

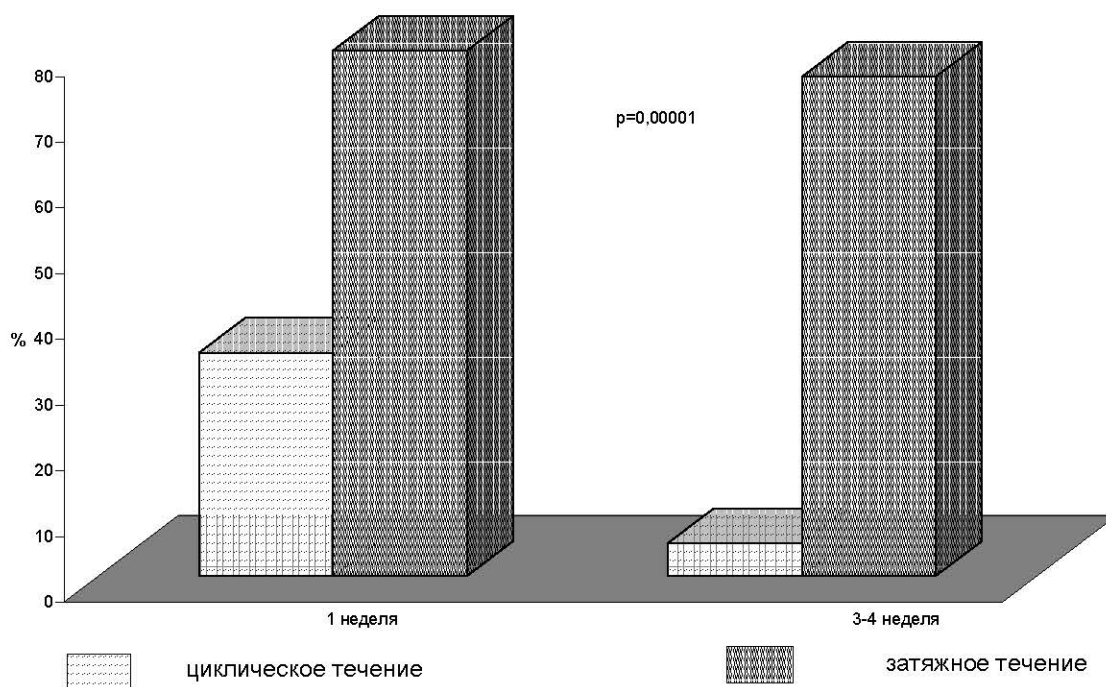


Рис.34. Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от индикации ДНК-ВЭБ в процессе динамического наблюдения.

Таблица 16.

Частота формирования циклического и затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в зависимости от результатов индикации ДНК-ВЭБ и спектра антител в процессе динамического наблюдения.

Маркеры		VCA-IgM	VCA-IgG	EA-IgG	EBNA-IgG	ДНК-ВЭБ
Циклическое течение	1 неделя	66% 73	60% 73	10% 11	10% 11	34% 38
	3-4 неделя	26% 29	21% 23	3% 4	3% 4	5% 6
Затяжное течение	1 неделя	60% 15	64% 16	12% 3	12% 3	80% 20
	3-4 неделя	49% 12	55% 14	11% 3	11% 3	76% 19

Клинические примеры.

Больная Б., 23 года, поступила в стационар на 4 сутки болезни с жалобами на слабость, подъем температуры тела до 37,8°C, боли в горле при глотании, головные боли.

При объективном обследовании выявлено: состояние средней тяжести, гипертрофия и гиперемия небных миндалин, гнойные налеты в лакунах с обеих сторон. Отмечено увеличение шейных, аксиллярных и затылочных лимфоузлов до 1,5-2 см в диаметре, плотно-эластической консистенции. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги, мягко-эластической консистенции, определяется нижний полюс селезенки.

В общем анализе крови: лейкоциты $9,2 \cdot 10^9$ г/л (с/я 72%, эоз.3%, лимф.20%, моноц.4%, п/я 1%), СОЭ 24 мм/ч, ЦП 0,96, эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 128 г/л. В общем анализе мочи: лейкоциты 2-3 в поле зрения, эритроцитов 1-2 в поле зрения, удельный вес 1021, эпителий - единичные в п/зр.

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

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

В процессе лечения получала арбидол, хлористый кальций, 5% раствор глюкозы, аскорбиновую кислоту. Наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям. Больная выписана при полном клиническом выздоровлении и нормализации лабораторных данных.

Однако, через 3 месяца больная Б. вновь поступила в стационар с жалобами на периодические подъемы температуры тела до 37,5°C, выраженную слабость, снижение работоспособности, незначительные боли в горле при глотании.

При объективном обследовании было выявлено: состояние средней тяжести, небные миндалины умеренно гиперемизированы. Увеличены заднешейные, поднижнечелюстные, аксиллярные лимфоузлы до 1 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень у края реберной дуги, селезенка перкуторно с 7-9 ребра.

В анализах обнаружено: в общем анализе крови: лейкоциты $5,4 \cdot 10^9$ г/л (с/я 62%, эоз.2%, лимф.25%, моноц.6%, п/я 1%), СОЭ 13 мм/ч, ЦП 0,95, эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 120 г/л. В общем анализе мочи: белка нет, лейкоциты 2-4 в поле зрения, эритроцитов 0-1-2 в поле зрения, удельный вес 1022, эпителий - единичные в п/зр.

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

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, затяжное течение.

При лечении получала арбидол, глюконат кальция, 5% раствор глюкозы.

За время лечения у пациентки наблюдалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, уменьшилась слабость, улучшилось общее состояние. Пациентка выписана с выздоровлением.

Больной Б., 22 года, поступил в стационар на 3-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 38°C , выраженную слабость, боли в горле при глотании.

При объективном осмотре выявлено: гиперемия, гипертрофия и воспалительная инфильтрация миндалин, гнойные налеты в лакунах. Определялось увеличение шейных, поднижнечелюстных, подмышечных и паховых лимфоузлов до 1,5 см в диаметре. Печень пальпировалась на 2-3 см ниже реберной дуги, определялся нижний полюс селезенки, перкуторно с 8-9

межреберья. Папулезная сыпь на коже передней грудной стенки, спине, животе.

В общем анализе крови: лейкоциты $12,5 \cdot 10^9$ г/л (с/я 15%, эоз.1%, лимф.68%, моноц.10%, атипичные мононуклеары 10%), СОЭ 15 мм/ч, ЦП 0,95, эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 148 г/л. В общем анализе мочи: белка нет, лейкоциты 1-3 в поле зрения, удельный вес 1012, эпителий 2-3 в п/зр. Повышение общего билирубина до 30 (10 - свободный, 20 - связанный) ммоль/л.

Определялись антитела к ВЭБ: положительные результаты индикации к капсидному антигену (a/VCA IgM) - положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – отрицательный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный. ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови не определялся. Выявлялись гетерофильные антитела.

Был диагностирован ВЭБ - инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

При лечении получал ацикловир, арбидол, цефтриаксон, хлористый кальций, тавегил, преднизолон.

Выписан из стационара при полном клиническом выздоровлении и нормализации лабораторных показателей. При последующем наблюдении в течении 6 месяцев отсутствовали рецидивы болезни.

Таким образом, анализируя клиническую картину этих больных, мы видим, что для больного с циклическим течением болезни характерна экзантема, наличие атипичных мононуклеаров в крови и быстрая элиминация вируса (анализ на ДНК-ВЭБ отрицательный), что может свидетельствовать о более сильной реакции иммунной системы, в частности Т-клеточного иммунного ответа. У больной с затяжным течением инфекции, напротив, мы диагностировали вторую волну болезни с повышением температуры, генерализованной лимфаденопатией, астено-вегетативным синдромом, положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ, что характеризует слабый, неадекватный иммунный ответ и способствует длительной

репликативной активности вируса и формированию затяжного течения болезни.

4.4. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при разных вариантах течения инфекции.

Содержание медиаторов иммунного ответа определялось у больных с ВЭБ-инфекцией в зависимости от формирования циклического и затяжного течения болезни.

По данным первичного обследования у больных с циклическим течением болезни отмечено повышение содержания всех изучаемых медиаторов иммунного ответа по сравнению с затяжным течением. Средние показатели ИЛ-6 и ИНФ- α существенно не отличались у больных с циклическим и затяжным течением инфекции. Однако, можно отметить значительное повышение ИЛ-1- β и ИНФ- γ у больных с циклическим течением по сравнению с пациентами, у которых было зарегистрировано прогрессивное течение болезни (табл.17,18). Уровень ИЛ-1- β и ИНФ- γ у больных с циклическим течением был в 2 и более раза выше контрольных показателей, тогда как при затяжном течении увеличение соответствующих значений было менее 2-х норм.

Таблица 17.

Частота повышения медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от исходов болезни (данные первичного обследования).

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Циклическое течение	111	50 (42%)	23 (38%)	21 (35%)	23 (38%)
Затяжное течение	25	4 (16%) *	7 (28%)	7 (28%)	4 (16%) *

Таблица 18.

Содержание медиаторов иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от исходов болезни (данные первичного обследования).

Показатели	Количество больных	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИНФ- α	ИНФ- γ
Циклическое течение	111	327,4 $\pm$ 15,2	115,6 $\pm$ 8,2	117,8 $\pm$ 9,2	325,4 $\pm$ 14,2
Затяжное течение	25	195,8 $\pm$ 5,1 p=0,015*	98,8 $\pm$ 7,3 p=0,025	92,7 $\pm$ 2,3 p=0,132	182,8 $\pm$ 12,4 p=0,012*
Контрольная группа	60	153,4 $\pm$ 10,4	58,4 $\pm$ 4,3	48,3 $\pm$ 3,2	156,4 $\pm$ 10,6

Проводилась оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в процессе динамического наблюдения при разных вариантах течения болезни. Пациенты наблюдались в течение 4-х недель.

Было выявлено существенное снижение содержания ИЛ-1- β и ИНФ- γ у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекции к 4-й неделе болезни (рис.35,36). В процессе динамического наблюдения содержание ИЛ-6 и ИНФ- α снижалось незначительно (рис.37,38).

У больных с затяжным течением ВЭБ-инфекции уровень медиаторов иммунного ответа в процессе динамического наблюдения практически не изменялся (рис.35,36,37,38). Сохранялись монотонно-низкие показатели всех изучаемых провоспалительных медиаторов.

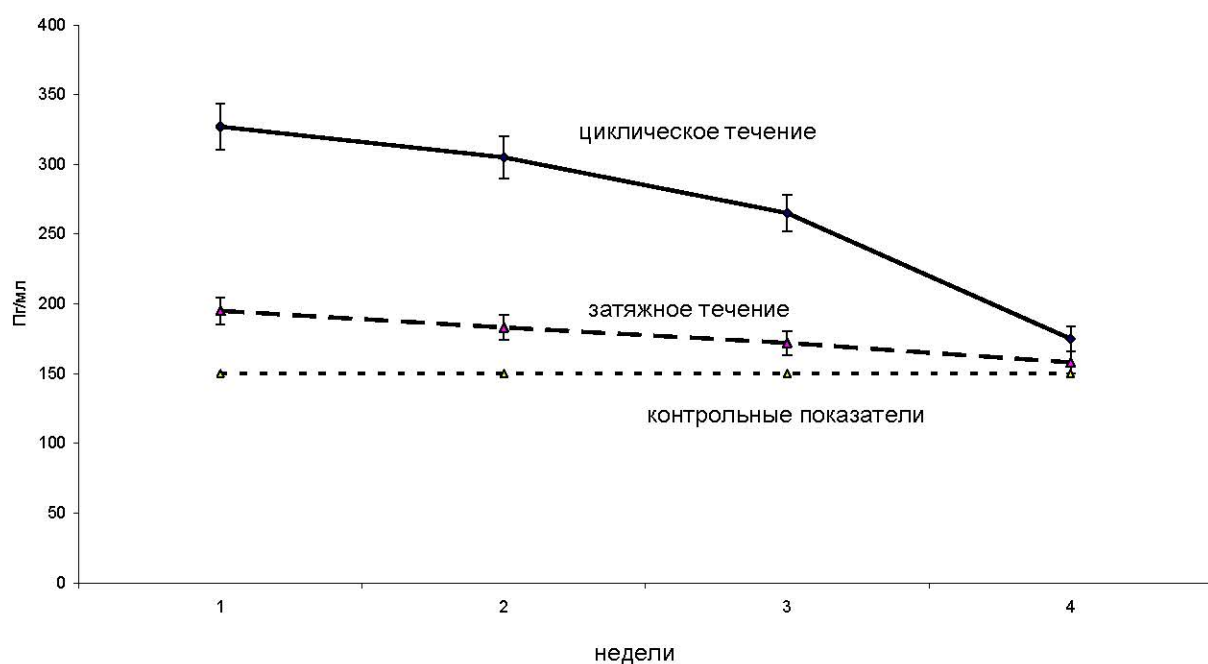


Рис.35. Содержание ИЛ-1 β у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с циклическим и затяжным течением в процессе динамического наблюдения.

