

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БИКБАЕВА Татьяна Викторовна

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВЭБ-
ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук,
доцент Д.М.Собчак

Нижний Новгород 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ.

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА.....	13
1.1. Клиническое значение оценки показателей иммунной системы человека	13
1.2. ВЭБ и иммунная система	15
1.3. Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции	27
1.4. Противогерпетические препараты и иммунобиологические средства при лечении герпетической инфекции	32
1.5. Нерешенные вопросы	39
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. СОСТАВ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВЭБ- ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ.....	41
2.1. Методы обследования больных с ВЭБ- инфекцией.....	41
2.2. Состав больных ВЭБ-инфекцией.....	47
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ	51
3.1. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ - инфекцией в зависимости от пола, сопутствующих заболеваний, тяжести течения.	51
3.2. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа в зависимости от преобладания различных клинических симптомов.	60

3.3. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ – инфекционным мононуклеозом в зависимости от различных лабораторных показателей.	67
3.4. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом в зависимости от спектра маркеров ВЭБ.	74

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЦИКЛИЧЕСКОГО И ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ.....81

4.1. Изучение влияния пола и клинических симптомов на течение ВЭБ- инфекционного мононуклеоза.	81
4.2. Изучение лабораторных показателей при разных вариантах течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.	86
4.3. Изучение спектра маркеров ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при разных вариантах течения болезни.	88
4.4. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ- инфекционным мононуклеозом при разных вариантах течения болезни.	96

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С РИСКОМ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМИКСИНОМ.....105

5.1. Оценка клинико-лабораторных показателей и репликативной активности у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с риском формирования затяжного течения в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином	105
---	-----

5.2. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с риском формирования затяжного течения в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином. . .	106
5.3. Изучение исходов ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении амиксином и в сравнительной группе.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ВЫВОДЫ. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . .	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2 типа

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ДНК-ВЭБ - дезоксирибонуклеиновая кислота вируса Эпштейна-Барр

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

ИФА – иммуноферментный анализ

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ИЛ- интерлейкин

ИНФ - интерферон

ФНО - фактор некроза опухоли

а/ЕА IgG – антитела к раннему антигену ВЭБ

а/VCA IgM – антитела к капсидному антигену ВЭБ

а/EBNA – антитела к ядерному антигену ВЭБ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЦП – цветовой показатель

с/я – сегментно-ядерные нейтрофилы

п/я – палочко-ядерные нейтрофилы

лимф. - лимфоциты

моноц. - моноциты

эоз. - эозинофилы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В общей структуре инфекционной патологии герпетические инфекции составляют 18,8% среди вирусных инфекций, и занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций (Тимченко В.Н. 2012, Исаков В.А. 2013). Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций является одной из актуальных проблем современной медицины. Герпесвирусы широко распространены в мире, они способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Неуклонный рост герпетических заболеваний у взрослых и детей обуславливает необходимость всестороннего изучения герпетических инфекций и разработку эффективных методов профилактики и лечения их разнообразных форм. Экологические проблемы, условия экономического кризиса, физические и психоэмоциональные стрессы, несбалансированное питание безусловно создают предпосылки для прогрессирования иммунодефицитного синдрома и формирования вторичных оппортунистических инфекций (Uga S. 2011, Mori K. 20120).

При иммунодефицитных состояниях возможна реактивация ВЭБ, возникновение В-клеточных лимфом, так как Т-клетки перестают контролировать пролиферацию В-лимфоцитов. С иммунодефицитом и реактивацией вируса Эпштейна-Барр связывают также развитие лимфомы Беркитта, лимфогранулематоза, рака желудка и назофарингеальной карциномы (Yamashita S. 2008, Murakami C. 2010, Izumi Y. 2013).

Механизмы уклонения вируса от иммунного ответа в целом могут быть разделены на три группы: 1) изменения иммунодоминантных эпитопов вируса; 2) подавление презентации вирусных пептидов и подавления активности натуральных киллеров (НК-клеток); 3) подавление синтеза цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток. Так вирусы кодируют

гомологи цитокинов – молекул, которые играют важную роль в контроле иммунного ответа .

Иммунный ответ макроорганизма на ВЭБ включает функционирование гуморального и клеточного иммунитета. Активация Т-лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов, макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите макроорганизма (Учайкин В.Ф. 2012, Богомолов Б.П. 2013).

Проблемы иммунопатогенеза ВЭБ-инфекции в настоящее время еще недостаточно изучены. Однако, по мнению большинства исследователей, именно Т-клеточному иммунному ответу принадлежит основная роль в развитии и исходе заболевания. Понимание патогенеза болезни и механизмов взаимодействия вируса и макроорганизма будет способствовать развитию новых подходов к диагностике и лечению герпетической инфекции.

Цель работы

Оценить содержания медиаторов иммунного ответа и разработать прогноз течения болезни и эффективности иммунокорректирующей терапии у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом.

Задачи работы

1. Изучить состав больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, клиническое течение, сопутствующие заболевания, биохимические показатели, спектр антител, репликативную активность вируса.
2. Оценить содержание провоспалительных цитокинов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, клинико-

биохимических показателей, репликативной активности, антительного ответа.

3. Проанализировать клинико-биохимические особенности, репликативную активность ВЭБ и оценить их влияние на формирование циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

4. Изучить содержание провоспалительных цитокинов у больных с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения.

5. Оценить динамику клинико-биохимических показателей, репликативной активности ВЭБ, антительного ответа, содержания провоспалительных цитокинов при проведении иммунокорригирующей терапии.

Научная новизна

Удалось установить, что у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом отмечено повышение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ по сравнению с контрольными значениями, что можно расценить как адекватную реакцию организма на инфекцию. Факторами, способствующими повышению содержания медиаторов иммунного ответа, являются клинически активные формы болезни (экзантема, тозиллярный синдром), лейкоцитоз, атипичные мононуклеары, гипертрансаминаземия, положительные результаты индикации a/VCA IgM при первичном обследовании.

Показано, что разные исходы ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в значительной степени объясняются особенностями содержания и динамики медиаторов иммунного ответа.

Установлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с циклическим течением по данным первичного обследования отмечено увеличение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 и более раз по сравнению с контрольными показателями. У пациентов с затяжным течением ВЭБ-

инфекционного мононуклеоза определялось незначительное нарастание показателей ИЛ-1 β , ИНФ- γ при первичном обследовании (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями.

Доказано, что у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза отмечалось снижение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ к 4-й неделе болезни, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и исчезновением ДНК-ВЭБ. У пациентов с затяжным течением инфекции определялись монотонно низкие показатели медиаторов иммунного ответа в течение всего периода наблюдения.

Показано, что у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни при лечении амиксином уровень ИНФ- α возрастал в 1,5-2 раза к 4-й неделе терапии. Это подтверждало активацию иммунных механизмов, что способствовало элиминации ДНК-ВЭБ.

Практическое значение

Доказано, что благоприятным прогностическим критерием циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являлось увеличение уровня ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 раза и более по сравнению с контрольными показателями. Показано, что у этих пациентов к 3-4 неделе болезни определялись отрицательные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови, что характеризовало завершение активной репликации вируса.

У пациентов с затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза выявлялось незначительное увеличение уровня ИЛ-1 β , ИНФ- γ при первичном обследовании (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями. Это сопровождалось положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, что подтверждало сохранение активной репликации вируса у этих пациентов.

Доказано, что у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни при лечении

амиксином уровень ИНФ- α возрастал в 1,5-2 раза к 4-й неделе терапии. Установлена эффективность амиксина для стимуляции Т-эффекторных механизмов и предупреждения стабилизации репликативной активности вируса.

Разработанная система динамического контроля за клинико-лабораторными показателями, репликативной активностью вируса, содержанием медиаторов иммунного ответа способствует раннему прогнозированию формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Личное участие автора в получении результатов

Автором проанализированы клинико-биохимические показатели, маркеры активной репликации ВЭБ, показатели медиаторов иммунного ответа. Автором лично формировалась база данных, проводилась их статистическая обработка, обобщение полученных результатов. Проводилось сопоставление результатов исследования с данными научной литературы. Автор осуществлял наблюдение за пациентами с получением информированного согласия на участие в научном исследовании, разработку индивидуальной клинико-лабораторной карты пациента.

Положения, выносимые на защиту

1. Циклическое течение ВЭБ-инфекционного мононуклеоза зарегистрировано у 81,6%, формирование затяжного течения - у 18,4%. ДНК-ВЭБ выявляется у 70,5% больных при первичном обследовании.
2. Критериями циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются следующие клинические симптомы: лихорадка менее 14 дней, экзантема, отсутствие сопутствующих заболеваний, наличие лейкоцитоза и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, отсутствие ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни и увеличение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 и более раз по сравнению с нормой при первичном обследовании.

3. Факторами формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются такие клинические показатели, как длительность лихорадки более 14 дней, сопутствующие заболевания, положительная индикация ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, незначительное нарастание содержания ИЛ-1 β и ИНФ- γ при первичном обследовании (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями.

4. У больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза отмечено снижение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ к 4-й неделе болезни, что соответствует нормализации клинико-лабораторных показателей и исчезновению ДНК-ВЭБ.

У пациентов с затяжным течением инфекции определяются монотонно низкие показатели медиаторов иммунного ответа в течение всего периода наблюдения.

5. Амиксин является эффективным стимулятором Т-эффекторных механизмов иммунного ответа, что определяет значение его применения в комплексной терапии у пациентов с высоким риском формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Апробация диссертации

Результаты исследования доложены на заседании научного студенческого кружка, научного студенческого общества, на международных конференциях молодых ученых, на семинарах по инфекционным болезням ГБОУ ВПО «Нижегородской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения РФ. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Реализация и внедрение полученных результатов

Результаты научной работы используются в практике работы 2-й, 9-й и 23-й клинических инфекционных больниц г.Н.Новгорода, в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней ГОУ ВПО «Нижегородская

медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, на курсах повышения квалификации врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы, методы, состав и характеристика больных, 3 главы по результатам собственных исследований), обсуждение результатов с выводами и практическими рекомендациями, указателя литературы, включающего 95 отечественных и 109 иностранных наименований. Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста, документирована выписками из 18 историй болезни, иллюстрирована 19 таблицами и 44 рисунками.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций является одной из актуальных проблем современной медицины [5,8]. На современном этапе открыто более 100 представителей семейства вирусов герпеса, из которых 8 типов патогенны для людей. К ним относятся: вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, герпесвирусы 6-го, 7-го и 8-го типов.

Около 25% пациентов страдают рецидивирующими клиническими формами заболеваний, у 30% инфекция имеет субклиническую форму, у 6-10% взрослых – генитальный герпес [15,18]. Этому способствует: множество путей и способов передачи инфекции; социально-экономический статус; быстрый рост заболеваемости; высокая естественная восприимчивость людей; наличие иммунокомпрометирующих заболеваний [18,25].

После первичного инфицирования вирусы герпеса интегрируются в геном клеток, персистируют пожизненно персистируют, способны формировать непрерывно-рецидивирующие формы инфекции. Было установлено, что отсутствует полная элиминация вируса; возникает поражение иммунопревигированных областей (поражение глаз и центральной нервной системы). Вирусы герпеса могут быть причиной хронической боли; вызывают малигнизацию клеток, могут быть маркерами экологических заболеваний и ВИЧ/СПИДа [32,47].

1.1. Изучение медиаторов иммунного ответа человека.

При воздействии возбудителя на организм человека происходит активация клеток фагоцитарной и Т-клеточной системы иммунитета. Клетки фагоцитарной системы продуцируют ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , названных провоспалительными медиаторами [6,8,11]. Цитокины соединяются с рецепторами иммунных клеток, происходит активация генетического

аппарата клетки и начинается синтез новых белков и внутриклеточных реакций, что приводит к пролиферации и дифференцировке иммунных клеток [4,6,18]. Провоспалительные медиаторы обладают широким спектром активирующего действия, включающий каскад патологических реакций: воздействие на терморегуляторный центр, активация лимфоцитарного звена, повышение активности нейтрофилов, стимуляция фибринолиза, стимуляция прокоагулянтной активности, синтез клетками печени белков острой фазы, стимуляция гемопоэза, активация фагоцитов [12,15]. ИЛ-1 β активирует Т-лимфоциты и дальнейший синтез ИЛ-2, который стимулирует процессы бласттрансформации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [12,28,135]. Основными клетками в иммунном ответе являются гранулоциты и Т-лимфоциты. Т-хелперы не однородны по своему составу. В результате дифференцировки наивных Т-клеток образуются два типа Т-хелперов – Th1 и Th2 [18,25,32]. Оказалось, что Т-хелперы продуцируют разные цитокины: Th1 продуцируют ИНФ- γ , ФНО- β , ИЛ-2, тогда как Th2 – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 [58,73,122].

В настоящее время большинством исследователей установлено, что Th1 и Th2 выполняют противоположные функции. Была выявлена стабильность содержания Th1 и Th2 с неизменным спектром иммунных медиаторов [14,20,134]. Исследования показали, что основными факторами, определяющими тип иммунитета, являются ИНФ- γ и ИЛ-4. Если отсутствует ген ИНФ- γ нарушается иммунный ответ по клеточному типу (Th1), отсутствие ИЛ-4 блокирует Th2-зависимый гуморальный ответ [22,148,62]. Активация Th2 приводит к синтезу цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, которые подавляют синтез ИЛ-12, ИНФ- γ , ИЛ-1 β и ИНФ- α . В свою очередь цитокины Th1 подавляют продукцию Th2 медиаторов [75,93,145].

При попадании возбудителя в организм человека происходит активация синтеза провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α). Отмечается активация секреции активных форм кислорода, лекотриенов; повышается проницаемость капилляров, приток

циркулирующих нейтрофилов и макрофагов в очаг инфекции. ИЛ-8 является фактором, повышающим хемотаксис для эндотелиальных клеток [12,18,126].

Многими исследователями были установлены реципрокные взаимоотношения разных медиаторов. В частности ИЛ-1 β может индуцировать синтез ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и других [28,43,148]. Возможен синергизм действия медиаторов (например, ТНФ- α с ИНФ- γ) или антагонизм (например, ИЛ-4 с ИНФ- γ). Нарушение этих механизмов ведет к нарушению иммунных механизмов и развитию патологии [52,71,82].

Моноциты, макрофаги, Th2 и даже Th1-клетки могут продуцировать ИЛ-10. Этот медиатор может подавлять синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , ИЛ-12, ИНФ- γ , экспрессию рецепторов и Th1-лимфоциты. [4,6,48]. Некоторыми авторами установлено, что противовоспалительный цитокин ИЛ-10 является альтернативным и регулирующим цитокином для макрофагов. Кроме ИЛ-10, подавляет синтез трансформирующего фактора роста (ТФР- β), который синтезируется всеми лимфоцитами и фагоцитами [8,25,35].

ТФР- β подавляет продукцию цитокинов Th1 и Th2. Поэтому Т-клетки, продуцирующие исключительно ТФР- β , были выделены в особую субпопуляцию – Th3. Было доказано, что ТФР- β активирует хемотаксис гранулоцитов, экспрессию рецепторов цитокинов. Однако возможно противовоспалительное действие (подавление пролиферации лимфоцитов, продукции провоспалительных медиаторов) [14,16,25]. В некоторых исследованиях было показано, что ТФР- β сдерживает процесс чрезмерной активации фагоцитов, ведущий к гипериммунным реакциям [3,6,21].

1.2. ВЭБ-вирус и иммунная система.

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток и размерам, а также по способности

индуцировать латентную, острую и хроническую инфекцию у человека [5,19,28].

В настоящее время разработана и принята современная классификация герпесвирусов, где семейство герпесвирусов подразделяют на три подсемейства – α , β , γ [35,36,51,121,135].

α -герпесвирусы характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур. α -герпесвирусы обычно персистируют в центральной нервной системе – в сенсорных ганглиях, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко приводит к обострению и реактивации болезни (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ).

β -герпесвирусы отличаются длительным циклом репликации. Вызывают поражение слюнных желез, почек и других органов; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях (цитомегаловирусная инфекция, внезапная экзантема, синдром хронической усталости) [36,76,85].

γ -герпесвирусы – характеризуются тропизмом к В и Т-лимфоцитам лимфоидным клеткам в которых они способны размножаться и длительно персистировать. Репродукция происходит, в основном, в В-клетках. Эти вирусы нередко являются причиной тяжелых, смертельных лимфом, и лейкозов, саркомы Капоши, развитию которых способствуют дополнительные факторы – экзогенные, генетические и другие. Патогенные для человека вирусы отнесены к роду *Lymphocryptovirus* (ВЭБ, ВГЧ-8) [36,68,71].

Вирусы герпеса имеют сферическую форму (диаметром от 120 до 300 нм). Внутри вирусной частицы содержится множество различных белковых молекул. В центре вириона расположено ядро, содержащее молекулу ДНК. Капсид состоит из множества белковых структур – капсомер. Вокруг капсида имеется внутренняя оболочка (*tegumentum*) и суперкапсид с внешней оболочкой (*envelop*), окруженный гликопротеиновыми шипами [10, 45, 56].

Через входные ворота (слизистую оболочку верхних дыхательных путей) с помощью рецептора CD21 ВЭБ адсорбируется на клетках назофарингеального эпителия, инфицирует В-лимфоциты, что приводит к их поликлональной активации, пролиферации и размножению возбудителя в инфицированных клетках. Наряду с В-лимфоцитами и эпителиоцитами назофарингеальной области и слюнных желёз, ВЭБ инфицирует Т-лимфоциты, фагоциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки. В остром периоде заболевания в периферической крови резко возрастает количество цитотоксических Т-лимфоцитов, которые определяют как «атипичные мононуклеары». Цитотоксические клетки лизируют инфицированные В-лимфоциты, что приводит к выделению большого количества антигенов вируса и освобождению липопротеидов, медиаторов воспаления [10, 48, 66].

Некоторыми клиницистами установлено два варианта развития ВЭБ-инфекции – продуктивный репликативный и непродуктивный. При продуктивном репликативном варианте, характерном для острого ИМ, происходит репликация вирусной ДНК, продукция вирусных гликопротеидов. Частицы вируса созревают, освобождаются из клетки, в результате чего клетка погибает. Это характерно для рецидива инфекции. При непродуктивной инфекции внедрение вируса в геном хозяина делает его недоступным для иммунного контроля и способствует хронизации ВЭБ-инфекции [10, 67, 98].

Было установлено, что зараженные эпителиоциты миндалин усиленно синтезируют ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . В острую фазу болезни в крови у больных возрастают уровни цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6 ИЛ-8 и ИФН- γ , а также снижается уровень интерферона- α (ИФН- α). Интенсивная выработка провоспалительных цитокинов в остром периоде болезни приводит к реализации клеточного иммунного ответа и циклическому течению заболевания с выздоровлением. Нарушение цитокиновой регуляции лежит в основе механизмов иммуносупрессии, обеспечивающих вирусу возможность «ускользания от иммунитета». Механизмы ВЭБ-индуцированной

иммуносупрессии обусловлены выработкой ряда цитокинов, ингибирующих выработку интерферона- γ (ИФН- γ) и колониестимулирующего фактора (КСФ) и угнетающих мобилизацию из депо стволовых клеток. Важную роль в подавлении клеточного звена иммунитета играют экспрессируемые вирусом иммуносупрессорные белки, в том числе, белок, имеющий гомологию с противовоспалительным интерлейкином-10 (ИЛ-10). Некоторыми исследователями установлена способность некоторых мембранных белков ВЭБ подавлять продукцию интерферонов и индуцировать Th2 лимфоциты [10, 98, 112].

Как известно, при первичной инфекции формируются нейтрализующие антитела класса IgM к VCA, позднее – IgG к ранним антигенам (EA). Антитела класса IgG к нуклеарным (ядерным) антигенам (EBNA) сохраняются пожизненно, не обладают вируснейтрализующим действием, а являются серологическими маркерами латентной ВЭБ-инфекции. Основной эффекторной клеткой в противовирусной защите являются специфические Т-киллеры или CD8+цитотоксические Т-лимфоциты [45, 56].

По некоторым литературным данным репликация и распространение ВЭБ происходит при активации апоптоза заражённых В-лимфоцитов через рецептор CD95. При этом CD95 рецептор на Т-клетках также приводит к их Fas-опосредованному апоптозу после вступления в контакт с заражёнными В-лимфоцитами.

По данным некоторых ученых у инфицированных ВЭБ пациентов отмечают переключение синтеза антител с класса IgM на IgA, IgG или IgE. ВЭБ способен нарушать механизм переключения синтеза антител даже находясь в латентном состоянии, так как латентный мембранный белок вируса (LMP1) индуцирует ДНКазу (CSR). LMP1 вызывает экспрессию на В-лимфоцитах фактора, активирующего синтез ФНО- α и лиганда, индуцирующего пролиферацию. Обе эти молекулы обеспечивают выживание В-клеток и продукцию ими антител независимо от Т-клеток. В ряде случаев

возможна избыточная продукция IgG, IgA, Ig E. Это приводит к развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний [56, 78, 112].

В некоторых научных исследованиях было показано снижение фагоцитарной активности и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов при реактивации ВЭБ-инфекции. Циркулирующие в крови иммунные комплексы могут вызывать неблагоприятные иммунопатологические реакции. Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой инфекцией, вызванной ВЭБ, зависит от выраженности иммунодефицитного состояния. Процесс хронизации инфекции и развитие рецидивов часто обусловлены нарушением баланса между популяциями клонов Th1 и Th2-лимфоцитов. Доказано, что определение уровня сывороточных цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-4, ФНО- α) у больных острым ИМ позволяет прогнозировать развитие рецидивов заболевания и корректировать этиопатогенетическую терапию [12, 18, 46].

У детей первых лет жизни и у подростков незрелость иммунных механизмов и гормональные сдвиги способствуют более частому развитию у них хронических форм инфекционного мононуклеоза.

Современные методы диагностики, повышение настороженности врачей, исследования иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типов, ВГЧ 6 типа) позволили изменить мнение многих клиницистов о том, что инфекционный мононуклеоз – доброкачественное заболевание с благоприятным прогнозом.

