

На правах рукописи

БИКБАЕВА
Татьяна Викторовна

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

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016 г

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Собчак Девора Михайловна

Официальные оппоненты:

Гусев Денис Александрович доктор медицинских наук, профессор
главный врач СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Осидак Людмила Викторовна доктор медицинских наук, профессор
ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России

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

Защита состоится «__» _____ 2016 года в __ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.090.02 на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8)

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

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Эндогенные инфекции все чаще встречаются в практике врачей разных специальностей. Экологические проблемы, условия экономического кризиса, угроза эпидемий, физические и психоэмоциональные стрессы, несбалансированное питание безусловно создают предпосылки для прогрессирования иммунодефицитного синдрома и формирования вторичных оппортунистических инфекций. 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 (Тимченко В.Н. 2012, Исаков В.А. 2013). В общей структуре инфекционной патологии герпетические инфекции составляют 15,8% среди вирусных инфекций, и занимают второе место после острых респираторных вирусных 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 (Uga S. 2011, Mori K. 2012).

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

Проблемы иммунопатогенеза ВЭБ-инфекции в настоящее время еще недостаточно изучены. Однако, по мнению большинства исследователей, именно Т-клеточному иммунному ответу принадлежит основная роль в развитии и исходе заболевания. Иммунный ответ макроорганизма на ВЭБ включает функционирование гуморального и клеточного иммунитета.

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

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 ВЭБ-инфекции. Подавление вирусной репликации и индукция сильного специфического иммунного ответа являются перспективным направлением лечения больных с острыми и хроническими формами герпетической инфекции.

Цель работы

По данным анализа содержания медиаторов иммунного ответа разработать прогностические критерии развития разных вариантов течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и доказать эффективность иммунокорректирующей терапии больных.

Задачи работы

1. Установить значимость содержания провоспалительных цитокинов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, преморбидного фона, клинико-биохимических показателей, репликативной активности вируса и антительного ответа.

2. Проанализировать динамику клинико-лабораторных показателей у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и оценить возможность их использования как прогностических критериев формирования циклического и затяжного вариантов течения острой формы ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

3. Изучить содержание провоспалительных цитокинов у больных с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза в процессе динамического наблюдения и обосновать их роль в формировании разных вариантов острой формы ВЭБ-инфекционного мононуклеоза

4. Оценить эффективность проведения иммунокорректирующей терапии при разных вариантах течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Научная новизна

Удалось установить, что у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом отмечено повышение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ , что можно расценить как адекватную реакцию организма на инфекцию. Факторами, способствующими повышению содержания медиаторов иммунного ответа, являются клинически активные формы болезни (лихорадка более 38 $^{\circ}$ C, экзантема, тозиллярный синдром).

Установлено, что у больных с острой формой ВЭБ-инфекционного мононуклеоза возможно существование двух вариантов течения болезни: циклическое и затяжное.

По данным первичного обследования при циклическом течении болезни отмечено увеличение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 и более раз по сравнению с контрольными показателями и снижение содержания этих цитокинов к 4-й неделе болезни, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и исчезновением ДНК-ВЭБ.

У пациентов с затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при первичном обследовании определялось незначительное нарастание показателей ИЛ-1 β , ИНФ- γ (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями и монотонно низкие показатели медиаторов иммунного ответа в течение всего периода наблюдения.

Показано, что при лечении амиксином больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни имела место активация функции иммунокомпетентных клеток, подтверждаемая

увеличением в 1,5-2 раза содержания ИНФ- α к 4-й неделе терапии, что способствовало элиминации ДНК-ВЭБ и более быстрому выздоровлению.

Практическое значение

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

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

Доказано, что у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни при лечении амиксином уровень ИНФ- α возрастал в 1,5-2 раза к 4-й неделе терапии. Установлена эффективность амиксина для стимуляции Т-эффекторных механизмов и предупреждения стабилизации репликативной активности вируса.

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

Личное участие автора в получении результатов

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

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что у больных с острой формой ВЭБ-инфекционного мононуклеоза возможно формирование двух вариантов течения болезни: циклическое и затяжное.

По данным первичного обследования при циклическом течении болезни отмечено увеличение в 2 и более раз содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ по сравнению с контрольными показателями и их нормализация к 4-й неделе болезни, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и исчезновением ДНК-ВЭБ.

