормой по данным первичного обследования. Было доказано, что у этих пациентов к 3-4 неделе болезни определялись отрицательные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови, что характеризовало завершение активной репликации вируса. Установлено, что у пациентов с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза определялось снижение sCD95 и sCD18 в 1,3-1,5 раза по сравнению со средними контрольными значениями.

Доказано, что у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном исчезновению ДНК соответствовало повышение содержания sHLAI sCD54 в 1,5-2 раза к 4-й неделе терапии. Отмечено, что у пациентов с рективацией ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном сохранялись монотонно низкие показатели sHLAI и sCD54 как при первичном обследовании, так и на протяжении 4-х недель наблюдения, что соответствовало положительным результатам индикации ДНК-ВЭБ в крови на 4-й неделе лечения.

Личное участие автора в получении результатов. Автор осуществлял курацию пациентов с получением информированного согласия на участие в научном исследовании, разработку индивидуальной клинико-лабораторной карты пациента, анализировал клинико-биохимические показатели, спектр маркеров активной репликации ВОГ и ВЭБ, показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов. Автором лично формировалась база данных, проводилась статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. На современном этапе выявляются следующие особенности течения опоясывающего герпеса: мужчины и женщины составляют соответственно 49,2% и 50,8%. Среднетяжелая форма течения болезни определяется у 83,6%, тяжелая – 16,4%. Сопутствующими заболеваниями (ХИБС, онкологические заболевания, сахарный диабет) регистрируются у 86% больных, формирование постгерпетической невралгии - у 22,9%. По данным первичного обследования ДНК-ВОГ выявлена у 49,2% больных.

Среди пациентов ВЭБ-инфекционным мононуклеозом мужчины и женщины составляют 51,5% и 49,5% соответственно. Все пациенты были молодого возраста (от 18 до 30 лет). Среднетяжелая и тяжелая форма болезни

диагностирована, соответственно, у 82,4% и 17,6% больных. Циклическое течение ВЭБ-инфекционного мононуклеоза зарегистрировано у 81,6%, формирование прогрессивного течения - у 18,4%. ДНК-ВЭБ выявляется у 70,5% больных при первичном обследовании.

2. Для больных опоясывающим герпесом характерно повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов. Содержание показателей активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) существенно выше у больных со среднетяжелым течением болезни по сравнению с тяжелым. Это характеризует слабость иммунного ответа, неэффективность апоптотических механизмов у больных с тяжелым течением инфекции.

Оценочными показателями неосложненного течения ОГ являются возраст моложе 60 лет, среднетяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области туловища, отсутствие ДНК-ВОГ в крови к 4-й неделе болезни, повышение содержания sHLAI по сравнению с контрольными значениями при первичном обследовании.

Ко-факторами формирования ПГН являются пожилой возраст (более 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, снижение содержания sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза по сравнению с нормальными показателями по данным первичного обследования.

У пациентов с ПГН по результатам первичного обследования было выявлено существенное снижение показателей активности Т-лимфоцитов (sCD50) и значений, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLAI), по сравнению с больными с неосложненным течением ОГ.

У больных с неосложненным течением ОГ отмечено значительное снижение sHLAI к 4-й неделе болезни. У пациентов с ПГН определяются монотонно низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении всего периода наблюдения.

3. У больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом характерно повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов. Критериями циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются среднетяжелое течение болезни, лихорадка менее 2-х недель, экзантема, отсутствие сопутствующих заболеваний, наличие воспалительной реакции крови и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, отсутствие ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни и увеличение показателей sCD95, sCD18 в 1,5 -2 раза, а sCD50 и sCD54 в 3 и более раз выше нормы при первичном обследовании.

Ко-факторами формирования прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются легкое течение болезни, длительность лихорадки более 2-х недель, сопутствующие заболевания, положительная индикация ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, снижение показателей активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) при первичном обследовании в 1,3-1,5 раз по сравнению со средними контрольными значениями.

У больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза отмечено снижение содержания sCD95 и sCD18 к 4-й неделе болезни.

У пациентов с прогрессивным течением инфекции определяются монотонно низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов в течение всего периода наблюдения.

4. При лечении циклофероном у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза содержание sHLA I и sCD54 возрастают в 1,5-2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии.

У пациентов с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза сохраняются монотонно низкие показатели всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4-х недель наблюдения за пациентами.

Апробация диссертации. Результаты исследования обсуждены и доложены на заседании проблемных семинаров по иммунологии и инфекционной патологии ГБОУ ВПО «Нижегородской государственной медицинской академии» Минздрава России, на конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2010), на II ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2010), на конференции «Современные технологии обеспечения биологической безопасности» (2010), на I Всероссийской XII научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (г. Н. Новгород, 2013), на 87-й всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л. О. Даркшевича (г. Казань, 2013).