Согласно проведенным исследованиям острая фаза болезни характеризуется напряженным иммунным ответом, активация лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза, увеличение числа лимфоцитов всех субпопуляций, в том числе CD 25+ и CD 95+, повышение концентраций IgM, IgA и IgE, ЦИК, содержания ИЛ-8, ИФН- γ . Рецидив инфекционного мононуклеоза характеризуются слабой активацией как клеточного, так и гуморального, Th2-зависимого иммунного ответа. У больных с

рецидивирующим течением ВЭБ-инфекции отмечен низкий уровень синтеза медиаторов воспаления (цитокинов ФНО- α , ИЛ-8 и ИФН- γ). При хроническом инфекционном мононуклеозе выявлено снижение абсолютного количества субпопуляций CD3+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, CD4+Т-лимфоцитов и CD20+В-лимфоцитов по сравнению с контрольными показателями. При хронической форме отсутствует повышение CD25+ и CD95+, снижается уровень Т- и В-лимфоцитов [108].

Таким образом, инфекционный мононуклеоз относится к болезням иммунной системы, так как под действием герпесвирусов запускается каскад последовательных иммунопатологических реакций [12, 18, 46]. Интеграция ДНК вируса в геном В-клеток с его последующей репликацией не сопровождается их разрушением, В-лимфоциты превращаются в презентирующие ВЭБ клетки и приобретают способность к беспрепятственной пролиферации. Инфицированные Т-лимфоциты, напротив, подвергаются апоптозу, что создает предпосылки для длительной персистенции ВЭБ в В-клетках, хронизации инфекции, развитию злокачественных, лимфопролиферативных заболеваний. В результате многочисленных клинических исследований было показано, что течение и исход инфекции зависит от многих факторов: генетических факторов, наличия сопутствующих иммунокомпрометирующих заболеваний, возраста, психоэмоционального состояния, физических нагрузок, питания и других факторов, которые влияют на иммунные механизмы [10, 48, 86].

Вирус герпеса имеет следующую структуру:

1. Диаметр зрелого вириона 120-200 нм. Вирус имеет сферическую форму, в его состав входят 4 структурных компонента:
2. Сердцевина – геном представлен вирусной ДНК – линейная двунитевая молекула с коротким и длинным компонентами. В составе имеет 80 генов, подгруппы – а, b, g.

Изучалась иммунологическая характеристика впервые возникшей герпетической инфекции. Оценивался субпопуляционный состав лимфоцитов, фагоцитарная активность лейкоцитов, параметры гуморального звена иммунитета. Установлена диссоциация показателей цитотоксичности и интерфероногенеза [36,106,121,148].

Проводилась лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных с острыми лейкозами. В группе больных с острыми лейкозами обнаружены серологические и молекулярные маркеры практически всех герпесвирусов. Для ВЭБ отмечено уменьшение частоты выявления маркеров после химиотерапии. [35,36,118].

Изучалось влияние бессимптомной герпесвирусной инфекции на женскую репродуктивную систему. Определялась достоверно высокая частота обнаружения ВПГ в клетках эндометрия у женщин с самопроизвольными выкидышами. Можно было заключить, что герпесвирусная инфекция, в том числе бессимптомной форме может приводить к бесплодию [32,36,114].

Изучалось состояние иммунного статуса у больных с воспалительными заболеваниями матки и придатков герпесвирусной этиологии в стадии обострения и ремиссии. Было обнаружено, что в стадии ремиссии было повышено содержание IgA и понижено IgG при нормальном содержании В-лимфоцитов. При обострении хронической герпетической инфекции выявлен дефицит гуморального звена, повышение функциональной активности фагоцитарной системы [10, 35,46].

Установлено, что у больных с тяжелыми и затяжными формами герпесвирусных инфекций обнаружено снижение основных субпопуляций иммунных клеток [10,78,107].

Изучалось функциональное состояние различных органов и систем у больных с герпесвирусными инфекциями. Установлено, что

инфекционный мононуклеоз может протекать с явлениями миокардита. Возможно дальнейшее нарушение функции автоматизма, проводимости и электрической нестабильности [36,76,138].

Проведена оценка цитотоксических реакций лимфоцитов крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом [65,88,1188]. Клинико-гематологическая манифестация сопровождалась увеличением содержания CD4 и CD8-лимфоцитов в периферической крови на фоне пониженной секреции ИНФ- γ и ФНО- α , сохраняющимися в фазу ранней реконвалесценции. При инфекционном мононуклеозе активируется Fas-зависимый апоптоз лимфоцитов, о чем свидетельствует увеличение содержания CD95 и CD95L-клеток в крови, наиболее выраженное в острый период болезни. Нарушение функции цитотоксических Т-лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе в острый период и в период ранней реконвалесценции обусловлено снижением ИНФ- γ и ФНО- α [10,36,101,118].

По данным экспериментальных исследований подтверждена эффективность инактивированной цельновирионной вакцины против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов на инфицированных животных и применении данной вакцины в офтальмологической и дерматологической практике. Это свидетельствуют о высокой эффективности этой вакцины в профилактике рецидивов инфекции, что обусловлено активацией Т-клеточного иммунитета. Разработана живая вакцина против вируса герпеса зостер (ветряная оспа) для профилактики инфекции у детей. Для терапевтических целей у взрослых разрабатываются убитые цельновирионные вакцины против цитомегаловирусной инфекции [58,62,75].

Проводились исследования, где определялась верификация ДНК вируса простого герпеса с использованием полимеразной цепной реакции. Установлена связь врожденных аномалий развития с внутриутробным

инфицированием данными возбудителями в 85,9% случаев. На основании представленных наблюдений авторы предположили, что внутриутробные инфекции могут приводить к формированию врожденных пороков развития [38,57,113].

Изучались клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у взрослых. Показано, что поражение печени служит одним из характерных признаков инфекционного мононуклеоза, наблюдается в 75% случаев и проявляется гепатомегалией, умеренным нарушением билирубинового обмена, повышением активности трансаминаз. Заболевание протекает в виде острого гепатита желтушной формы в 4,8% случаев. В 7% случаев инфекционный мононуклеоз может осложниться инфекционного-токсическим миокардитом и сочетаться с реактивацией цитомегаловирусной инфекции [103,113,118].

Установлено, что вирус Эпштейна-Барр является этиологическим агентом ряда доброкачественных и злокачественных опухолей. Выделены подвиды герпесвирусов высокого онкогенного риска, участвующих в развитии рака шейки матки и тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также приводящие к внутриутробным аномалиям плода и перинатальному заражению (ВПГ 1-8 типов). Обнаружено, что латентный мембранный белок вируса LMP1 (признанный в качестве вирусного белка-онкогена) различного клинического и географического происхождения характеризуется различными типами аминокислотных мутаций, влияющих на его биологическую активность. Среди точечных замен аминокислот абсолютно преобладают мутации S366T, F106Y, 185L, E328Q, связанные с усилением трансформирующей активности и снижением цитотоксичности молекул LMP1 [18,26,98,112].

Проводилось изучение герпетических инфекции, как фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте. У детей, переболевших герпетической инфекцией в детском возрасте, отмечалось

снижение показателей иммунного статуса и уровня эндогенных интерферонов в крови. В результате проведенных исследований было установлено, что текущая герпетическая инфекция является ведущим фактором в формировании состояния вторичного иммунодефицита у детей [103,116].

Изучалась эндогенная интоксикация и иммунопатологические реакции у детей, больных ВЭБ-инфекцией. Для объективной оценки наличия эндогенной интоксикации у всех детей исследовались уровни молекул средней массы и циркулирующих иммунных комплексов. С целью изучения выраженности иммунопатологических реакций определялись титры аутоантител в сыворотке крови к тканям сердца, печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, кишечника, тимуса, легких и мозга микрометодом в РПГА. Было установлено, что первичная ВЭБ-инфекция, протекающая в форме инфекционного мононуклеоза, сопровождалась развитием эндогенной интоксикации, более выраженной, но менее продолжительной, чем при реактивации процесса. При недостаточной реактивации клеточного иммунитета и смещении баланса цитокинов в сторону Th2-ответа при реактивации инфекции наблюдалось значительное усиление аутосенсibilизации к тканям различных органов. [35,36,102,125].

Существует множество работ, посвященных изучению воздействия вируса простого герпеса и цитомегаловируса в семенной жидкости у мужчин: вирус простого герпеса чаще встречался при идиопатическом бесплодии и коррелировал со снижением количества активно-подвижных сперматозоидов и уменьшением доли морфологически нормальных форм половых клеток [105,116].

Также изучаются особенности апоптоза периферических лимфоцитов у детей с лимфаденопатией на фоне герпетической инфекции. У детей во всех возрастных группах отмечают повышение

уровня лимфоцитов на ранних этапах апоптоза и снижение количества клеток на поздних его стадиях. Выявлено, что лимфаденопатия инфекционного генеза развивается на фоне нарушений иммунного апоптоза и/или его регуляции [112,118].

В некоторых исследованиях обращалось внимание на изменение иммунофенотипического спектра лимфоцитов и увеличение концентрации IgM и IgG в сыворотке крови у детей раннего возраста с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. При этом на фоне структурной перестройки циркулирующего пула лимфоцитов периферической крови наблюдается изменение энзиматического статуса иммунокомпетентных клеток, снижена поглотительная способность нейтрофилов периферической крови, определяется несостоятельность кислородзависимых механизмов биоксидности данных клеточных популяций [100,115].

Большой интерес представляет изучение влияния ВЭБ на формирование демиелинизирующими полинейропатиями. Исследованы показатели клеточного и гуморального звена иммунитета. Выявлены многочисленные иммунологические сдвиги при синдроме Гийена –Барре по сравнению со здоровыми людьми. Выявлено повышение аутоантител к ганглиозидам клеточных мембран периферических нервов. Показана возможность использования иммунологических показателей (CD3-клеток, CD3HLA-DR-клеток и уровня IgM) для дифференциальной диагностики разных форм синдрома Гийена-Барре в ранние сроки болезни [34,37,150].

Проводилась сравнительная оценка эффективности индукторов интерферона (мегломинаакридоацетата и оксодигидроакридинил ацетата) при экспериментальной генерализованной герпетической инфекции. Установлено, что эффективность этих препаратов зависит от иммунного статуса: в норме она высокая, при иммуносупрессии – она резко снижена [28,37].

Некоторые работы были посвящены оценке дегрануляции NK-клеток у больных с хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией. У этих пациентов выявлено умеренное снижение дегрануляции NK-клеток крови в ответ на клеточный стимул и на нерецепторный стимул. Указанные изменения регистрировались и при обострении и при ремиссии [34,37,134].

Проводилась оценка клинического значения и патогенетической значимости герпесвирусов в развитии длительного субфебрилитета у детей. У 88% детей выявлены маркеры герпесвирусных инфекций, 6% диагностирована острая герпесвирусная инфекция, 30% - реактивация, 63% - латентные формы инфекции [24,42]. Клиническими симптомами активной герпесвирусной инфекции у детей с длительным субфебрилитетом являются увеличение лимфоузлов (76%), тонзиллит (67%), осложненное течение ОРВИ (67%), умеренная гепатомегалия (48%), спленомегалия (10%), высыпания на коже (34%). Реже встречаются афтозный стоматит, гломерулонефрит, пневмония, гастроинтестинальные нарушения [52].

Продолжается исследование влияния герпесвирусов на репродуктивную функцию человека. Представлены результаты исследования ультраструктуры эпителия шейки матки пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека 16 и 18, до и после лечения методом контрастной термолазерной терапии. Показано, что после лечения в биоптате и мазке из цервикального канала не определяется ДНК-ВПЧ методом цепной полимеразной реакции [58].

Обнаружено снижение функционального состояния антиоксидантной системы крови у больных с герпетической инфекцией, они находятся в корреляционной связи со степенью тяжести заболевания, это обуславливает необходимость использования антиоксидантных препаратов в комплексной терапии герпетической инфекции [38,39].

Эстрогены обладают протективными свойствами в отношении ВПГ. Прогестерон не влияет на чувствительность организма к ВПГ, однако снижает эффективность противовирусного иммунитета, приводя к увеличению летальности животных [18,52]. Изучается интрафолликулярное инфицирование вирусом простого герпеса ооцитов млекопитающих и человека. В результате проведенного исследования установлено, что восходящая герпесвирусная инфекция у мышей приводит к поражению всех клеток яичника, включая фолликулярные клетки, синтезирующие эстрогены и прогестерон. Оба гормона влияют на развитие заболевания [20,72].

1.3. Лабораторная диагностика ВЭБ-инфекции.

Возможно использование нескольких методов диагностики одновременно. В качестве скринингового метода рекомендуется использовать метод ПЦР, иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) и реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), а в качестве подтверждающего – метод выделения ВЭБ на чувствительных клеточных культурах.

«Золотым стандартом» в диагностике ВЭБ является вирусологический метод. Отличительной особенностью этого метода является высокая степень достоверности полученных результатов, а также высокая чувствительность (85-100%) и специфичность (100%), возможность получения чистой культуры возбудителя для его дальнейшего изучения; недостатком – длительность проведения (от 2 до 5-14 дней). Этот метод не доступен большинству лечебных учреждений, так как культивирование с использованием клеточных культур является процессом трудоемкими и дорогостоящим [10, 78, 102].

В настоящее время используют иммунофлюоресцентный метод выявления вируса. Сущность метода заключается в том, что материал, полученный от больных, культивируют совместно с культурой клеток Vero в течение 24 часов, после чего клетки фиксируют в холодном ацетоне. Далее проводят выявление вируса в реакции непрямой иммунофлюоресценции

(РНИФ). Окрашенные препараты исследуют с помощью люминесцентного микроскопа. При микроскопии определяют вирусспецифические включения в виде образований желто-зеленой флюоресценции в ядре или цитоплазме эпителиальных клеток. Ценность этого метода состоит в том, что он является пока единственным методом, позволяющим выбрать антивирусный препарат для лечения ГИ и оценить эффективность противовирусной терапии [10, 78, 102].

В настоящее время также используются иммуноморфологические методы, которые основаны на обнаружении антигенных субстанций в тканях путем обработки препаратов специфическими антителами, меченными флюоресцентом или ферментом [82, 109].

При люминесцентной микроскопии вирусы герпеса имеют специфическое, интенсивное изумрудно-зеленое свечение. Достоинством РИФ являются высокая специфичность (90%) и чувствительность (75%), быстрота получения результатов (в пределах 2 часов).

В практической работе используется метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с поликлональными и моноклональными антителами. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляли наличие цитоплазматических включений, морфологические особенности, процент инфицированных клеток в мазках-соскобах из уретры, цервикального канала, шейки матки, прямой кишки [52, 112].

При герпетической инфекции формируется нестерильный иммунитет, который отражает инфицированность организма, а не защищенность от инфекции. В то же время показана связь между уровнем вируснейтрализующих антител в крови к ГВ и вирусемией, доказательством которой служило выделение из крови больных герпесвирусов в системе культуры ткани. Инфекция, вызываемая ВЭБ, относится к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования. Наличие IgM не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадии заболевания. В то же время появление IgM является признаком первичного

инфицирования или обострения латентно протекающей инфекции. Иногда антитела к ГВ класса М могут циркулировать в крови более 3 месяцев (до нескольких лет). Этот феномен связывают с нарушением иммунитета у лиц с герпетической инфекцией. С другой стороны у иммунокомпроментированных пациентов при рецидивах ГИ антитела к вирусу (IgM, IgG) могут не выявляться. Ложноотрицательный ответ на анти-ВПГ IgM может быть у новорожденных. При отсутствии IgM-антител критерием тяжести заболевания могут служить уровни IgG-антител. Низкий и средний уровень IgG-антител – ремиссия, высокий уровень – обострение. Если в сыворотке обнаружен высокий уровень IgG-антител к ГВ, то рекомендуется дополнительно тестировать их методом ПЦР, который достоверно указывает на присутствие вируса в организме [78, 102, 124].

При определении IgM антител можно получить ложноотрицательные результаты, поскольку данные антитела могут вообще не образовываться или присутствовать в количествах, недостаточных для диагностики. Ложноотрицательные результаты могут быть вызваны следующими причинами: при длительная персистенция IgM-антител; IgM-антитела могут определяться при реактивации инфекции или при вторичной инфекции, например ВИЧ; различные вирусы могут иметь общие эпитопы (ВЭБ, ВПГ, ВВО), что приводит к возникновению перекрестных реакций [95, 124].

Поэтому в диагностически сложных случаях для подтверждения ГИ в необходимо комплексное вирусологическое обследование больных, включающее выделение вируса в культуре тканей, обнаружение вирусспецифического антигена и анализ серологических показателей в динамике. Определение серологических маркеров при ГИ не может служить специфическим тестом для дифференциации первичной инфекции и реактивации. Единственным способом, позволяющим сразу и достоверно диагностировать первичную инфекцию, является определение индекса авидности специфических антител. Для того чтобы установить точный момент инфицирования и разграничить первичную, реинфекцию и

реактивацию инфекционного процесса был предложен тест на определение avidности IgG-антител. Аффинность – это степень специфического сродства активного центра к антигенной детерминанте; avidность (или функциональная аффинность) – это прочность связи между антигеном и антителом. Величина avidности зависит от аффинности специфических антител (чем выше аффинность тем выше avidность) и количества связывающих центров [78, 102]. Высоко аффинные антитела долго присутствуют в организме, обеспечивая развитие быстрого вторичного иммунного ответа при повторном контакте с возбудителем. Низкие дозы антигена способствуют более быстрому возрастанию avidности, а высокие дозы – более медленному. Чаще определяют показатель индекса avidности при помощи ИФА. Индекс avidности (ИА) антител рассчитывают по формуле: $ИА = ОП_1 \cdot 100 / ОП_2$, где $ОП_1$ – оптическая плотность в лунках с антигенами после обработки денатурирующим агентом; $ОП_2$ – оптическая плотность в лунках с той же сывороткой после обработки раствором сравнения [115, 135].

Выявление в испытуемой сыворотке антител с ИА ниже 30-50% указывает на свежую первичную инфекцию. Показатель ИА, превышающий 50%, свидетельствует о присутствии в сыворотке высокоавидных антител – маркеров перенесенной в прошлом инфекции [115, 135].

Для диагностики ВЭБ-инфекции используют и серологические методы [76, 135].

Наиболее распространенными являются:

- 1) реакция Пауль-Буннеля с эритроцитами барана, диагностический титр 1:28 и выше (часто дает неспецифические результаты);
- 2) реакция Хэгенуциу-Дейхера считается положительной, когда в сыворотке крови больного имеются антитела, агглютинирующие бараньи эритроциты, причем эти антитела адсорбируются при обработке сыворотки экстрактом из эритроцитов быка;

- 3) реакция Ловрика; на стекло наносят 2 капли сыворотки больного; к одной добавляют нативные эритроциты барана, к другой – эритроциты барана, обработанные папаином; если сыворотка больного агглютинирует нативные и не агглютинирует обработанные папаином эритроциты, то реакция считается положительной;
- 4) реакция Гоффа-Бауера – агглютинация сывороткой крови больного формализованных лошадиных эритроцитов, реакция проводится на стекле, результаты учитываются через 2 минуты;
- 5) реакция Ли-Давидсона – агглютинация формализованных эритроцитов барана в капиллярах; был предложен ряд модификаций, но они не нашли широкого применения.

Другим методом, позволяющим выявить антигены вируса, является иммуноферментный анализ (ИФА). Данный метод определяет антигены с помощью антител, меченых ферментом. Преимуществом ИФА по сравнению с РИФ являются: большая степень чувствительности, автоматизация исследования, снижение частоты субъективных ошибок. Недостатком метода является возможность получения ложноположительных результатов за счет перекрестных реакций с нормальными антителами [115, 135].

Модификациями ИФА являются ферментсвязанный иммуносорбентный анализ (ELISA) и иммунный блотинг (Вестерн-блот). В реакции иммуноблотинга специфические антитела выявляют к комплексу различных антигенов возбудителя, что позволяет еще больше повысить специфичность метода. Специфическая серодиагностика ВЭБ-инфекции включает определение антител к белкам вируса Эпштейна-Барр: раннему антигену (EA, состоящему из белков p54 и p138), нуклеарному или ядерному антигену (EBNA-1, белок p72) и вирусному капсидному антигену (VCA, комплекс белков p150, p18, p23). Выявление комбинаций антител к различным антигенам ВЭБ помогает отличить острую манифестную или субклиническую инфекцию от латентной. Спектр выявляемых антител зависит от сроков инфицирования: Ig M к VCA продуцируются на ранних

стадиях ВЭБ-инфекции и исчезают к 3 - 6 месяцу от начала инфицирования; антитела класса Ig G к EA возникают при первичной инфекции у 70% больных и считаются транзитным индикатором активной инфекции. Антитела класса Ig G к EBNA ВЭБ появляются в периоде реконвалесценции (через 4 месяца после инфицирования) и сохраняются пожизненно в низких титрах [105, 135]. Таким образом, наиболее специфичными и чувствительными серологическими маркерами острой инфекции являются Ig M к капсидному комплексу (VCA) и Ig G к раннему антигену (EA) [115, 135].

Широко используются молекулярно-биологические методы, основанные на амплификации ДНК (метод ПЦР). Основные достоинства молекулярно-биологических методов – высокая чувствительность (90-98%) и специфичность (90-100%). Но могут появиться ложноположительные результаты, связанные с возможным присутствием в пробе от больного ингибиторов ДНК-полимеразы [115, 135, 146].

В некоторых литературных источниках указывается на одномоментное инфицирование несколькими вирусами семейства Herpesviridae. Значительно чаще инфицированы несколькими вирусами герпеса были пациенты с клинико-лабораторными проявлениями вторичных иммунодефицитных состояний (больные онкогематологические, онкологические, ВИЧ-инфицированные). Прогностически наиболее значимым можно считать комплексное одномоментное выявление ДНК ВПГ-1, ЦМВ и ВГЧ-6 типов [115, 135, 158].

1.4. Основные направления терапии герпетической инфекции.

В клинике инфекционных болезней для лечения герпетической инфекции используются следующие группы препаратов:

1. Аномальные нуклеозиды, которые превращаются в активные нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир, цидофовир).

2. Препараты, ингибирующие активность вирусоспецифической ДНК (фоскарнет, пандавир, видарабин, цидофовир, цитарабин, рибавирин, идоксиуридин, трифтортимидин).

3. Специфические ингибиторы с различными механизмами действия. Ингибиторы полимераз, АТФ-азы, хеликаз-праймаз (аллокин-альфа, алломедин, полирем, бонафтон, ридоксол, флореналь и др).

Основным направлением является противовирусная (препаратами рекомбинантного интерферона- α : виферон, реаферон_ЕС-Липинт, реаферон для парентерального введения, интераль) и иммунокорректирующая терапия (индукторы синтеза интерферона – циклоферон, амиксин, изоприназин).