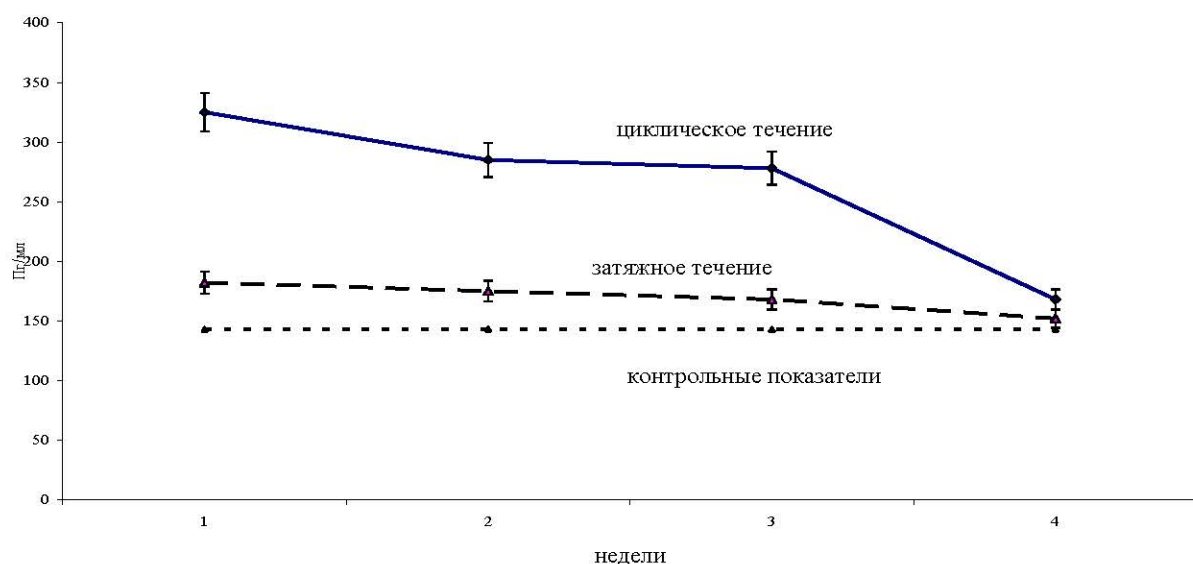


Рис.36. Содержание ИНФ- γ у больных с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения.

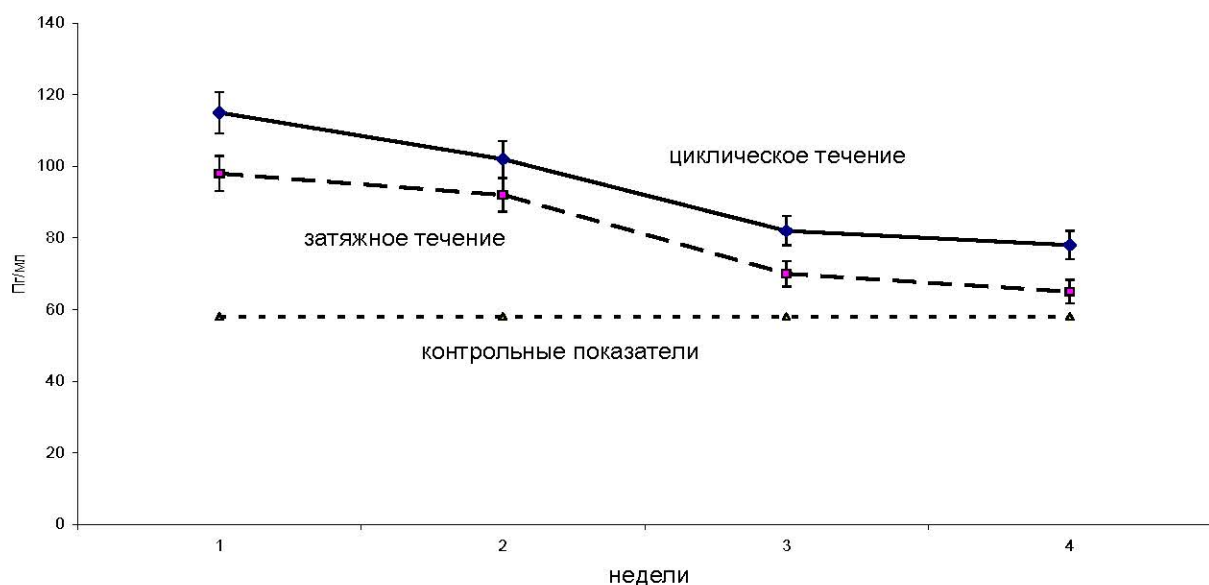


Рис.37. Содержание ИЛ-6 у больных с циклическим и затяжным течением в процессе динамического наблюдения.

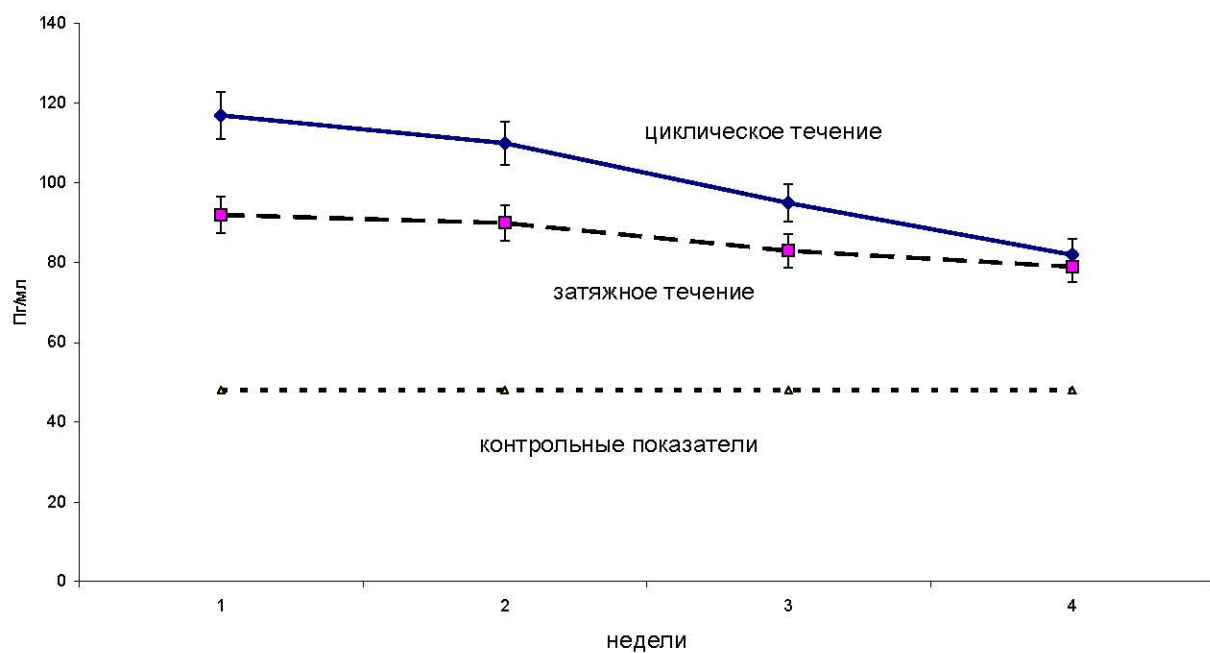


Рис.38. Содержание ИНФ-α у больных с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения.

Клинические примеры.

Больной Б., 23 года, поступил в стационар на 4 сутки болезни с жалобами на слабость, потливость, подъем температуры тела до 38,5°C, боли в горле при глотании, головные боли.

При объективном обследовании выявлено: состояние средней тяжести, гипертрофия и гиперемия небных миндалин, гнойные налеты в лакунах. Определялось увеличение шейных, аксиллярных, паховых лимфоузлов до 1,5 см в диаметре, мягко-эластической консистенции. Печень пальпируется на 1-2 см ниже края реберной дуги, мягко-эластической консистенции, определяется нижний полюс селезенки, перкуторно с 8-19 межреберья.

При лабораторном исследовании получены следующие результаты: в общем анализе крови: лейкоциты $8,4 \cdot 10^9$ г/л (с/я 73%, эоз.2%, лимф.25%, моноц.5%, п/я 2%), СОЭ 17 мм/ч, ЦП 0,97, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 130 г/л. В общем анализе мочи: белка нет, лейкоциты 0-1 в поле зрения, эритроцитов 0-1 в поле зрения, удельный вес 1022, эпителий - единичные в п/зр.

Выявлены антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) - положительный, к ядерному антигену (a/EBNA) – положительный, к раннему антигену (a/EA IgG) – положительный. Выявлена ДНК ВЭБ в крови.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

При лечении получал арбидол, супрастин, 5% раствор глюкозы, аскорбиновая кислота, глюконат кальция.

За время лечения наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным данным. Больной выписан при полном клиническом выздоровлении и нормализации лабораторных показателей.

Однако, через 4 недели больной Б. вновь поступил в инфекционный стационар с жалобами на подъем температуры тела до 37,3°C, слабость, боли в горле при глотании.

При объективном обследовании выявлялось увеличение шейных, подмышечных лимфоузлов до 1-1,5 см в диаметре, плотно-эластической

консистенции. Печень пальпировалась на 1-2 см из-под реберной дуги. Определяется нижний полюс селезенки.

В анализах обнаружено: в общем анализе крови: лейкоциты $5,5 \cdot 10^9$ г/л (с/я 55%, лимф. 43%, моноц. 10%, п/я 2%, эоз 1 %), СОЭ 14 мм/ч, ЦП 0,96, эритроциты $4,9 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 138 г/л. В общем анализе мочи: белок 0,05 г/л, лейкоцитов нет, эритроцитов нет, удельный вес 1010, эпителия нет. Билирубин и трансаминазы в норме (18 ммоль/л; 0,5 мкмоль/лч).

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

Значения содержания медиаторов иммунного ответа представлены на рис. 39,40. Отмечено незначительное повышение содержания ИНФ- γ по сравнению со средними контрольными значениями.

Был диагностирован ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, затяжное течение. При лечении получал циклоферон, арбидол.

За время лечения у пациента наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: нормализовалась температура тела, исчезли боли в горле, улучшилось общее состояние, нормализовались лабораторные показатели. Пациент выписан с выздоровлением.

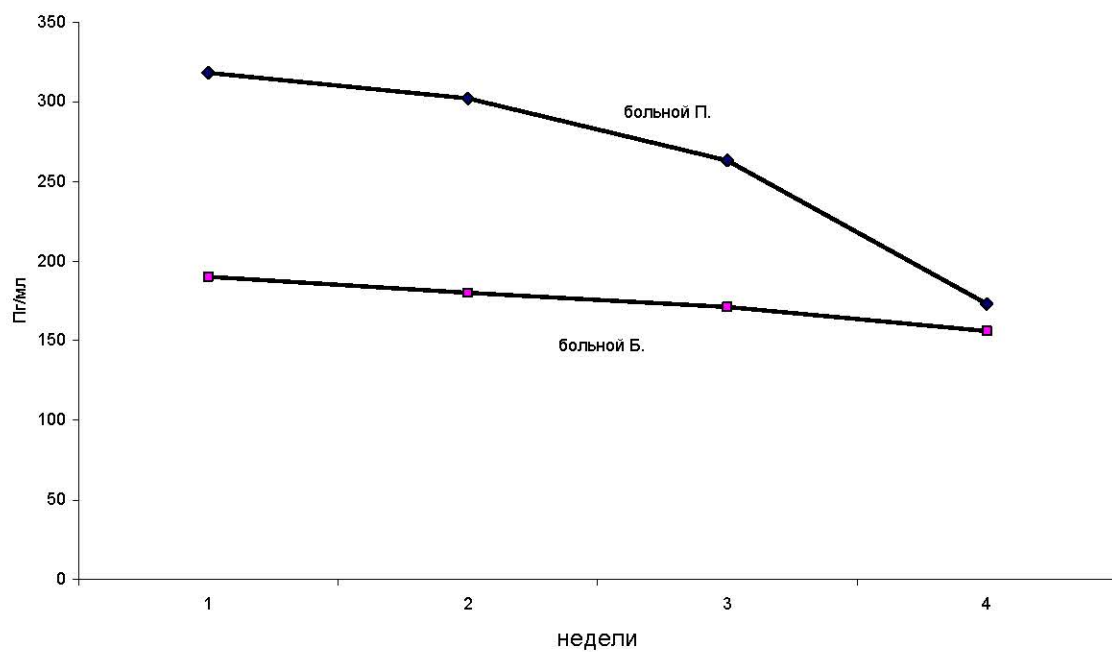


Рис.39. Содержание ИЛ-1 β у больного П. и больного Б. с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения.