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Реализация и внедрение результатов исследования. Результаты исследований используются в практике работы ГБУЗ НО ИКБ №2 и ГБУЗ НО ИКБ №23 г. Нижнего Новгорода, в научной работе кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, на циклах повышения квалификации врачей.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 207 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, материалы, методы, состав и характеристика больных, 4 главы по результатам собственных исследований), обсуждение результатов с выводами и практическими рекомендациями, указателя литературы, содержащего 116 источников, в том числе 76 отечественных и 40

иностранных авторов. Диссертация документирована выписками из 32 историй болезни, иллюстрирована 25 таблицами и 77 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследований.

Диссертационная работа выполнена на базе ГБУЗ НО ИКБ №2 г. Н.Новгорода. В соответствии с поставленными в работе задачами исследования проведены у 122 больных ОГ (102 - со среднетяжелой и 20 с тяжелой формами) и 136 больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (112 - со среднетяжелым и 24 - с тяжелым течением).

Диагноз опоясывающего герпеса и инфекционного мононуклеоза соответствовал общепринятым критериям. У всех больных учитывались особенности клинического течения болезни, результаты общеклинических (общий анализ крови) и биохимических исследований (аланинаминотрансфераза, сахар крови). Для верификации диагноза проводилась индикация ДНК-ВОГ и ДНК-ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флюоресцентной детекцией «АмплиСенс VZV-FL» и «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (лаборатория ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной). Индикация специфических маркеров VCA IgM, VCA IgG и EA IgG проводилась методом ИФА (лаборатория ИФА ГБУЗ НО ИКБ №2 г. Н. Новгорода, заведующая к.м.н. Э. А. Монакова).

Определение уровня показателей растворимых форм дифференцировочных антигенов CD95, sCD18, sCD50, sHLA, sCD54 в лаборатории (заведующий лабораторией д.б.н. В. В. Новиков) на базе Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии методом прямого твердого иммуноферментного анализа (ИФА) с применением мышинных моноклональных антител серии ИКО, произведенных на базе Онкологического научного центра РАМН, г. Москва.

В целях уточнения пределов нормальных колебаний всех изучавшихся показателей растворимых дифференцировочных антигенов, были проведены исследования у 60 практически здоровых лиц - мужчин и женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Половые и возрастные характеристики этой группы соответствовали таковым больных опоясывающим герпесом и ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Достоверность отличий результатов исследований, полученных разных групп больных, установлена в соответствии с требованиями вариационной и аналитической статистики.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ «Statistika». В соответствии с требованиями вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными

при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка цифровых данных производилась на компьютере с процессором Intel Core 2 Duo 2 GHz.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе работы было проведено обследование пациентов с герпетической инфекцией по типу герпес-зостер на наличие в крови ДНК вируса опоясывающего герпеса (ВОГ) на 1-й неделе (данные первичного обследования) и на 3-4 неделе болезни. Были изучены результаты индикации ДНК-ВОГ в зависимости от пола, возраста, тяжести течения, наличия сопутствующих заболеваний, клинико-биохимических показателей, наличия и отсутствия ПГН.

По данным первичного обследования было установлено, что у женщин ДНК-ВОГ определялась несколько чаще по сравнению с мужчинами (53% (33) и (45% (27), соответственно, $p=0,379$).

В ходе работы было показано, что ДНК-ВОГ чаще определялась у пациентов старше 60 лет (54%, 47) по сравнению с младшей возрастной группой (38%, 13), $p=0,113$.

При оценке тяжести течения болезни по данным первичного обследования было выявлено, что у больных с тяжелым течением значительно чаще определялась ДНК-ВОГ (70%, 14) по сравнению со среднетяжелым течением ОГ (47%, 48), $p=0,062$.

Было установлено, что у пациентов с локализацией высыпаний по ходу межреберных нервных окончаний более часто выявлялась ДНК-ВОГ (57%, 12) по сравнению с больными, у которых определялась другая локализация высыпаний (47%, 47), $p=0,397$.

Положительные результаты индикации ДНК-ВОГ значительно чаще определялись у больных с наличием неблагоприятного преморбидного фона и сопутствующими заболеваниями (57%, 47) по сравнению с пациентами с отсутствием сопутствующих болезней (44%, 18), $p=0,176$.

В процессе работы было показано, что у больных с воспалительной реакцией крови по данным первичного обследования достоверно чаще определялась ДНК-ВОГ по сравнению с пациентами, у которых отсутствует воспалительная реакция крови (65% (39) и 42% (26), соответственно, $p=0,012$).

Таким образом, у пациентов молодого возраста, среднетяжелого течения, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с локализацией высыпаний по ходу межреберных нервных окончаний и наличием воспалительной реакции крови значительно реже определяется ДНК-ВОГ, что подтверждает более сильный иммунный ответ и более быструю элиминацию вируса.

