

ной работы студентов. Красноярск: Типография КрасГМА; 2008.

8. Падейская Е.Н. Некоторые вопросы антимикробной терапии кишечных инфекций. Русский медицинский журнал. 1997; 24: 1602–97.
9. Хендерсон Дж. М. Патопфизиология органов пищеварения. Пер. с англ. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 1997.
10. Бухарин О.В., Каган Ю.Д., Бурмистрова А.Л. Сальмонеллы и сальмонеллезы. Екатеринбург; 2000.

Поступила 10.01.13

## Сведения об авторах:

**Кадышев Валерий Александрович**, канд. мед. наук, и. о. гл. врача инфекционной клинической больницы № 3 ДЗ Москвы, e-mail: damask51@rambler.ru; **Никифоров Владимир Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Института повышения квалификации ФМБА России, главный инфекционист МЗ РФ: 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.98:578.825.13]-085.281.8:615.37]-078.33

*Т.А. Свинцова<sup>1</sup>, Д.М. Собчак<sup>1</sup>, О.В. Корочкина<sup>1</sup>, Г.А. Кравченко<sup>2</sup>, В.В. Новиков<sup>2</sup>*

### **ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1;

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.А. Лобачевского, 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

*Показатели иммунного ответа изучались у 68 больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр (35 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет.*

*Материалы и методы. Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54) изучалось методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител (АТ) ИКО 20 и поликлональных АТ к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека. В контрольную группу вошли 60 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.*

*Целью исследования являлась оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, наличия ДНК вируса, а также демонстрация их значения в прогнозировании течения и исходов болезни и эффективности противовирусной и иммунокорригирующей терапии.*

*Заключение. По итогам проведенной работы было установлено, что критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, являлось повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54). У больных с экзантемой, тонзиллярным синдромом, лейкоцитозом, повышением трансаминаз, наличием АТ к капсидному антигену (aVCAIgM) содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54) было выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы.*

*У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ в крови определялось значительное повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих адгезию лейкоцитов (sCD18), активность Т-лимфоцитов (sCD50), распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) по сравнению с больными с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ.*

*При терапии циклофероном у пациентов с циклическим течением ВЭБ-инфекционным мононуклеозом содержание sHLA I и sCD54 на 2–4-й неделе лечения возрастали в 1,5–2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии. У больных с реактивацией болезни сохранялись монотонно-низкие показатели всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4 нед наблюдения за пациентами. У больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, динамика sHLA I и sCD54 через 2–4 нед лечения служит дополнительным критерием эффективности противовирусной, иммуномодулирующей терапии и формирования циклического течения болезни.*

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ-инфекционный мононуклеоз), гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, тонзиллярный синдром, атипичные широкосплетенные мононуклеары, растворимые дифференцировочные антигены

Для корреспонденции: Свинцова Татьяна Александровна, ассистент каф. инфекционных болезней НижГМА Росздрава, e-mail: t.svintsova@yandex.ru

T. A. Svintsova<sup>1</sup>, D. M. Sobchak<sup>1</sup>, O. V. Korochkina<sup>1</sup>, G. A. Kravchenko<sup>2</sup>, V. V. Novikov<sup>2</sup>

THE VALUE OF THE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH EBV INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN PREDICTING THE COURSE AND EFFICACY OF ANTIVIRAL AND IMMUNOCORRECTING THERAPY

<sup>1</sup>Federal State budgetary Institution of Higher professional education "Nizhny Novgorod State Medical Academy" 10/1; Minin Square, Nizhny Novgorod, 603005; <sup>2</sup>Federal State budgetary Institution of Higher professional education N. I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod", 23, Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

*The indices of immune response were studied in 68 patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus (35 males, 33 females) aged 18 to 30 years.*

*Materials and methods. The content of soluble forms of differentiation antigens (sCD95, sCD18, sCD50, sHLAI, sCD54) has been studied with enzyme immunoassay using monoclonal antibodies Mab ICO-20 and polyclonal antibodies to the antigens of the mononuclear cells of the peripheral blood. The control group included 60 healthy volunteers matched for age and sex with the main group.*

*The aim of this study is the assessment of the content of soluble forms of differentiation antigens in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus, depending on gender, age, severity of illness, comorbidities, laboratory values, the presence of viral DNA, as well as a demonstration of their value in predicting the course and outcome of the disease and the efficacy of antiviral and immunocorrecting therapy.*