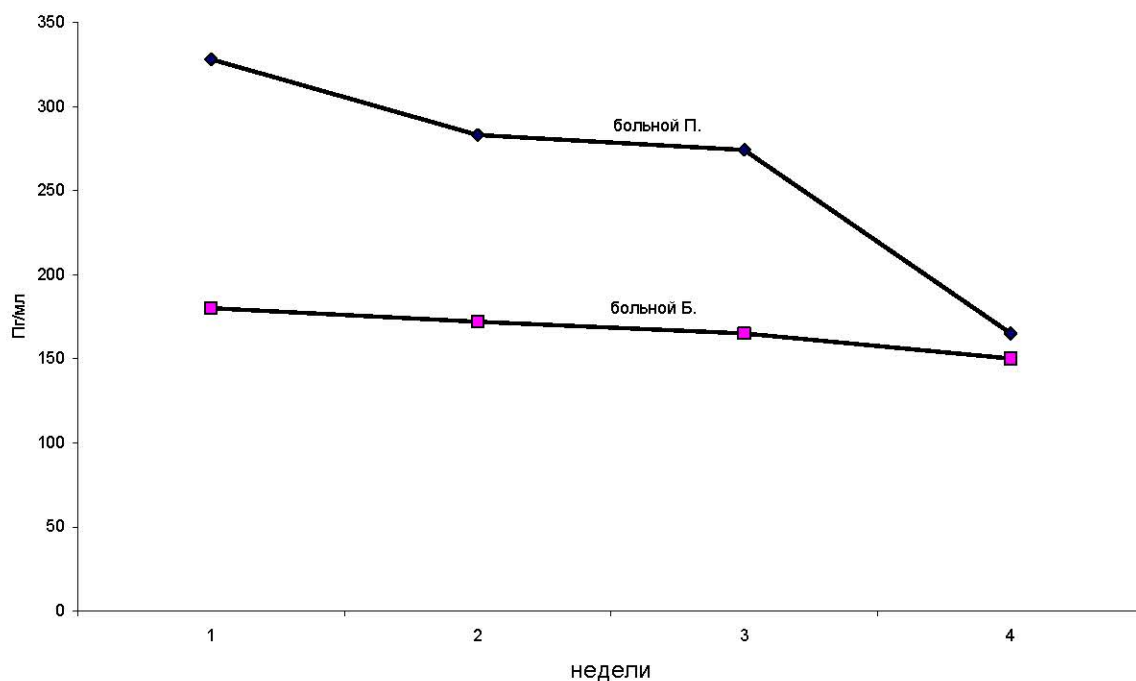


Рис.40. Содержание ИНФ-γ у больных П. и Б. с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения.

Больной П., 20 лет, поступил в стационар на 4-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 37,8-39°C, головные боли, боли в горле при глотании.

При объективном обследовании было выявлено: небные миндалины гипертрофированы, умеренно гиперемированы, гнойные налеты в лакунах. Генерализованная лимфаденопатия: увеличение шейных, поднижнечелюстных лимфоузлов до 1,5 см в диаметре. Печень увеличена на 2 см из-под реберной дуги, пальпируется нижний полюс селезенки.

В общем анализе крови: лейкоциты $12,6 \cdot 10^9$ г/л (с/я 15%, лимф.60%, моноц.8%, п/я 4%, атипичные мононуклеары 16%), СОЭ 14 мм/ч, ЦП 0,94, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 141 г/л. В общем анализе мочи: белок 0,05г/л, лейкоциты 2-4 в поле зрения, эритроцитов нет, удельный вес 1012, эпителия нет.

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

антигену (a/EA IgG) – положительный. ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови не определялась.

Значения медиаторов иммунного ответа представлены на рисунках 39,40.

Был диагностирован ВЭБ - инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести.

При лечении получал аскорутин, глюконат кальция, тавегил.

За время лечения у пациента наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям. Пациент выписан при полном клиническом выздоровлении и нормализации лабораторных показателей. При последующем наблюдении в течении 6 месяцев отсутствовали рецидивы болезни.

Таким образом, мы видим, что у пациента П. с циклическим течением болезни показатели медиаторов иммунного ответа значительно выше, чем у больного Б. с затяжным течением инфекции, что, вероятно, свидетельствует о более сильном иммунном ответе.

При динамическом наблюдении за этими больными можно отметить значительное снижение показателей ИЛ-1 β и ИНФ- γ при циклическом течении болезни и монотонно-низкие показатели медиаторов при прогрессивном течении инфекции. Высокий уровень и снижение медиаторов иммунного ответа при циклическом течении болезни характеризует формирование сильного Т-клеточный иммунного ответа и их нормализацию при выздоровлении больного. Монотонно-низкие показатели провоспалительных медиаторов при затяжном течении инфекции, очевидно, говорят о слабом, неадекватном ответе иммунной системы.

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

Лечение больных с острой ВЭБ-инфекцией проводилось в соответствии с протоколом диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза. Больным ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни (с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ, увеличением содержания ИЛ-1 β и ИНФ- γ при первичном обследовании менее 2-х норм) проводилось лечением амиксином. Амиксин назначался в таблетках в дозе 125 мг в первые двое суток, затем по 125 мг через 48 часов (1,2,4,6,8,10,12,14,16,18 сутки лечения). Содержание медиаторов иммунного ответа было изучено у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, которые получали амиксин (28 человек). Контрольная группа составила 30 человек.

Изучение содержания медиаторов иммунного ответа проводилась до начала лечения и в конце 1,2,3,4 недели на фоне проводимой терапии.

5.1. Оценка клинико-лабораторных показателей и репликативной активности у больных с риском развития затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином.

При лечении амиксином у подавляющего большинства больных (85%,23) к 3-4 неделе была зарегистрирована нормализация температуры тела. В контрольной группе у 75% (22) больных к 3-4 неделе отмечено снижение температуры. Различия между этими группами были статистически недостоверны ($p=0,112$).

При лечении амиксином у большинства пациентов (88%,24) к 3-4 неделе было отмечено снижение уровня лейкоцитов. В сравнительной группе

у 72% (21) больных к 3-4 неделе также определялся нормальный уровень лейкоцитов, что несущественно отличалось от основной группы.

У большинства больных (76%, 21) было отмечено исчезновение ДНК-ВЭБ к 3-4 неделе болезни при лечении амиксином. В контрольной группе к 3-4 неделе болезни у 58% (17) были зарегистрированы отрицательные результаты индикации ДНК-ВЭБ, что было существенно реже по сравнению с пациентами, получавшими амиксин ($p=0,002$) (рис. 41).

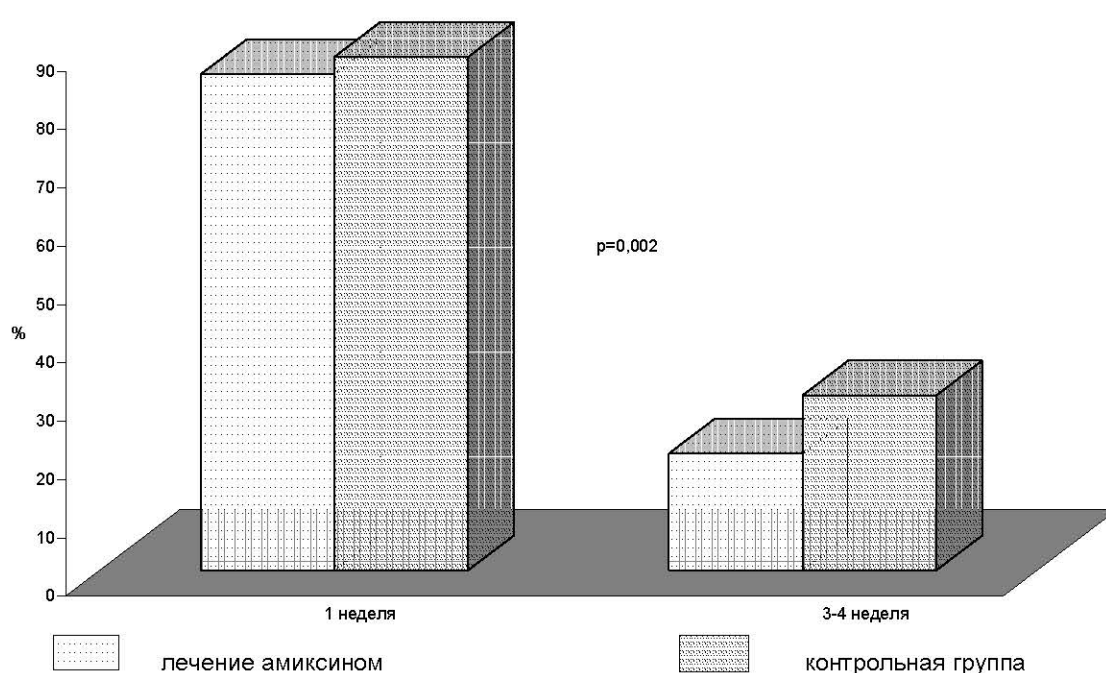


Рис. 41. Частота индикации ДНК-ВЭБ у больных с риском развития затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении амиксином.

5.2. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с риском развития затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином.

Содержание медиаторов иммунного ответа было изучено у больных с риском развития затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином и в сравнительной группе.

Было установлено, что уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ к 3-4 неделе терапии изменялся незначительно по сравнению с показателями до лечения (табл.20). В сравнительной группе также сохранялись монотонно-низкие показатели медиаторов иммунного ответа в процессе динамического наблюдения.

Таблица 19.

Содержание медиаторов иммунного ответа у больных с риском развития затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином (Пг/ml).

Содержа- ние	Течение	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
ИЛ- 1 β	Лечение амиксином	265,4 $\pm$ 23,2	275,2 $\pm$ 18,3 p=0,108	283,4 $\pm$ 22,7	288,6 $\pm$ 24,2 p=0,312
	Сравнительная группа	243,3 $\pm$ 16,5	248,5 $\pm$ 15,4 p=0,205	250,7 $\pm$ 20,5	253,8 $\pm$ 21,4 p=0,219
ИЛ-6	Лечение амиксином	118,6 $\pm$ 9,3	125,6 $\pm$ 10,5 p=0,243	144,8 $\pm$ 11,2	148,2 $\pm$ 10,4 p=0,115
	Сравнительная группа	93,8 $\pm$ 7,4	94,6 $\pm$ 8,2 p=0,118	97,5 $\pm$ 6,9	105,9 $\pm$ 9,3 p=0,228
ИНФ- γ	Лечение амиксином	215,4 $\pm$ 12,2	225,7 $\pm$ 12,5 p=0,231	242,4 $\pm$ 10,4	265,8 $\pm$ 15,6 p=0,135
	Сравнительная группа	185,8 $\pm$ 15,4	195,4 $\pm$ 12,4 p=0,342	201,7 $\pm$ 17,2	205,8 $\pm$ 16,5 p=0,412
ИНФ- α	Лечение амиксином	128,4 $\pm$ 10,3	148,4 $\pm$ 11,2 p=0,214	165,6 $\pm$ 10,4	263,9 $\pm$ 18,5 p=0,015*
	Сравнительная группа	102,3 $\pm$ 9,2	128,8 $\pm$ 10,9 p=0,128	144,5 $\pm$ 12,8	148,7 $\pm$ 13,6 p=0,326

Было установлено, что содержание ИНФ- α возрастало у 22 больных (78,5%) к 3-4 неделе лечения амиксином. Показатели ИНФ- α повышались в

1,5-2 раза к 3-4 неделе терапии по сравнению с соответствующими значениями до начала лечения, тогда как в контрольной группе уровень ИНФ- α сохранялся на прежнем уровне (табл.19, рис.42).