При активизация условно-патогенной флоры назначаются антибактериальные препараты (цефалоспорины I – III поколений, макролиды). Патогенетическая терапия включает диетотерапию, оральную или инфузионную дезинтоксикационную терапию, нестероидные противовоспалительные средства, местную терапию (хемотрипсина при плотных налетах фиброзного характера; противовирусную – виферон-гель или антибактериальную и противовоспалительную – гексорал, тантум-верде). При герпесвирусном гепатите применяют гепатопротекторы, ферментотерапию (креон и др.), пре- и пробиотики. При выраженном отеке миндалин на фоне тяжелой формы инфекционного мононуклеоза и угрозе развития фарингеального стеноза применяют короткие курсы глюкокортикоидов (3-5 мг/кг три раза в сутки в течение нескольких дней). Выявление среди этиологических факторов ИМ ВПГ 1 и 2 типов обосновывает включение в терапию больных препаратов ацикловира.

По некоторым литературным данным больным со средне-тяжелым и тяжелым течением инфекции назначают препараты интерферона (виферон ректально, кипферон ректально и, в случае их слабой эффективности или невозможности введения – реаферон внутримышечно), курсом от 15 до 45 дней. Препараты отменяют постепенно при купировании катарального, интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и нормализации

гемограммы. После окончания интерферонотерапии продолжают лечение иммуномодулирующим препаратом с противовирусной активностью (циклоферон, амиксин, изопринозин) [112,117,156].

Интенсивную терапию проводят больным с тяжелыми (осложненными), генерализованными формами ГВИ (с поражением жизненно важных органов и систем) [35,36,115,120]. Комплекс лечебных мероприятий включает следующие разделы:

- этиотропное противовирусное и антибактериальное лечение;
- антигипоксическая терапия;
- метаболическая и нейровегетативная защита головного мозга;
- противоотечная и противовоспалительная терапия;
- профилактика и терапия поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В комплексной терапии ГИ наряду с этиотропными химиопрепаратами не менее важная роль принадлежит иммунобиологическим средствам, которые способствуют нормализации клеточного и гуморального звеньев как неспецифического, так и специфического иммунитета, а также активируют систему интерфероновой защиты [35,36,87,95].

Анализ литературных данных позволяет выделить три подхода к воздействию на интерфероновую и иммунную систему организма больного:

- использование средств иммунозаместительной терапии (гомологичные и рекомбинантные интерфероны, специфические и неспецифические иммуноглобулины и γ -глобулины);
- применение методов и средств стимуляции системы интерфероновой защиты (высоко- и низкомолекулярные индукторы интерферона);

- применение средств, способствующих стимуляции и нормализации функции иммунной системы (инозиниллекс, натуральные и синтетические гормоны тимуса, левамизол и др.).

Специфические иммуноглобулины и γ -глобулины применяются в комплексной терапии генерализованной ГИ, у новорожденных, герпетических поражений ЦНС, кожи и слизистых оболочек, при офтальмогерпесе. Убедительно показано, что вирус, фиксированный рецепторами клеток подвержен нейтрализующему воздействию иммуноглобулинов. Эффективность применения иммуноглобулинов связана не только с блокирующим действием в отношении антигенов ВПГ, но и иммуностимулирующим действием препарата на организм. Показана способность Fc-фрагментов IgG инициировать активацию комплемента в реакции антителозависимого цитолиза инфицированных клеток [35,36,68,105].

Интерфероны, как экзогенные, так и рекомбинантные широко применяются при лечении различных вирусных инфекций. Это связано не только с противовирусным действием, но и с иммуномодулирующей активностью интерферонов как лимфокинов. Они усиливают фагоцитоз макрофагов, цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов, активность естественных киллеров, продукцию антител, лизис инфицированных клеток макрофагами и лейкоцитами, опосредованный антителами. Тесная взаимосвязь этих звеньев иммунитета обеспечивает многократное усиление иммунного ответа под влиянием интерферонов [35,68,95,107].

Индукторы интерферонов – новый класс эффективных средств. Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам, которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфоциты, подавляют рост злокачественных клеток [35,36,115]. Однако, известны побочные эффекты интерферонотерапии:

гриппоподобный синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, синдром депрессии, аутоиммунный синдром (ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура), угнетение костно-мозгового кроветворения, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ишемический колит, мелена, сепсис, отслоение сетчатки, ухудшение слуха, импотенция [35,89,112].

В этой связи представляется весьма перспективным альтернативный подход к лечению ряда заболеваний, при которых ИНФ оказывает протективный эффект, а именно применение индукторов синтеза интерферона (ИСИ). По современным представлениям ИСИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ: 1) при введении ИСИ образуется эндогенный интерферон, не обладающий антигенностью; 2) индуцированный ИНФ подвергается многоуровневому контролю за его активностью, предупреждая появление побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИНФ; 3) ИСИ лишены побочных эффектов рекомбинантного ИНФ; 4) однократное введение ИСИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИНФ [35,36,78,95].

Амиксин – новый отечественный пероральный индуктор всех типов эндогенных интерферонов, относится к низкомолекулярным соединениям класса флуоренов. Амиксин способствует восстановлению соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, активирует фагоцитоз, стимулирует гуморальный иммунный ответ, обладает прямым противовирусным действием. Амиксин проникает через гематоэнцефалитический барьер и индуцирует синтез интерферонов в клетках мозга. Показана хорошая эффективность амиксина при лечении гриппа и ОРЗ, вирусных гепатитов, рассеянного склероза, урогенитального герпеса и хламидиоза.

Амиксин влияет на клетки неспецифического иммунитета, повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу, повышает уровень натуральных киллеров в периферической крови. Амиксин также оказывает воздействие на клетки специфического иммунитета: 1) повышает уровень CD4 (преимущественно Тх-1-го типа), снижает CD8 Т-лимфоцитов; 2) снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышая продукцию высокоаффинных антител. Амиксин активирует синтез ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-10, ТГФ- β , ИНФ- α , ИНФ- β , ИНФ- γ , подавляет синтез ИЛ-8, ФНО- α [32,36,75,93].

Изопринозин – современный высокоэффективный препарат с иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Активным веществом является инозиплекс. Изопринозин восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, тем самым повышая способность организма эффективно противостоять инфекциям.

Неовир – новый индуктор интерферонов, преимущественно α -типа, который обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Препарат назначают для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, с целью коррекции иммунодефицитных состояний.

Виферон – новый отечественный комплексный препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон – $\alpha 2\beta$, витамин Е, аскорбиновую кислоту.

Ликопид – иммуномодулятор нового поколения. Вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых, противовирусных средств. Ускоряет выздоровление и повышает резистентность организма.

Ларифан – первый препарат из группы двухспиральных вирусных РНК, обладающих интерферогенным свойством, доведенный до клинического использования.

Мефенамовая кислота – наряду с анальгизирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием обладает интерферогенной активностью.

Полудан – синтетический двунитчатый полирибонуклеотидный комплекс. Применяется при вирусных заболеваниях глаз.

Витамедин-М – новый отечественный биостимулирующий препарат, получаемый по специальной технологии из натурального пчелиного меда. Повышает неспецифическую резистентность организма: оказывает умеренное антиоксидантное и интерферониндуцирующее действие, стимулирует фагоцитоз. Обладает ингибирующим действием на вирусы простого герпеса.

Циклоферон – современное эффективное отечественное средство с иммуномодулирующим эффектом. Циклоферон – синтетический низкомолекулярный супериндуктор интерферона, относящийся к гетероароматическим соединениям, по химической структуре является производным акридона. Применяется в комплексной терапии вирусно-бактериальных и соматических заболеваний, онкологической и хирургической патологии [32,36,78,94].

В клинике инфекционных болезней, при лечении герпетической инфекции широко применяются гормоны тимуса и их синтетические аналоги (Т-активин, тималин, тимоген). Препараты этой группы стимулируют иммунологическую активность организма: действуя на Т – и, в меньшей степени, на В-лимфоциты, стимулируют реактогенную способность клеточного иммунитета, усиливают фагоцитоз, процессы регенерации [35,36,86,93].

Левамизол – действует как иммуностимулирующий препарат, восстанавливает эффекторные функции периферических Т-клеток и фагоцитов (макрофагов, гранулоцитов).

Многие клиницисты считают, что необходимо проводить иммунотерапию и в период ремиссии [35,36]. Наиболее широко в период

ремиссии применяются экстракт элеутерококка, настойка аралии, настойка лимонника. Их комбинируют с приемом дибазола, поливитаминами, в состав которых должны входить витамины С, Е, А. Витамин С обладает антиоксидантной активностью, в высокой концентрации содержится в лейкоцитах, стимулирует фагоцитоз, миграцию, дифференцирование клеток лимфоидных органов. Витамин Е – природный антиоксидант, усиливающий активность Т-хелперов, стимулирующий синтез антител и другие реакции иммунитета. Витамин А обладает адьювантными свойствами, стимулирует активность комплемента пропердина, усиливает антителогенез. По окончании курса неспецифической иммунотерапии больному назначают герпетическую вакцину [105,116].

Лечение герпетической инфекции должно иметь определенную этапность: использование в период рецидива этиотропных и патогенетических средств. В период ремиссии приоритетным направлением должно быть целенаправленное оздоровление организма, как основа профилактики рецидивов. Противовирусная терапия должна занимать строго определенное место в лечении с учетом токсического действия препаратов и селекции резистентных мутантов [35,36,68,74].

В комплексном лечении инфекционных болезней широко применяется сервис- и бустер-терапия. Бустер-эффект заключается в потенцировании действия этиотропных препаратов. Сервис-эффект – уменьшение выраженности побочных действий. С этой целью используются препараты системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим, вобэ-мутос) [35,36,104].

1.5. Нерешенные вопросы.

Геном крупных ДНК-содержащих вирусов содержит большое количество вирусных белков, которые изменяют структуру иммунных клеток и являются гомологами белков макроорганизма. Более того, многие

вирусные белки способны взаимодействовать с ключевыми иммунорегуляторными молекулами и провоспалительными медиаторами. Однако, мы имеем дело лишь с «верхушкой айсберга», поскольку функции различных вирусных белков еще не расшифрованы. Полная расшифровка генома человека позволила описать тысячи новых генов. За счет обнаружения у человека гомологов вирусных белков можно будет понять, какие гены человека играют особую роль в функционировании иммунитета. Таким образом, изучение механизмов иммунорегуляции и вирусных белков с неописанной функцией будет способствовать выявлению новых взаимодействий с молекулами человека, что может быть важно для функционирования иммунной системы [105,108].

Результатом взаимодействия вируса и макроорганизма является активация механизмов апоптоза, адгезии, активация Т-лимфоцитарных реакций, распознавание чужеродных антигенов, формирование иммунологического синапса. Содержание медиаторов иммунного ответа и их изменения при различных вариантах течения эндогенных инфекций могут характеризовать различные механизмы взаимодействия возбудителя и макроорганизма, что позволит прогнозировать течения инфекции и назначить адекватную терапию [95,105].

Вирусная иммунология развивается быстрыми темпами. Однако, по-прежнему, остаются непонятными многие механизмы взаимодействия организма человека и вирусов, недостаточно изучены функции многих вирусных белков, позволяющих вирусам избегать иммунного надзора. Не изучена роль медиаторов иммунного ответа в формировании защитных реакций иммунной системы. Не полностью расшифрованы онкогенные свойства герпесвирусов. Достаточно противоречивый характер носят результаты исследований, посвященные изучению содержания медиаторов воспаления при герпетических инфекциях[125,138]. Такие исследования, вероятно, помогут полностью понять патогенез вирусных инфекций, что позволит разработать новые методы лечения и профилактики.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. СОСТАВ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ.

2.1. Методы исследования.

В соответствии с поставленными задачами в работе были использованы следующие методы исследования:

- определение уровня медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ);
- оценка клинико-биохимических показателей;
- оценка маркеров ВЭБ-инфекционного мононуклеоза;
- определение ДНК вируса Эпштейна – Барр.

Определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного метода (производитель ООО «Протеиновый контур» г.Санкт-Петербург);

Принцип анализа. Один тип антител иммобилизуется на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к независимому эпитопу молекулы ИЛ-1 β находятся в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом является конъюгат пероксидазы хрена со стрептовидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. После инкубации и промывок в ячейки вносят конъюгат пероксидазы со стрептовидином, вновь инкубируют, промывают, вносят субстрат и измеряют активность связанной пероксидазы с использованием автоматического фотометра для микропланшетов.

Сбор и подготовка образцов. Анализ проводится с использованием непосредственно неразбавленных образцов сыворотки или плазмы крови человека. Допускается хранение образцов при температуре 2-8° С, если анализ проводится в течение 24 часов после их сбора. В противном случае для более длительного хранения образцы следует заморозить и хранить при температуре не выше -20° С.

Стандартный протокол анализа.

1. Необходимо на все образцы подготовить тщательно разработанный план разбавления, распределения и идентификации.
2. Приготовить необходимое для работы количество буферных растворов. Необходимо разбавить концентраты в соответствующее количество раз дистиллированной водой. На один сдвоенный стрип требуется 60 мл буфера В для промывки и 8 мл буфера С для образцов и конъюгата. Рабочие разведения буферных растворов можно хранить при температуре 2-8° в течение недели.
3. Вскрыть пакет с планшетом. Отобрать необходимое количество стрипов. Неиспользованные стрипы немедленно упаковать в пакет и закрыть при помощи липкой ленты.
4. Дважды помыть лунки, внося по 300 мкл буфера для промывки в каждую лунку и проводя полную аспирацию жидкости.
5. Разбавить 1:40 необходимое количество для анализа количество конъюгата АТ-2 буфером для образцов и конъюгата из расчета 3,2 мл готового раствора на 1 сдвоенный стрип. Хорошо перемешать полученный раствор вращательными движениями.
6. Растворить содержимое ампул со стандартными препаратами, внося по 1 мл буфера С для образцов в каждую.
7. В ячейки планшета А1-Е2 и А2-Е2 внести по 200 мкл стандартов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ), в ячейки F1 и F2 внести по 200 мкл буфера С (стандарт 0).
8. В оставшиеся ячейки микропланшета внести исследуемые образцы в объеме 200 мкл.
9. Инкубировать 2 часа при +37°С при непрерывном встряхивании.
10. Удалить жидкость из ячеек, трижды промыть их буфером В (300 мл на одну ячейку) и дважды – дистиллированной водой. Провести полную аспирацию оставшейся жидкости.

11. Пипеткой внести в каждую лунку по 200 мкл раствора вторых антител.
12. Инкубировать 1 час при +37°C при непрерывном встряхивании.
13. Удалить жидкость из ячеек, трижды промыть их буфером В (300 мл на одну ячейку) и дважды – дистиллированной водой. Провести полную аспирацию оставшейся жидкости.
14. Разбавить 1:40 необходимое для анализа количество конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена буфером С и внести по 200 мкл раствора в каждую ячейку микропланшета.
15. Инкубировать 30 минут при комнатной температуре при непрерывном встряхивании.
16. Смешать в равных отношениях растворы с маркировкой «Субстрат» и «Реагент», учитывая, что на 1 сдвоенный стрип требуется 3,2 мл готового раствора.
17. Удалить жидкость из ячеек и трижды промыть их буфером В (300 мкл на одну ячейку). Провести полную аспирацию оставшейся жидкости.
18. Дважды промыть ячейки планшета струей дистиллированной воды.
19. Осушить планшет путем постукивания по поверхности лабораторного стола, покрытого фильтровальной бумагой.
20. Внести в лунки по 200 мкл раствора субстрата с красителем.
21. Инкубировать стрипы 10-20 минут при комнатной температуре в защищенном от прямых солнечных лучей месте на шейкере. Наблюдайте развитие голубой окраски.
22. Остановить реакцию добавлением 50 мкл раствора серной кислоты в каждую лунку.
23. Произвести учет результатов с использованием автоматического, полуавтоматического или ручного фотометра для

микропланшетов при длине волны 450 нм, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом 0.

Следующий этап - построение калибровочной кривой «оптическая плотность/концентрация», пользуясь данными по концентрациям, указанным для растворов стандартов. В случае, если оптическая плотность для некоторых образцов превышает аналогичную величину для стандарта с максимальной концентрацией, произведите повторный анализ, разбавив образец в 10 раз буфером С.

Контрольные исследования. В целях уточнения пределов нормальных колебаний показатели медиаторов иммунного ответа ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ определялись у 60 доноров. Среди них было 25 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 30 лет, средний возраст – 24,4 $\pm$ 1,3. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели цитокинов у здоровых лиц (Пг/мл)

	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Пределы колебаний	110,4-180,3	35,3-91,5	31,2-69,6	118-192
Средние величины	153,4 $\pm$ 12,3	58,4 $\pm$ 4,5	48,4 $\pm$ 3,2	156,4 $\pm$ 12,6

Клинико-лабораторные методы диагностики.

Для постановки диагноза инфекционного мононуклеоза применялся комплекс клинико-эпидемиологических и лабораторных исследований, включающий общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты: трансаминаз, билирубина. Определение выше указанных рутинных показателей подробно описано во многих руководствах, в частности, в книге «Клиническая биохимия» под редакцией В.Г.Колб и В.С.Камышникова (2002).

Для изучения этиологической структуры герпетической инфекции (городская клиническая инфекционная больница №2, лаборатория

иммуноферментного анализа) проводили исследования по выявлению серологических маркеров инфицирования.

На таблице 2 представлены результаты исследования сыворотки больных методом ИФА, когда определялись серологические маркеры ВЭБ-инфекции.

Таблица 2.

Варианты интерпретации результатов серологического обследования больных с ВЭБ-инфекцией.

Стадия ВЭБ-инфекции	Низкоавидные антитела	VCA-IgG	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA-IgG
Инкубационный период или отсутствие инфекции	-	-	-	-	-
Очень ранняя первичная инфекция	+	-	+	-	-
Ранняя первичная инфекция	+	+	+	-	-
Острая первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз)	+	+	+	+	-
Поздняя первичная инфекция	-	+	+/-	+	+/-
Хроническая инфекция	-	+	+/-	+	-
Атипичная первичная инфекция	-	+	+	-	-
Ранняя past-инфекция	-	+	-	+	+
Поздняя past-инфекция	-	+	-	-	+
Реактивация	-	+	+	+	+

Определение ДНК ВЭБ проводилось на базе федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»

Федеральной службы по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора). Для определения ДНК ВЭБ использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Ампли Сене VZV-FL». Принцип метода заключается в выявлении ВЭБ с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Он включает в себя 3 этапа: экстракцию ДНК из образцов клинического материала, ПЦР-амплификацию участка ДНК данного микроорганизма и гибридизационно-флуоресцентную детекцию, которая производится непосредственно в ходе ПЦР (вариант FRT).

Экстракцию ДНК из образцов клинического материала проводится в присутствии внутреннего контрольного образца (ВКО-STI-87), который позволяет контролировать выполнение процедуры исследования для каждого образца. Затем с полученными пробами ДНК проводится реакция амплификации участка ДНК ВЭБ при помощи специфичных к этому участку ДНК праймеров и фермента Taq-полимеразы. В составе реакционной смеси присутствуют флуоресцентно-меченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизируются с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени, в результате чего происходит нарастание интенсивности флуоресценции. Это позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала. Детекция флуоресцентного сигнала осуществляется непосредственно в ходе ПЦР с помощью амплификатора с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени».

Статистическая обработка результатов исследования. В соответствии с требованиями вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Использован анализ корреляции (r), использованы критерии Стьюдента (t), Фишера, метод экспертных оценок.

Статистическая обработка цифровых данных производилась на компьютере IBM «Pentium-4» с помощью стандартного пакета программ «Statistika».

2.2. Состав и клинико-лабораторная характеристика больных.

Было обследовано 136 больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Все больные относились к возрастной группе от 18 до 30 лет.

Женщины и мужчины составили 48,5% (66) и 51,5% (70) соответственно. У большинства заболевание протекало в средне-тяжелой форме (82,3%, 112). Тяжелые больные составили 17,6% (24) (табл.3).

Таблица 3.

Распределение больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом по полу, тяжести течения болезни.

Показатели	Количество больных	%
Женщины	66	48,5
Мужчины	70	51,5
Течение средней тяжести	112	82,4
Тяжелое течение	24	17,6

У больных выявлялись следующие заболевания: хронический холецистит (27,3%), хронический гастродуоденит (19,5%). Бронхиальная астма и язвенная болезнь желудка – у 1,5% и 2,3% больных соответственно (табл.4).

Таблица 4.

Распределение больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом по характеру сопутствующих заболеваний.

Группа заболеваний	Количество больных	%
Хронический холецистит	35	27,3
Хронический гастродуоденит	25	19,5
Хронический бронхит	3	2,3
Язвенная болезнь желудка	3	2,3
Бронхиальная астма	2	1,5
Прочие	10	7,8

У большинства больных определялась гепатоспленомегалия и тонзиллярный синдром (табл. 5). У трети пациентов встречалась длительная лихорадка (более 14 дней) и экзантема (табл.5). С наибольшей частотой у пациентов с ВЭБ-инфекцией регистрировался лейкоцитоз, атипичные мононуклеары. Почти у трети пациентов выявлялось повышение АлАТ и билирубина (табл.6).

Таблица 5.

Распределение больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от выраженности клинических симптомов.

Показатели	Количество больных	%
Лихорадка более 14 дней	50	36,7
Экзантема	40	29,4
Тонзиллярный синдром	116	85,2
Гепатоспленомегалия	110	80,8

Таблица 6.

Распределение больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от изменений лабораторных показателей.

Показатели	Количество больных	%
Лейкоцитоз	72	55,8
Атипичные мононуклеары	84	61,7
Повышение АЛАТ	30	27,1
Гипербилирубинемия за счет связанной фракции	20	14,7

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза подтверждался обнаружением антител к вирусу Эпштейна-Барр и ДНК-ВЭБ. У большинства больных удалось выявить VCA IgM. Почти у половины пациентов были зарегистрированы EA IgG и EBNA IgG. У 70,5% больных определялись положительные результаты индикации ДНК-ВЭБ (табл.7).

Таблица 7.

Распределение частоты выявления маркеров ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Показатели	Количество больных	%
VCA-IgM пол	80	58,8
EA-IgG пол	72	55,8
EBNA-IgG пол	50	36,7
ДНК-ВЭБ пол	96	70,5

В целом, общее число наблюдавшихся лиц было верифицировано по основным клинико-лабораторным признакам ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИМУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ.