*In patients with negative results of DNA indication of EBV a significant increase in the content of soluble forms of differentiation antigens characterizing the adhesion of leukocytes (sCD18), the activity of T-lymphocytes (sCD50), the recognition of foreign antigens (sHLAI) in the blood in comparison with patients with a positive DNA indication of EBV was determined.*

*Conclusion. According to the results of this performed work the criterion for an adequate immune response in patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus was found to be the increase of the content of soluble forms of differentiation antigens (sCD95, sCD18, sCD50, sHLAI, sCD54). In patients with exanthema, tonsillar syndrome, leukocytosis, elevation of transaminases and the presence of antibodies to capsid antigen (a/VCAIgM) the content of soluble forms of differentiation antigens (sCD95, sCD18, sCD50, sHLAI, sCD54), was higher than in patients without such symptoms.*

*In the treatment with cycloferon in patients with cyclic course of EBV infectious mononucleosis the content of sHLAI and sCD54 at 2nd-4th weeks of treatment increased by 1.5-2 times compared with the corresponding values before treatment. In patients with reactivation of the disease monotonically low indices of all studied soluble forms of differentiation antigens persisted over the 4 weeks during patients following up. In patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus, the dynamics of sHLAI and sCD54 after 2-4 weeks of treatment serves as secondary efficacy endpoint of antiviral, immunomodulatory therapy and the formation of the cyclic course of the disease.*

**Key words:** *infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus (EBV infectious mononucleosis), hepatosplenomegaly, generalized lymphadenopathy, tonsillar syndrome, atypical broad plasma mononuclear cells, soluble differentiation antigens*

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпес-вирусными инфекциями. Герпес-вирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Это позволяет рассматривать герпес-вирусную инфекцию как системное заболевание организма [2, 3, 7].

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Вируснейтрализующие антитела сохраняются в течение всей жизни в высоких титрах, но они не предупреждают возникновения иммунодефицита [7, 9].

ВЭБ (вирус Эпштейна–Барр) является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, относящихся к группе герпес-вирусов. Его капсид диаметром 120–150 нм окружен оболочкой, содержащей липиды. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков. Однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции, а именно:

1) EA (Early antigen) – ранний антиген, включает белки p54, p138; 2) EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen) – ядерный антиген, белок p72; 3) VCA (Viral capsid antigen) – капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; показано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются p18 и p23; 4) LMP (Latent membrane protein) – латентный мембранный белок, gp125.

Первичная репликация вируса происходит в эпителии слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки, протоках слюнных желез, а также в лимфоидных образованиях. Затем наблюдается гематогенная и лимфогенная диссеминация вируса. При этом в первую очередь инфицируются В-лимфоциты, которые начинают под влиянием митогенов вируса интенсивно пролиферировать, трансформируясь в плазматические клетки. В результате поликлональной стимуляции В-системы в крови нарастает уровень IgM, обладающих способностью агглютинировать чужеродные эритроциты. Этот феномен используют для диагностики инфекционного мононуклеоза. Пролиферация В-лимфоцитов приводит к активации Т-супрессоров, которые подавляют пролиферацию В-лимфоцитов. Молодые формы Т-лимфоцитов циркулируют в крови, они часто имеют вид атипичных широкоплазменных мононуклеаров. Пролиферация В-лимфоцитов подавляется также естественными киллерами и путем антитело-зависимого цитолиза. В результате гибели инфи-

цированных лимфоцитов вирус высвобождается и инактивируется антителами. Однако часть инфицированных В-лимфоцитов сохраняется и вирус персистирует в них пожизненно [1, 3, 4].

При Т-клеточном иммунодефиците возможна реактивация ВЭБ, возникновение В-клеточных лимфом, так как Т-система перестает контролировать пролиферацию В-лимфоцитов. С иммунодефицитом и реактивацией ВЭБ связывают также развитие лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы [3–5].

Механизмы уклонения вируса от иммунного ответа в целом могут быть разделены на три группы: 1) изменения иммунодоминантных эпитопов вируса; 2) препятствие клеточному иммунитету, подавление презентации вирусных пептидов и активности естественных киллеров (ЕК-клеток); 3) подавление реализации эффекторных функций, например синтеза цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток. Так, вирусы кодируют гомологи цитокинов, хемокинов, растворимых форм мембранных антигенов – молекул, которые играют важную роль в контроле иммунного ответа [3–5].