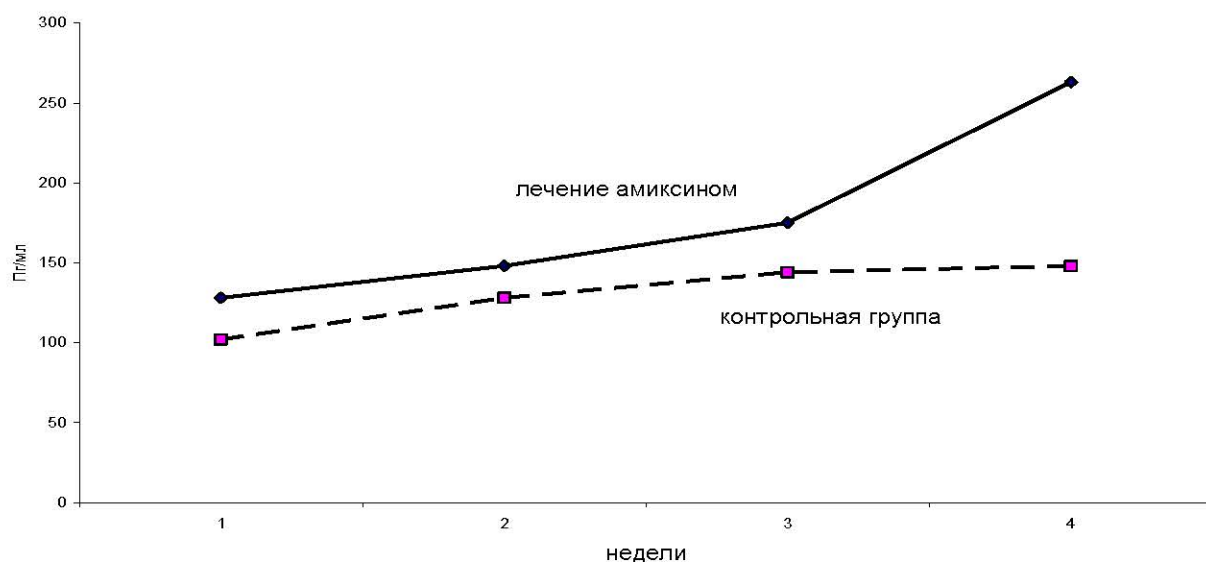


Рис.42. Содержание ИНФ- α у больных с риском развития затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином.

5.3. Изучение исходов ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении амиксином и в сравнительной группе у больных с высоким риском формирования затяжного течения инфекции.

Исходы ВЭБ-инфекционного мононуклеоза проанализированы у 58 больных. Эту группу составили пациенты сравнительной группы (30 человек), и больные, которые получали амиксин (28 человек). У большинства пациентов основной и сравнительной групп заболевание закончилось выздоровлением. Прогрессирующее течение сформировалось у 9 больных. Сопутствующие заболевания наблюдались у 4-х пациентов (у 2-х больных - хронический бронхит; у 1 – бронхиальная астма; у 1 – сахарный диабет). У этих пациентов отмечены клинико-лабораторные обострения,

положительные результаты индикации ДНК-ВЭБ в течение 6 месяцев после перенесенной острой первичной инфекции, 6 (66%) из них получали стандартную терапию, 3 (34%) – амиксин (рис.43).

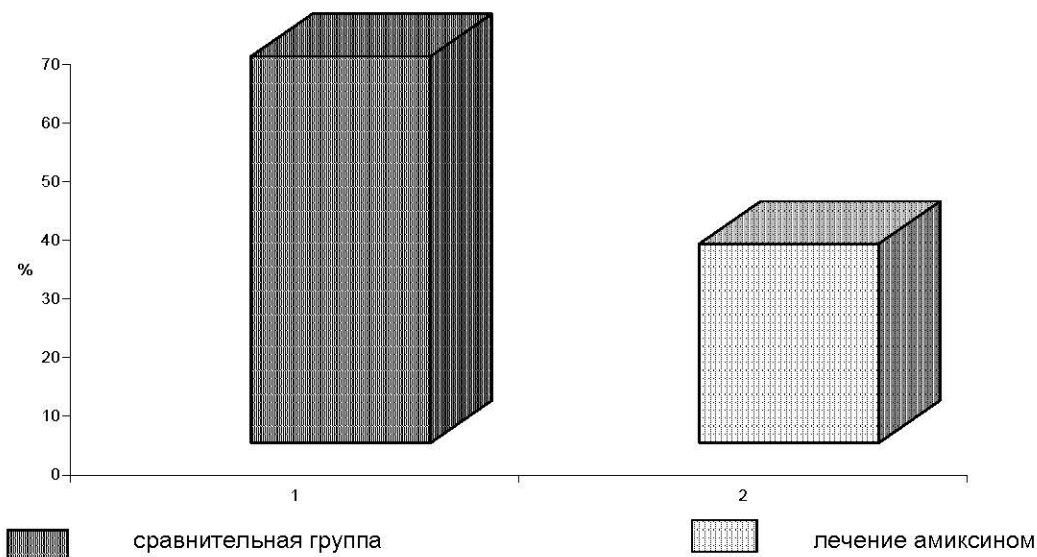


Рис.43. Частота формирования затяжного течения у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при лечении амиксином и в сравнительной группе.

Клинические примеры.

Больной Г., 28 лет, поступил в стационар на 8-й день болезни с жалобами на подъем температуры тела до 37,5°C в течение десяти дней, в слабость, повышенную утомляемость, боли в горле, головные боли.

Из анамнеза известно, что 2 месяца назад выписан из инфекционного стационара с диагнозом «Острый инфекционный мононуклеоз, средне-тяжелого течения».

Состояние средней тяжести, небные миндалины умеренно гиперемированы и гипертрофированы, небольшие гнойные налеты в лакунах. Определяется увеличение шейных, поднижнечелюстных, аксиллярных лимфоузлов до 1,5 см в диаметре. Печень выступает на 2-3см

ниже реберной дуги, мягко-эластичной консистенции, пальпируется нижний полюс селезенки.

В общем анализе крови: лейкоциты $12,6 \cdot 10^9$ г/л (с/я 12%, лимф.38%, п/я 5%), СОЭ 15 мм/ч, ЦП 0,95, эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 145 г/л. В общем анализе мочи: лейкоцитов и эритроцитов нет, удельный вес 1018, эпителий - единичный в поле зрения.

Определяются антитела к ВЭБ: к капсидному антигену (a/VCA IgM) – слабо 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, затяжное течение.

Значения ИНФ-α показаны на рис.44.

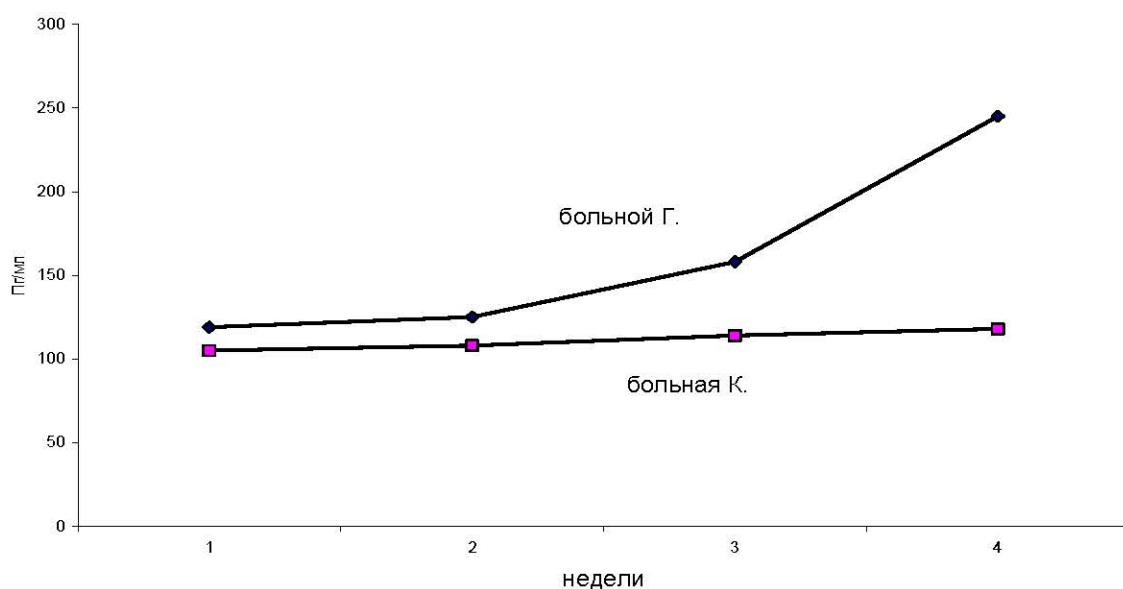


Рис.44. Содержание ИНФ-α у больных Г. и К. с затяжным течением болезни в процессе динамического наблюдения.

При лечении получал амиксин, гентамицин, аскорутин, тавегил.

В процессе терапии у пациента наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям. Отмечено существенное нарастание содержания ИНФ- α к 4-й неделе наблюдения.

Больная К., 20 лет, поступила в инфекционный стационар на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуру тела $38,5^{\circ}\text{C}$, слабость, головные боли, выраженные боли в горле при глотании.

Состояние средней тяжести, гиперемия и гипертрофия небных миндалин, гнойные налеты в лакунах, увеличение шейных, аксиллярных, поднижнечелюстных, паховых лимфоузлов, до 2 см в диаметре, мягко-эластичной консистенции, умеренно болезненные при пальпации. Печень выступает на 2 см ниже реберной дуги, эластичной консистенции, пальпируется нижний полюс селезенки мягко-эластической консистенции.

В общем анализе крови: лейкоциты $10,5 \cdot 10^9$ г/л (с/я 42%, лимф. 14%, п/я 5%, мон. 12%, мононуклеары 10%), СОЭ 18 мм/ч, ЦП 0,96, эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}$ г/л, Нв 141 г/л. В общем анализе мочи: белка 0,01 г/л, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроциты- 1-3 в поле зрения, удельный вес 1024, эпителий – 1-3 в поле зрения.

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

Значения ИНФ- α представлено на рис.44. Сохраняются монотонно-низкие показатели ИНФ- α в процессе динамического наблюдения.

При лечении получала цефтриаксон, 5% раствор глюкозы, супрастин, аскорбиновая кислота.

За время лечения у пациентки наблюдалась положительная динамика по клинико-лабораторным показателям. Была выписана из стационара. Через 1 месяц появилась субфебрильная температура, слабость. При осмотре определялась генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. В крови определялась ДНК-ВЭБ.

Диагностирован ВЭБ - инфекционный мононуклеоз, затяжное течение.

При дальнейшей терапии получала аскорутин, диазолин. При динамическом наблюдении отсутствовало повышение ИНФ- α .

Таким образом, у больного Г. при лечении амиксином наблюдалось значительное повышение ИНФ- α . У пациентки К., которой не проводилась иммунокорригирующая терапия отсутствует существенное повышение содержания ИНФ- α , что характеризует слабый, неадекватный иммунный ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций является одной из актуальных проблем современной медицины. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Экологические проблемы, условия экономического кризиса, физические и психоэмоциональные стрессы, несбалансированное питание безусловно создают предпосылки для прогрессирования иммунодефицитного синдрома и формирования вторичных оппортунистических инфекций. Неуклонный рост герпетических заболеваний у взрослых и детей обуславливает необходимость всестороннего изучения герпетических инфекций и разработку эффективных методов профилактики и лечения их разнообразных форм.

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. Иммунный ответ макроорганизма на ВЭБ включает функционирование гуморального и клеточного иммунитета. Активация Т-лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, 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.

Более глубокое понимание патогенеза болезни и механизмов взаимодействия вируса и макроорганизма, регуляции иммунного ответа, формирования хронических форм болезни будет способствовать развитию новых подходов к диагностике и лечению герпетической инфекции. Комбинация методов непосредственного подавления вирусной репликации и индукции сильного специфического иммунного ответа являются

перспективным направлением лечения больных с острыми и хроническими формами герпетической инфекции.

Таким образом, целью настоящей работы являлось изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом для прогнозирования течения болезни и эффективности иммунокорригирующей терапии.

В процессе работы важно было изучить состав больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, клинического течения, сопутствующих заболеваний, биохимических показателей, спектра антител, репликативной активности вируса. Провести анализ характеристики больного, клинико-биохимических особенностей, репликативной активности ВЭБ, содержания медиаторов иммунного ответа, оценить их влияние на формирование циклического и прогрессивного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза. Изучить изменения клинико-лабораторных показателей, значений медиаторов иммунного ответа у больных с циклическим и прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза. Оценить динамику клинико-биохимических показателей, репликативной активности ВЭБ, антительного ответа, содержания медиаторов иммунного ответа при проведении иммунокорригирующей терапии.

Исследования проведены у 136 больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (112 - среднетяжелым и 24 - тяжелым течением).

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза соответствовал общепринятым критериям. У всех больных учитывались особенности клинического течения болезни, результаты общеклинических (общий анализ крови) и биохимических исследований (билирубин, аланинаминотрансфераза). У пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом активность репликации ВЭБ подтверждалась обнаружением

ДНК-ВЭБ в крови. У больных с острой первичной инфекцией регистрировались VCA IgM, VCA IgG и EA IgG.