Следующим направлением работы было изучение содержания ДНК-ВОГ у больных с ПГН. Для сравнения проведена оценка ДНК-ВОГ у больных с неосложненным течением болезни и с формированием ПГН.

Было установлено, что частота индикации ДНК-ВОГ у больных с неосложненным течением и формированием ПГН соответствовала 32% (30)

и 66% (18), $p=0,002$. Через 4 недели при повторном обследовании у больных с неосложненным течением отмечено существенное снижение частоты индикации ДНК-ВОГ, когда у больных с ПГН выявлено незначительное уменьшение этих показателей.

У больных с опоясывающим герпесом проводили изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезию лейкоцитов (sCD18), активность Т-лимфоцитов (sCD50), формирование иммунологического синапса (sCD54), распознавание чужеродных антигенов (sHLAI).

На основании проведенных исследований выявлено, что у женщин и у пациентов младшей возрастной группы (менее 60 лет) большинство изучаемых показателей (sCD95, sCD18, sCD50, sCD54) были несколько выше, чем у мужчин и пациентов старшего возраста ($352,3 \pm 21,3$ U/ml, $166,6 \pm 10,3$ U/ml, $52,6 \pm 4,5$ U/ml, $185,2 \pm 14,7$ U/ml и $312,4 \pm 22,2$ U/ml, $148,3 \pm 12,8$ U/ml, $36,1 \pm 3,1$ U/ml, $179,5 \pm 12,5$ U/ml соответственно $p=0,172$, $p=0,254$, $p=0,083$, $p=0,096$). Хотя эти различия были недостоверны.

Показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов определялись у больных с опоясывающим герпесом со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Было установлено, что у пациентов со среднетяжелым течением болезни показатели активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) были существенно выше по сравнению с тяжелым течением болезни ($412,4 \pm 31,3$ U/ml, $215,3 \pm 16,5$ U/ml и $286,5 \pm 17,5$ U/ml, $94,6 \pm 7,3$ U/ml соответственно $p=0,012$, $p=0,002$). Это, по-видимому, характеризовало слабость иммунного ответа, неэффективность апоптотических механизмов у больных с тяжелым течением инфекции.

Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов изучался у больных с опоясывающим герпесом при различных сопутствующих заболеваниях. Было установлено, что у больных с сопутствующим сахарным диабетом показатели активности апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) существенно ниже, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний ($218,4 \pm 18,3$ U/ml, $128,5 \pm 10,2$ U/ml и $319,5 \pm 23,8$ U/ml, $225,7 \pm 20,1$ U/ml соответственно $p=0,018$, $p=0,014$). Это также отражает нарушение механизмов иммунного ответа, слабость Т-эффекторных механизмов, неэффективность апоптоза у больных с сахарным диабетом.

Проводилась оценка содержания растворимых дифференцировочных антигенов у больных с сопутствующими онкологическими заболеваниями. Было выявлено, что у больных с сопутствующими онкологическими заболеваниями отмечается существенное снижение показателей, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLAI) и формирование иммунного синапса по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала онкологическая патология (sCD54) ($78,3 \pm 6,2$ U/ml, $85,2 \pm 5,3$ U/ml и $166,7 \pm 15,2$ U/ml, $183,5 \pm 16,2$ U/ml соответственно $p=0,004$, $p=0,012$),

что характеризует слабость механизмов клеточного иммунитета и механизмов распознавания чужеродных антигенов.

Одной из задач исследования было изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с различными лабораторными показателями. Было выявлено, что у пациентов с воспалительной реакцией крови отмечалось повышение содержания антигенов, характеризующих активацию Т-лимфоцитов (sCD50) и распознавание чужеродных антигенов (sHLAI), что значительно превышало соответствующие показатели дифференцировочных антигенов при отсутствии воспалительной реакции ($128,6 \pm 11,7$ U/ml, $163,2 \pm 12,4$ U/ml и $53,8 \pm 4,4$ U/ml, $68,2 \pm 5,2$ U/ml соответственно $p=0,012, p=0,018$). Это отражало формирование адекватного иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом.

Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов изучался у больных с гипергликемией. Было установлено, что у больных с повышенным уровнем сахара крови определялось снижение показателей активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18), что характеризовало слабость, неадекватность иммунного ответа, неэффективность механизмов апоптоза ($210,4 \pm 18,6$ U/ml, $122,5 \pm 11,7$ U/ml и $312,5 \pm 28,6$ U/ml, $225,7 \pm 20,4$ U/ml соответственно $p=0,001, p=0,021$).

В ходе дальнейшего анализа наблюдаемые больные были разделены на две группы с наличием и отсутствием ПГН. Эти пациенты были проанализированы по полу, возрасту, тяжести течения, сопутствующим заболеваниям, лабораторным данным и иммунологическим показателям.