Было обнаружено, что у белков, присутствующих на мембране клеток иммунной системы, могут быть растворимые гомологи. Такие гомологи обнаруживаются в биологических жидкостях, в том числе в крови, в разных концентрациях. Основным способом образования растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы – это протеолитическое отщепление внеклеточной части мембранных белков с поверхности клеток, называемое протеолитическим шеддингом (слущиванием, сходом), или кливевжем (расщеплением) [1, 6]. Шеддинг чаще всего является следствием активационных процессов, затрагивающих различные популяции клеток. Растворимые формы мембранных антигенов участвуют в регуляции иммунологических механизмов на разных этапах реализации иммунного ответа. Существует тесная связь между цитокиновой сетью и пулом растворимых антигенов. Механизмы регулирующего действия растворимых форм мембранных антигенов клеток довольно разнообразны. Растворимые антигены исполняют роль клеточных коммуникаторов. При этом в клетку может передаваться сигнал, изменяющий ее функциональное состояние. Изменение концентрации растворимых антигенов, по-видимому, может давать важную мониторинговую и прогностическую информацию при герпетической инфекции [1, 7, 8].

Различают три основные группы мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы.

Первая из них – это молекулы главного комплекса гистосовместимости. У человека продемонстрировано существование растворимых форм молекул HLA I и II классов [2, 7].

Вторая группа мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы, – это рецепторы цитокинов. К этой обширной группе растворимых антигенов относятся растворимые ре-

цепторы интерлейкинов – 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, рецептор ИНФ- $\alpha$ , ФНО.

К третьей категории мембранных антигенов, имеющих растворимые изоформы, можно отнести обширную группу дифференцировочных антигенов, представленных разнообразными белками, принимающими участие в созревании клеток иммунной системы и выполнении ими своих эффекторных функций [2, 3, 7].

Наибольшее практическое значение имеют следующие растворимые дифференцировочные антигены: CD18, CD50, CD54, CD95, HLA I.

sCD18 – принимает участие в механизмах адгезии лейкоцитов к ламинину, фибронектину, коллагену I и IV типов.

sCD50 – способствует презентации антигена Т-лимфоцитам и активации Т-лимфоцитов.

sCD54 – играет важную роль в механизмах адгезии и участвует в формировании иммунологического синапса.

sCD95 – один из клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз.

sHLA I – обеспечивает распознавание иммунной системой чужеродных антигенов и аутоантигенов.

Результатом взаимодействия вируса и макроорганизма является активация механизмов апоптоза, адгезии, активация Т-лимфоцитарных реакций, распознавание чужеродных антигенов, формирование иммунологического синапса. Медиаторы иммунного ответа и растворимые формы дифференцировочных антигенов могут характеризовать различные механизмы взаимодействия возбудителя и макроорганизма. Поэтому мы можем оценивать содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с герпетической инфекцией с целью прогнозирования течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии [1, 3, 8].

Цель работы: оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, наличия ДНК вируса, а также показать их значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

## Материалы и методы

Показатели иммунного ответа изучались у 68 больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (35 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст  $24,3 \pm 2,8$  года). Пациентов в возрасте моложе 25 лет было 43, больных в возрасте старше 25 лет – 25. Была выделена группа больных с сопутствующими заболеваниями (хронический холецистит, язвенная болезнь желудка, хронический бронхит, сахарный диабет, бронхиальная астма и др.), которая составила 40 человек. Среднетяжелая форма болезни отмечена у 56, тяжелая форма – у 12 больных.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было изучено у больных с ВЭБ-инфекцией, которые получали циклоферон (32 человека) и базисную терапию (34 человека). Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов проводилась в группе больных с ВЭБ-инфекцией с циклическим течением болезни (30 человек), и в группе больных с реактивацией инфекции (25 человек). Был использован раствор циклоферона 12,5% для инъекций по 1 мл по базовой схеме (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-е сутки лечения).

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

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины (повышение температуры, тонзиллярный синдром, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, наличие атипичных широкоплазменных мононуклеаров в крови). Методом ПЦР проводилась индикация ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови, методом ИФА определялись антитела к ВЭБ: a/VCA-IgM, a/VCA-IgG, a/EA-IgG, a/EBNA-IgG.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54) изучалось методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител (АТ) ИКО 20 и поликлональных АТ к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека (Нижегородский институт молекулярной биологии и региональной экологии ННГУ им. Н.А. Лобачевского). Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов определялся по результатам обследования в первую неделю болезни.

