

8. Иванова О. Г., Мордык А. В. Патогенетические аспекты коррекции нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких. Вестн. соврем. клин. медицины. 2010. Т. 3. № 1. С. 21-26.

*Ivanova O.G., Mordyk A.V. Patogeneticheskie aspekty korrektsii narusheniya adaptivnykh reaktsiy organizma pri infil'trativnom tuberkuleze legkikh. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2010. T. 3. № 1. S. 21-26.*

9. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R., Criner G. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Current Rather than Future Perspectives. Am J Respir Crit Care Med. 2010. № 182. P. 598-604.

10. Dornhorst A.C. Respiratory insufficiency (Frederick Price Memorial Lecture). Lancet. 1955. № 1. P. 1185-1187.

11. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014.

*Chuchalin A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. 2014.*

12. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Bronconeumol. 2012. Vol. 48. № 7. P. 247-257.

13. Koblizek V., Chlumsky J., Zindr V., Neumannova K., Zatloukal J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech pneumological and phthisiological society; a novel phenotypic approach to cold with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013. Vol. 157. № 2. P. 189-201.

14. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году: стат. материалы [Электронный ресурс]. 2012. Режим доступа: www.rosminzdrav.ru.

*Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2011 godu: stat. materialy [Elektronnyy resurs]. 2012. Rezhim dostupa: www.rosminzdrav.ru.*



УДК: 616.988.55-097-036.22:615.37

Код специальности ВАК: 14.01.09

## ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВЭБ-ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Д.М. Собчак<sup>1</sup>, О.В. Корочкина<sup>1</sup>, Е.А. Михайлова<sup>1</sup>, А.М. Рюмин<sup>1</sup>, Т.В. Щуклина<sup>2</sup>, Т.Ю. Бутина<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Инфекционная больница № 9», г. Н. Новгород,

<sup>3</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»

*Собчак Девора Михайловна – e-mail: sobchak\_devora@mail.ru*

Дата поступления  
09.03.2017

Показатели иммунного ответа изучались у 136 больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (70 мужчин, 66 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст – 24,3±2,8 года). Содержание в крови медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИНФ-α, ИНФ-γ) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом являлось повышение содержания медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИНФ-α, ИНФ-γ). У больных с длительной лихорадкой, экзантемой, тонзиллярным синдромом, лейкоцитозом, повышением трансаминаз, наличием антител к капсидному антигену (a/VCAIgM) содержание медиаторов иммунного ответа было выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы. Это подтверждает более выраженную активацию гуморального иммунного ответа. У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ в крови определялось значительное повышение содержания ИЛ-6, ИНФ-α, ИНФ-γ по сравнению с больными с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ. Это подтверждает формирование более сильного иммунного ответа и элиминацию вируса.

**Ключевые слова:** ВЭБ-инфекция, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, тонзиллярный синдром, атипичные широкоплазменные мононуклеары, медиаторы иммунного ответа, интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли.

Immune response parameters were studied in the case of 136 patients having Epstein-Barr Virus infectious mononucleosis (70 men, 66 women), the age of whom was from 18 to 30 years old (average age comprising 24,3±2,8 years). The content of immune response mediators in blood (IL-1β, IL-6, INF-α, INF-γ) was determined by immunoenzyme method with the use of test systems produced by «Protein Contour», Saint Petersburg. The criterion of adequate response of the immune system in the case of patients having EBV infectious mononucleosis was an increased content of immune response mediators (IL-1β, IL-6, INF-α, INF-γ). The patients having a long-term fever, exanthema, tonsillar syndrome, leukocytosis, an increased content of transaminase, availability of antibodies to a capsid antigen (a/VCAIgM) had a higher content of immune response mediators in comparison to the patients who did not have such symptoms. This is a proof of a more expressed activation of a humoral immune response. The patients with negative results of DNA-EBV indication in blood showed a significantly increased content of IL-6, INF-α, INF-γ in comparison to the patients having positive results of DNA-EBV indication. This proves formation of a stronger immune response, as well as the virus elimination.