Было отмечено, что среди больных с ПГН достоверно чаще встречались женщины (77%, 21), чем в сравнительной группе (54%, 51), $p=0,034$.

Среди больных с ПГН с высокой частотой были зарегистрированы пациенты старшей возрастной группы (72%, 20) по сравнению со второй группой (34%, 32), $p=0,0005$.

Было выявлено, что в группе с ПГН значительно чаще встречались больные с тяжелым течением болезни (44%, 12) по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала ПГН (4%, 4), $p=0,00001$. Оценивая локализацию высыпаний, можно было отметить значительно более частые высыпания на голове (72%, 20) при ПГН по сравнению с другой группой (34%, 32), $p=0,0005$. При изучении сопутствующих заболеваний было установлено, что у больных с ПГН они встречались значительно чаще (83%, 23) по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала ПГН (40%, 37), $p=0,0001$. Было выявлено, что воспалительная реакция крови чаще регистрировалась у больных с отсутствием ПГН (46%, 43) по сравнению с пациентами, у которых сохранялась ПГН (28%, 8), $p=0,089$. Повышенный уровень сахара крови был выявлен в первой и второй группе соответственно у 23% (6) и 22% (20), $p=0,914$. Различия были недостоверны.

Одной из задач исследования была оценка уровня растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ПГН. Было установлено, что у пациентов с ПГН показатели активации Т-лимфоцитов (sCD50) и показатели, характеризующие распознавание чужеродных антигенов (sHLAI), существенно ниже по сравнению с больными с отсутствием этого осложнения ($53,3 \pm 4,2$ U/ml, $60,7 \pm 5,2$ U/ml и $125,4 \pm 8,2$ U/ml, $130,5 \pm 11,3$ U/ml соответственно $p=0,018$, $p=0,031$). Это характеризует слабость Т-клеточных механизмов и механизмов распознавания чужеродных антигенов, что, возможно, приводит к более длительной персистенции вируса и формированию ПГН.

Проводилась оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом в процессе динамического наблюдения. Изучение содержания дифференцировочных антигенов проводилось в группе больных с циклическим течением и в группе больных с формированием постгерпетической невралгии.

Пациенты наблюдались в течение 4-х недель. Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом с циклическим течением снижался к 4-й неделе наблюдения. Было выявлено существенное снижение содержания sHLAI к 4-й неделе болезни, что характеризовало уменьшение антигенного раздражения и снижение активности Т-эффекторных механизмов ($120,6 \pm 10,4$ U/ml и $62,1 \pm 5,3$ U/ml $p=0,012$). В процессе динамического наблюдения содержание sCD95, sCD18, sCD54 снижались незначительно.

У больных с постгерпетической невралгией уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов в процессе динамического наблюдения изменялся незначительно. Сохранялись монотонно-низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, что характеризовало слабость Т-клеточных механизмов и формирование неадекватного иммунного ответа.

Факторами, способствующими неосложненному течению герпетической инфекции, являлись возраст моложе 60 лет, среднетяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области туловища, отсутствие сопутствующих заболеваний, повышение в 1,5-2 раза sHLAI по сравнению с контрольными значениями по данным первичного обследования. Кофакторами формирования ПГН был пожилой возраст (более 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, повышение уровня мочевины, снижение sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза при первичном обследовании по сравнению с контрольными показателями.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов изучалось у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Уровень растворимых антигенов определялся у больных в зависимости от пола, клинико-лабораторных показателей, спектра антител, ДНК-ВЭБ.

Показатели растворимых дифференцировочных антигенов, которые определялись у больных в зависимости от пола, не дали существенных различий.

Было установлено, что содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLAI) и формирование иммунологического синапса (sCD54) было выше у больных со среднетяжелым течением болезни по сравнению с тяжелым (145,3±8,3 U/ml, 568,4±42,3 U/ml и 72,4±6,4 U/ml, 412,3±36,2 U/ml $p=0,022$, $p=0,018$). Это, по-видимому, характеризовало формирование адекватного иммунного ответа при среднетяжелом течении болезни.

Было выявлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с экзантемой содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95) и адгезию лейкоцитов (sCD18) было значительно выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы (398,6±22,4 U/ml, 215,4±16,3 U/ml и 275,5±19,8 U/ml, 115,6±10,2 U/ml соответственно $p=0,012$, $p=0,018$). Это свидетельствовало о том, что изучаемые антигены (sCD95, sCD18), вероятно, способствовали формированию токсико-аллергических симптомов и повышению проницаемости сосудов.

Можно отметить, что у больных с тонзиллярным синдромом определялось существенное повышение растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активацию Т-лимфоцитов (sCD50) и формирование иммунологического синапса (sCD54) по сравнению с пациентами, у которых эти симптомы отсутствовали (145,5±5,3 U/ml, 215,3±19,1 U/ml и 72,4±5,2 U/ml, 112,4±7,2 U/ml соответственно $p=0,022$, $p=0,025$). Эти изменения, по-видимому, характеризовали более сильный иммунный ответ у больных с тонзиллитом.