В контрольную группу вошли 60 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной

группой. Средние показатели sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54 в контрольной группе составили соответственно  $374,5 \pm 23,4$ ;  $120,1 \pm 10,6$ ;  $57,7 \pm 6,7$ ;  $74,1 \pm 5,9$ ;  $168,7 \pm 17,7$  Ед/мл.

Статистическая обработка фактического материала и анализ результатов, полученных при исследованиях, выполнялись на компьютере с использованием пакета программ Statistica v. 6.0 с использованием критериев Шапиро–Уилка; Левена; *t*-критерия Стьюдента, Манна–Уитни, корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Изучение уровня растворимых форм дифференцировочных антигенов проводилась у мужчин, женщин, у больных в возрасте старше и моложе 25 лет, со среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Установлено, что содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза, адгезию лейкоцитов, активацию Т-лимфоцитов, формирование иммунологического синапса, распознавание чужеродных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sCD54, sHLA I) были несколько выше у женщин и у пациентов моложе 25 лет (табл. 1). Однако эти различия были недостоверны.

Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов определялся у больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Было выявлено, что показатели, характеризующие распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) и формирование иммунологического синапса (sCD54) были значительно выше у больных со среднетяжелой формой болезни (см. табл. 1).

Содержание показателей, характеризующих апоптоз, адгезию лейкоцитов, активацию Т-лимфоцитов (sCD95, sCD18, sCD50) у больных с разными формами тяжести различалось несущественно.

Таблица 1

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, возраста, тяжести течения (данные первичного обследования; средние значения в Ед/мл)

Показатель	Количество больных	sCD95	sCD18	sCD50	sHLA I	sCD54
Женщины	33	$289,0 \pm 18,3$	$266,2 \pm 16,5$	$327,4 \pm 23,4$	$66,3 \pm 4,2$	$597,9 \pm 41,4$
Мужчины	35	$239,0 \pm 19,8$	$219,0 \pm 13,6$	$363,0 \pm 23,5$	$76,2 \pm 5,2$	$503,2 \pm 42,8$
		( $p = 0,124$ )	( $p = 0,215$ )	( $p = 0,118$ )	( $p = 0,307$ )	( $p = 0,213$ )
Возраст:						
> 30 лет	25	$315,3 \pm 25,4$	$112,8 \pm 10,3$	$287,5 \pm 23,1$	$107,3 \pm 5,3$	$495,4 \pm 23,4$
< 30 лет	43	$378,5 \pm 27,8$	$156,5 \pm 10,8$	$315,3 \pm 28,8$	$115,2 \pm 7,5$	$513,6 \pm 38,6$
		( $p = 0,112$ )	( $p = 0,326$ )	( $p = 0,108$ )	( $p = 0,213$ )	( $p = 0,103$ )
Течение средней тяжести	56	$384,3 \pm 21,5$	$205,5 \pm 15,4$	$368,3 \pm 28,4$	$145,3 \pm 8,3$	$568,4 \pm 42,3$
Тяжелое течение	12	$365,2 \pm 23,8$	$185,3 \pm 13,4$	$325,5 \pm 21,3$	$72,4 \pm 6,4$	$412,3 \pm 36,2$
		( $p = 0,113$ )	( $p = 0,207$ )	( $p = 0,213$ )	( $p = 0,022$ )	( $p = 0,018$ )
Контрольная группа	60	$374,5 \pm 23,4$	$120,1 \pm 10,6$	$57,7 \pm 6,7$	$74,1 \pm 5,9$	$168,7 \pm 17,7$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3:  $p$  – различие значений в основной и контрольной группах.