Содержание в крови медиаторов иммунного ответа определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур» Санкт-Петербург (лаборатория иммуноферментного анализа ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной). Определены показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ у здоровых доноров, которые соответствовали $153,4 \pm 10,4$ Пг/мл, $58,4 \pm 4,3$ Пг/мл, $48,9 \pm 3,2$, $156,4 \pm 10,6$ Пг/мл.

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

Уровень медиаторов иммунного ответа определялся у больных в зависимости от пола, клинико-лабораторных показателей, спектра антител, ДНК-ВЭБ.

Было показано, что содержание всех изучаемых медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) было несколько выше у женщин и у пациентов со среднетяжелым течением болезни по сравнению с мужчинами и больными с тяжелым течением инфекции ($284,4 \pm 18,3$ Пг/мл и $245,6 \pm 13,2$ Пг/мл; $293,2 \pm 15,4$ Пг/мл и $252,3 \pm 18,1$ Пг/мл $p=0,145$ $p=0,126$ соответственно). 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 ($132,2 \pm 6,3$ Пг/мл и $72,4 \pm 2,7$ Пг/мл $p=0,012$). Это, по-видимому, характеризует формирование более сильного иммунного ответа у больных с отсутствием сопутствующих заболеваний.

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 (более 14 дней) содержание ИНФ- γ было существенно ниже, по сравнению с пациентами, у которых лихорадка продолжалась менее 14 дней ($208,3 \pm 18,1$ Пг/мл и $386,4 \pm 21,8$ Пг/мл $p=0,012$ соответственно). Это, вероятно, подтверждает более слабый иммунный ответ у больных с длительной лихорадкой, формирование продолжительной вирусемии, что способствует сохранению длительной лихорадки.

В процессе исследования было установлено, что у пациентов с экзантемой и тонзиллярным синдромом уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 был существенно выше, чем у больных с отсутствием этих симптомов ($362,5 \pm 18,3$ Пг/мл и $254,8 \pm 22,3$ Пг/мл; $145,8 \pm 6,4$ Пг/мл и $72,6 \pm 12,4$ Пг/мл; $365,3 \pm 22,4$ Пг/мл и $204,8 \pm 23,6$ Пг/мл; $128,4 \pm 10,7$ Пг/мл и $62,4 \pm 10,7$ Пг/мл $p=0,012$ $p=0,015$ $p=0,028$ $p=0,016$ соответственно). Это, по-видимому, характеризует активацию Т-лимфоцитов и формирование более сильного иммунного ответа у пациентов с клинически активными формами болезни.

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 ($269,3 \pm 23,5$ Пг/мл и $234,7 \pm 21,7$ Пг/мл; $125,5 \pm 11,3$ Пг/мл и $113,7 \pm 10,7$ Пг/мл; $115,7 \pm 9,3$ Пг/мл и $107,3 \pm 9,7$ Пг/мл; $268,3 \pm 24,3$ Пг/мл и $245,7 \pm 21,8$ Пг/мл $p=0,218$ $p=0,248$ $p=0,116$ $p=0,204$). Однако, эти изменения оказались несущественными.

Одним из направлений исследования было определение содержания провоспалительных цитокинов 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 сохранялось нормальное содержание лейкоцитов (318,6 $\pm$ 23,2 Пг/мл и 215,6 $\pm$ 23,2 Пг/мл; 136,5 $\pm$ 11,4 Пг/мл и 65,3 $\pm$ 8,3 Пг/мл $p=0,011$ $p=0,033$ соответственно). Это подтверждает более выраженную активацию клеточного иммунитета, фагоцитов и, соответственно, формирование сильного иммунного ответа у больных с лейкоцитозом.

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 (145,2 $\pm$ 6,5 Пг/мл и 73,4 $\pm$ 5,1 Пг/мл; 393,4 $\pm$ 28,6 Пг/мл и 278,6 $\pm$ 18,3 Пг/мл $p=0,012$ $p=0,036$ соответственно). Это, вероятно, характеризует активацию Т-эффекторных механизмов и формирование иммунного цитолиза гепатоцитов.

У всех больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом с наличием атипичных мононуклеаров, с гипербилирубинемией также отмечено некоторое повышение всех изучаемых медиаторов иммунного ответа по сравнению с пациентами, у которых эти симптомы отсутствовали (312,8 $\pm$ 28,3 Пг/мл и 295,4 $\pm$ 15,1 Пг/мл; 285,6 $\pm$ 25,8 Пг/мл и 252,3 $\pm$ 21,3 Пг/мл $p=0,125$ $p=0,425$ соответственно). Однако, эти различия были недостоверны.

Следующим важным направлением работы было определение показателей провоспалительных медиаторов иммунного ответа 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 ($125,2 \pm 10,2$ Пг/мл и $78,4 \pm 9,8$ Пг/мл; $355,2 \pm 13,6$ Пг/мл и $145,3 \pm 9,2$ Пг/мл $p=0,018$ $p=0,023$ соответственно). Это доказывает активацию клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа, что способствует синтезу провоспалительных медиаторов.

У больных, у которых выявлялись антитела к раннему антигену (a/EA IgG) и ядерному антигену (a/EBNA), отмечено некоторое повышение содержания всех исследуемых провоспалительных медиаторов по сравнению с пациентами, у которых эти антитела отсутствовали ($285,6 \pm 25,8$ Пг/мл и $252,3 \pm 21,3$ Пг/мл; $278,4 \pm 18,3$ Пг/мл и $244,3 \pm 19,6$ Пг/мл $p=0,425$ $p=0,418$ соответственно). Однако, эти отличия были незначительными.

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 ($159,4 \pm 9,6$ Пг/мл и $76,3 \pm 6,5$ Пг/мл; $145,3 \pm 9,1$ и $73,5 \pm 5,3$ Пг/мл; $334,2 \pm 11,2$ Пг/мл и $118,5 \pm 10,3$ Пг/мл $p=0,025$ $p=0,014$ $p=0,018$ соответственно). Это подтверждает активацию Т-эффекторных механизмов, формирование адекватного иммунного ответа и элиминацию вируса.

Следующим этапом работы была оценка клинико-анамнестических данных, результатов биохимических исследований, маркеров ВЭБ-инфекции, медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения у больных с разными особенностями течения 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.

Группа с циклическим течением составила – 111 больных, с затяжным течением – 25 пациентов.

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 незначительны ($p=0,325$).

Было показано, 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, $p=0,00001$).

Проведена оценка таких клинических симптомов как лихорадка, тонзиллярный синдром, гепатоспленомегалия, экзантема, лимфаденопатия, у больных с различными вариантами течения инфекции. Установлено, что длительная лихорадка (более 14 дней) отмечалась значительно чаще у больных с затяжным течением инфекции (80%, 20) по сравнению с больными, у которых зарегистрировано циклическое течение болезни (40%, 44, $p=0,0004$).

У большинства больных как в 1-й, так и во 2-й группе, выявлялся 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.

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

Другим направлением исследования было изучение 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 выявлялся лейкоцитоз и атипичные широкоплазменные мононуклеары по сравнению с группой больных, у которых зарегистрировано затяжное течение болезни (66%(73) и 24%(6); 73%(81) и 20%(5), $p=0,025$, $p=0,038$).

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

Одной из важных задач работы была оценка спектра маркеров ВЭБ-инфекции на 1-й и 3-4 неделе наблюдения при разных исходах болезни. Установлено, 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 ($p=0,001$).

Было показано, что в раннюю фазу инфекции у большинства больных с циклическим и затяжным течением отсутствовали EA-IgG и EBNA-IgG. К 3-4 неделе наблюдения EBNA-IgG сохранялись лишь у больных с формированием затяжного течения болезни (11%) ($p=0,001$).

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 ($p=0,00001$).

Следующим важным этапом работы было изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от исходов болезни.

По данным первичного обследования отмечено существенное повышение содержания ИЛ-1-β и ИНФ-γ у больных с циклическим течением по сравнению с пациентами, у которых было зарегистрировано затяжное течение ($327,4 \pm 15,2$ Пг/мл и $195,8 \pm 5,1$ Пг/мл; $325,4 \pm 14,2$ Пг/мл и $182,8 \pm 12,4$ Пг/мл $p=0,015$ $p=0,012$ соответственно). Показано, что уровень ИЛ-1-β и ИНФ-γ у больных с циклическим течением был в 2 и более раза выше контрольных показателей, тогда как при прогрессивном течении увеличение соответствующих значений было незначительным (менее 2-х норм).

Таким образом, было установлено, что предикторами циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются следующие симптомы: лихорадка менее 14 дней, экзантема, отсутствие сопутствующих заболеваний, наличие воспалительной реакции крови и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, отсутствие ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни и увеличение содержания ИЛ-1β, ИНФ-γ в 2 и более раз по сравнению с нормой при первичном обследовании.

Ко-факторами формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются наличие длительной лихорадки (более 14 дней), отсутствие лейкоцитоза и атипичных мононуклеаров, сопутствующие заболевания, положительная индикация ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, повышение содержания ИЛ-1β и ИНФ-γ при первичном обследовании менее 2-х норм по сравнению со средними контрольными значениями.

Следующим разделом работы была оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в процессе динамического наблюдения при разных вариантах течения болезни. Пациенты наблюдались в течение 4-х недель.

Было выявлено существенное снижение содержания ИЛ-1-β и ИНФ-γ у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекции к 4-й неделе болезни. Это

подтверждает элиминацию вируса, снижение антигенной нагрузки, уменьшение содержания провоспалительных цитокинов, что соответствует адекватной реакции иммунной системы на инфекцию.

У больных с затяжным течением ВЭБ-инфекции уровень медиаторов иммунного ответа в процессе динамического наблюдения практически не изменялся. Сохранялись монотонно-низкие показатели всех изучаемых провоспалительных медиаторов. Это характеризует длительную вирусемию, высокую репликативную активность, слабый иммунный ответ и низкий уровень медиаторов иммунного ответа.

Лечение больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом проводилось в соответствии с протоколом диагностики и лечения острого инфекционного мононуклеоза. Больным ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни был назначен амиксин. Амиксин назначался в таблетках в дозе 125 мг в первые двое суток, затем по 125 мг через 48 часов (1,2,4,6,8,10,12,14,16,18 сутки лечения).

Одним из важных направлений работы была оценка клинико-лабораторных показателей и изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, которые получали амиксин (28 человек). Контрольная группа составила 30 человек. Изучение содержания медиаторов иммунного ответа проводилась до начала лечения и в конце 1,2,3,4 недели на фоне проводимой терапии.

При лечении амиксином у подавляющего большинства больных (85%,23) к 3-4 неделе была зарегистрирована нормализация температуры тела и снижение уровня лейкоцитов. Сходные результаты были отмечены и у пациентов в контрольной группе.

При лечении амиксином у большинства больных (76%,21) было отмечено исчезновение ДНК-ВЭБ к 3-4 неделе болезни. В сравнительной группе отрицательные результаты индикации ДНК-ВЭБ к 3-4 неделе были зарегистрированы значительно реже (58% 17, $p=0,002$). Это подтверждает

более быструю элиминацию вируса у пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при лечении амиксином.

Уровень медиаторов иммунного ответа был изучен у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с риском развития затяжного течения болезни в процессе динамического наблюдения при лечении амиксином и в сравнительной группе.

Было доказано, что показатели ИНФ- α возрастали у 22 больных (78,5%) к 3-4 неделе терапии. Содержание ИНФ- α повышалось в 1,5-2 раза к 3-4 неделе лечения по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии ($128,4 \pm 10,3$ Пг/мл и $263,9 \pm 18,5$ Пг/мл $P=0,015$), тогда как в контрольной группе показатели ИНФ- α сохранялись на прежнем уровне. Это, вероятно, подтверждает эффективность лечения амиксином, активацию Т-эффекторных механизмов, что способствует подавлению репликативной активности, элиминации вируса, нормализации клинико-лабораторных показателей.

Было установлено, что содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ к 3-4 неделе терапии изменялось незначительно по сравнению с показателями до лечения ($265,4 \pm 23,2$ Пг/мл и $288,8 \pm 24,7$ Пг/мл; $118,6 \pm 10,2$ Пг/мл и $148,4 \pm 10,4$ Пг/мл; $215,4 \pm 12,2$ Пг/мл и $265,8 \pm 15,6$ Пг/мл $p=0,312$ $p=0,115$ $p=0,135$). В сравнительной группе также сохранялся монотонно-низкий уровень медиаторов иммунного ответа в процессе динамического наблюдения.

У большинства больных основной и сравнительной групп заболевание закончилось выздоровлением. Затяжное течение сформировалось у 9 больных, 6 из них получали стандартную терапию, 3 – амиксин.