Доказано, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с повышенным уровнем лейкоцитов в периферической крови определялись более высокие показатели активации апоптоза (sCD95) и распознавания чужеродных антигенов (sHLAI) по сравнению с пациентами, у которых сохранялся нормальный уровень лейкоцитов (378,6±25,3 U/ml, 158,5±11,2 U/ml и 263,2±20,4 U/ml, 76,3±5,2 U/ml соответственно $p=0,018$, $p=0,023$). Это, вероятно, определяло формирование более сильных Т-эффекторных механизмов у больных с лейкоцитозом, которые способствовали элиминации вируса.

Установлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с повышенным уровнем трансаминаз определялись более высокие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLAI) и формирования иммунологического синапса (sCD54), по сравнению с пациентами, у которых трансаминазы оставались в норме (165,4±10,3 U/ml, 418,3±28,2 U/ml и 81,3±6,1 U/ml, 305,6±18,5 U/ml соответственно $p=0,001$, $p=0,021$). Это, возможно, отражало появление мезенхимально-воспалительных и

полиорганных изменений в процессе формирования адекватного иммунного ответа на инфекцию.

Наибольший интерес представляло изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от спектра маркеров ВЭБ.

Было отмечено, что содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, определяющих активность Т-лимфоцитов (sCD50) и распознавание чужеродных антигенов (sHLA) существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (a/VCAIgM) по сравнению с больными, у которых отсутствовали a/VCAIgM (198,5±14,1 U/ml, 146,5±10,3 U/ml и 96,4±7,3 U/ml, 72,8±3,6 U/ml соответственно p=0,012, p=0,018).

Противоположная тенденция отмечалась при изучении уровня растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ. У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ определялось значительное повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих адгезию лейкоцитов (sCD18), активность Т-лимфоцитов (sCD50), распознавание чужеродных антигенов (sHLA), по сравнению с больными с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ (182,4±12,5 U/ml, 178,5±13,1 U/ml, 148,2±12,9 U/ml и 91,2±4,2 U/ml, 83,1±5,4 U/ml, 71,3±4,1 U/ml соответственно p=0,025, p=0,014, p=0,021). Это, вероятно, характеризовало формирование адекватного Т-клеточного ответа, образование антител и элиминацию вируса.

Была проведена оценка клинико-anamнестических данных, биохимических показателей, антигенных и антительных маркеров инфекции, иммунологических показателей при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения у больных с разным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было изучено у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, у которых было отмечено формирование циклического и прогрессивного течения болезни.

Циклическое течение характеризовалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и элиминацией вируса на 3-4 неделе болезни. Прогрессивный характер болезни сопровождался волнообразным течением, когда в течение 6 месяцев после перенесенной первичной инфекции определялись рецидивы болезни: клинико-лабораторные обострения и были зарегистрированы положительные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови.

Группа с циклическим течением (1-я группа) составила – 111 больных, с прогрессивным течением (2-я группа) – 25 пациентов.

Было установлено, что в группе больных с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза мужчины составили 68% (17), что

несколько выше по сравнению с больными с формированием циклического течения болезни (60%, 66), $p=0,459$, хотя различия оказались недостоверны.

Проведена оценка таких клинических симптомов как лихорадка, тонзиллярный синдром, гепатоспленомегалия, экзантема, лимфаденопатия, сопутствующие заболевания у больных с различным характером течения инфекции.

Было установлено, что длительная лихорадка (более 2-х недель) отмечалась значительно чаще у больных с прогрессивным течением инфекции (80%, 20) по сравнению с больными, у которых сформировалось циклическое течение болезни (40%, 44), $p=0,0004$.

У большинства больных как в 1-й, так и во 2-й группе выявлялся тонзиллярный синдром (83%, 72%, $p=0,462$), лимфаденопатия (86%, 88%, $p=0,571$), гепатоспленомегалия (86%, 88%, $p=0,572$).

Синдром экзантемы определялся достоверно чаще у больных с циклическим течением болезни (60%, 66) по сравнению с пациентами, у которых сформировалась прогрессивное течение инфекции (8%, 2), $p=0,00001$.

Противоположная тенденция наблюдалась при анализе сопутствующих заболеваний в изучаемых группах больных. Было установлено, что у больных с последующим прогрессивным течением инфекции сопутствующие заболевания были зарегистрированы достоверно чаще (88%, 22), чем у пациентов с циклическим течением (40%, 44), $p=0,00004$.

Проведена оценка лабораторных показателей у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при формировании циклического и прогрессивного течения болезни.

У больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза достоверно чаще выявлялись воспалительная реакция крови и атипичные широкоплазменные мононуклеары (66%, 73 и 73%, 81) по сравнению с группой больных, у которых зарегистрировано прогрессивное течение инфекции (24%, 6 и 20%, 5), $p<0,005$.

При оценке биохимических показателей можно отметить, что нормальный уровень трансаминаз отмечался у большинства больных в обеих изучаемых группах (66%, 73 и 76%, 19, $p=0,375$).

Проведена оценка спектра маркеров ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при разных вариантах течения болезни.

Было выявлено, что и при циклическом течении и при формировании прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза у большинства больных выявлялись a/VCA IgM и a/VCA IgG (66%, 73 и 60%, 15, $p=0,571$).

В раннюю фазу болезни у большинства больных отсутствовали EA-IgG и EBNA-IgG. К моменту формирования прогрессивного течения у большинства больных выявлялись EA-IgG и EBNA-IgG (92%, 23 и 88%, 22, $p=0,534$).

Достоверно установлено, что у большинства больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с последующим прогрессивным течением (80%, 20) выявлялась ДНК-ВЭБ через 3-4 недели от начала болезни, тогда как при циклическом течении она регистрировалась значительно реже (34%, 38), $p=0,00001$.

Показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов изучались у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от характера течения болезни.

Было установлено, что у больных с циклическим течением болезни определялись более высокие значения растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активацию апоптоза (sCD95), адгезию лейкоцитов (sCD18), активацию Т-лимфоцитов (sCD50), формирование иммунологического синапса (sCD54), по данным первичного обследования по сравнению с пациентами, у которых формировалось прогрессивное течение ($528,5 \pm 32,8$ U/ml, $242,6 \pm 21,3$ U/ml, $345,4 \pm 25,5$ U/ml, $550,5 \pm 38,4$ U/ml и $221,3 \pm 18,5$ U/ml, $92,8 \pm 7,4$ U/ml, $132,3 \pm 10,2$ U/ml, $273,8 \pm 22,7$ U/ml соответственно $p=0,001$, $p=0,021$, $p=0,018$, $p=0,015$). Эти изменения, по-видимому, подтверждают активацию Т-эффекторных механизмов, формирование адекватного иммунного ответа и элиминацию вируса у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, у которых наблюдалось циклическое течение. И, наоборот, снижение уровня изучаемых дифференцировочных антигенов у больных с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза характеризует слабый, неадекватный иммунный ответ на инфекцию.

Предикторами циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являлись: небольшая продолжительность периода лихорадки (менее 2-х недель), экзантема, отсутствие сопутствующих заболеваний, наличие воспалительной реакции крови и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, отрицательные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови на 3-4 неделе болезни и увеличение показателей sCD95, sCD18 в 1,5-2 раза, а sCD50, sCD54 в 3 и более раза выше нормы при первичном обследовании.

Кофакторами формирования прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являлись: достаточно продолжительный период лихорадки (более 2-х недель), сопутствующие заболевания, положительная индикация ДНК-ВЭБ в крови на 3-4 неделе болезни, снижение показателей активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) при первичном обследовании в 1,3-1,5 по сравнению с контрольными значениями.

Растворимые формы дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом изучались в процессе динамического наблюдения. Определение содержания дифференцировочных антигенов проводилось в группе больных с циклическим и прогрессивным течением инфекции. Пациенты наблюдались в течение 4-х недель.

Было выявлено существенное снижение содержания sCD95 и sCD18 у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза к 4-й

неделе болезни, что характеризовало уменьшение вирусемии и снижение активности Т-эффекторных механизмов ($528,6 \pm 33,4$ U/ml и $225,8 \pm 18,3$ U/ml $p=0,023$; $242,6 \pm 22,5$ U/ml и $112,5 \pm 10,3$ U/ml $p=0,018$). В процессе динамического наблюдения содержание sCD50, sHLAI, sCD54 снижались незначительно.

У больных с прогрессирующим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза уровень изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов в процессе динамического наблюдения изменялся незначительно. Сохранялись монотонно-низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, что характеризовало слабый неадекватный ответ иммунной системы на инфекцию.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было изучено у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в процессе динамического наблюдения при лечении циклофероном и при базисной терапии. Был использован раствор циклоферона 12,5% для инъекций по 1 мл по базовой схеме (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 сутки лечения).

При лечении циклофероном у подавляющего большинства больных (88%,60) к 3-й неделе была зарегистрирована нормализация температуры тела. При базисной терапии у 75% (51) больных к 4-й неделе отмечено снижение температуры, $p=0,053$.

При лечении циклофероном у большинства пациентов (85%,58) к 3-4 неделе было отмечено снижение уровня лейкоцитов. При базисной терапии у 72% (49) больных к 3-4 неделе определялся нормальный уровень лейкоцитов, $p=0,067$.