Таблица 2

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клинических симптомах (данные первичного обследования; средние значения в Ед/мл)

Показатель	Количество больных	sCD95	sCD18	sCD50	sHLA I	sCD54
Лихорадка более 5 дней	25	395,6 ± 28,9	185,6 ± 15,3	215,4 ± 15,6	118,2 ± 7,8	418,5 ± 32,4
Отсутствие длительной лихорадки	43	372,3 ± 25,4 ( <i>p</i> = 0,133)	163,8 ± 10,2 ( <i>p</i> = 0,218)	185,2 ± 11,4 ( <i>p</i> = 0,207)	107,4 ± 5,8 ( <i>p</i> = 0,322)	385,6 ± 25,7 ( <i>p</i> = 0,158)
Экзантема	20	398,6 ± 22,4	215,4 ± 16,3	235,4 ± 16,3	121,4 ± 8,7	322,4 ± 25,5
Отсутствие экзантемы	48	275,5 ± 19,8 ( <i>p</i> = 0,012)	115,6 ± 10,2 ( <i>p</i> = 0,018)	205,6 ± 15,7 ( <i>p</i> = 0,312)	115,8 ± 7,2 ( <i>p</i> = 0,124)	285,6 ± 22,1 ( <i>p</i> = 0,208)
Тонзиллярный синдром	58	385,3 ± 22,8	218,5 ± 18,5	145,5 ± 5,3	125,3 ± 7,8	215,3 ± 19,1
Отсутствие тонзиллярного синдрома	10	365,3 ± 28,5 ( <i>p</i> = 0,214)	185,3 ± 8,3 ( <i>p</i> = 0,139)	72,4 ± 5,2 ( <i>p</i> = 0,022)	107,8 ± 8,2 ( <i>p</i> = 0,308)	112,4 ± 7,2 ( <i>p</i> = 0,025)
Гепатоспленомегалия	55	345,2 ± 26,5	173,5 ± 4,5	118,3 ± 8,2	182,3 ± 11,2	153,4 ± 10,3
Отсутствие гепатоспленомегалии	13	320,4 ± 28,4 ( <i>p</i> = 0,187)	125,6 ± 7,5 ( <i>p</i> = 0,335)	115,7 ± 7,5 ( <i>p</i> = 0,213)	165,8 ± 12,3 ( <i>p</i> = 0,318)	132,5 ± 7,2 ( <i>p</i> = 0,215)
Контрольная группа	60	374,5 ± 23,4	120,1 ± 10,6	57,7 ± 6,7	74,1 ± 5,9	168,7 ± 17,7

У пациентов с сопутствующими заболеваниями уровень sHLA I и sCD54 был существенно ниже по сравнению с теми, у которых отсутствовала сопутствующая патология (см. табл. 1).

Показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов изучались у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от преобладания различных клинических симптомов.

Отмечено, что у больных с длительной лихорадкой и гепатоспленомегалией определялся несколько более высокий уровень всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sCD54, sHLA I) по сравнению с пациентами, у которых эти симптомы отсутствовали (табл. 2). Однако эти различия были недостоверны.

Установлено, что у пациентов с экзантемой содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95) и адгезию лейкоцитов (sCD18), было значительно выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы (см. табл. 2).

Выявлено, что у больных с выраженным тонзиллярным синдромом также определялось существенное повышение растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активацию Т-лимфоцитов (sCD50) и формирование иммунологического синапса (sCD54), по сравнению с пациентами, у которых эти симптомы отсутствовали (см. табл. 2).

Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов определялся у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от спектра

Таблица 3

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от результатов индикации вируса ДНК ВЭБ и спектра антител (данные первичного обследования; средние значения в Ед/мл)

Показатель	Количество больных	sCD95	sCD18	sCD50	sHLA I	sCD54
VCA-IgM пол.	40	385,5 ± 25,3	175,6 ± 12,4	198,5 ± 14,1	146,5 ± 10,3	342,7 ± 21,7
VCA-IgM отр.	28	348,3 ± 25,6 ( <i>p</i> = 0,207)	134,3 ± 10,1 ( <i>p</i> = 0,305)	96,4 ± 4,3* ( <i>p</i> = 0,012)	72,8 ± 3,6* ( <i>p</i> = 0,018)	312,4 ± 28,7 ( <i>p</i> = 0,213)
EA-IgG пол.	38	368,4 ± 26,2	165,4 ± 10,6	142,5 ± 12,3	125,3 ± 10,7	131,8 ± 11,8
EA-IgG отр.	30	325,8 ± 28,3 ( <i>p</i> = 0,135)	148,2 ± 12,5 ( <i>p</i> = 0,108)	124,7 ± 10,3 ( <i>p</i> = 0,204)	114,5 ± 10,5 ( <i>p</i> = 0,147)	125,2 ± 11,7 ( <i>p</i> = 0,203)
EBNA-IgG пол.	25	318,5 ± 28,5	152,6 ± 13,4	128,7 ± 10,5	134,5 ± 12,7	178,3 ± 15,6
EBNA-IgG отр.	43	292,8 ± 22,5 ( <i>p</i> = 0,314)	142,3 ± 12,7 ( <i>p</i> = 0,176)	112,6 ± 10,4 ( <i>p</i> = 0,207)	118,9 ± 9,8 ( <i>p</i> = 0,112)	152,8 ± 13,2 ( <i>p</i> = 0,248)
ДНК ВЭБ пол.	48	358,3 ± 23,8	182,4 ± 12,5	178,5 ± 13,1	148,2 ± 12,9	215,3 ± 18,3
ДНК ВЭБ отр.	20	318,4 ± 20,7 ( <i>p</i> = 0,146)	91,2 ± 4,2* ( <i>p</i> = 0,025)	83,1 ± 5,4* ( <i>p</i> = 0,014)	71,3 ± 4,1* ( <i>p</i> = 0,021)	208,2 ± 15,7 ( <i>p</i> = 0,132)
Контрольная группа	60	374,5 ± 23,4	120,1 ± 10,6	57,7 ± 6,7	74,1 ± 5,9	168,7 ± 17,7