**Key words:** EBV (Epstein-Barr Virus) infection, hepatosplenomegaly, generalized lymphadenopathy, tonsillar syndrome, atypical mononuclear cells, immune response mediators, interleukins, interferons, tumor necrosis factor.

**В** общей структуре инфекционной патологии герпетические инфекции составляют 18,8% среди вирусных инфекций и занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций. Герпесвирусы, в том числе и возбудитель инфекционного мононуклеоза – вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), широко распространены в мире, они способны поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая острую, латентную и хроническую формы инфекции. Неуклонный рост частоты диагностики герпетических заболеваний не только у детей, но и у взрослых обуславливает необходимость всестороннего изучения всех этапов развития герпетических инфекций и разработку эффективных методов профилактики и лечения их разнообразных форм. Экологические проблемы, условия экономического кризиса, физические и психоэмоциональные стрессы, несбалансированное питание безусловно создают предпосылки для прогрессирования иммунодефицитного синдрома и формирования вторичных оппортунистических инфекций [1, 2, 3].

ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, относящихся к группе вирусов герпеса [4, 5, 6]. 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. 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 путем антителозависимого цитолиза. В результате гибели инфицированных лимфоцитов вирус высвобождается и инактивируется антителами. Однако часть инфицированных В-лимфоцитов сохраняется и вирус персистирует в них пожизненно [7, 8, 9, 10, 11].

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 [12, 13].

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 подавления активности натуральных киллеров (НК-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 [14, 15, 17].

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. Известно, что характер иммунного ответа при ВЭБ-инфекции зависит от доминирующего участия клонов CD4 Т-лимфоцитов-хелперов первого (Th1) и второго (Th2) типов, которые различаются по продуцируемым ими цитокинам и роли в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [2, 4, 10]. Активация Th1-лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов, макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите макроорганизма [18, 19, 20].

**Цель работы:** оценить содержание медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, наличия ДНК-вируса.

#### Материал и методы

Показатели иммунного ответа изучались у 136 больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (70 мужчин, 66 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст – 24,3 $\pm$ 2,8 года). У 58 из них зарегистрированы сопутствующие заболевания (хронический холецистит, язвенная болезнь желудка, хронический бронхит, сахарный диабет, бронхиальная астма и др.). Среднетяжелая форма болезни отмечена у 112 пациентов, тяжелая – у 24 больных.

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза устанавливали на основании данных анамнеза, клинических данных (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 в крови медиаторов иммунного ответа определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Определены показатели ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  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.

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. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Изучение содержания медиаторов иммунного ответа проводилось отдельно у мужчин и женщин, у больных с сопутствующими заболеваниями и при разной тяжести болезни.

Было установлено, что содержание всех изучаемых медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) было несколько выше у женщин и у больных с отсутствием сопутствующей патологии (таблица 1). Несмотря на отсутствие достоверных различий, эти данные, полагаем, заслуживают внимания.

Далее был установлен более высокий уровень ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  у больных с тяжелой формой болезни по сравнению со средне-тяжелой (таблица 1).

Полученные данные получили закономерное подтверждение при анализе содержания (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высокой лихорадкой (более 38°C), с синдромом тонзиллита, экзантемы, гепатоспленомегалии. Так, у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высокой лихорадкой (более 38°C) определялось значительное повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ , по сравнению с пациентами, у которых

температура повышалась не более 38°C (таблица 2). Это касалось и больных с экзантемой, у которых уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 был существенно выше, чем у больных с отсутствием экзантемы (таблица 2).

Соответственно, у больных с тонзиллярным синдромом также определялось существенное повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 по сравнению с пациентами, у которых отсутствовал синдром тонзиллита (таблица 2).

Обращало внимание более высокое содержание всех изучаемых медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) у больных с гепатоспленомегалией сравнительно с пациентами с нормальными размерами печени и селезенки. Хотя эти изменения оказались недостоверными (таблица 2).

Следующим разделом работы была оценка содержания провоспалительных цитокинов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с различным уровнем лейкоцитоза, атипичных широкоплазменных мононуклеаров, трансминаз, билирубина.