У большинства больных (72%,49) было отмечено исчезновение ДНК-ВЭБ к 3-4 неделе болезни при лечении циклофероном. На фоне базисной терапии к 3-4 неделе болезни у 58% (39) были зарегистрированы отрицательные результаты индикации ДНК-ВЭБ, $p=0,089$.

Таким образом, можно отметить более быструю нормализацию клинико-лабораторных показателей, более быстрое исчезновение ДНК-ВЭБ у пациентов на фоне лечения циклофероном по сравнению с базисной терапией.

При исследовании иммунологических показателей было установлено, что при лечении циклофероном содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезию лейкоцитов (sCD18), формирование Т-лимфоцитарной реакции (sCD50), распознавание чужеродных агентов (sHLAI), формирование иммунологического синапса (sCD54) имели тенденцию к повышению. Однако, не отмечено существенного повышения показателей к концу лечения.

Содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLAI, sCD54) у больных, получающих базисную терапию, оставался на прежнем уровне.

Одной из задач исследования было изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-

инфекционным мононуклеозом при разном характере течения болезни при лечении циклофероном.

Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов при назначении циклоферона проводилась в группах больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с циклическим течением болезни (111 человек), и в группе больных с формированием прогрессивного течения (25 человек).

Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов проводилась до начала лечения и в конце 1, 2, 3, 4 недель на фоне проводимой терапии.

Было установлено, что при циклическом течении болезни показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLAI) и формирование иммунологического синапса (sCD54), возрастали у 66% (73). Содержание sHLAI и sCD54 увеличивались в 1,5-2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала лечения ($106,3 \pm 5,2$ U/ml и $215,8 \pm 18,4$ U/ml $p=0,035$; $550,5 \pm 38,4$ U/ml и $1100,6 \pm 105,3$ U/ml $p=0,022$). В отличие от них, содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезии лейкоцитов (sCD18), формирование Т-лимфоцитарной реакции (sCD50) изменялись незначительно по сравнению с показателями до лечения.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было определено у больных с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном. Можно отметить, что содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLAI, sCD54) практически оставались на прежнем уровне. Сохранялись монотонно низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4-х недель наблюдения за пациентами. Таким образом, у больных с циклическим течением болезни наблюдался адекватный иммунный ответ, что подтверждалось нарастанием содержания всех изучаемых иммунных показателей, характеризующих Т-лимфоцитарную реакцию. В отличие от них, при прогрессивном течении болезни отмечались стабильно низкие иммунные показатели, характеризующие Т-эффекторные механизмы, что подтверждает наличие слабого, неадекватного иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

1. Диагноз ОГ был установлен у 50,8% женщин, у 49,2% мужчин, возраст более 60 лет составил 71,3%, у 83,6% было диагностировано среднетяжелое течение, у 16,4% - тяжелое течение инфекции. У 22,9% было отмечено формирование ПГН.

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза установлен у 48,5% женщин, у 51,5% мужчин. Все пациенты были молодого возраста (от 18 до

30 лет). У 82,4% пациентов было зарегистрировано среднетяжелое течение, у 17,6% - тяжелое течение болезни. У 18,4% больных сформировалось прогрессивное течение ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

2. Факторами, способствующими неосложненному течению ОГ, являются возраст моложе 60 лет, среднетяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области туловища, отсутствие сопутствующих заболеваний, отрицательные результаты индикации ДНК-ВОГ в крови к 3-4 неделе болезни, повышение в 1,5-2 раза sHLA I по сравнению с контрольными значениями.

3. Ко-факторами формирования ПГН был пожилой возраст (более 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, положительные результаты индикации ДНК-ВОГ в крови на 4 неделе болезни, снижение sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза по сравнению с контрольными показателями.

4. Предикторами циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются среднетяжелое течение инфекции, лихорадка менее 2-х недель, экзантема, отсутствие сопутствующих заболеваний, наличие воспалительной реакции крови и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, отсутствие ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни и увеличение показателей sCD95, sCD18 в 1,5-2 раза, а sCD50 и sCD54 в 3 и более раз выше нормы при первичном обследовании.

5. Ко-факторами формирования прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются легкое течение болезни, длительность лихорадки более 2-х недель, сопутствующие заболевания, положительная индикация ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, снижение показателей активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) при первичном обследовании в 1,3-1,5 раза по сравнению со средними контрольными значениями.

6. У больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном содержание sHLA I и sCD54 возрастали в 1,5-2 раза к 4-й неделе терапии по сравнению с соответствующими значениями до начала лечения, что соответствовало отрицательным результатам индикации ДНК-ВЭБ в крови.

7. У больных с прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном сохранялись монотонно-низкие показатели sHLA I и sCD54 на протяжении 4-х недель наблюдения за пациентами, что соответствовало положительным результатам индикации ДНК-ВЭБ в крови на 4-й неделе лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Способ прогнозирования формирования ПГН у больных ОГ заключается в оценке содержания sCD95 и sCD54. У больных ПГН отмечено снижение содержания sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза при первичном обследовании по сравнению с нормальными показателями.