Полученные результаты обосновывают целесообразность включения амиксина в комплексную терапию больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом прежде всего в группе повышенного риска формирования

затяжного течения болезни в целях коррекции иммунного ответа и стимуляции Т-эффекторных механизмов.

ВЫВОДЫ

1. Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза установлен у 48,5% женщин, у 51,5% мужчин. У 82,4% пациентов было зарегистрировано среднетяжелое течение, у 17,6% - тяжелое течение болезни. У 18,4% больных сформировалось прогрессивное течение ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.
2. У больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом отмечено значительное 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, гиперферментемия, положительные результаты индикации a/VCA IgM.
3. Предикторами циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются следующие 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.
4. Ко-факторами формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются наличие длительной лихорадки (более 14 дней), сопутствующие заболевания, положительная индикация ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, незначительное повышение содержания ИЛ-1 β и ИНФ- γ при первичном обследовании (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями.
5. У больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни при лечении амиксином отмечено существенное повышение содержания ИНФ- α . Это обосновывает его применение в комплексной терапии, направленной на предупреждение формирования затяжного течения и хронизации инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка содержания ИЛ-1 β и ИНФ- γ призвана дополнить программу обследования больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с целью прогнозирования течения и исходов болезни, своевременного установления показаний для иммунокорригирующей терапии.

Ко-факторами прогноза формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являлось незначительное повышение содержания ИЛ-1 β и ИНФ- γ при первичном обследовании (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями.

2. Амиксин может быть рекомендован для лечения больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с повышенным риском формирования затяжного течения инфекции в качестве средства иммунокорригирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулмеджидова А.Г. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин / А.Г.Курило, Л.В.Шилейко// Урология.-2007.-№3.- С.56-59.
2. Адиева А.А.ПЦР in situ для выявления ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии новорожденных/ Л.Л.Нисевич, З.С.Гаджиева// Вопросы диагностики в педиатрии.-2010.-С.20-22.
3. Акберова С.И. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении индукторами интерферона/Ф.И. Ершов, П.И.Мусаев // Вестник офтальмологии.-2001.-№1.-С.33-35.
4. Акулич Н.Ф. Клинико-иммунопатогнетическое обоснование применения герпетической вакцины в лечении больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Автореф. Дис..... канд.мед.наук.- Москва, 2005. – 20 с.
5. Александров А.В. Анализ механизма модуляции межклеточных молекул адгезии ICAM / А.М. Джексон, А.Г. Румянцев // Иммунология.-1997.- №1.-С.4-13.
6. Алясова А.В. Клинико-нейрофизиологическая и нейро-иммунологическая характеристика больных раком молочной железы: Автореф. дисс. ... докт.мед.наук.- Нижний Новгород.-2004.-45 с.
7. Арестова И.М. Клиническое значение герпесвирусных инфекций при беременности. Автореф. Дис..... канд.мед.наук.- Минск, 2003. – 23 с.
8. Атаева Г.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с генитальным герпесом.- Учебное пособие.- М., 2005.- 23 с.
9. Бабаев А.А. Матер. Научной конференции «Новые технологии в профилактике, диагностике, эпиднадзоре и лечении инфекционных заболеваний»/Т.А.Ятманова, Г.А.Кравченко, В.В.Новиков/ Н.Новгород.- 2006.-С.211-215.

10. Бабаченко И.В. Инфекционный мононуклеоз /В.В.Иванова, Т.Ф.Железникова, А.С.Левина//Учебное пособие.-Санкт-Петербург.- 2011.-33 с.
11. Баринский И.Ф. Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин /И.Г.Сидорович, А.А.Лазаренко// Иммунология.- 2001.-№2.-с.17-20.
12. Баринский И.Ф. Герпес. Этиология, диагностика и лечение.- М., 2003.- 272 с.
13. Баринский И.Ф. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции/И.И.Самойленко, А.В.Зайцев//Российский журнал кожных и венерических болезней.-2006.- №1.-с.43-47.
14. Баринский И.Ф. Инактивированная дивакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов как средство иммунопрофилактики рецидивов генитального герпеса / Ф.Р.Махмудов// Вопросы вирусологии.-2010.-№1.- с.35-41.
15. Баринский И.Ф. Экспериментальные подходы к разработке мукозальных вакцин при вирусных заболеваниях, передающихся половым путем / В.А.Ляшенко, Л.М.Алимбарова, А.А.Лазаренко//Иммунология.-2013.-№2 .-с.119-122.
16. Батакаев Э.А. Лечение генитального герпеса. Учебное пособие.- М.,2005.-23 с.
17. Белозеров Е.С. Медленные инфекции/ Ю.И. Буланьков, Е.А. Иоаниди// Элиста:Изд-во Джангар.-2009.-316 с.
18. Борисенко К.К. Генитальный герпес // Неизвестная эпидемия: герпес.- Смоленск, 2004.- С.75-83.
19. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство»,2005.-73 с.
20. Бочаров А.Ф. Вирус простого герпеса.- Новосибирск: Наука, 2003.- 223 с.

21. Бочарова Е.Н. Спонтанное прерывание беременности и герпетическое инфицирование сперматозоида/ Е.Н.Брагина, Ю.К.Гусак// Андрология и генитальная хирургия.-2006.-№1.-С.59-65.
22. Бочарова Е.Н. Обнаружение белков и капсидов ВПГ в сперматозоидах человека/ Р.Абдурахманов, Л.Ф.Курило// Андрология и генитальная хирургия.-2007.-№2.-С.63-68.
23. Брагина Е.Е. Выявление сперматозоидов. Инфицированных вирусом простого герпеса / Р.А. Абдулмаликов, Л.Ф.Курило // Вестник дерматологии и венерологии.-2005.-№5.-С.18-22.
24. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинко-иммунологические проявления современной герпетической инфекции. Автореф. Дис. ... канд.мед. наук. – СПб., 2005.-22 с.
25. Букринская А.Г. Вирусология.- М.: Медицина.-2006.-536 с.
26. Вайншпенкер Ю.И. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клинко-неврологические проявления у детей и подростков /О.В.Калинина, И.В.Нуралова, И.М.Ивченко// Инфекционные болезни.- 2013.-№4.-С.44-46.
27. Веденеева Г.Н. Клинко-диагностические аспекты цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.-2006.-№3.-С.56-58.
28. Владимирова Н.В. Вирусные инфекции и привычное невынашивание беременности// Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.- 2004.-№2.-С.62-66.
29. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. - Киев.: Здоровье.-2003.- 342 с.
30. Володин Н.Н. Перспективы использования метода ПЦР для ранней диагностики герпетических инфекций у новорожденных детей // Д.Н.Дегтярев, И.Ю.Ковтун, С.М.Белова / Материалы 3-го съезда перинатальной медицины.- М.,2007.-С.122-123.

31. Вотяков В.И. Патогенез и терапия герпетической инфекции / А.Г.Коломиец// Клиническая медицина.-2003.-№5.-С.29-36.
32. Вотякова О.М. Особенности течения и лечения герпесвирусных инфекций на фоне ятрогенного иммунодефицита (у онкологических больных)/С.В.Лепков// Немизвестная эпидемия: герпес.-Смрленск, 2003.- С.130-150.
33. Вязьмина Е.С. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы и цитокины при бактериальных инфекциях /Е.С.Вязьмина, В.В.Новиков, Т.Г.Мартынова//Цитокины и воспаление.- 2002.-Т.1.-№3.-С.15-20.
34. Гаджиева З.С. Выявление маркеров герпесвирусной инфекции у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом/ А.С. Цибизов, С.В. Новикова//Совр. Проблемы дерматовенерологии.-2010.- №3.-С.35-37.
35. Гендон Ю.З. Мукозальные вирусные вакцины: успехи и проблемы/Ю.З.Гендон//Вопросы вирусологии.-2003.-№4.-С.4-10.
36. Гладько В.В. Клинико-эпидемиологические аспекты и современные рекомендации по лечению генитального герпеса / В.А.Аковбян, А.С.Масюкова//Воен. Мед. Журнал – 2005.-№12.-С.32-38.
37. Голенков А.К. Влияние экстракорпорального ультрафиолетового облучения лимфоцитов периферической крови на экспрессию мембранных растворимых молекул/А.К.Голенков, Г.А.Дудина, А.В.Кильдюшевский/ Рос.биотер.журнал.-2005.-№4.-С.19-23.
38. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция/СПИД. - Пособие для врачей.-Барнаул.-80 с.
39. Гребенюк В.Н. Герпетический уретрит у мужчин / Г.А.Дмитриев // Вестник дерматологии .- 2006.-№4.-С. 52-55.
40. Давлятова Н.П. Клиника и диагностика атипичных форм генитального герпеса. Автореф. дис. ... канд. мед. Наук.- М., 2004.

41. Дементьева Г.М. Внутриутробная герпетическая инфекция у новорожденных / М.И. Фролова, О.И. Дедушкина// Материалы 3-го съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.- М.,2005.-С.159-161.
42. Долгих Т.И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний: пособие для врачей.- Омск.-2005.-44с.
43. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии.- М.: Медицина,- 1996.-239 с.
44. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты.- М.: Медицина.- 1998.-192 с.
45. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии/ Г.Ф.Железникова, О.А.Аксенов, Р.А.Насыров//Инфекционные болезни.-2004.-№4.- С.5-12.
46. Исаков В.А. Современные методы лечения герпетической инфекции // Terra Medica.-1997.-№3.-С.2-6.
47. Исаков В.А. Герпетические инфекции человека /Е.И.Архипова, Д.В.Исаков/.- Санкт-Петербург: «СпецЛит».- 2006.- 301 с.
48. Исаков В.А. Герпетические инфекции человека. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: руководство для врачей//Е.И.Архипова, Д.В.Исаков/.- М.: ГЭОТАР – Медиа.-2007.-С.164-214.
49. Исаков В.А. Перспективы противовирусной терапии герпесвирусных инфекций / В.Н.Чеботкевич, Д.В.Исаков// Вестник гематологии.-2010.- №1.-С.30-33.
50. Йовдий А.В. Иммунная недостаточность у больных опухолями лимфатической системы с вирусной инфекцией /В.И.Шардоков, Т.П.Загоскина// Вестник гематологии.-2010.-№1.-С.34-35.
51. Каболова И.В. Клинико-иммунологические особенности герпеса у больных гриппом и ОРЗ/ В.А.Исаков, Г.Л.Днепропетровская// Вестник гематологии.-2010.-№1.-С.35-36.

52. Калугина М.Ю. Инфекция, вызванная ВГЧ 6-го типа (эпидемиология, клиника, диагностика: методические рекомендации.-М.-2008.-112 с.
53. Калугина М.Ю. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитными состояниями /Н.В.Кражас, В.И.Козина, Л.М.Балабанова//ЖМЭИ.-2009.-№1.-С.79-80.
54. Касымова Е.Б. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов / О.А.Башкина, Х.М.Галимзянов, С.Ж. Неталиева //инфекционные болезни.-2012.-т.10.-№3.-с.44-47.
55. Катагадзе З.Г. Иммунодиагностика и иммунотерапия//Вест.РАМН.-1999.-№5.-С.19-22.
56. Катагадзе З.Г. Современные возможности использования иммунологических показателей при иммунотерапии/З.Г. Катагтдзе , Т.Н.Заботина, О.В.Короткова//Вест.Рос.онкол.науч.центра.-1996.-№1.-С.50-55.
57. Караулов А.В. Механизмы развития иммунологических нарушений при стрессе и методы их коррекции: Рук-во по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам.-М.-2004.-С.326-337.
58. Караулов А.В. Изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с сахарным диабетом/А.В. Караулов, И.В.Евсегнеева, Е.Б.Тюленева//Рос.биотер.журнал.-2006.-№1.-С.75-79.
59. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология.-М.-МИА.-2002.-651 с.
60. Киселева О.И. Вопросы общей вирусологии: учебное пособие. - СПб.-2007.-374 с.
61. Климова Р.Р. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез мыши при экспериментальной инфекцииорганной культуры фрагмента семенника/ В.А.Науменко, Л.Ф.Курило// Андрология и генитальная хирургия.- 2009.-№4.-С. 35-40.