Было выявлено, что у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с лейкоцитозом (более  $7 \cdot 10^9$ /л), повышенным уровнем лейкоцитов в периферической крови определялись более высокие показатели ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 по сравнению с пациентами, у которых сохранялся нормальный уровень лейкоцитов (таблица 3).

**ТАБЛИЦА 1.**

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

Характеристика больных	Количество больных	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИНФ- $\alpha$	ИНФ- $\gamma$
Женщины	66	284,4 $\pm$ 18,3	110,6 $\pm$ 8,5	112,4 $\pm$ 10,2	215,4 $\pm$ 12,5
Мужчины	70	245,6 $\pm$ 13,2 $p=0,145$	92,4 $\pm$ 6,3 $p=0,205$	96,3 $\pm$ 7,3 $p=0,234$	193,5 $\pm$ 10,3 $p=0,121$
Отсутствие сопутствующих заболеваний	78	297,4 $\pm$ 12,3	118,2 $\pm$ 4,3	115,4 $\pm$ 10,7	224,4 $\pm$ 11,8
Наличие сопутствующих заболеваний	58	265,6 $\pm$ 17,2 $p=0,213$	102,4 $\pm$ 5,7 $p=0,312$	106,3 $\pm$ 5,5 $p=0,313$	183,5 $\pm$ 12,5 $p=0,142$
Тяжелое течение	112	292,3 $\pm$ 18,1	130,4 $\pm$ 10,3	141,3 $\pm$ 10,3	245,4 $\pm$ 12,5
Течение средней тяжести	24	223,2 $\pm$ 15,4 $p=0,126$	110,2 $\pm$ 9,2 $p=0,375$	78,3 $\pm$ 4,5 $p=0,023^*$	112,5 $\pm$ 10,3 $p=0,015^*$
Контрольная группа	60	153,4 $\pm$ 10,4	58,4 $\pm$ 4,3	48,3 $\pm$ 3,2	156,4 $\pm$ 10,6

**ТАБЛИЦА 2.**

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

Клинические симптомы	Количество больных	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИНФ- $\alpha$	ИНФ- $\gamma$
Лихорадка более 38°C	50	356,7 $\pm$ 15,3	132,5 $\pm$ 9,2	116,4 $\pm$ 6,5	386,4 $\pm$ 21,8
Лихорадка менее 38°C	86	238,5 $\pm$ 13,5 $p=0,018^*$	118,4 $\pm$ 10,2 $p=0,135$	108,3 $\pm$ 10,3 $p=0,214$	348,3 $\pm$ 32,1 $p=0,122$
Экзантема	40	362,5 $\pm$ 18,3	145,8 $\pm$ 6,4	98,3 $\pm$ 6,3	318,7 $\pm$ 23,6
Отсутствие экзантемы	96	254,8 $\pm$ 22,3 $p=0,012^*$	72,6 $\pm$ 12,4 $p=0,015^*$	125,4 $\pm$ 10,6 $p=0,138$	328,6 $\pm$ 21,2 $p=0,235$
Тонзиллярный синдром	116	365,3 $\pm$ 22,4	128,4 $\pm$ 10,7	112,7 $\pm$ 10,7	245,6 $\pm$ 23,7
Отсутствие тонзиллярного синдрома	20	204,8 $\pm$ 23,6 $p=0,028^*$	62,4 $\pm$ 10,7 $p=0,016^*$	105,6 $\pm$ 8,6 $p=0,412$	213,2 $\pm$ 20,7 $p=0,316$
Гепатоспленомегалия	110	269,3 $\pm$ 23,5	125,5 $\pm$ 11,3	115,7 $\pm$ 9,3	268,3 $\pm$ 24,3
Отсутствие гепатоспленомегалии	26	234,7 $\pm$ 21,7 $p=0,218$	113,7 $\pm$ 10,7 $p=0,248$	107,3 $\pm$ 9,7 $p=0,116$	245,7 $\pm$ 21,8 $p=0,204$
Контрольная группа	60	153,4 $\pm$ 10,4	58,4 $\pm$ 4,3	48,3 $\pm$ 3,2	156,4 $\pm$ 10,6

**Примечание:** \* – достоверность различий.

Установлено, что у больных с повышенным уровнем трансаминаз также определялись более высокие показатели ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  по сравнению с больными с отсутствием гипертрансаминаземии (таблица 3).