2. Критериями прогноза формирования прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются снижение содержания sCD95 и sCD18 по данным первичного обследования в 1,3-1,5 раз по сравнению со средними контрольными значениями.

3. Предиктором циклического течения инфекционного мононуклеоза является повышение содержания sHLA I и sCD54 в 1,5-2 раза к 4-й неделе лечения циклофероном.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Свинцова Т.А. Оценка показателей апоптоза у больных с опоясывающим герпесом / Т.А. Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко// Тезисы: «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Казань-2010-с.73.

2. Свинцова Т.А. Анализ спектров форм матричных РНК Fas-АГ в клетках крови больных герпесвирусной инфекцией// Т.А.Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко, О.В.Уткин// Тезисы второго ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва.-2010-с.334.

3. Свинцова Т.А. Информативность оценки сывороточного содержания молекулы CD95 при герпесвирусной инфекции/ Т.А.Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко, О.В.Уткин, И.А. Орехова// Материалы конференции «Современные технологии обеспечения биологической безопасности».-2010-с.216-221.

4. Свинцова Т.А. Уровень растворимых молекул адгезии, участвующих в формировании иммунного синапса в сыворотке крови при герпетических инфекциях/ Т.А.Свинцова, А.А. Бабаев, И.А. Конаваленак, Г.А. Кравченко, Д.М. Собчак, Н.А.Спиридонова, В.В. Новиков// Медицинский альманах.-2011.-№4.-с.46-47.

5. Свинцова Т.А. Значение растворимых форм дифференцировочных антигенов в прогнозировании течения опоясывающего герпеса и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии/ Т.А.Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко// Современные медицинские технологии.-2011.-№4.- с.70-74.

6. Свинцова Т.А. Информативность оценки спектров форм матричных РНК рецептора CD95/Fas при герпесвирусной инфекции/ О.В.Уткин, О.А. Червякова, Г.А. Кравченко, Т.А. Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков// Медицинский альманах.-2011.-№4.-с.73-75.

7. Свинцова Т.А. Изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом/ Т.А. Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко// Эпидемиология и инфекционные болезни.-№6.-2011.-с.18-23.

8. Свинцова Т.А. Информативность оценки сывороточного содержания молекулы CD95/Fas при герпесвирусной инфекции/ Т.А.

Свинцова, О.В.Уткин, И.А.Орехова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко// Вестник Нижегородского университета им. Н.И.Лобачевского.-2011.-№3-1.-с.134-137.

9. Свинцова Т.А. Значение растворимых форм дифференцировочных антигенов в прогнозировании течения инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, а также противовирусной и иммунокорректирующей терапии/ Т.А.Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, Н.Е. Волский, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко// Современные медицинские технологии.-2012.- с.85-90.

10. Свинцова Т.А. Экспрессия альтернативных форм гена CD95/FAS в клетках крови при герпес-вирусной инфекции/ О.В.Уткин, Т.А. Свинцова, Г.А.Кравченко, О.А.Шмелева, Д.В.Новиков, А.А.Бабаев, Д.М.Собчак, А.В.Караулов, В.В.Новиков// Иммунология.-2012.-т.33.-№4.-с.189-193.

11. Свинцова Т.А. Результаты индикации ДНК-вируса опоясывающего герпеса у больных с герпетической инфекцией/ Т.А.Свинцова// Материалы I Всероссийской XII научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине». - Н.Новгород.-2013.-с.75.

12. Свинцова Т.А. Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ) в зависимости от исходов болезни/ Т.А.Свинцова// Материалы 87-й всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О.Даркшевича.- Казань.-2013.-с.129-130.

13. Свинцова Т.А. Значение показателей иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в прогнозировании течения и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии/ Т.А. Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, В.В. Новиков, Г.А. Кравченко// Эпидемиология и инфекционные болезни.-№1.-2013.-с.7-14.

Список сокращений

ОГ - опоясывающий герпес

ВОГ - вирус опоясывающего герпеса

ДНК-ВОГ – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса опоясывающего герпеса

ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра

ДНК-ВЭБ - дезоксирибонуклеиновая кислота вируса Эпштейн-Барра

ПГН – постгерпетическая невралгия

sCD50 – растворимая форма дифференцировочного антигена CD50 (аналогично для других антигенов)

ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2 типа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспаратаминотрансфераза

ИФА – иммуноферментный анализ

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЦП – цветовой показатель

a/EA IgG – антитела к раннему антигену ВЭБ

a/VCA IgM – антитела к капсидному антигену ВЭБ

a/EBNA – антитела к ядерному антигену ВЭБ

ИФА – иммуноферментный анализ