Одним из направлений исследования было изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Оценка содержания провоспалительных медиаторов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом проводилась в зависимости от пола, клинико-лабораторных данных, спектра антител к ВЭБ и результатов индикации ДНК - ВЭБ. Обследовано 136 больных с ВЭБ – инфекционным мононуклеозом. Содержание медиаторов иммунного ответа больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом оценивалось по данным первичного обследования и в процессе динамического наблюдения.

3.1. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ – инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, сопутствующих заболеваний, тяжести течения.

Изучение частоты повышения и содержания медиаторов иммунного ответа проводилась у мужчин и женщин, с сопутствующими заболеваниями, со среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Было установлено, что содержание всех изучаемых медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) было несколько выше у женщин (табл.8, табл.9,рис.1,2). Однако эти различия были недостоверны.

Содержание медиаторов иммунного ответа определялось у больных с сопутствующими заболеваниями. Было установлено, что показатели ИЛ-6

были существенно выше у больных, у которых отсутствовали сопутствующие заболевания, по сравнению с пациентами с сопутствующей патологией (табл.8, табл.9, рис.1,2).

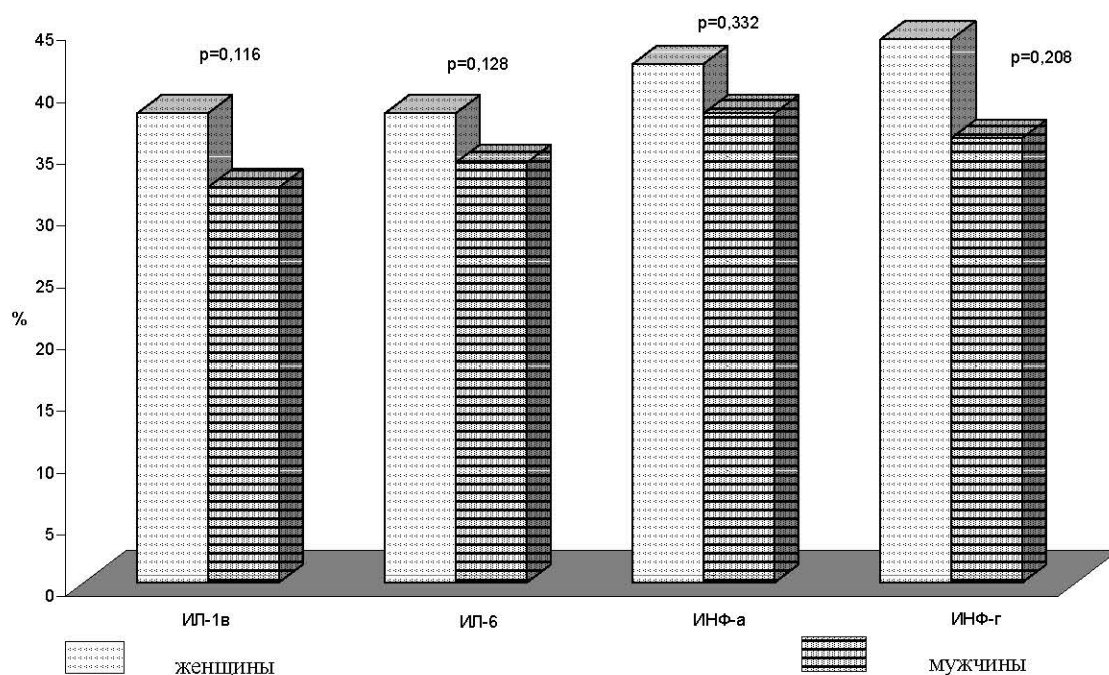


Рис.1. Частота повышения показателей медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом у мужчин и у женщин.

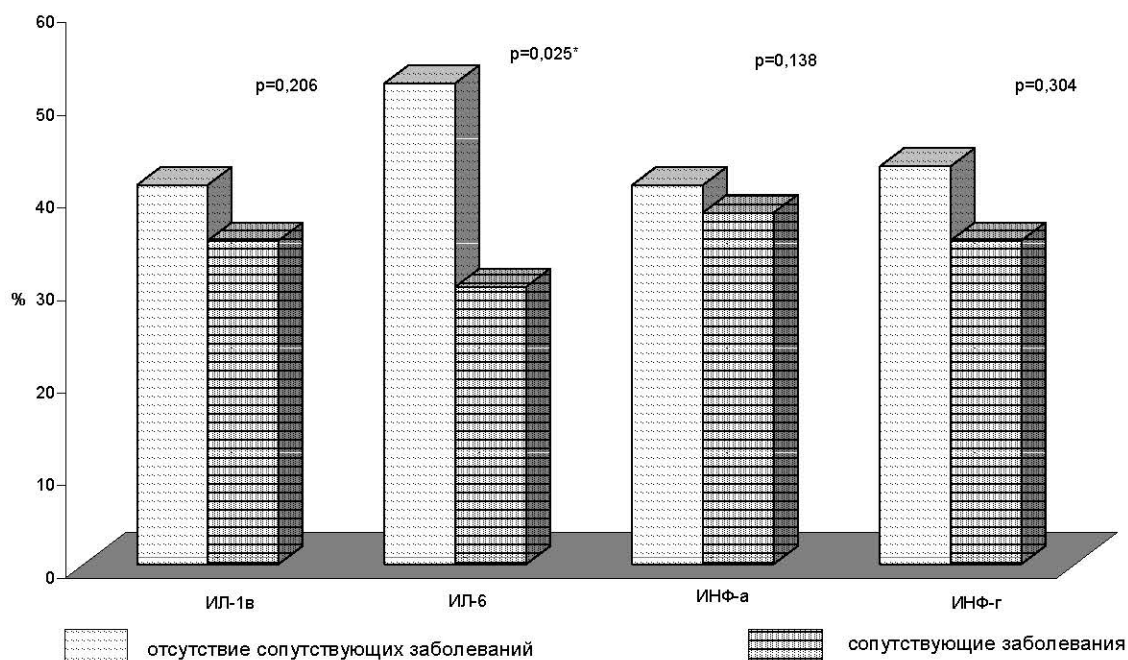


Рис.2. Частота повышения показателей медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с сопутствующими заболеваниями.

Таблица 8.

Частота повышения показателей медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, тяжести течения (данные первичного обследования).

Характеристика больных	Колич. больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
женщины	66	25 38%	25 38%	28 42%	29 44%
мужчины	70	22 32% P=0,116	24 34% P=0,128	26 38% P=0,332	24 36% P=0,208
Отсутствие сопутствующих заболеваний	78	32 41%	40 52%	32 41%	33 43%
Наличие сопутствующих заболеваний	58	20 35% P=0,206	17 30% P=0,025	22 38% P=0,138	20 35% P=0,304
Течение средней тяжести	112	49 44%	40 36%	53 48%	53 48%
Тяжелое течение	24	9 38% P=0,118	6 25% P=0,213	9 38% P=0,223	9 38% P=0,114

Таблица 9.

Содержание медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, тяжести течения (данные первичного обследования, средние значения в Пг/мл).

женщины	66	284,4±18,3	110,6±8,5	112,4±10,2	215,4±12,5
мужчины	70	245,6±13,2	92,4±6,3	96,3±7,3	193,5±10,3
		p=0,145	p=0,205	p=0,234	p=0,121
Отсутствие сопутствующих заболеваний	78	297,4±12,3	132,2±6,3	115,4±10,7	224,4±11,8
Наличие сопутствующих заболеваний	58	265,6±17,2	72,4±2,7	106,3±5,5	183,5±12,5
		p=0,213	p=0,012	p=0,313	p=0,142
Течение средней тяжести	112	293,2±15,4	130,2±9,2	132,3±4,5	252,5±10,3
Тяжелое течение	24	252,3±18,1	120,4±10,3	121,3±10,3	203,4±12,5
		p=0,126	p=0,375	p=0,173	p=0,085
Контрольная группа	60	153,4±10,4	58,4±4,3	48,3±3,2	156,4±10,6

Уровень провоспалительных медиаторов определялся у больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Было выявлено, что частота повышения и содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ были незначительно выше у больных со среднетяжелой формой по сравнению с тяжелой (табл.8, табл.9, рис.3).

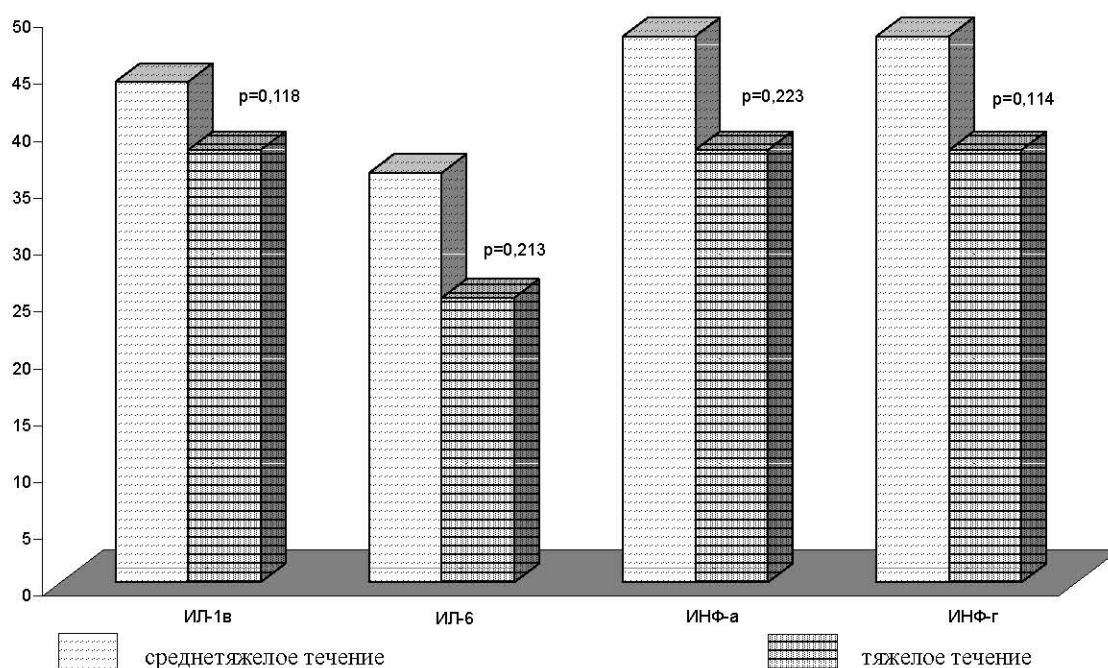


Рис.3. Частота повышения показателей медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при среднетяжелом и тяжелом течении болезни.

Клинические примеры.

Больной В., 22 года, поступил в стационар на 5-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 39,5°C, выраженную слабость, тошноту, ухудшение аппетита, сильные боли в горле при глотании, затрудненное носовое дыхание.

При объективном обследовании было выявлено: гиперемия лица, склеры субиктеричны, небные миндалины гипертрофированы, гиперемированы, гнойные налеты в лакунах. Лимфаденопатия: увеличение заднешейных и аксиллярных лимфоузлов до 2 см в диаметре плотно-эластической консистенции. Гепатоспленомегалия: печень увеличена на 2-3 см, селезенка - пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализах обнаружено: в общем анализе крови: лейкоциты $7,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (с/я 71%, эоз.3%, лимф.24%, моноц.2%), повышение СОЭ до 20 мм/ч, ЦП 0,97, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 145 г/л. В общем анализе мочи: темный цвет, следы белка, лейкоциты 2-3 в п/зр, эритроциты 0-1 в п/зр, удельный вес 1008.

Маркерный спектр. Антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (а/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (а/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (а/EBNA) – отрицательный. ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови - не определяется.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, тяжелого течения.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рис.4.

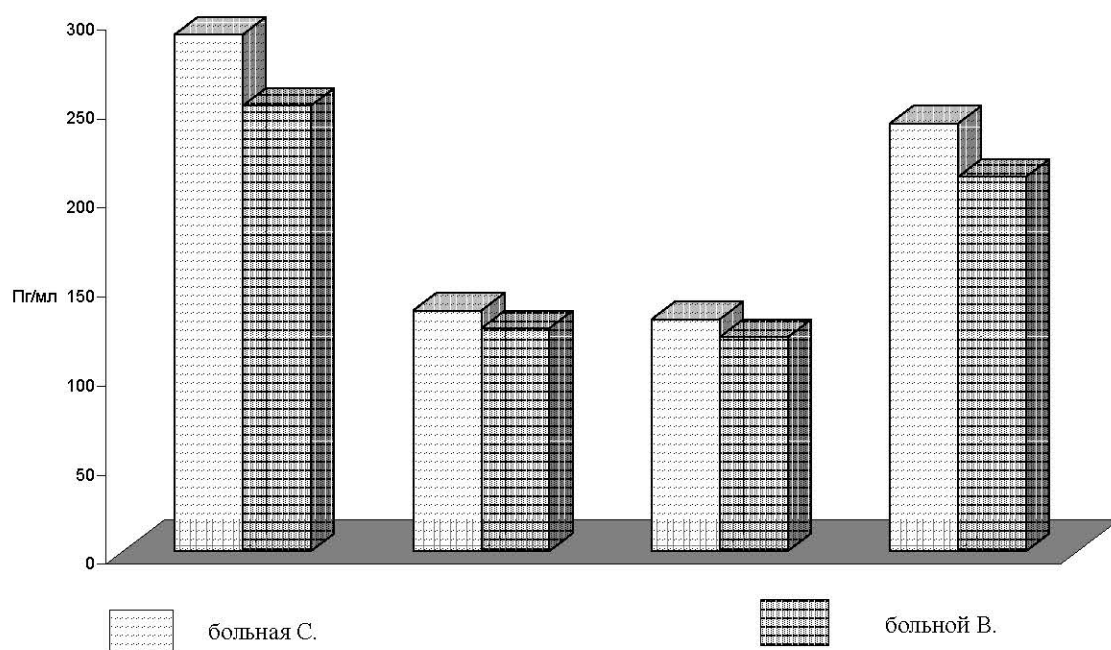


Рис.4. Содержание медиаторов иммунного ответа у больного В. и больной С. с тяжелым и средне-тяжелым течением болезни (данные первичного обследования).

В процессе лечения получал: ацикловир, цефазолин, хлористый кальций и 5% раствор глюкозы.

Во время лечения наблюдалась положительная динамика: улучшилось общее состояние, исчезли налеты на миндалинах, снизилась температура тела, нормализовались размеры печени и селезенки, снизилась СОЭ до 10 мм/ч.

Больная С., 25 лет, поступила в стационар на 4й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 38°C, выраженную слабость, боли в горле при глотании, гнусавость голоса.

При объективном обследовании было выявлено: кожные покровы бледные, небные миндалины умеренно гиперемированы, гипертрофированы, гнойные налеты в лакунах. Лимфаденопатия: увеличение поднижнечелюстных и аксиллярных лимфоузлов до 1-1,5 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Гепатомегалия: печень увеличена на 1-2 см. Пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализах получено: в общем анализе крови: лейкоциты $9,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (с/я 15%, лимф. 72% (из них 18-широкоплазменные), моноц. 13%), СОЭ до 18 мм/ч, ЦП 0,98, эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 143 г/л. В общем анализе мочи: следы белка, лейкоциты 4-6 в п/зр, эритроциты 0, удельный вес 1012.

Маркерный спектр. Антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – отрицательный. Определялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рис. 4.

В процессе лечения получала цефтриаксон, кетотифен.

У пациентки наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: нормализовалась температура тела, исчезли налеты на миндалинах, снизился лейкоцитоз крови до $7,2 \cdot 10^9/\text{л}$.

Таким образом, мы видим, что у больного В. с тяжелым течением болезни показатели медиаторов иммунного ответа несколько ниже, чем у больной С. со среднетяжелым течением. Однако, отсутствуют существенные различия по содержанию провоспалительных цитокинов.

Больной О., 24 года, поступил в стационар на 7-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$, слабость, боли в горле при глотании.

При объективном осмотре было выявлено: кожные покровы нормальной окраски, небные миндалины гиперемированы, гнойные налеты в лакунах. Лимфоаденопатия: увеличение задних шейных и аксиллярных и паховых лимфоузлов до 1-1,5 см в диаметре мягко-эластической консистенции. Печень увеличена на 2 см, пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализах обнаружено: в общем анализе крови: лейкоциты $6,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (с/я 81%, эоз.2%, лимф.18%, моноц.5%), повышение СОЭ до 15 мм/ч, ЦП 0,97, эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 125 г/л.

Маркерный спектр. Антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (а/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (а/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (а/EBNA) – отрицательный. ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови не определяется.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, среднетяжелого течения.

Определялись следующие значения медиаторов иммунного ответа: ИЛ- 1β - 294,3 Пг/мл, ИЛ-6 - 138,5 Пг/мл, ИНФ- α - 117,3 Пг/мл, ИНФ- γ - 228,6 Пг/мл.

В процессе лечения получал: ацикловир, цефазолин, реополиглюкин, супрастин.

Во время лечения наблюдалась положительная динамика: улучшилось общее состояние, исчезли налеты на миндалинах, снизилась температура тела, уменьшились размеры печени и селезенки, нормализовались показатели общего анализа крови.

Больная Л., 26 лет, поступила в стационар на 3-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$, выраженную слабость, боли в горле при глотании.

При объективном осмотре было выявлено: кожные покровы бледные, небные миндалины умеренно гиперемированы, гипертрофированы, гнойные налеты в лакунах. Увеличены шейные и аксиллярные лимфоузлы до 2 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень увеличена на 1-2 см мягко-эластической консистенции. Пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализах получено: в общем анализе крови: лейкоциты $8,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (с/я 10%, лимф.82%, моноц.13%, атипичные мононуклеары – 10%), СОЭ до 20 мм/ч, ЦП 0,98, эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 138 г/л.

Маркерный спектр. Антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – отрицательный. Определялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Из анамнеза было установлено, что у больной хронический холецистит.

Определялись следующие значения медиаторов иммунного ответа: ИЛ-1 β - 254,5 Пг/мл, ИЛ-6 - 68,5 Пг/мл, ИНФ- α - 104,3 Пг/мл, ИНФ- γ - 212,2 Пг/мл.

В процессе лечения получала ацикловир, цефтриаксон, диазолин, реополиглюкин.

Таким образом, мы видим, что у больной Л. с сопутствующим заболеванием уровень ИЛ-6 почти в 2 раза выше, чем у пациента О. без сопутствующих заболеваний, что, возможно, характеризует более сильный иммунный ответ.

3.2. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ – инфекционным мононуклеозом в зависимости от преобладания различных клинических симптомов.

Показатели провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) изучались у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с длительной лихорадкой (более 14 дней), с синдромом тонзиллита, экзантемы, гепатоспленомегалии.

Было отмечено, что у больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом с длительной лихорадкой, которая продолжалась более 14 дней, определялись существенно более низкие показатели ИНФ- γ , по сравнению с

пациентами с непродолжительной лихорадкой (менее 14 дней) (табл.10,11, рис.5).

Установлено, что у пациентов с экзантемой уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 был существенно выше, чем у больных с отсутствием экзантемы (табл.10,11, рис.6).

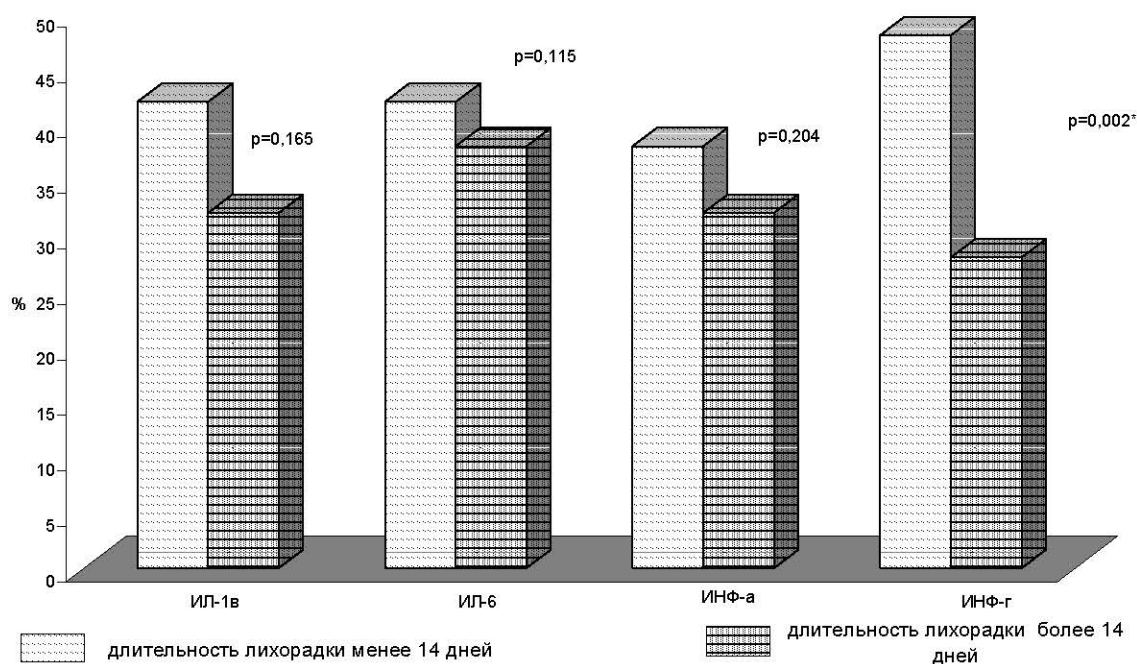


Рис.5. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с длительной лихорадкой (первичное обследование).