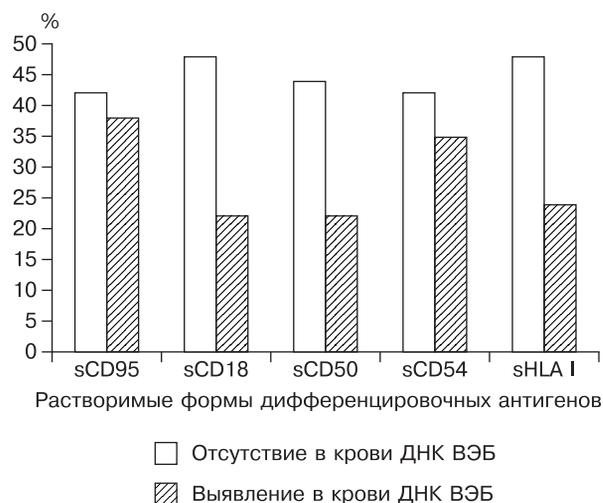


Рис. 1. Частота повышения содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от результатов индикации ДНК ВЭБ.

маркеров ВЭБ.

Отмечено, что содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, определяющих активность Т-лимфоцитов (sCD50) и распознавание чужеродных антигенов (sHLA I), существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (a/VCA IgM) по сравнению с больными, у которых отсутствует a/VCA IgM (табл. 3).

Противоположная тенденция отмечалась при изучении содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ. У больных с отрицательными результатами индикации ДНК ВЭБ определялись значительно более высокие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих адгезию лейкоцитов (sCD18), активность Т-лимфоцитов (sCD50), распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) по сравнению с пациентами с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ (см. табл. 3; рис. 1).

У больных, у которых выявлялись антитела к раннему антигену (a/EAIgG) и ядерному антигену (a/EBNA), отмечено некоторое повышение содержания всех исследуемых растворимых форм дифференцировочных антигенов (см. табл. 3). Однако эти отличия были незначительными.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было изучено у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в процессе динамического наблюдения при лечении циклофероном и базисной терапии.

Установлено, что содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезию лейкоцитов (sCD18), формирование Т-лимфоцитарной реакции (sCD50), распознавание чужеродных агентов (sHLA I), формирование имму-

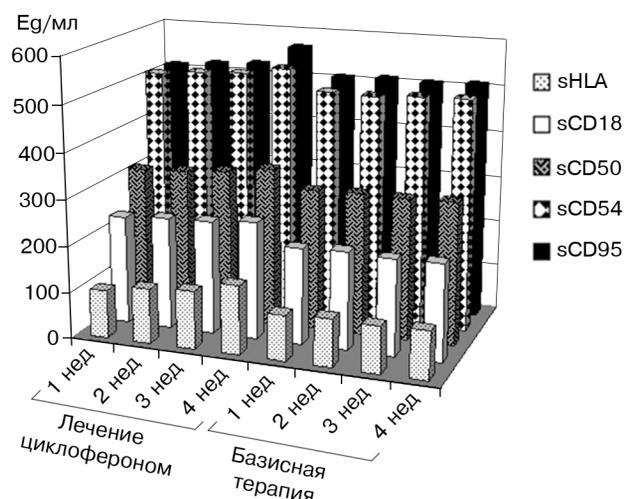


Рис. 2. Динамика растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при лечении циклофероном и при базисной терапии.