Аналогичная тенденция изменений изучаемых показателей отмечена у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с наличием атипичных мононуклеаров, с повышением билирубина по сравнению с пациентами, у которых эти симптомы отсутствовали (таблица 3), но эти различия были недостоверны.

Особый интерес представили результаты оценки провоспалительных медиаторов иммунного ответа в зависимости от спектра маркеров ВЭБ.

Было отмечено, что содержание ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (а/VCA IgM) по сравнению с больными, у которых отсутствует а/VCA IgM (таблица 4).

У больных, с выявлением антитела к раннему антигену (а/EA IgG) и ядерному антигену (а/EBNA) отмечено некоторое повышение содержания всех исследуемых провос-

палительных медиаторов по сравнению с больными, у которых эти антитела отсутствовали (таблица 4). Однако эти отличия были незначительными.

Противоположная тенденция отмечалась при изучении содержания медиаторов иммунного ответа у больных с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ. Так, у больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ определялось значительное повышение содержания ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  по сравнению с пациентами с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ (таблица 4).

#### Обсуждение

Уровень медиаторов иммунного ответа незначительно различался у мужчин и у женщин. Уровень провоспалительных медиаторов был несколько выше у пациентов без сопутствующих заболеваний, что подтверждает более сильный иммунный ответ и более выраженную активацию клеточного иммунитета.

Следует предположить, что высокие показатели ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с

**ТАБЛИЦА 3.**

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

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

**ТАБЛИЦА 4.**

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

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

**Примечание:** \* – достоверность различий.

тяжелой формой болезни характеризуют формирование более сильного иммунного ответа, что связано с высоким уровнем эндотоксинов, с активацией гранулоцитов, Т-лимфоцитов.

Повышенные показатели ИЛ-1 $\beta$  у больных с высокой лихорадкой (более 38°C), возможно, обусловлены значительной активацией фагоцитов, макрофагов, гранулоцитов, которые синтезируют эндогенные пирогены.

У пациентов с экзантемой и тонзиллярным синдромом высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, вероятно, был обусловлен активацией Т-лимфоцитов, повышением проницаемости капилляров, синтезом иммунных комплексов, формированием токсико-аллергических симптомов.

Возможно, у больных с лейкоцитозом высокие показатели ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 характеризовали более значительную активацию Т-лимфоцитов, клеток макрофагально-фагоцитарной системы, гранулоцитов, что подтверждает системную воспалительную реакцию организма на инфекцию.

У пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с гипертрансаминаземией повышенный уровень ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , вероятно, характеризует активацию механизмов цитолиза гепатоцитов у больных с более сильным иммунным ответом.

Наибольший интерес представляло изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от спектра маркеров ВЭБ.

Высокий уровень ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (a/VCA IgM), по видимому, отражает более выраженную активацию гуморального иммунного ответа.

Противоположная тенденция отмечалась при изучении содержания медиаторов иммунного ответа у больных с разными результатами индикации ДНК-ВЭБ. У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ значительное повышение содержания ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , вероятно, подтверждало формирование адекватного Т-клеточного иммунного ответа, что способствовало элиминации вируса.

#### Выводы

**1.** Критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом являлось повышение содержания медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ).

**2.** У больных с высокой лихорадкой (более 38°C), экзантемой, тонзиллярным синдромом, лейкоцитозом, повышением трансаминаз, наличием антител к капсидному антигену содержание медиаторов иммунного ответа было выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали эти симптомы. Это подтверждает более выраженную активацию гуморального и клеточного иммунного ответа.