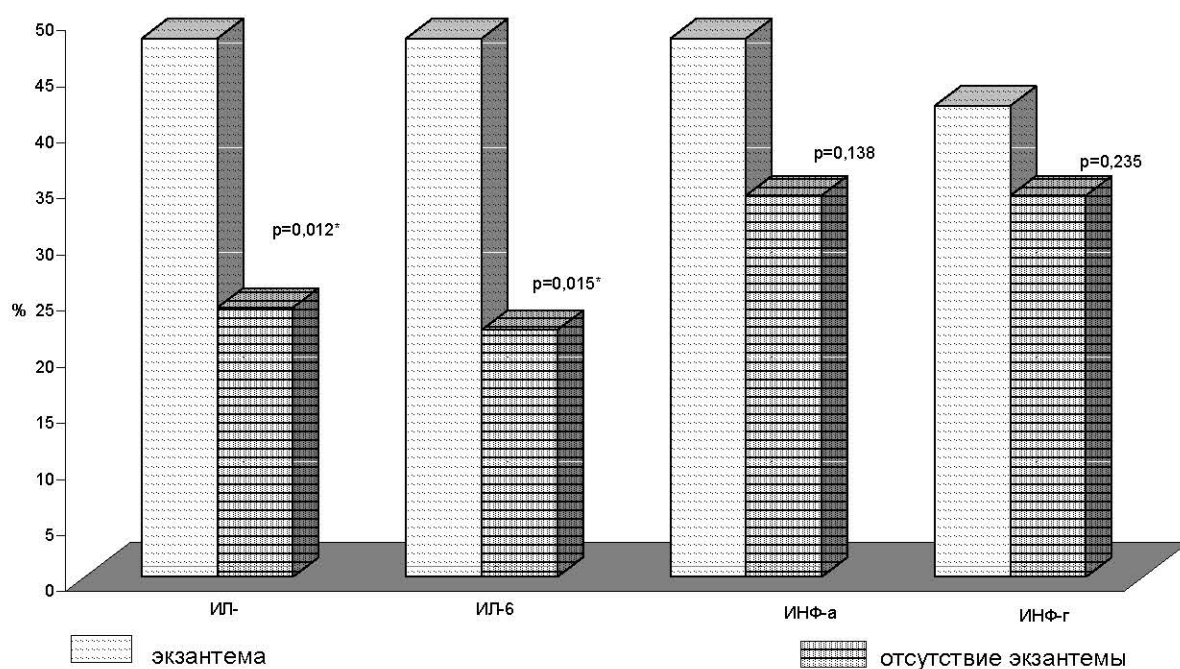


Рис.6. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с экзантемой (первичное обследование).

Выявлено, что у больных с тонзиллярным синдромом также определялось существенное повышение содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с пациентами, у которых отсутствовал синдром тонзиллита (табл.10, табл.11, рис.7).

Можно отметить, что уровень всех изучаемых медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) был несколько выше у больных с гепатоспленомегалией по сравнению с пациентами, у которых этот синдром отсутствовал. Однако, эти изменения оказались несущественными (табл.10, табл.11, рис.8).

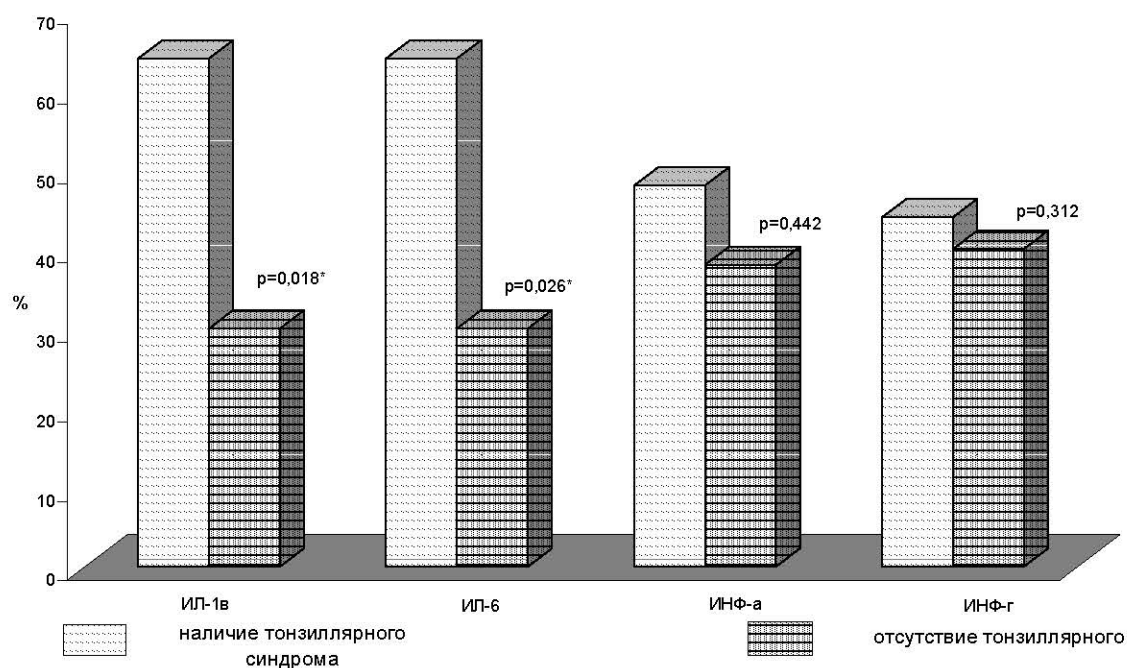


Рис.7. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с тонзиллярным синдромом (первичное обследование).

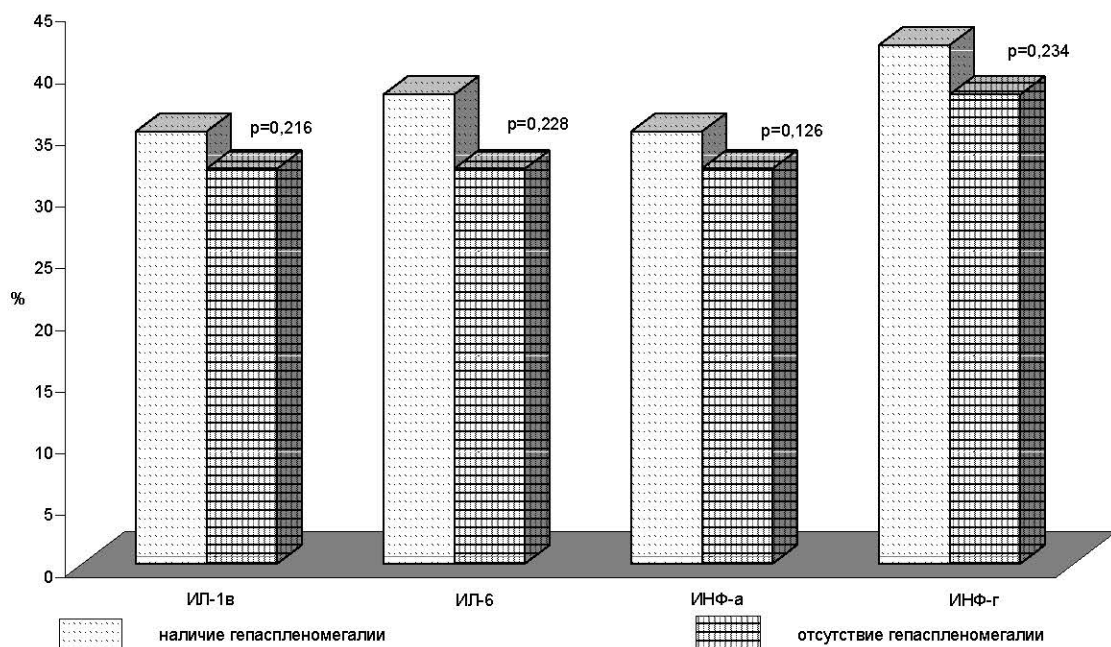


Рис.8. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с гепатоспленомегалией (первичное обследование).

Таблица 10.

Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клинических симптомах болезни (данные первичного обследования).

Клинические симптомы	Колич. больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Длительная лихорадка (более 2-х недель)	50	16 32%	19 38%	16 32%	14 28%
Отсутствие длительной лихорадки (менее 2-х недель)	86	36 42% p=0,165	36 42% p=0,115	32 38% p=0,204	41 48% p=0,002*
Экзантема	40	19 48%	19 48%	19 48%	16 42%
Отсутствие экзантемы	96	23 24% p=0,012*	21 22% p=0,015*	32 34% p=0,138	32 34% p=0,235
Тонзиллярный синдром	116	74 64%	74 64%	48 42%	51 44%
Отсутствие тонзиллярного синдрома	20	6 30% p=0,018*	6 30% p=0,026*	8 40% p=0,422	8 40% p=0,312
Гепатоспленомегалия	110	38 35%	41 38%	38 35%	46 42%
Отсутствие гепатоспленомегалии	26	8 32% p=0,216	8 32% p=0,228	8 32% p=0,126	10 38% p=0,234

Таблица 11.

Содержание медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клинических симптомах болезни (данные первичного обследования, средние значения в Пг/мл).

Клинические симптомы	К-во больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Длительная лихорадка (более 2-х недель)	50	238,5 $\pm$ 13,5	118,4 $\pm$ 10,2	108,3 $\pm$ 10,3	208,3 $\pm$ 18,1
Отсутствие длительной лихорадки (менее 2-х недель)	86	276,7 $\pm$ 15,3 p=0,218	132,5 $\pm$ 9,2 p=0,135	116,4 $\pm$ 6,5 p=0,214	386,4 $\pm$ 21,8 p=0,012*
Экзантема	40	362,5 $\pm$ 18,3	145,8 $\pm$ 6,4	98,3 $\pm$ 6,3	318,7 $\pm$ 23,6
Отсутствие экзантемы	96	254,8 $\pm$ 22,3 p=0,012*	72,6 $\pm$ 12,4 p=0,015*	125,4 $\pm$ 10,6 p=0,138	328,6 $\pm$ 21,2 p=0,235
Тонзиллярный синдром	116	365,3 $\pm$ 22,4	128,4 $\pm$ 10,7	112,7 $\pm$ 10,7	245,6 $\pm$ 23,7
Отсутствие тонзиллярного синдрома	20	204,8 $\pm$ 23,6 p=0,028*	62,4 $\pm$ 10,7 p=0,016*	105,6 $\pm$ 8,6 p=0,412	213,2 $\pm$ 20,7 p=0,316
Гепатоспленомегалия	110	269,3 $\pm$ 23,5	125,5 $\pm$ 11,3	115,7 $\pm$ 9,3	268,3 $\pm$ 24,3
Отсутствие гепатоспленомегалии	26	234,7 $\pm$ 21,7 p=0,218	113,7 $\pm$ 10,7 p=0,248	107,3 $\pm$ 9,7 p=0,116	245,7 $\pm$ 21,8 p=0,204
Контрольная группа	60	153,4 $\pm$ 10,4	58,4 $\pm$ 4,3	48,3 $\pm$ 3,2	156,4 $\pm$ 10,6

Клинические примеры.

Больной Д., 25 лет, поступил в стационар на 5-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 38,6°C, боли в горле при глотании, периодическую тошноту, головную боль.

При объективном осмотре выявлялась гиперемия лица, небные миндалины гиперемизированы, гипертрофированы, гнойные налеты в лакунах. Определялось увеличение шейных, аксиллярных, паховых лимфоузлов до

1,5-2 см в диаметре. Печень пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги, пальпировался нижний полюс селезенки, перкуторно с 9-10 межреберья.

В общем анализе крови: лейкоциты $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (с/я 63%, лимф. 11%, п/я 8%, моноц. 12%), повышение СОЭ до 16 мм/ч, ЦП 1,0, эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 132 г/л. В общем анализе мочи: белок 0,04 г/л, лейкоциты 2-4 в п/зр, удельный вес 1018, желчные пигменты.

Определялись антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (а/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (а/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (а/EBNA) – отрицательный. Выявлялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рисунке 9.

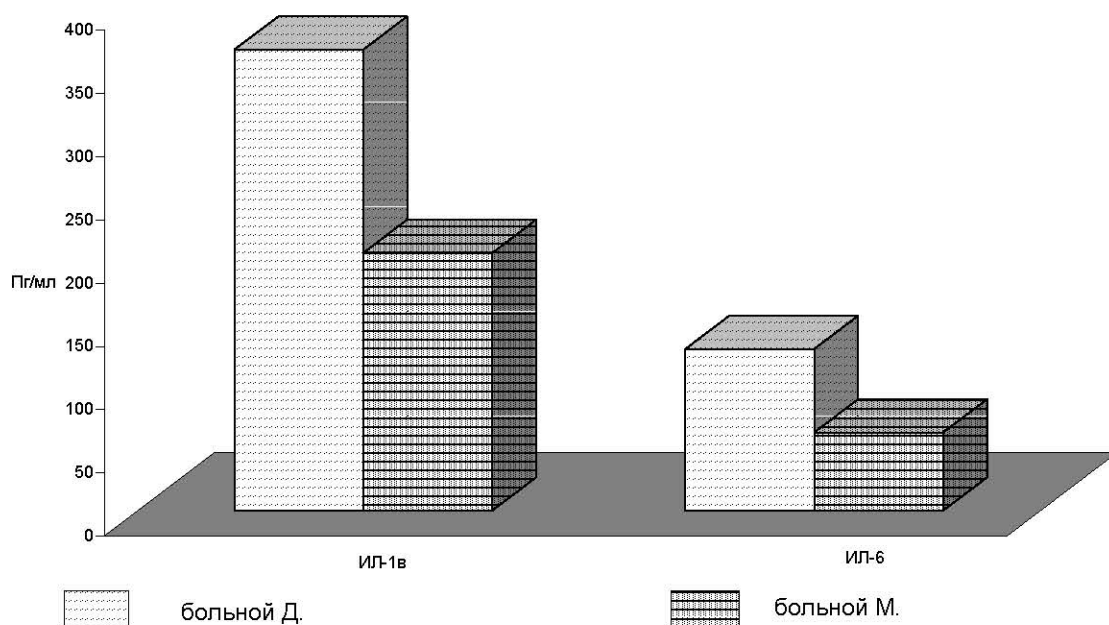


Рис.9. Содержание медиаторов иммунного ответа у больного Д. и больной М. с наличием и отсутствием тонзиллярного синдрома (первичное обследование).

Отмечено значительное повышение ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению со средними контрольными значениями.

При лечении получал диазолин, цефтриаксон, 5% глюкоза, аскорутин.

У пациента отмечалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: улучшилось общее самочувствие, снизился лейкоцитоз до $6,2 \cdot 10^9/\text{л}$, уменьшилась СОЭ до 5 мм/ч, нормализовался анализ мочи.

Больная М., 25 лет, поступила в стационар на 7-й день болезни с жалобами на слабость, головные боли, повышение температуры до 37,3-37,8°C.

Кожные покровы бледные, влажные. Пальпируются увеличенные шейные и аксиллярные лимфоузлы до 1-2 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень пальпируется на 1-2 см ниже реберной дуги, пальпируется нижний полюс селезенки, перкуторно с 9-10 межреберья.

В общем анализе крови: лейкоциты $5,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (с/я 72%, лимф. 25%, моноц. 8%, п/я 4%, эоз. 2%), СОЭ до 18 мм/ч, ЦП 0,99, эритроциты $4,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 135 г/л. В общем анализе мочи: белок 0,05 г/л, лейкоциты 3-4 в п/зр, эритроциты 1-2 в п/зр, удельный вес 1015.

Определялись антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – отрицательный. Выявлялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средне-тяжелое течение.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рис.9.

При лечении получала аскорутин, глюконат кальция, цефтриаксон, диазолин.

В процессе терапии у пациентки наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: снижение температуры, улучшение общего состояния, нормализация общего анализа крови и общего анализа мочи.

Таким образом, мы видим, что у больного Д. с явлениями тонзиллита показатели провоспалительных медиаторов ИЛ-1 и ИЛ-6 значительно выше чем у больной М., у которой отсутствует тонзиллярный синдром. Это подтверждает более сильный иммунный ответ у больных с выраженными клиническими симптомами болезни.

3.3. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ – инфекционным мононуклеозом в зависимости от различных лабораторных показателей.

Содержание провоспалительных цитокинов определялось у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с различными показателями лейкоцитоза, атипичных широкоплазменных мононуклеаров, трансаминаз, билирубина.

Было выявлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с повышенным уровнем лейкоцитов в периферической крови определялись более высокие показатели ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с пациентами, у которых сохранялся нормальное содержание лейкоцитов (табл.12, табл.13, рис.10).

Установлено, что у больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом с повышенным содержанием трансаминаз определялись более высокие показатели ИНФ- α и ИНФ- γ , по сравнению с больными, у которых трансаминазы оставались в норме (табл.12, табл.13, рис.11).

У всех больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом с наличием атипичных мононуклеаров, с повышением билирубина также отмечено некоторое повышение всех изучаемых медиаторов иммунного ответа по сравнению с пациентами, у которых эти симптомы отсутствовали (табл.12, табл.13, рис.12,13), но эти различия были недостоверны.

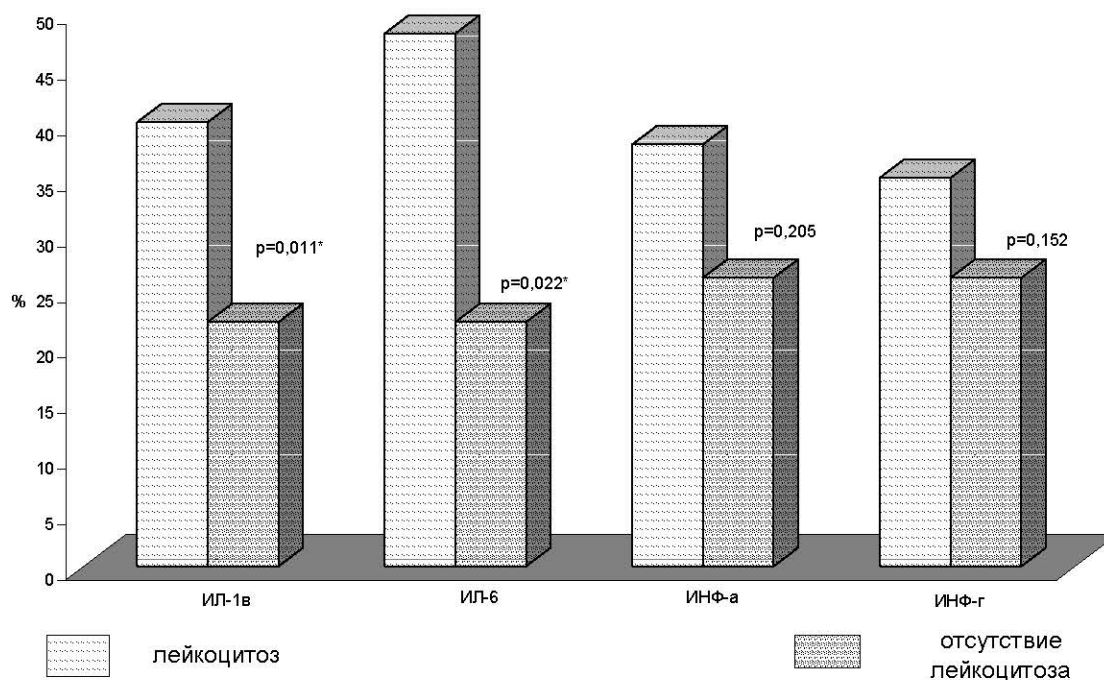


Рис.10. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с лейкоцитозом (первичное обследование).

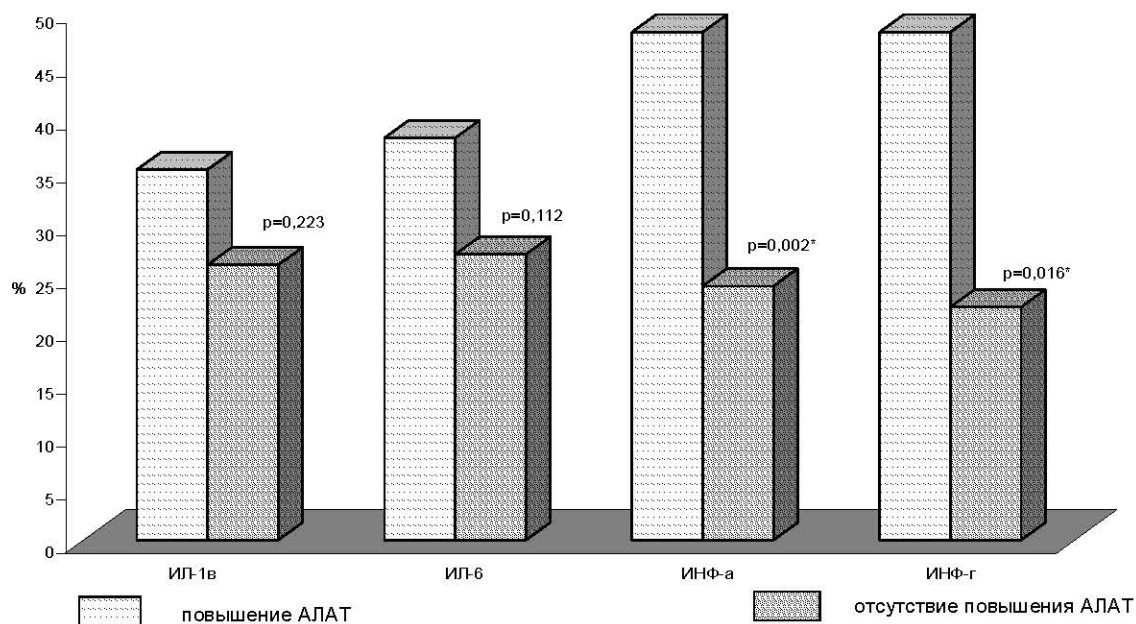


Рис.11. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с повышением АЛАТ (первичное обследование).

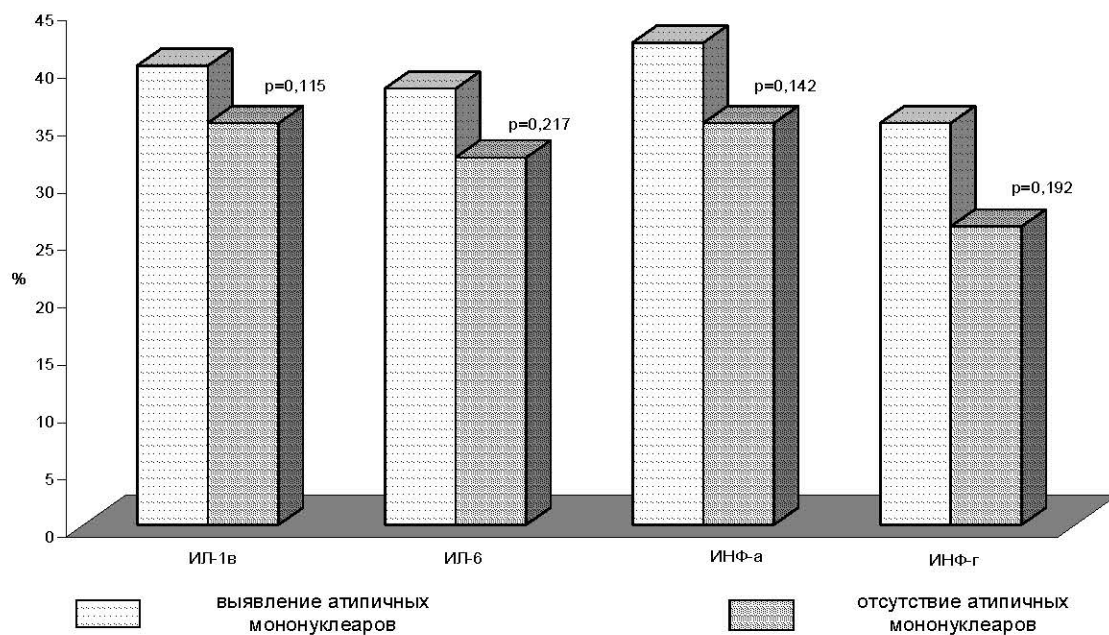


Рис.12. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с выявлением атипичных мононуклеаров (первичное обследование).