нологического синапса (sCD54), имело тенденцию к повышению. Однако не отмечено существенного повышения показателей к концу лечения.

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

Было установлено, что при лечении циклофероном содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезии лейкоцитов (sCD18), формирование Т-лимфоцитарной реакции (sCD50), распознавание чужеродных агентов (sHLA I), формирование иммунологического синапса (sCD54) имели тенденцию к повышению. Однако не отмечено существенного повышения показателей к концу терапии.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было изучено у больных с циклическим течением болезни (отсутствие реактивации болезни в течение 6 мес после выписки из стационара) при лечении циклофероном.

Было установлено, что в процессе терапии содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезию лейкоцитов (sCD18), формирование Т-лимфоцитарной реакции (sCD50), изменялись незначительно по сравнению с показателями до лечения.

Однако показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) и формирование иммунологического синапса (sCD54) возрастали у 20 (66,6%) больных. Содержание sHLA I и sCD54 возрастали в 1,5–2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии (рис. 2).

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов при лечении циклофероном было изу-

чено у больных с реактивацией ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, у которых выявлено обострение в течение 6 мес после выписки из стационара.

Можно отметить, что содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54) практически оставались на прежнем уровне. Сохранялись монотонно низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4 нед наблюдения за пациентами.

Установлено, что содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных агентов (sHLA I) и формирование иммунологического синапса (sCD54) было выше у больных со среднетяжелым течением болезни по сравнению с тяжелым. Это, по-видимому, характеризовало формирование адекватного иммунного ответа при среднетяжелом течении инфекции.

Выявлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с экзантемой и тонзиллярным синдромом содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезию лейкоцитов (sCD18), активацию Т-лимфоцитов (sCD50) и формирование иммунологического синапса (sCD54), было значительно выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы. Это свидетельствовало о том, что изучаемые антигены (sCD95, sCD18, sCD50, sCD54), вероятно, способствовали формированию более сильного иммунного ответа, повышению проницаемости сосудов и появлению токсико-аллергических симптомов.

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

Отмечено, что содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, определяющих активность Т-лимфоцитов (sCD50) и распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (a/VCAIgM) по сравнению с больными, у которых отсутствовали a/VCAIgM.

Противоположная тенденция отмечалась при изучении уровня растворимых форм дифференцировочных антигенов у пациентов с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ. У больных с отсутствием ДНК ВЭБ определялось значительно более высокое содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих адгезию лейкоцитов (sCD18), активность Т-лимфоцитов (sCD50), распознавание чужеродных антигенов (sHLA I), по сравнению с пациентами с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ. Это, вероятно, характеризовало формирование адекватного Т-клеточного ответа и образование антител.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов при лечении циклофероном было изучено у больных с циклическим течением ВЭБ-

инфекционного мононуклеоза, у которых отсутствует реактивация болезни в течение 6 мес после выписки из стационара. Было установлено, что при циклическом течении инфекции показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLA I) и формирование иммунологического синапса (sCD54), возрастали у 66% [20].

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов было определено у больных с реактивацией ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном. Сохранялись монотонно низкие показатели изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4 нед наблюдения за пациентами.

## Заключение

Критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом являлось повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA I, sCD54).

У больных с отрицательными результатами индикации ДНК ВЭБ в крови определялось значительное повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов sCD18, sCD50, sHLA I по сравнению с больными с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ. Это, вероятно, отражало формирование более сильного Т-клеточного ответа, образование антител и уменьшение репликативной активности вируса.

Также было обнаружено, что при терапии циклофероном у пациентов с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза содержание sHLA I и sCD54 на 2–4-й неделе лечения возрастали в 1,5–2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии. У больных с реактивацией болезни сохранялись монотонно низкие показатели всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4 нед наблюдения. Установлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом динамика sHLA I и sCD54 через 2–4 нед лечения служит дополнительным критерием эффективности противовирусной, иммуномодулирующей терапии и формирования циклического течения болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Еришов Ф.И.* Антивирусные препараты. М.: Медицина; 1998.
2. *Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю.* Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. Н. Новгород: Медицинское информационное агентство; 2008.
3. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпетические инфекции человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
4. *Ross J.D., Smith J.W., Elton R.A.* The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infections of the genital tract in Edinburgh 1978–1991. *Genitourin. Med.* 2003; 65(9): 381–3.
5. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with and without HIV infection. In: Building international congress. International Herpes Management Forum. <http://www.ihmf.org>; 2006: 67.