**3.** У больных с отрицательными результатами индикации ДНК-ВЭБ в крови определялись более высокие показатели ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  по сравнению с больными с положительными результатами индикации ДНК-ВЭБ. Это, вероятно, отражало формирование более сильного Т-клеточного ответа, подавление репликативной активности вируса и его элиминацию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Катагадзе З.Г. Иммунодиагностика и иммунотерапия. Вест. РАМН. 2003. № 5. С. 19-22.  
*Katagadze Z.G. Immunodiagnostica i immunoterapiya. Vest. Ramn. 2003. № 5. S. 19-22.*
2. Исаков В.А. Современные методы лечения герпетической инфекции. Terra Medica. 2005. № 3. С. 2-6.  
*Isakov V.A. Sovremennii metodi lecheniya gerpeticheskoi infekcii. Terra Medica. 2005. № 3. S. 2-6.*
3. Belyakov I.M., Isakov D., Zhu Q. A novel functional CTL avidity/activity to the site of mucosal immunization. J. Immunology. 2007. № 178. Vol. 11. P. 7211-7221.
4. Belyakov I.M., Kuznetsov V.A., Kelsall B. Impact of vaccine-induced mucosal CD8 CTLs of AIDS viral dissemination from mucosa. Blood. 2008. Vol. 8. P. 3258-3264.
5. Masopust D., Choo D., Vezyes V. Dinamic T-cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. J. Exp. Med. 2010. № 207. Vol. 3. P. 533-564.
6. Paludan S.R., Horan K.A. et al. Recognitoin of herpesviruses by the innate immune system. Nat.Rev. Immunol. 2011. № 11. Vol. 2. P. 143-154.
7. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Mamory T-cell persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. Proc. Nat. Acad. Sci USA. 2010. № 107. P. 17872-17879.
8. West J., Gregory S.M., Sivaraman V. Of plasmocytoid dendritic cells by Kaposi sarcoma-assoiated herpesvirus. J. Virol. 2011. № 85. P. 895-904.
9. Barker P.E., Shipp M.A. Assignment of the gene for intercellular adhesion molecule-1 to proximal mouse chromosome 9. J. Immunol. 2008. № 9. P. 547.
10. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. 2007. № 2. С. 70-77.  
*Nocik N.N., Stachanova V.M. Laboratornaya diagnostica virusnich infekcii. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya chimioterapiya. 2007. № 2. S. 70-77.*
11. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения. Terre Medica. 2006. № 1. С. 62-65.  
*Timchenko V.N., Chernova T.M. Infecionnii mononucleos: problemi diagnostiki i lecheniya. Terre Medica. 2006. № 1. S. 62-65.*
12. Катагадзе З.Г., Заботина Т.Н., Короткова О.В. Современные возможности использования иммунологических показателей при иммунотерапии. Вест. рос. онкол. науч. центра. 2005. № 1. С. 50-55.  
*Katagadze Z.G., Zabolina T.N., Korotkova O.V. Sovremennii vozmognosti ispolzovaniya immunologicheskikh pokazatelei pri immunoterapii. Vest. ros. onkolog. nach. centra. 2005. № 1. S. 50-55.*
13. Coen D.V. Anthiherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drugs targets. Rewiews. 2003. Vol. 2. P. 278-288.
14. Barreiro O., Sala-Valdes M. Endothelial tetraspanin microdomians regulate leukocyte firm adhesion during extravasation. Blood. 2005. Vol. 105. № 7. P. 2852-2861.
15. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2009. № 2. С. 16-30.  
*Stepanova E.V. Gerpesvirusnii zabolevaniya i AIDS-infection. AIDS-infection i immunosupressiya. 2009. № 2. S. 16-30.*
16. Menzel E.J. Enzyme and immunomodulator. Rewiews. 2005. Vol. 5. P. 378-385.
17. Raborn G.W. Recberrent herpes simplex labialis: selested therapeutic options. J. Can. Dental Association. 2003. Vol. 69. № 8. P. 498-502.
18. Braun R.E., Pinkert C.A. Infertility in male transgenic mice. Biol. Reprod. 2004. Vol. 43. P. 684-693.
19. Eggert-Kruse W., Reuland M. CMV-infection-Related to male and female infertility factor. Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. P. 67-82.