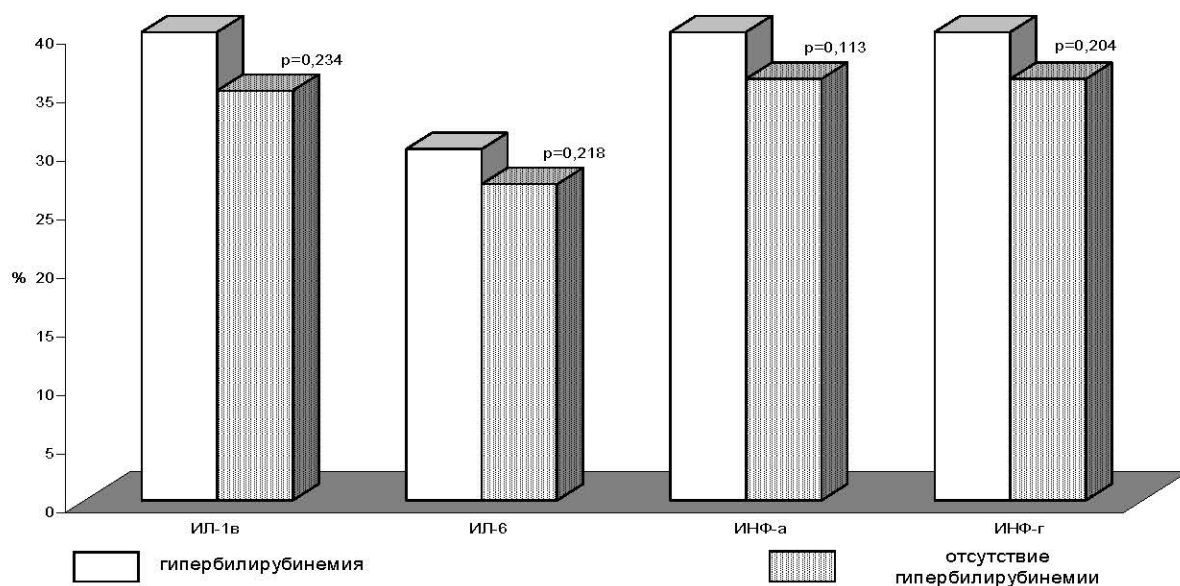


Рис.13. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с гипербилирубинемией (первичное обследование).

Таблица 12.

Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клинико-лабораторных показателях (данные первичного обследования).

Лабораторные показатели	Колич. больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Лейкоцитоз (более $7 \cdot 10^9/\text{л}$)	76	30 40%	37 48%	28 38%	27 35%
Отсутствие лейкоцитоза (менее $7 \cdot 10^9/\text{л}$)	60	13 22% $p=0,011^*$	13 22% $p=0,022^*$	15 26% $p=0,204$	15 26% $p=0,152$
Выявление атипичных мононуклеаров	84	33 40%	32 38%	35 42%	29 35%
Отсутствие атипичных мононуклеаров	52	18 35% $p=0,115$	17 32% $p=0,217$	18 35% $p=0,142$	13 26% $p=0,192$
Повышение АЛАТ	30	11 35%	12 38%	14 48%	14 48%
Отсутствие повышения АЛАТ	106	26 25% $p=0,223$	28 27% $p=0,112$	25 24% $p=0,002^*$	23 22% $p=0,016^*$
Гипербилирубинемия	20	8 40%	6 30%	8 40%	8 40%
Отсутствие гипербилирубинемии	116	40 35% $p=0,234$	31 27% $p=0,218$	42 36% $p=0,113$	42 36% $p=0,204$

Таблица 13.

Содержание медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клиничко-лабораторных показателях (данные первичного обследования, Пг/мл).

Лабораторные показатели	К-во больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Лейкоцитоз (более $7 \cdot 10^9/\text{л}$)	76	$318,6 \pm 23,2$	$136,5 \pm 11,4$	$114,3 \pm 10,2$	$316,8 \pm 28,6$
Отсутствие лейкоцитоза (более $7 \cdot 10^9/\text{л}$)	60	$215,6 \pm 23,2$ $p=0,011^*$	$65,3 \pm 8,3$ $p=0,033^*$	$104,2 \pm 9,5$ $p=0,306$	$295,4 \pm 25,2$ $p=0,428$
Выявление атипичных мононуклеаров	84	$312,8 \pm 28,3$	$134,2 \pm 11,2$	$115,4 \pm 8,3$	$378,5 \pm 25,5$
Отсутствие атипичных мононуклеаров	52	$295,4 \pm 15,1$ $p=0,125$	$118,5 \pm 10,3$ $p=0,148$	$99,3 \pm 7,4$ $p=0,273$	$345,4 \pm 26,8$ $p=0,312$
Повышение АЛАТ	30	$294,5 \pm 16,2$	$155,2 \pm 13,6$	$145,2 \pm 6,5$	$393,4 \pm 28,6$
Отсутствие повышения АЛАТ	106	$268,4 \pm 22,7$ $p=0,245$	$104,3 \pm 9,2$ $p=0,214$	$73,4 \pm 5,1$ $p=0,012^*$	$278,6 \pm 18,3$ $p=0,036^*$
Гипербилирубинемия	20	$285,6 \pm 25,8$	$121,5 \pm 11,2$	$103,5 \pm 7,9$	$342,6 \pm 26,7$
Отсутствие гипербилирубинемии	116	$252,3 \pm 21,3$ $p=0,425$	$108,9 \pm 6,3$ $p=0,238$	$95,3 \pm 8,3$ $p=0,165$	$314,7 \pm 16,3$ $p=0,318$
Контрольная группа	60	$153,4 \pm 10,4$	$58,4 \pm 4,3$	$48,3 \pm 3,2$	$156,4 \pm 10,6$

Клинические примеры.

Больная Е., 18 лет, поступила в стационар на 4-й день болезни с жалобами на высокую температуру (до $38,8^\circ\text{C}$), выраженную слабость, затрудненное носовое дыхание и боли в горле при глотании.

При объективном осмотре определялась бледность кожных покровов, гипертрофия и гиперемия небных миндалин, гнойные налеты в лакунах. Увеличены шейные и аксиллярные лимфоузлы до 1,5-2,5 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень пальпировалась на 2-3 см ниже реберной дуги, определялся нижний полюс селезенки.

В анализах: в общем анализе крови: лейкоциты $7,6 \cdot 10^9$ г/л (с/я 25%, лимф.45%, моноц.15%, п/я 7%), СОЭ - 21 мм/ч, ЦП 0,98, эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, Нв 132 г/л. АЛАТ 0,53 мкмоль/лч. В общем анализе мочи: лейкоциты 5-6 в п/зр, удельный вес 1025.

Определялись антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – отрицательный. Выявлялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рис.14.

При лечении получала ацикловир, диазолин, 5% раствор глюкозы, метилурацил.

Через 14 дней у пациентки отмечена полная нормализация клинических и лабораторных показателей.

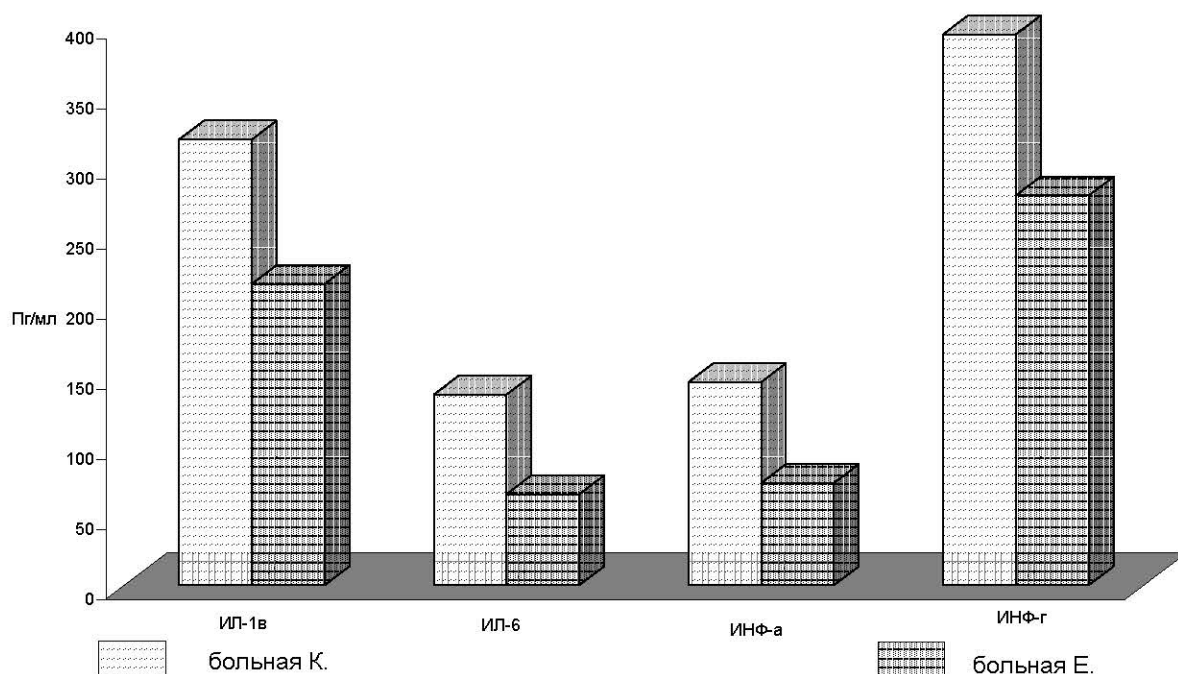


Рис.14. Содержание медиаторов иммунного ответа у больной К. и больной Е.

Больная К., 20 лет, поступила в стационар на 5-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 38,7°C, боли в горле при глотании, заложенность носа.

При объективном обследовании было выявлено: состояние средней тяжести, небные миндалины гипертрофированы, гнойные налеты в лакунах. Определялось увеличение всех групп лимфоузлов до 1-2 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень пальпировалась на 2-3 см ниже реберной дуги, определялся нижний полюс селезенки, перкуторно с 8-9 межреберья.

В общем анализе крови: лейкоциты $12,5 \cdot 10^9$ г/л (с/я 24%, лимф. 43%, моноц. 12%, мононуклеары 14%), СОЭ до 18 мм/ч, ЦП-0,99, эритроциты $4,8 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 135 г/л. В общем анализе мочи: лейкоциты 7-9 в п/зр, эритроциты 1-3 в п/зр, белок 0,02 г/л, удельный вес 1022, АЛАТ 3,1 мкмоль/лч.

Определялись антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – отрицательный. Определялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рис. 14.

При лечении получала арбидол, тавегил, цефотаксим, хлористый кальций.

У пациентки наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: улучшение самочувствия, нормализация размеров печени и селезенки, нормализация биохимических показателей, общего анализа мочи и общего анализа крови.

Таким образом, мы видим, что у больной К. с повышенным содержанием лейкоцитов крови и гипертрансаминаземией содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ИНФ-α, ИНФ-γ существенно выше, чем у больной Е. с нормальным

содержанием лейкоцитов крови и нормальным уровнем АЛАТ, что характеризует более сильный Т-клеточный иммунный ответ у пациентки К.

3.4. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом в зависимости от спектра маркеров ВЭБ.

Показатели провоспалительных медиаторов определялись у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от спектра маркеров ВЭБ.

Было отмечено, что содержание ИНФ- α и ИНФ- γ существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (a/VCA IgM) по сравнению с больными, у которых отсутствует a/VCA IgM (табл.14, табл.15, рис.15).

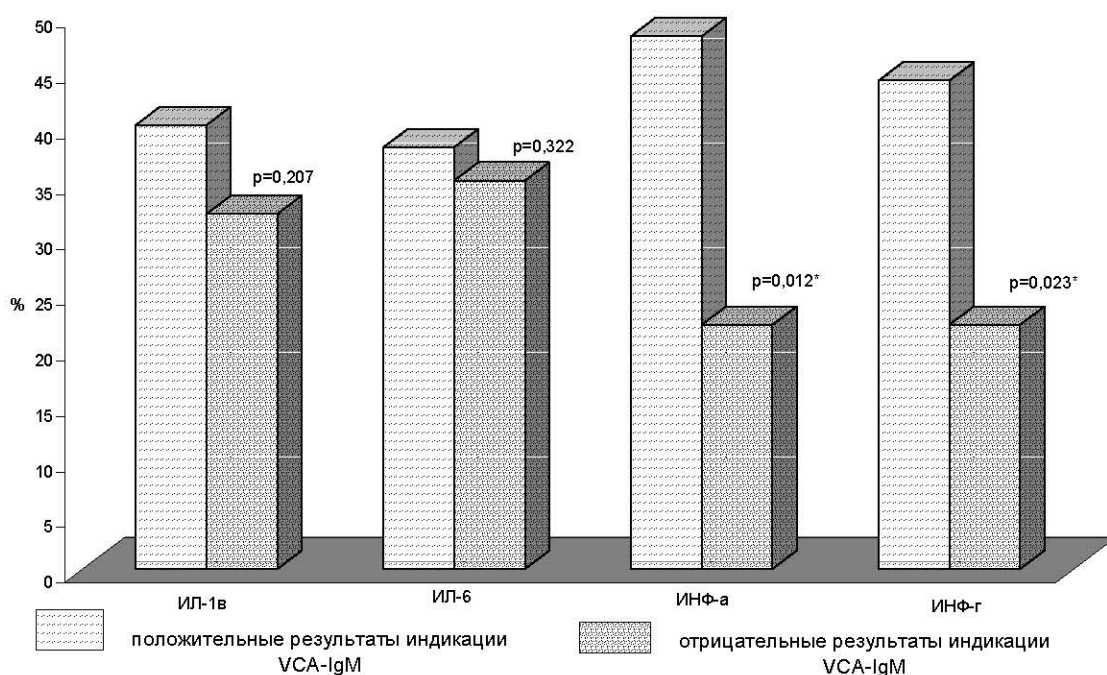


Рис. 15. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с положительными и отрицательными результатами индикации VCA-IgM (первичное обследование).

У больных, у которых выявлялись антитела к раннему антигену (а/ЕА IgG) и ядерному антигену (а/EBNA), отмечено некоторое повышение содержания всех исследуемых провоспалительных медиаторов (табл.14, табл.15, рис.16,17). Однако, эти отличия были несущественны.

Таблица 14.

Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от результатов индикации ДНК-ВЭБ и спектра антител (данные первичного обследования).

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
VCA-IgM пол отр	80	32 (40%)	30 (38%)	38 (48%)	35 (44%)
	56	18 (32%) P=0,207	19 (35%) P=0,322	12 (22%) * P=0,012	12 (22%) * P=0,023
ЕА-IgG пол отр	76	32 (42%)	30 (40%)	28 (38%)	28 (38%)
	60	22 (38%) P=0,121	22 (38%) P=0,123	20 (35%) P=0,211	20 (35%) P=0,153
EBNA-IgG пол отр	50	20 (40%)	19 (38%)	19 (38%)	19 (38%)
	86	30 (35%) P=0,354	30 (35%) P=0,184	27 (32%) P=0,208	27(32%) P=0,124
ДНК-ВЭБ отр пол	96	40(42%)	46 (48%)	42 (44%)	46 (48%)
	40	15 (38%) P=0,137	9 (24%)* P=0,022	8 (22%) * P=0,028	9 (24%) * P=0,015

* - достоверность различий

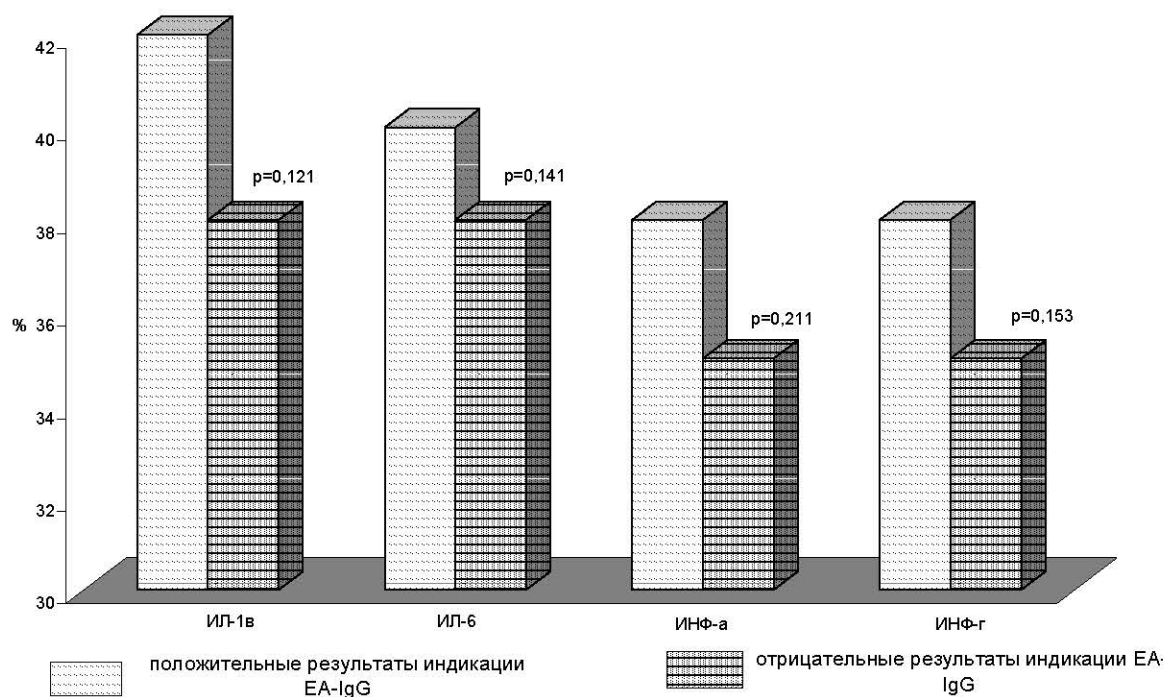


Рис.16. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с положительными и отрицательными результатами индикации EA-IgG (первичное обследование).

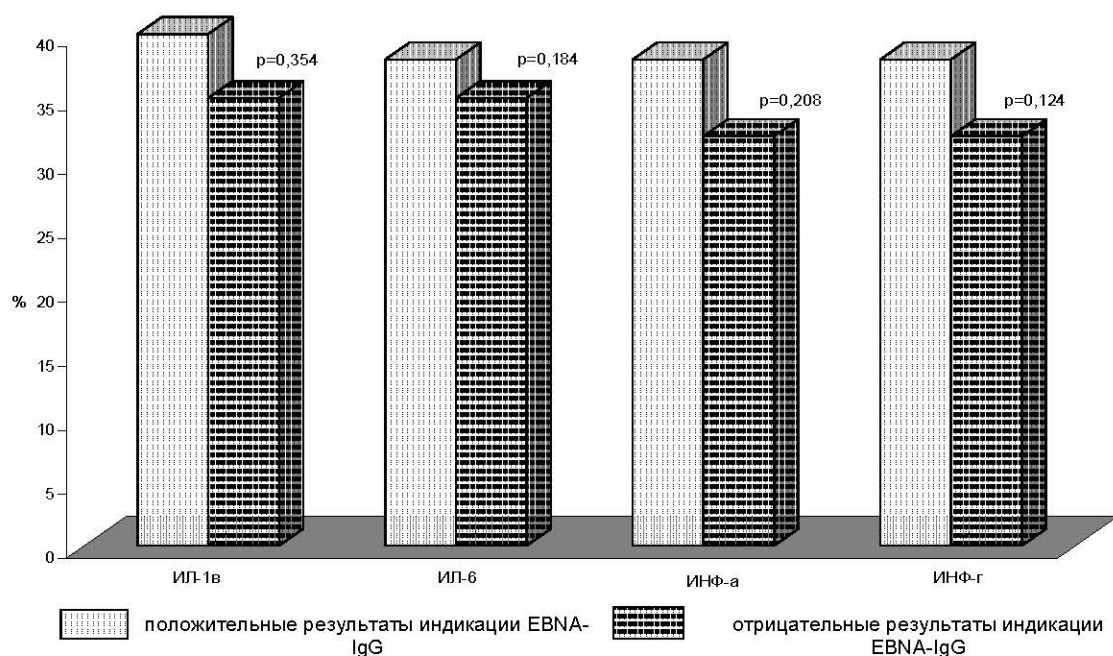


Рис.17. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с положительными результатами индикации EBNA-IgG (первичное обследование).

Таблица 15.

Содержание медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клинико-лабораторных показателях (данные первичного обследования, Пг/мл).

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
VCA-IgM пол отр	80	294,5 $\pm$ 16,2	135,3 $\pm$ 10,5	125,2 $\pm$ 10,2	355,2 $\pm$ 13,6
	56	268,4 $\pm$ 22,7 p=0,245	128,3 $\pm$ 10,3 p=0,428	78,4 $\pm$ 9,8 p=0,018*	145,3 $\pm$ 9,2 p=0,023*
EA-IgG пол отр	76	285,6 $\pm$ 25,8	126,5 $\pm$ 11,3	118,6 $\pm$ 9,4	321,5 $\pm$ 11,2
	60	252,3 $\pm$ 21,3 p=0,425	118,3 $\pm$ 9,6 p=0,226	101,7 $\pm$ 11,2 p=0,363	298,9 $\pm$ 6,3 p=0,038
EBNA-IgG пол отр	50	278,4 $\pm$ 18,3	148,4 $\pm$ 11,3	138,5 $\pm$ 11,2	122,9 $\pm$ 13,6
	86	244,3 $\pm$ 19,6 p=0,418	129,3 $\pm$ 8,1 p=0,228	108,5 $\pm$ 11,2 p=0,168	105,2 $\pm$ 8,3 p=0,142
ДНК-ВЭБ отр пол	96	312,8 $\pm$ 28,3	159,4 $\pm$ 9,6	145,3 $\pm$ 9,1	334,2 $\pm$ 11,2
	40	275,4 $\pm$ 15,1 p=0,325	76,3 $\pm$ 6,5 p=0,025*	73,5 $\pm$ 5,3 p=0,014*	118,5 $\pm$ 10,3 p=0,018*
Контрольная группа	60	153,4 $\pm$ 10,4	58,4 $\pm$ 4,3	48,3 $\pm$ 3,2	156,4 $\pm$ 10,6

* - достоверность различий

Противоположная тенденция отмечалась при изучении содержания медиаторов иммунного ответа у больных с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ. У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ определялись значительное повышение содержания ИЛ-6, ИНФ- α и ИНФ- γ по сравнению с пациентами с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ (табл.14, табл.15, рис.18).