62. Климова Р.Р. Вирус простого герпеса и идиопатическое бесплодие у мужчин/ Е.В.Чичиев, В.А.Науменко// Вопросы вирусологии.-2010.-№1.-С12-16.
63. Климова Р.Р. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в семенной жидкости у мужчин// Вопросы вирусологии.-2010.-№1.-С.12-16.
64. Ковальчук Л.В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD.-М.:РГМУ.-2003.-75 с.
65. Козлов И.Г. Рецепторы контактного взаимодействия/И.Г.Козлов, Н.К.Горлина, А.Н.Чередеев//Иммунология.-1995.-№4.-С.14-24.
66. Королева В.В. Содержание сывороточной формы CD38 антигена в крови больных острыми лейкозами/ В.В.Королева, М.А.Крыжанова, С.А.Путина//Клин.лаб.диагностика.-2002.-№10.-С.14-16.
67. Королева В.В. Уровень растворимого CD38 антигена в сыворотке крови онкогематологических больных /В.В. Королева, М.А.Крыжанова, Л.В.Варшавская//Высокие технологии в онкологии. Матер.5 Всерос.съезда онкологов.-Казань.-2000.-Т.1.-С.178-179.
68. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника. Диагностика. Современные принципы лечения.- Нижний Новгород.-2003.-75 с.
69. Кражас Н.В. Герпесвирусная инфекция: методические рекомендации.- М.:2007.-120 с.
70. Куц А.А. Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном (вифероном) недоношенных детей с внутриутробными инфекциями/М.В.Дегтярева, В.В.Малиновская// Детские инфекции.- 2009.-№3.-С.40-44.
71. Махмудов Ф.Р. Динамика показателей иммунного статуса у больных рецидивирующим генитальным герпесом в процессе лечения / И.Ф.Баринский// Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2009.-№1.-с.8-10.

72. Назарова Е.Л. Распространенность серологических маркеров герпесвирусов у больных хроническим лимфолейкозом /В.И.Шардоков, А.В.Йовдий// Вестник гематологии.-2010.-№1.-С.51-52.
73. Наumenко В.А. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках у мужчин с нарушением фертильности / Р.Р.Климова, Л.Ф.Курило// Акушерство и гинекология.-2010.-№3.-С.42-46.
74. Наumenко В.А. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез / Ю.А.Тюленев, А.С.Сегал //Урология-2011.-№6.-С.32-36.
75. Наурская Е.В. Особенности функционального состояния перитонеальных макрофагов мышей чувствительной и устойчивой линии при интравагинальном заражении вирусом простого герпеса 2-го типа и мукозальной вакцинации/ Е.В.Наурская, А.Г.Зайцева, Н.В.Кобец, Л.М.Алимбарова//Бюллетень экспериментальной биологии.-2008.-№2.-С.196-200.
76. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы как компоненты глобальной иммунологической сети //Тез.докл.3-го Съезда Биохим. О-ва.-СПб.-2002.-С.196-197.
77. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы при вирусных инфекциях // Вест. Нижегород. Ун-та им. Лобачевского.-2001.-С.208-217.
78. Новикова Н.А. Вирусология /Н.А.Новикова, В.В.Новиков, В.В.Добротина//Н.Новгород:ННГУ.-2002.-214 с.
79. Новиков В.В. Иммунология /В.В.Новиков, Н.А.Добротина, А.А.Бабаев// Н.Новгород.- 2005.-226 с.
80. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях/ В.В. Новиков, И.В. Евсегнеева, А.В. Караулов //Рос.биотер.журн.-2005.-№2.-С.23-27.
81. Новиков В.В. Роль растворимых форм антигенов в модуляции иммунного ответа при цитомегаловирусной инфекции / В.В. Новиков,

- Т.В.Чеснокова, Э.А. Монакова //Паллиативная медицина и реабилитация.-2005.-№1.-С.75-76.
82. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / А.В.Караулов, А.Ю.Барышников // Мед. информ. Агентство.-2008.-249с.
83. Носик Н.Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций /В.М.Стаханова// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2000.-№2.-С.70-77.
84. Перадзе Х.Д. Особенности лабораторной диагностики первичной и хронической ВЭБ-инфекции// Тез.Всерос.науч.конф. «Клинические перспективы в инфектологии».-СПб.-2001.-С.153.
85. Симованьян Э.Н. Герпесвирусные инфекции у детей. Эпштейн-Барр вирусная инфекция. - Ростов на Дону.-2004.- 254 с.
86. Сорокина А.А. Поражение слизистой оболочки полости рта у взрослых больных инфекционным мононуклеозом /Б.П.Богомолов// Инфекционные болезни.-2013.-№3.-с.52-54.
87. Софронникова Н.Р. Профилактика вирусзависимых онкологических заболеваний/В.М.Мерабишвили// Изд.2-е доп.-СПб.-Фолиант.-2006.-45с.
88. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция /ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия.-2009.-№2.-С.16-30.
89. Тюленев Ю.А. Разработка органной культуры мужских гонад для вирусологических исследований / В.А.Науменко, Р.Р.Климова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.-2010.-№5.-С.66-69.
90. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей.- М.: ГЭОТАР.- Медицина.-1998.-274 с.
91. Учайкин В.Ф. Герпесвирусные гепатиты /А.В.Смирнов, С.Б.Чуелов, А.Л.Россина //Инфекционные болезни.-2012.-т.10.-№2.-с.80-82.
92. Чеботкевич В.Н. Вирусные инфекции у онкогематологических больных/К.М.Абдулкадыров// СПб: Роза Мира.-2002.-134 с.

93. Шишкин М.К. Герпесвирусные инфекции// Избранные вопросы терапии инфекционных больных: руководство для врачей/ под редакцией Ю.В.Лобзина.-СПб: Фолиант.-2005.-636-664.
94. Шпенлинг Н.В. Применение циклоферона при генитальном герпесе: учебное пособие.-СПб.-2010.-68 с.
95. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции – настоящее и будущее//Трудный пациент.-2003.-№4.-С.6-15.
96. Ющук Н.Д. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях: учебное пособие.-М.: ПРОФИЛЬ.-2005.- 120 с.
97. Alexander H. herpes simplex virus a cause for concern. Am.J.Med.Technol. 2003.-Vol.48.- P.241-248.
98. Ahmed S. Fssesment of certain neutrophil receptors intercellular adheision molecule-1// Burns.-1999.-Vol.25.-P.395-401.
99. Akdis A.C. Immunological evaluation of erythema nodozum//Brit.J.Dermatol.- 1993.-Vol.129.-P.275-279.
100. Albanese J. Biolojically active Fas-antigen and its cognate ligand//Blood.- 1998.-P.3862-3874.
101. Badour K. The protin acts downstream of CD2 and the CD2AP to promote formation of the immunological synapse /J. Zhang, F. Shi// Immunity.-2003.- Vol.18.-№1.-P.141-154.
102. Ballantyne C.M. Assigment of the gene for intercellular adhesion molecule-1 to proximal mouse chromosome 9/C.A.Kozak, W.E.Brien//Genomics.-1991.- №9.-P.547.
103. Bantel-Schaal U. Cytomegalovirus is absent from semen of population of men seeking fertility evaluation / P.Nauman, G.Schleferstein // J. Infect. Dis. 2003.-Vol.168.- P.518-9.
104. Barker P.E. Assignment of the gene for intercellular adhesion molecule-1 to proximal mouse chromosome 9/ P.E.Barker, M.A.Shipp//J.Immunol.-№9.- P.547.

105. Bascar J.F. Cytomegalovirus of murine testicular interstitial Leyding cells/ B.Furnary, E.S.Huang// Infect. Immune. 2003.- Vol.-40.- P. 726 – 32.
106. Bascar J.F. Murin cytomegalovirus infection of mouse testis / S.C. Stanat, E.S. Huang // J. Virol. 2006.- Vol.57.- P. 1149-54.
107. Belyakov I.M. Impact of vaccine-induced mucosal high-avidity CD8 CTL in delay of AIDS//Blood.-2006.-Vol.107.-P.3228-3264.
108. Belyakov I.M. A novel functional CTL avidity compartmentalization to the site of mucosal immunization//J. Immunol.-2007.-Vol.178.-P.7211-7221.
109. Berntsson M. Decreasing prevalence of herpes simplex virus type 2 antibodies in selected groups of women//Acta Derm. Venerol.-2009.-Vol.89.- P.623-626.
110. Beydoun H.A. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections//Int.J.Infect.Dis.-2010.-V.14.-P.154-160.
111. Bezold G. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leucocytospermia / J.A. Politch, N.B. Kiviat // Fertil. Steril.-2006.-Vol. 76.- P.416-8.
112. Barreiro O. Endothelial tetraspanin microdomains regulate leukocyte firm adhesion during extravasation/O. Barreiro, M. Sala-Valdes// Blood.-2005.- Vol.105.-№7.-P.2852-2861.
113. Bevan I.S. Polymerase reaction for detection of human cytomegalovirus infection in a blood donor population/R.A.Daw, P.J. Day// J. Hematology.- 1991.-№78.-P.94-99.
114. Bezold G. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male//Fertil. Steril.-2001.-V.76.-P.416-418.
115. Bezold G. Prevalence of human herpesvirus type 1-8 in semen of infertility patients// Fertil. Steril.-2007.-V.87.-P.1087-1097.
116. Bursrein D.N. Sexually transmitted treatment guideline//Current Option in Pediatrics.-2003.-V.15.-P.391-397.
117. Dresson J.L. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen// Hum.Reprod.-2003.-V.18.-P.1881-1886.

118. Burstein G.R. Sexually transmitted diseases treatment guidelines//Current Opinion in Pediatrics.-2003.-Vol.15.-P.391-397.
119. Coen V.D. Antyherpesvirus drugs a promising spectrum of new drugs and drugs targets//Reviews.-2003.-P.278-288.
120. Biggar R.J. Seminal fluid excretion of cytomegalovirus related to immunosuppression in homosexual men / H.K. Adresen, P. Ebbesen // Br. Med. J..-2004.-Vol. 286.- P.2010 – 2.
121. Boldogs I. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 in normal and adenocarcinomatous prostate glands / J.F. Baskar, E.C. Mar// J.Natl. Cancer Inst.- 2003.- Vol. 70. – P.819 – 26.
122. Bresson J.L. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen^ a study of 635 semen samples from 231 donors / M.C. Clavequin, M.C. Mazon // Hum. Reprod. – 2003.-Vol. 18.-P.1881-6.
123. Brocklenhurst P. The management of recurrent genital herpes infection in pregnancy/O.Carney, E.Boss//Brit.J.Obstet.Gynaec.-1995.-Vol.102.-P.791-794.
124. Brown Z.A. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor// New England J. Med.- 1996.-Vol.324.-P.1247-1252.
125. Caia L.Y. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cell / T. Katob, M. Nakayamaa // Reprod. Tox..- 2009.- Vol. 27.- P.14 -21.
- Coen D.V. Antyherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drugs targets / D.V. Coen // Reviews.-2003.-Vol.2.-P.278-288.
126. Christian B., Bruce D. Walker Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses //Current Opinion in Microbiology 2000, 3:379-386.
127. Cruchley A. T. Epstein-Barr virus: biology and disease/ D. M. Williams, G. Niedobitek // Oral Dis 1997 May; 3 Suppl 1: S153-S156.

128. Courtot A.M. Viral transmission and medically assisted procreation the Herpesviridae case//Gynecol. Obstet. Fertil.-2004.-V.32.-P.233-240.
129. Dalton A.D. The histopathology of the testis and epididymis in AIDS. A post-mortem study/ J.N. Harcourt-Webster// J. Pathol.-2004.-Vol.163.-P.47-52.
130. De Paepe M.E. Opportunistic infections of the testis in the AIDS / C. Guerrieri, M. Waxman // J. Med.-2005.-Vol.57.-P.25-29.
131. Deture F.A. Herpesvirus type 2 isolation of seminal vesicle and testes / D.M. Drylie, H.E. Kaufman // Urology.-2003.-Vol.7.-P.541-544.
132. Deture F.A. Herpesvirus type 2 study of semen in male subjects with recurrent infections / D.M. Drylie, H.E. Kaufman // Urology.- 2004.-Vol.120.-P.449-451.
133. Dulko F.J. Murine cytomegalovirus infects spermatogenic cells / M.B. Oldstone // Proc. Natl. Acad. USA.-2003.- Vol.76.-P.2988 – 91.
134. Eggert-Kruse W. Cytomegalovirus infection-related to male and female infertility factors/ M. Reuland, W. Johannsen // Fertil. Steril.-2009.-Vol.-91.-P.67-82.
135. El Borai N. Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic / M. Inoue, C.Lefevre// J. Obstetr. Res.-2007.-Vol..23.-P.17-24.
136. Fleming D.T. Herpes Simplex Virus Type 2 in the United States, 1994 to 2004 / McQuillan G.M. // NEJM. – 2004. – №16. – P. 1105-1111.
137. Gaytant V.A. Congenital cytomegalovirus infection /G.I.Rours, E.A.Streeges//Eur.J.Pediatric.-2003.-Vol.162.-№4.-P.248-253.
138. Gerber S. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of immunoglobulin M antibodies in the fetal serum/Y.Vial, P.Hohlfeld// Am.Obstet. Gynecol.-2002.-Vol.187.-№4.-P.955-959.
139. Glenda C. Faulkner The ins and outs of EBV infction/ Andrew S. Krajewski, Dorothy H. Crawford // [Trends](#) in Microbiology. 2000, 8: 185-189.