6. Бабаев А.А., Новиков В.В., Ежова Г.П., Добротина Н.А. Белки. Ч. 2: Мембранные белки адгезии: Учебное пособие. Н. Новгород: ННГУ; 2004.
7. Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А. Иммунология: Учебное пособие. Н. Новгород: Издательство ННГУ им. Н.И. Лобачевского; 2005.
8. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. М.: Медицина; 1996.
9. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. М.: Медицина; 2007.

Поступила 21.02.13

**Сведения об авторах:**

**Собчак Девора Михайловна**, проф. каф. инфекционных болезней ГОУ ВПО НижГМакадемии, e-mail: nizhgma.ru; **Корочкина Ольга Владимировна**, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГОУ ВПО НижГМакадемии; **Кравченко Галина Анатольевна**, доцент каф. молекулярной биологии Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, e-mail: unn@unn.ru; **Новиков Виктор Владимирович**, проф., зав. каф. молекулярной биологии Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.98:578.825.13]-07:616.36+616.411]-073.432

Г.М. Дворяковская, С.А. Ивлева, А.С. Дарманян, И.В. Дворяковский

**НЕИНВАЗИВНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ**

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

*Представлены данные обследования 73 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии. Показано, что использование неинвазивной количественной методики оценки паренхимы (Acoustic Structure Quantification) позволило объективизировать обследование и установить, что инфекционный мононуклеоз у больных 1-й группы с минимальной степенью диффузных изменений печени протекал без структурных изменений паренхимы. У пациентов 2-й группы определение индекса плотности, по данным Acoustic Structure Quantification, позволило установить признаки холестаза. Неоднородность структуры печени и повышение индекса плотности паренхимы указывали на признаки острого гепатита и подтверждалось повышением уровня АЛТ в сыворотке крови. Структурных изменений селезенки, несмотря на выраженную спленомегалию у всех обследованных больных, не выявлено.*

Ключевые слова: Эпштейна–Барр вирусный мононуклеоз, ультразвук, печень, дети

G. M. Dvoryakovskaya, S. A. Ivleva, A. S. Darmanyan, I. V. Dvoryakovskiy

NONINVASIVE ULTRASOUND EVALUATION OF THE PARENCHYMA OF THE PARENCHYMA OF LIVER AND SPLEEN IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2, build 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991

*The data of the examination of 73 children aged 1 to 18 years with mononucleosis of Epstein-Barr virus etiology are presented. The use of non-invasive quantitative assessment methodology of the parenchyma (Acoustic Structure Quantification) was shown to allow objectify the examination and to found that infectious mononucleosis in 1st Group patients with a minimum degree of diffuse changes of the liver proceeded without structural changes in the liver parenchyma. In the 2nd group patients the estimation of density index according to Acoustic Structure Quantification allowed to reveal the signs of cholestasis. The heterogeneity of the structure of the liver and the elevation of the parenchymal density index indicated on signs of acute hepatitis and was confirmed by the increase in ALT level in blood serum. Despite the pronounced splenomegaly no structural changes in the spleen were found in any patients.*

Key words: Epstein-Barr virus mononucleosis, ultrasound, liver, children

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – системное инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ), с вовлечением в патологический процесс лимфоидной, ретикулярной ткани, печени, селезенки и других органов [1, 2]. Полиорганный тропизм вируса определяет системность поражения и полиморфизм клинических проявлений: лихорадка,

увеличение размеров преимущественно тонзиллярных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, поражение носо- и ротоглотки в виде гипертрофии аденоидов и острого тонзиллита. Изменения периферической крови проявляются повышением уровня лейкоцитов, нередко за счет нейтрофилов, частым появлением атипичных мононуклеаров. Выявление широкоплазменных мононуклеарных клеток в легких, селезенке, почках, ЦНС свидетельствует о пролиферации лимфоретикулярной ткани в различных органах [3].

Дети в возрасте до 1 года ИМ болеют редко из-за наличия пассивного иммунитета, полученного

Для корреспонденции: Дворяковская Галина Михайловна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НЦЗД РАМН, e-mail: dvoryakovskaya@nczd.ru