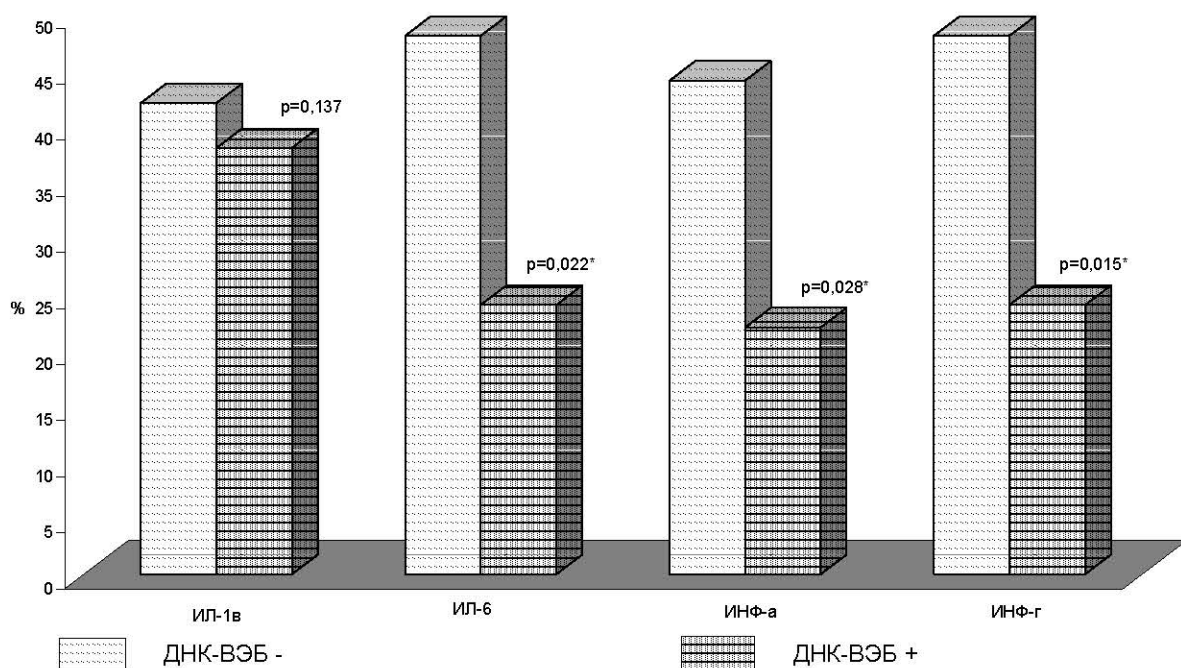


Рис.18. Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ (первичное обследование).

Клинические примеры.

Больной Д., 18 лет, поступил в стационар на 5-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 38,5-40°C, выраженную слабость, головную боль, боли в горле при глотании.

При объективном обследовании было выявлено: состояние средней тяжести, кожные покровы влажные, небные миндалины гипертрофированы, умеренно гиперемированы, гнойные налеты в лакунах.

Шейные лимфоузлы увеличены до 1,5 см в диаметре. Печень увеличена на 2 см, пальпируется нижний полюс селезенки.

В общем анализе крови: лейкоциты $4,0 \cdot 10^9$ г/л (с/я 48%, лимф.45%, моноц.11%, п/я 4%), СОЭ 18 мм/ч, ЦП 0,97, эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 142 г/л. В общем анализе мочи: белок 0,08г/л, лейкоциты 3-5 в п/зр, эритроциты 4-6 в п/зр, удельный вес 1015.

Выявлены антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) - отрицательный, к ядерному антигену (a/EBNA) – положительный, к раннему

антигену (a/EA IgG) – отрицательный. Определялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Значения провоспалительных медиаторов показаны на рис.19.

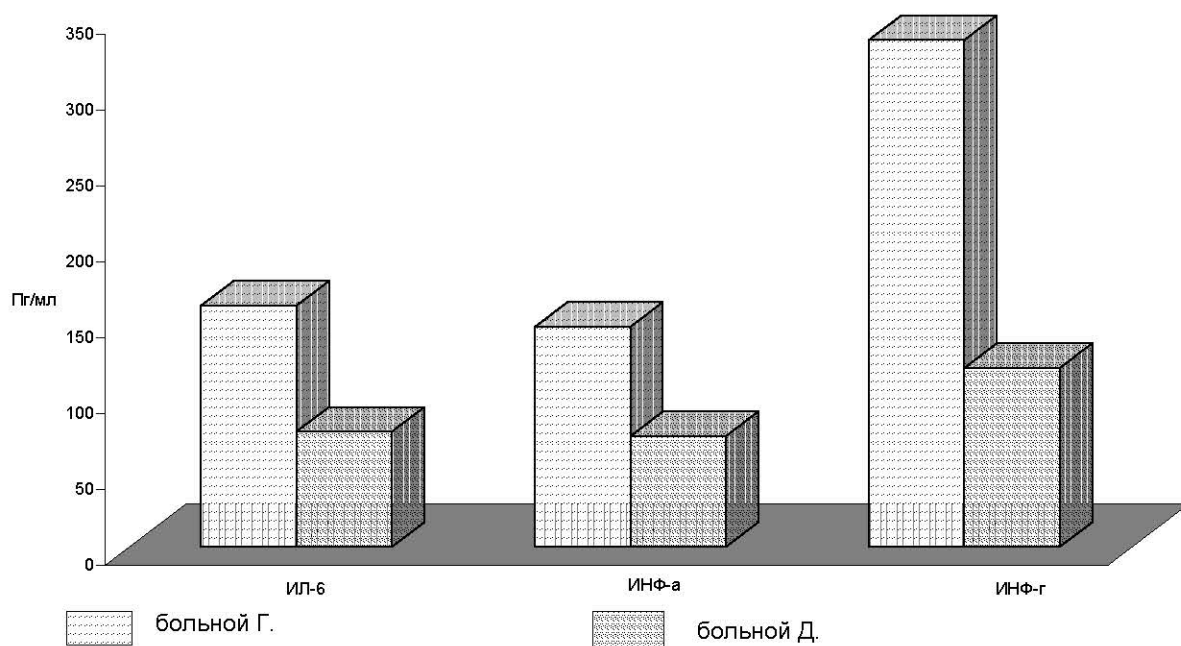


Рис.19. Содержание ИЛ-6, ИНФ-а, ИНФ-г у больного Д. и у больного Г. с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ.

При лечении получал арбидол, цефтриаксон, диазолин, проципро, нитроксолин.

В процессе лечения у пациента отмечалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: исчезли симптомы тонзиллита, нормализовались показатели крови, к окончанию курса лечения исчезла ДНК-ВЭБ из крови.

Больной Г., 25 лет, поступил в стационар на 8-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 37,5-38,5°C, выраженную слабость, недомогание, головокружение, потливость.

При объективном обследовании было выявлено: состояние средней тяжести. Пальпировались увеличенные лимфоузлы всех групп до 1-2 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень увеличена на 2-3 см из под реберной дуги. Пальпируется нижний полюс селезенки.

В общем анализе крови: лейкоциты $6,0 \cdot 10^9$ г/л (с/я 45%, лимф. 46%, моноц. 7%, п/я 3%), СОЭ 18 мм/ч, ЦП 0,97, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 136 г/л. В общем анализе мочи: белок 0,07 г/л, лейкоциты 2-3 в п/зр, эритроциты 0-1 в п/зр, удельный вес 1012.

Определялись антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – отрицательный. Выявлялась ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рис. 19.

При лечении получал цефотаксим, хлористый кальций, аскорутин, диазолин.

Через 15 дней наблюдалось улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, снижение СОЭ до 12 мм/ч.

Таким образом, можно отметить, что у больного Д. с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ показатели провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИНФ- α и ИНФ- γ) значительно ниже, чем у больного Г. с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ. Возможно, это объясняется тем, что низкий уровень провоспалительных медиаторов характеризует более слабый иммунный ответ, что способствует сохранению активной репликации вируса.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЦИКЛИЧЕСКОГО И ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ.

Проведена оценка клинико-anamnestических данных, результатов биохимических исследований, маркеров ВЭБ-инфекции, медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения у больных с разным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Было установлено два варианта течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза: циклическое (1-я группа) и затяжное (2-я группа). Циклическое течение характеризовалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и элиминацией вируса на 3-4 неделе болезни. Затяжное течение сопровождалось волнообразным течением болезни, когда в течение 6 месяцев после перенесенной первичной инфекции определялись рецидивы болезни: клинико-лабораторные обострения и положительные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови.

Содержание медиаторов иммунного ответа было изучено у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, у которых было отмечено формирование циклического и затяжного течения болезни. Группа с циклическим течением составила – 111 больных, с затяжным течением – 25 пациентов.

4.1. Изучение влияния пола и клинических симптомов на течение ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Было установлено, что в группе больных с затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза мужчины составили 68% (17), что несколько выше по сравнению с больными с формированием циклического течения болезни (60%, 66), хотя различия оказались недостоверны (рис.20).

Частота формирования затяжного течения болезни определялась у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Было установлено, что у больных с затяжным течением сопутствующие заболевания регистрировались значительно чаще по сравнению с пациентами с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза (40%(44) и 88% (22) соответственно, $p=0,00001$) (рис.21).

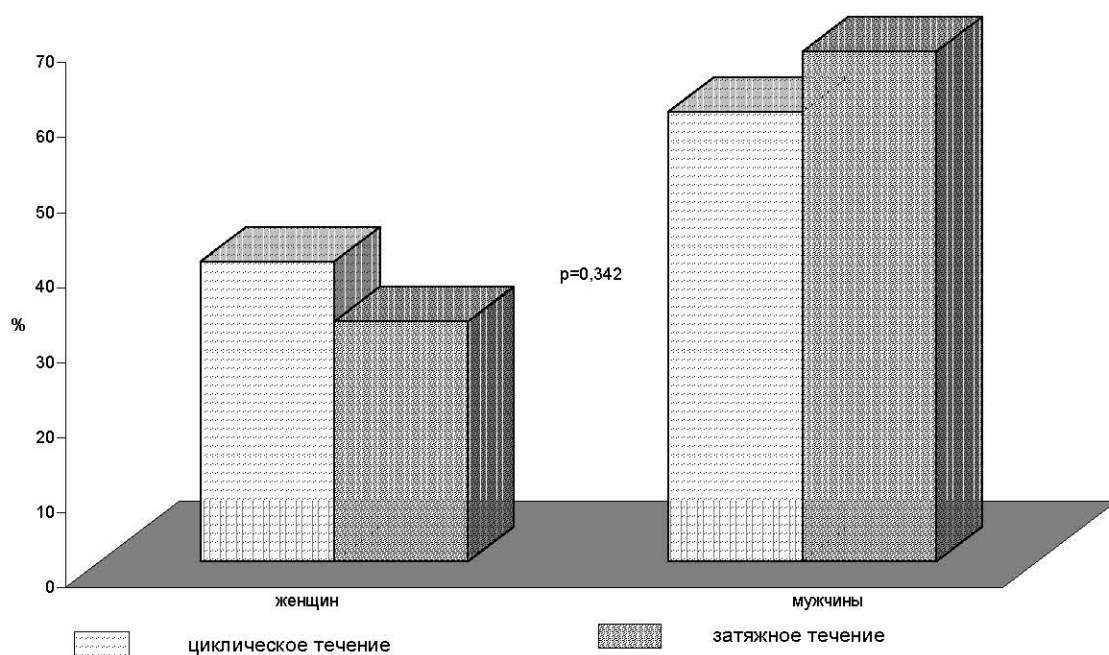


Рис.20. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от пола (по данным первичного обследования).

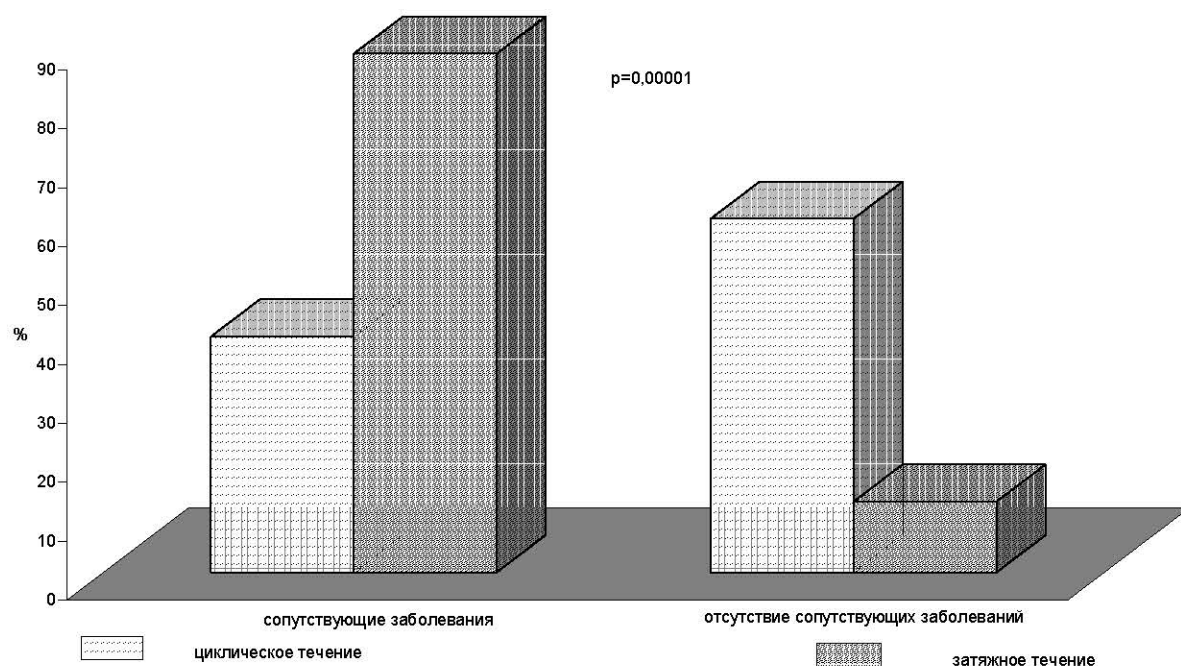


Рис.21. Частота формирования циклического и затяжного течения в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (по данным первичного обследования).

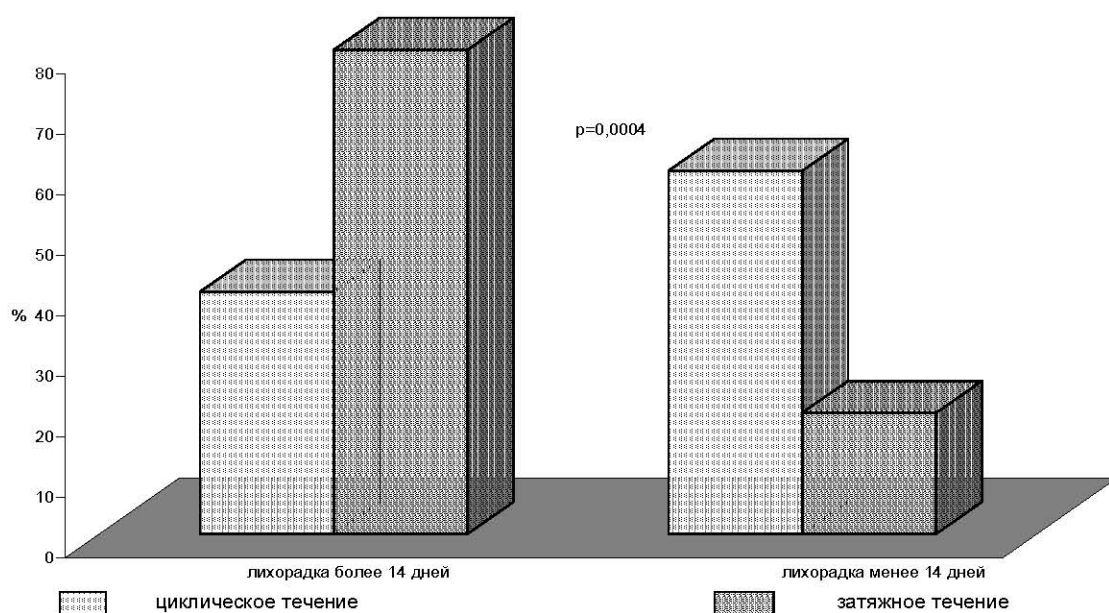


Рис.22. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от продолжительности лихорадки (по данным первичного обследования).

Проведена оценка таких клинических симптомов как лихорадка, тонзиллярный синдром, гепатоспленомегалия, экзантема, лимфаденопатия, у больных с различным течением инфекции. Было установлено, что длительная лихорадка (более 14 дней) отмечалась значительно чаще у больных с затяжным течением инфекции (80%, 20) по сравнению с больными, у которых сформировалось циклическое течение болезни (40%, 44) (рис.22).

У большинства больных как в 1-й, так и во 2-й группе, определялся тонзиллярный синдром (80%(88) и 70%(17)), лимфаденопатия (70%(77) и 80%(20)), гепатоспленомегалия (75%(83) и 80%(20)). Существенные различия в изучаемых группах по данным признакам отсутствуют (рис.23,24,25).

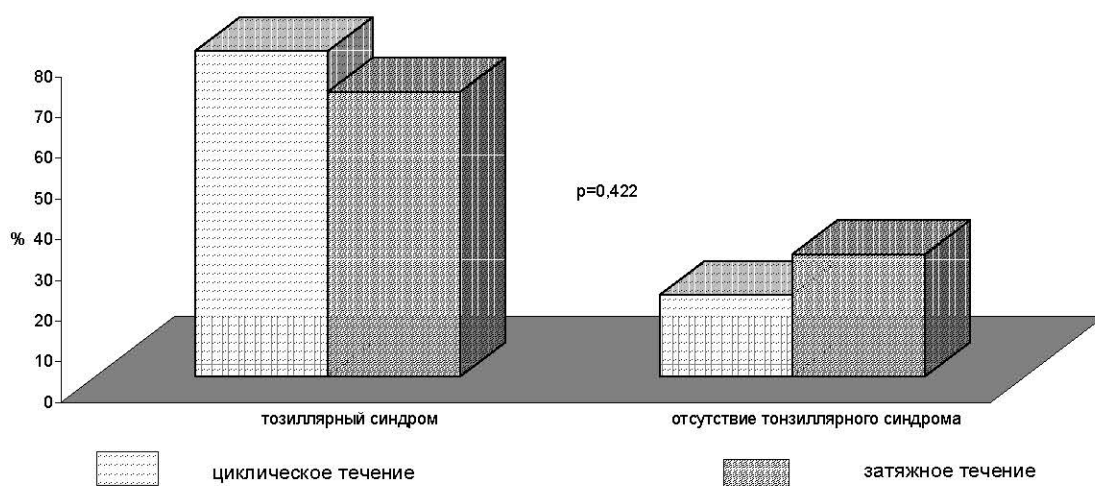


Рис.23. Частота формирования циклического и затяжного течения в зависимости от наличия тонзиллярного синдрома (данные первичного обследования).

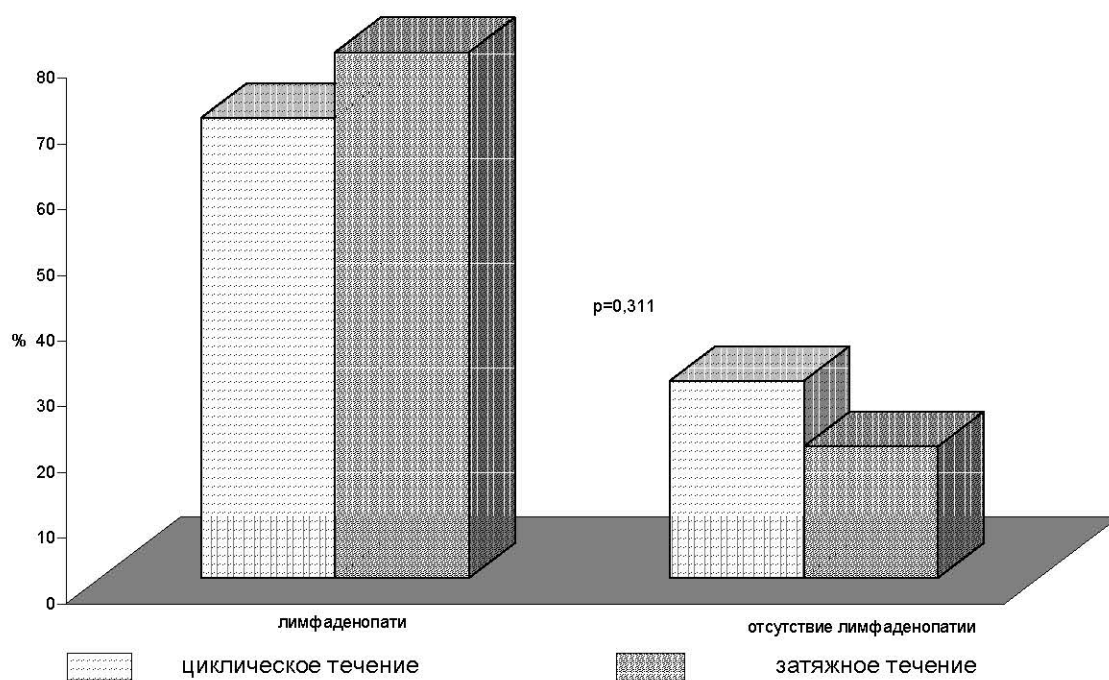


Рис.24. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от наличия лимфаденопатии (по данным первичного обследования).