140. Gribencha S.V. Detection of type 2 herpes simplex virus in cells of soermatogenic epithelium in infected testis of guinea pigs/ E.E.Bragina, R.A.Abdumalikov//Bull. Exp. Biol. Med.-2007.-Vol.144.-P.73-76.
141. Gulick R.M. Varicella-Zoster virus disease in patients with human immunodeficiency virus infection//Arch.Dermatol.-1990.-Vol.126.-P.1086-1088.
142. Hall C.B. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection/ M.T. Caspera, K. Schabel// Pediatrics.-2008.-Vol.122.-P.513-520.
143. Huttner K.M. Flagellar and acrosomal abnormalities associated with testicular HSV-tk expression in the mouse / J. Pudney, D.S. Milstone // Biol. Reprod.-2003.-Vol.49.-P.251-261.
144. Hill C. Epidemiology of Herpes simplex virus type 2 and 1 among men who have sex with men//Bull.Exp.Biol.Med.-2009.-V.14.-P.194-199.
145. Jeffrey I. Cohen The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host // Current Opinion in Immunology. 2004. 11: 365-370.
146. Jiang H. Diagnostic value of human cytomegalovirus late mRNA detection in active form of infection/ L.Wen, X.Ling//Clin.Med.J.-2002.-Vol.115.-№10.-P.1507-1509.
147. Johnson R.W. Herpes zoster in immunocompetent patient / R.W. Johnson // Reviews.-2005.-Vol.4.-P.315-322.
148. Jordan M.C. Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease //W.E. Rousseau, G.R. Noble // N. Engl. J. Med. 2004.-Vol.288.-P.932-934.
149. Kapranos N.S. Detection of herpes simplex virus in first trimester //In vivo.-2009.-V.23.-P.839-842.
150. Kapranos N.S. Detection of herpes simplex virus< cytomegalovirus, Epstein-Barr virus in the semen of men//Fertil. Steril.-2003.-79.-P.1566-1570.
151. Kim M. Herpes simplex virus antigens directly activate NK cell via TLR2/N.R.Osborne, W.Zeng//J.Immunology.-2012.-#9.-p.4158-4170.

152. Kundsinn R.V. Acyclovir treatment of twelve unexplained infertile couples/
L.Faik, A.T.Hertig // Int. J. Fertil. 2003.- Vol.32.-P.200-204.
153. Kragstbjerg P. Chronic active mononucleosis // Scand. J. Infect. Dis. 1997.
29(5): 517-518.
154. Krikun G. Expression of Toll-like receptors in the human deciduas//Histol.
Histopatol.-2007.-V.22.-P.847-854.
155. [Kuwahara](#) S. A case of cerebellar meningo-encephalitis caused by Epstein-
Barr virus (EBV): usefulness of Gd-enhanced MRI for detection of the lesions/
Kawada M., Uga S., Mori K. // No To Shinkei. 2000. [Jan](#). 52(1): 37-42.
156. Le H.V. Herpes simplex virus type 2 seropositivity among ever married
women//Sex. Transm. Dis.-2009.-V.36.-P.616-620.
157. LeGoff J. Unexpected high prevalence of herpes simplex seropositivity and
genital shedding in pregnant women//Int.J. STD AIDS.-2007.-V.18.-P.593-
595.
158. Lekstron-Himes J. A. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus
infection / Dale J. K., Kingma D. W. // Clin. Infect. Dis. [Jan](#). 22(1): 22-27.
159. Lang D.J. Demonstration of Cytomegalovirus In semen / J.F.Kummer // N.
Engl.J. Med.-2002.-Vol.291.-P.121-123.
160. Lang D.J. Cytomegalovirus In semen / J.F.Kummer, D.P.Hartley // N.
Engl.J. Med.-2003.-Vol.293.-P.121-123.
161. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with
and without HIV infection// Building international congress. – IHMF, 2006. –
P. 67.
162. Macasaet F.F. Cytomegalovirus studies of autopsy tissue. Incidence of
inclusion bodies and related pathologic data/ K.E. Holler, T.F. Smith
//Am.J.Clin. Pathol.-2003.-Vol.63.-P.859.
163. MacGowan M.P. Prevalence of cytomegalovirus and herpes simplex virus
and herpes simplex virus in human sperm/ K.Haye, G.T. Kovacs// Int. J.
Androl.-2004.-Vol.6.-P.331-336.

164. Mansat A. Cytomegalovirus detection in cryopreserved semen samples collected for therapeutic donor insemination / C. Mengelle, M. Chalet // Hum. Reprod.-2004.-Vol.12.-P.1663-1666.
165. Masopast D. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium// J.Exp. Med. – 2010.- Vol.207.-P.553-564.
166. Mastroianni A. Acute cytomegalovirus prostatitis in AIDS/ O. Coronado, R.Manfredi // Genitourin. Med.-2004.-Vol.72.-P.447-448.
167. Mindel A. Genital herpes – the forgone epidemic//The Joournal of International Herpes Manaement Forum.-1994.-Vol.1.-P.39-48.
168. Mindel A. HSV in pregnancy and neonates.-World STL/AIDS Congress, Singapor.-1995.-Vol.24.-P.234-238.
169. Munjoma M.W. Prevalens, incidence and risk factors of herpes simplex virus type 2 infection among pregnant women// BMS Womens Health.-2010.-V.10.-P.2-6.
170. Naumenko V.A. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cell in testis organotypic culture/Yu.A. Tyulenev, S.A. Yakovenko// Herpesviridae.-2011.-Vol.2.-P.4280-4287.
171. Neihbour P.A. Murine cytomegalovirus and fertility^ potential sexual transmission and effect of this virus on fertilization in vitro /L.R. Fraser// Fertil. Steril.-1998.-V.20.-P.216-222.
172. Neofytou E. Prevelence of human herpes virus types 107 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters/ G.Sourvios, M. Asmaraianaki// Fertil. Steril.-2009.-V.91.-P.2487-2494.
173. Okano M. Epstein-Barr virus infecion and its role in the expanding spectrum of human diseases // Acta Paediatr. 1998. Jan; 87(1): 11-18.
174. Okuda T. Reactive hemophagocytic syndromeresponded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy/ Yumoto Y. // Rinsho Ketsueki. 1997. Aug; 38(8): 657-62.
175. Oliveira L. Placental phagocitic cells infected with herpes simplex type 2 and echovirus type 19/ M.E.Fonseca// Placenta.-1992.-Vol.13.-№5.-P.405-416.

176. Overall J.C. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn//Pediatr. Ann.-1994.-Vol.23.-3.-P.131-136.
177. Pagano J.S. Diseases and mechanisms of persistent DNA virus infection^ latency and cellular transformation. J.Infect. Dis.1996.-Vol.132.- P.209-211.
178. Pallier C. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and fertilization /L.Tebourbi, S. Proust// Hum. Reprod.-2002.-Vol.17.-P.1281-1287.
179. Petrovsky B. clinical significance of echogenic foci in fetal lungs/ E.P. Schneider, V.R. Klein// J.Clin.Ultrasound.-1997.-Vol.-25.-№9.-P.493-495.
180. Paludan S.R. Recognition of herpesviruses by the innate immune system// Nat.Rev.Immunol.-2011.-Vol.2.-P.143-154.
181. Prins J.B. Chronic Fatigue syndrome/J.V. Meer, G.Bleijenberg//Lancet.- 2006.-№5.-P.14-23.
182. Raborn G.W. Recbernt herpes simplex labialis: selected therapeutic options / G.W. Raborn //J. Can. Dental Association. Sept. 2003.-Vol.69.-P.498-502.
183. Resnick L. Oral leukoplakia//J. Am. Acad. Dermatology.-1990.-Vol.22.- P.1278-1282.
184. Revello M.G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant/ G. Gerna// Clin. Microbiology Rev.-2002.-Vol.15.-№4.-P.680-715.
185. Ross J.D. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infections of the genital tract in Edinburg 1978-1991. Department of Genitourinary Medicine Edinburg Royal Infirmary, UK / Smith J.W., Elton R.A. // Genitourin Med. – 2003. – V.9. – P. 381-383.
186. Ross S.E. Seriprevelens of herpes siplex virus-2 infection among women and symptoms of vagininites//Herpes.-2009.-V.15.-P.46-50.
187. Sakai Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection / Ohga S., Tonegawa Y. // Leuk. Res. 1997. Oct; 21(10): 941-50.
188. Sceglvitova O.N. Herpes simplex type 1 virus infection of cultured human vascular endothelial cell / Yu.Romanov, E.V.Maksianina//Rus.J.Immunology.- 2001.-Vol.6.-№4.-P.367-376.

189. Sceglvitova O.N. The effect of smooth muscle cell and leukocytes on HSV-1 reproduction in cultured human endothelial cells/ Yu.Romanov, E.V.Maksianina//Rus.J.Immunology.-2002.-Vol.83.-№7.-P.1579-1590.
190. Sceglvitova O.N. Herpes simplex type 1 virus infection of cultured human vascular endothelial cell induce the production of antiviral and proinflammatory factors by peripheral blood leucocytes in vitro // Yu.Romanov, E.V.Maksianina//Rus.J.Immunology.-2001.-Vol.6.-№4.-P.367-376.
191. Shlapobersky M. Vaxfectin-adjuvanted plasmid DNA vaccine improves protection and immunogenicity in murine model of genital herpes infection/ M. Shlapobersky, J.O.Marshak, L.Dong// J.Gen.Virol.-2012.-Vol.93.-P.1305-1315.
192. Stanberry L.R. Glycoprotein D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes/ L.R. Stanberry, S.L. Spruance, A.L.Cunningham, D.L. Bernstein//N.Engl.J.Med.-2002.-V.347.-P.1652-1661.
193. Sukhikh G.T. The use of Wobenzym to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic herpes infection / G.T. Sukhikh // J. Immunotherapy XIII.-1997.-Vol.63.-P.131-133. Trevanil A.S. Effect of proteolytic enzymes on neutrophil Fc RII activity / A.S. Trevanil // Immunology.-1998.-Vol.68.-P.632-637.
194. Swanink C.M. Viral antibodies in chronic fatigue syndrome/ J.H. Vercoulen, E. Bazelmans// Clin. Infect.Dis.-1995.-Vol.21.-P.708-709.
195. Swarts D.A. Herpes simplex virus infection of placental associated tissues./ E. Caldwell//Arch.Pathol.-1991.-Vol.115.-№11.-P.1141-1144.
196. Tebourbi L. Experimental inoculation of male mice with murine cytomegalovirus and effect on offspring// Hum. Reproduction.-2001.-V.16.-P.2041-2049.
197. Thomas D. The effect of valacyclovir treatment on natural killer cells of infertile women// Am.J.Reprod. Immunol.-2004.-V.51.-P.248-255.

198. Uzal F.A. Abortion and ultrative positis assotiated with caprine herpesvirys-1 infections// J.Vet. Diagn. Invest.-2004.-V.16.-P.478-484.
199. Wakim L.M. Memory T cell persisting within the brain after local infection show functional adaptation to the tissue of residence//Proc. Nat.Acad Sci USA.-2010.-Vol.42.-P.17872-17879.
200. West J.A. Fctivation of plasmocytoid dendritic cells by Kaposis sarcoma-associated htrpesvirus// J.Virol.-2011.-Vol.85.-P.17872-17879.
201. Whitby D. Detection of Kaposis sarcoma-associated herpes virus in peripheral blood of HIV-infecred individuals and progression to Kaposis sarcoma/M.R.Howard, M.Tenant//Lancet.-1995.-Vol.346.-P.799-802.
202. Weber B. Biology of herpes virus infections and tagers of anti viral therapies// Int. Meet. "Skin Therapy Update, 1994", 14-17 Oct. 1994. – EADV, EADV Board. – 2004. – P.46.Yamashita S. Severe chronic active Epstein- Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis / Murakami C., Izumi Y. // Psychiatry Clin. Neurosci. 1998. Aug; 52(4): 449-52.
203. Wrathall A. E. Evalution of risk of viral transmissions to recipients of bovine embryos arising from fertilizations with virus-infected semen// Theriogenology.-2006.-V.65.-P.247-274.
204. Wu K. H. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men // Zhonghua Nan Ke Xue.-2007.-V.13.-P.1075-1079.
205. Yang Y.S. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples// J. Med. Virol. – 2005.-V.45.-P.179-182.