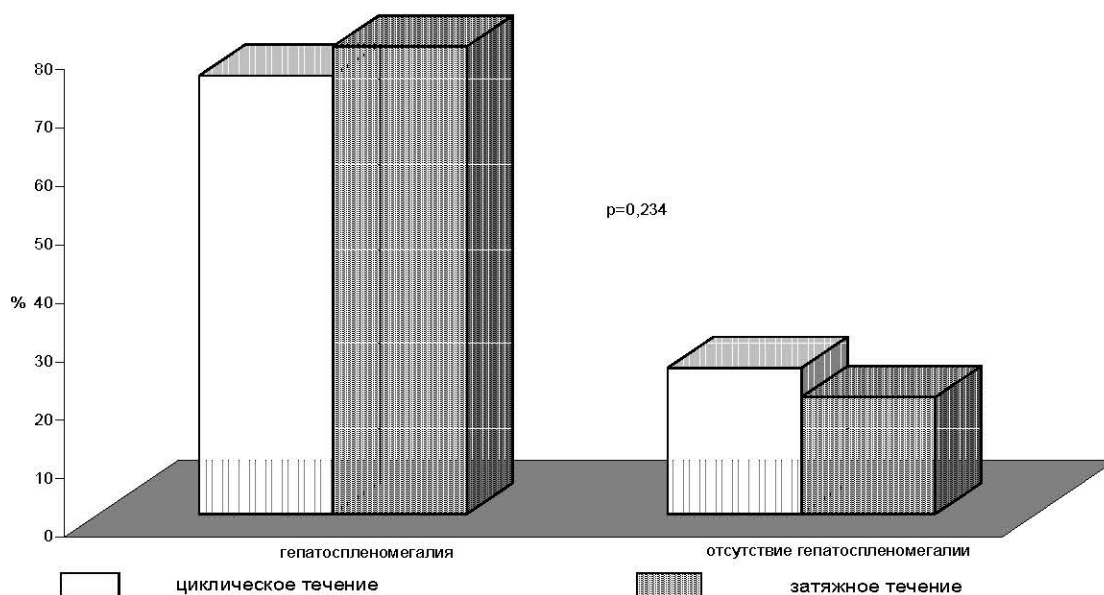


Рис.25. Частота формирования циклического и затяжного течения у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от наличия гепатоспленомегалии (по данным первичного обследования).

Синдром экзантемы был выявлен значительно чаще у больных с циклическим течением болезни (60%, 66) по сравнению с пациентами, у которых сформировалось затяжное течение инфекции (8%, 2) (рис.26).

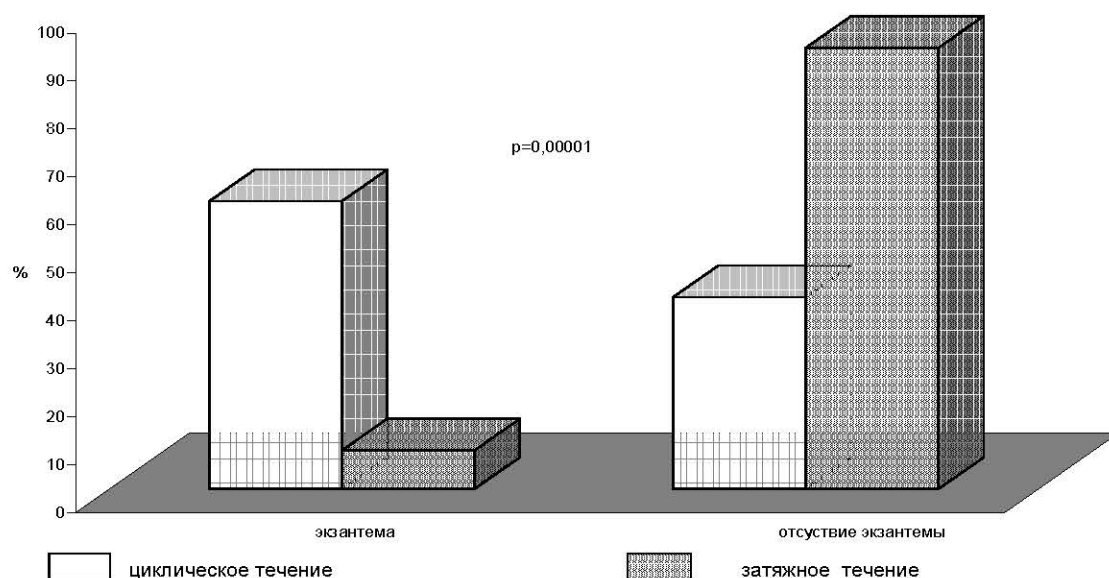


Рис.26. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от наличия экзантемы (по данным первичного обследования).

4.2. Изучение лабораторных показателей при разных вариантах течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

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

У больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза значительно чаще определялась воспалительная реакция крови и атипичные широкоплазменные мононуклеары (66%(73) и 73%(81)) по сравнению с группой больных, у которых зарегистрировано затяжное течение болезни (24%(6) и 20%(5)) (рис.27,28).

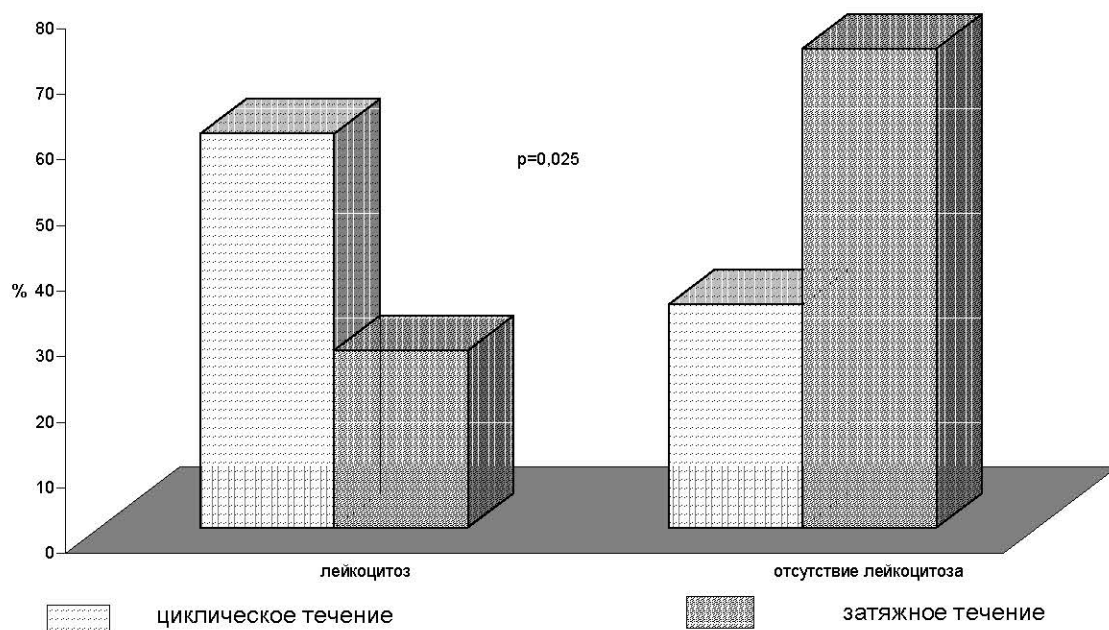


Рис.27. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от лейкоцитоза (по данным первичного обследования).

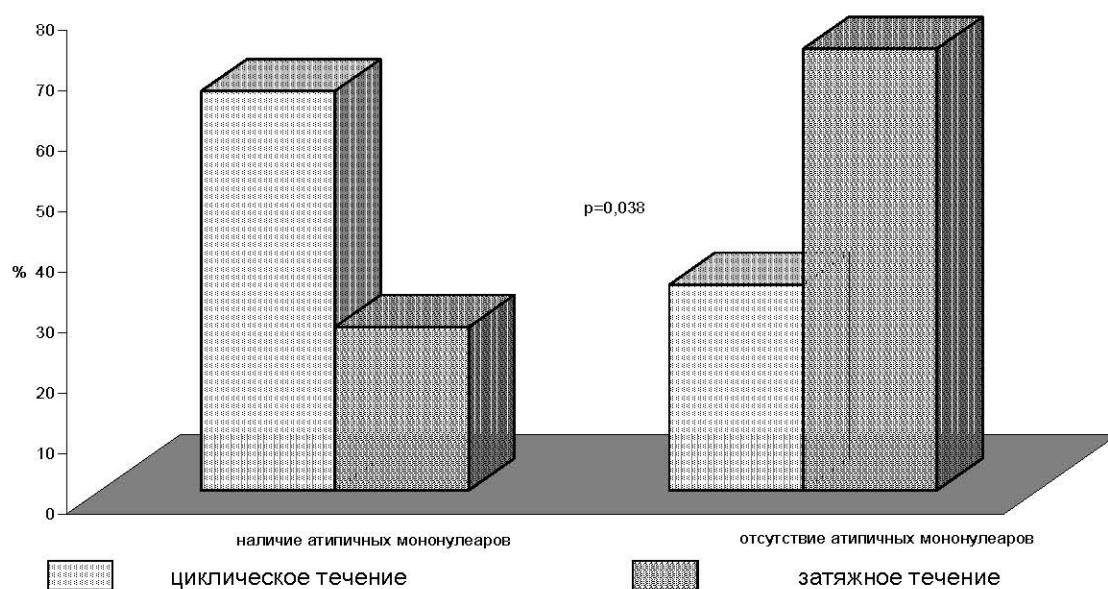


Рис.28. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза у больных в зависимости от наличия атипичных мононуклеаров (по данным первичного обследования).

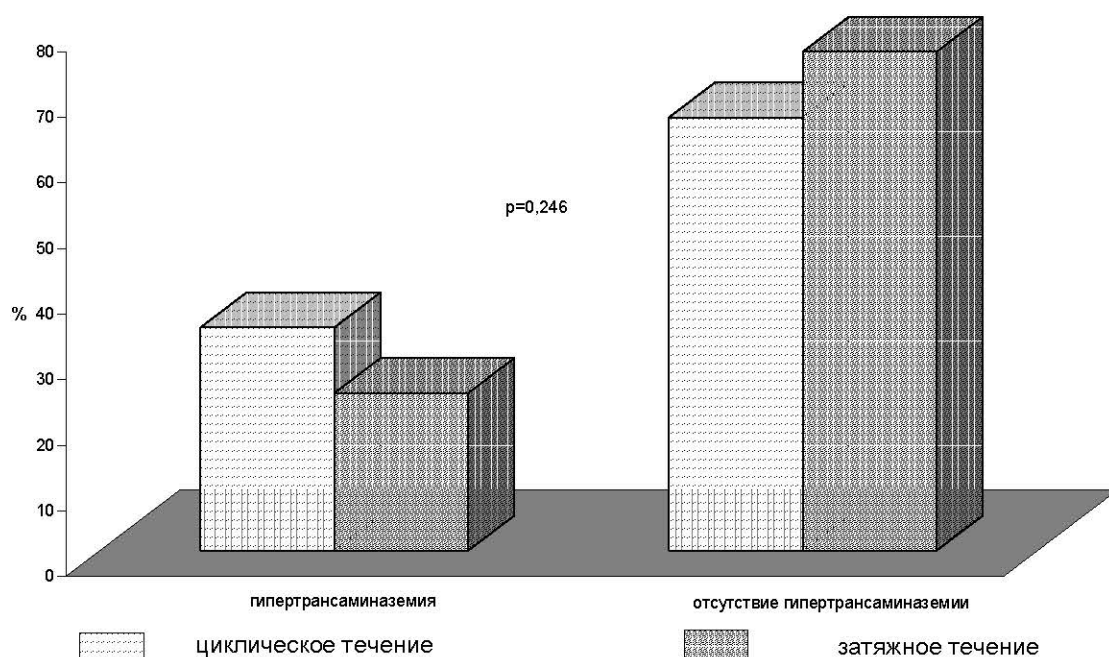


Рис.29. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от наличия гипертрансаминаземии (данные первичного обследования).

При оценке биохимических показателей можно отметить, что нормальный уровень трансаминаз отмечался у большинства больных в обеих анализируемых группах (66% (73) и 76% (19)). В данном случае различия были недостоверны (рис.29).

4.3. Изучение спектра маркеров ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при разных вариантах течения болезни.

Одной из важных задач работы была оценка спектра маркеров ВЭБ-инфекции на 1-й и 3-4 неделе наблюдения при разных исходах болезни. Было отмечено, что и при циклическом и затяжном течении ВЭБ-инфекции у большинства больных выявлялись а/VCA IgM и а/VCA IgG в раннюю фазу болезни (66% и 60%). При циклическом течении к 3-4 неделе отмечено снижение частоты индикации а/VCA IgM в два раза, тогда как при затяжном течении почти у половины пациентов сохранялись а/VCA IgM (рис.30,31, табл.16).

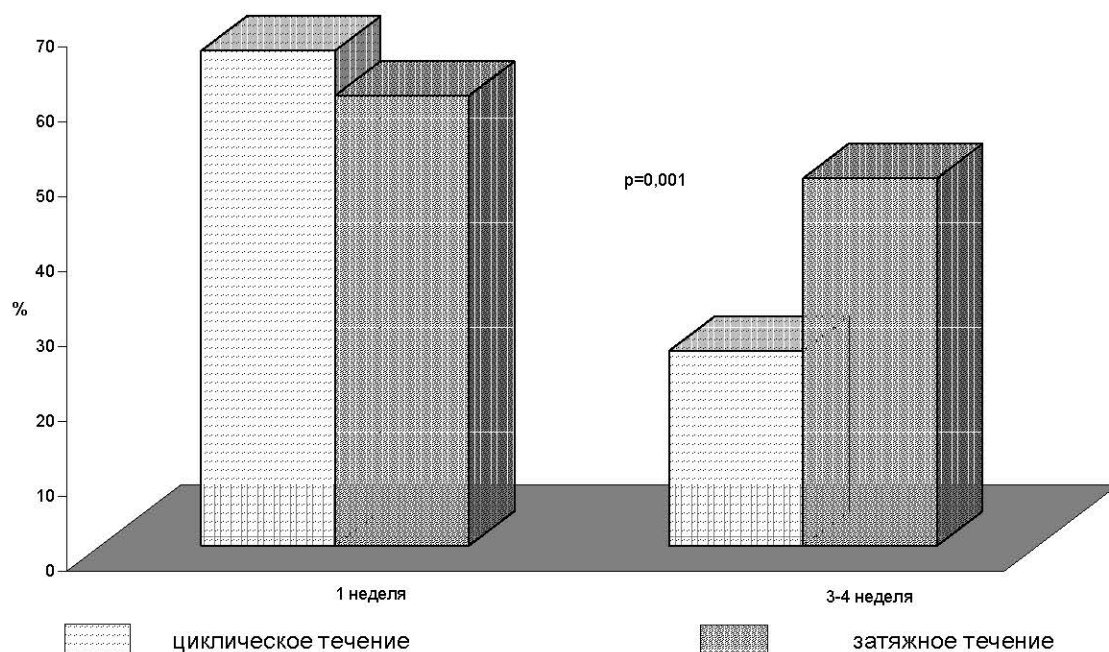


Рис.30. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от индикации a/VCA IgM в процессе динамического наблюдения.

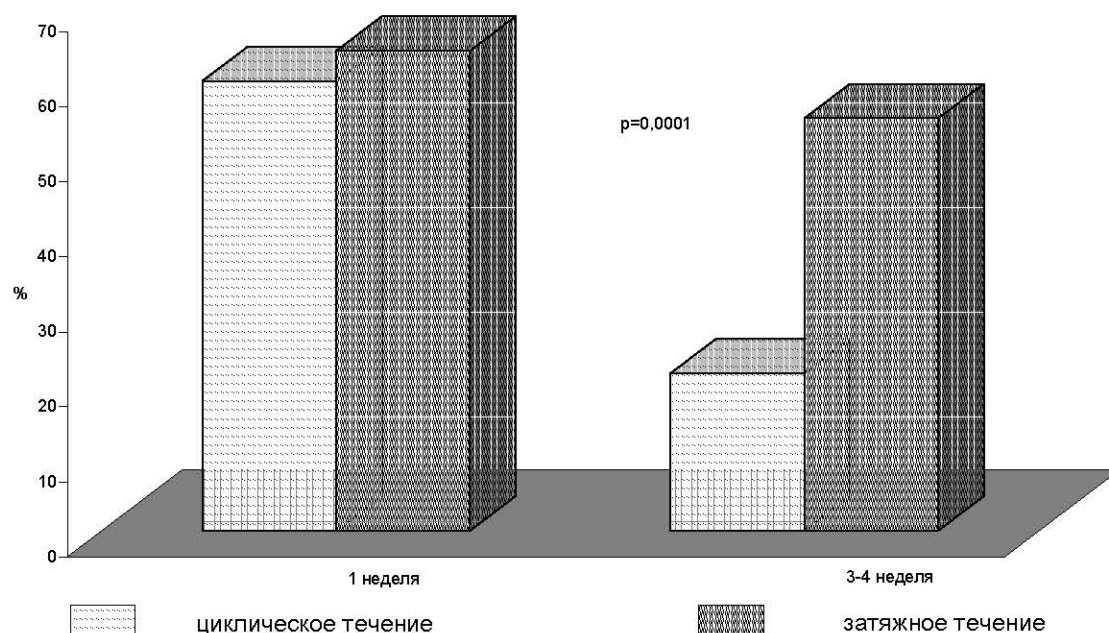


Рис.31. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от индикации a/VCA IgG в процессе динамического наблюдения.

В раннюю фазу инфекции у большинства больных с циклическим и затяжным течением отсутствовали EA-IgG и EBNA-IgG. К 3-4 неделе наблюдения эти антитела сохранялись лишь у больных с формированием затяжного течения болезни (11%) (рис.32,33, табл. 16).

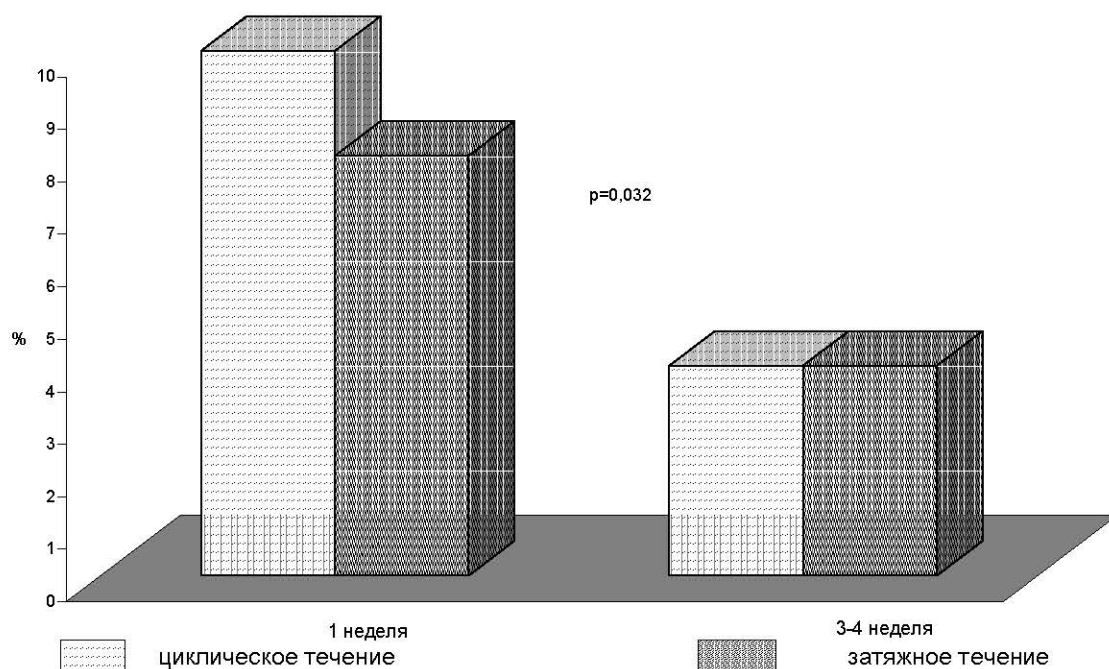


Рис.32. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от индикации EA-IgG в процессе динамического наблюдения.

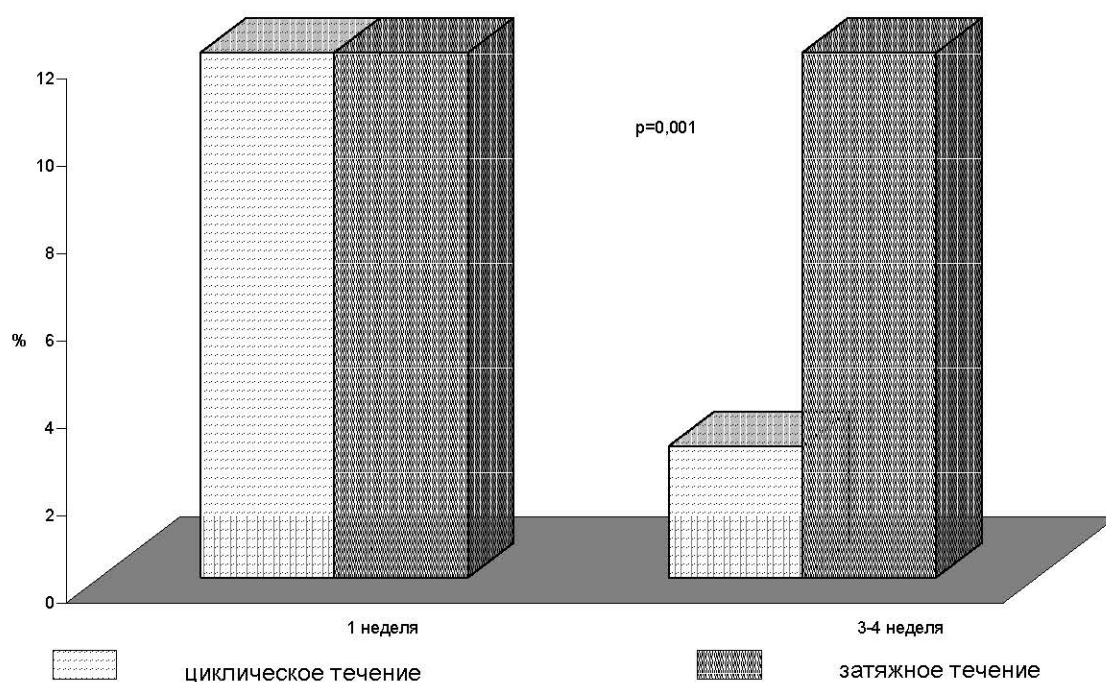


Рис.33. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от индикации EBNA-IgG в процессе динамического наблюдения.

В раннюю фазу болезни почти у всех больных с циклическим и затяжным течением определялась ДНК-ВЭБ. Однако, у большинства пациентов с формированием затяжного течения инфекции отмечены положительные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови на 3-4 неделе болезни (76%), тогда как при циклическом течении она регистрировалась значительно реже, лишь у 5% больных (рис.34, табл. 16).