У пациентов с затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при первичном обследовании определяется незначительное нарастание показателей ИЛ-1 β , ИНФ- γ (менее 2-х норм) и монотонно низкие показатели медиаторов иммунного ответа в течение всего периода наблюдения.

2. Критериями циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза с прогнозируемым ранним выздоровлением являются следующие клинико-лабораторные показатели: лихорадка менее двух недель, экзантема, наличие лейкоцитоза и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, увеличение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 и более раз по сравнению с нормой при первичном обследовании, а также отсутствие сопутствующих заболеваний.

3. Прогностическими критериями формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются такие клинико-лабораторные показатели, как длительность сохранения субфебрильной температуры тела (более 14 дней), незначительное повышение содержания ИЛ-1 β и ИНФ- γ при первичном обследовании (менее 2-х норм) и отсутствие их повышения в последующем, наличие сопутствующих заболеваний.

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

Апробация диссертации

Результаты исследования доложены на международных конференциях молодых ученых «Актуальные проблемы инфекционных болезней» (Казань 2013 год), «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород 2014 год), на семинарах по инфекционным болезням ГБОУ ВПО «Нижегородской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения РФ. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Реализация и внедрение полученных результатов

Результаты научной работы используются в практике работы 2-й, 9-й и 23-й клинических инфекционных больниц г.Н.Новгорода, в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней ГОУ ВПО «Нижегородская медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, на курсах повышения квалификации врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы, методы, состав и характеристика больных, 2 главы по результатам собственных исследований, обсуждение результатов и заключение с выводами и

практическими рекомендациями), а также указателя литературы, включающего 125 отечественных и 137 иностранных наименований. Диссертация изложена на 168 страницах печатного текста, документирована 12 выписками из историй болезни, иллюстрирована 17 таблицами и 31 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследований

Диссертационная работа выполнена на базе ГБУЗ НО ИКБ №2 г. Нижнего Новгорода. В соответствии с поставленными задачами исследования проведены у 136 больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (112 - среднетяжелым и 24 - тяжелым течением), в возрасте от 18 до 30 лет.

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. Для определения ДНК ВЭБ использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Ампли Сенс VZV-FL» (лаборатория ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной). У больных с острой первичной инфекцией методом иммуноферментного анализа регистрировались VCA IgM, VCA IgG и EA IgG (лаборатория ИФА ГБУЗ НО ИКБ №2 г. Нижнего Новгорода).

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.

Индикация уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного метода (производитель ООО «Протеиновый контур» г.Санкт-Петербург). 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 30 лет. Половые и возрастные характеристики этой группы соответствовали таковым больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Для статистической обработки фактического материала использованы программы STATISTICA и «БИОСТАТ». Достоверность отличий результатов исследований, полученных у разных групп больных, установлена в соответствии с требованиями вариационной и аналитической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень медиаторов иммунного ответа определялся у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом 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 тяжелым (284,4 \pm 18,3 Пг/мл и 245,6 \pm 13,2 Пг/мл; 293,2 \pm 15,4Пг/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 без отягощенного преморбидного фона.

Показатели провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) изучались у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высокой лихорадкой (более 38°C), с синдромом тонзиллита, экзантемы, гепатоспленомегалии.

Было отмечено, что у больных с ВЭБ - инфекционным мононуклеозом с лихорадкой выше 38°C содержание ИЛ-1 β было существенно выше, по сравнению с пациентами, у которых сохранялась субфебрильная температура ($346,7 \pm 15,3$ и $238,5 \pm 13,4$ Пг/мл $p=0,018$ соответственно). Это, вероятно, подтверждает более сильный иммунный ответ и выраженную активацию Т-лимфоцитов у больных с высокой лихорадкой.

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 больных с клинически выраженными формами инфекциями.

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±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 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±23,2 Пг/мл и 215,6±23,2 Пг/мл; 136,5±11,4 Пг/мл и 65,3±8,3 Пг/мл $p=0,011$ $p=0,033$ соответственно). Это подтверждает более выраженную активацию гранулоцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и 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 пациентами, у которых трансаминазы оставались в норме (145,2±6,5 Пг/мл и 73,4±5,1 Пг/мл; 393,4±28,6 Пг/мл и 278,6±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±28,3 Пг/мл и 295,4±15,1 Пг/мл; 285,6±25,8 Пг/мл и 252,3±21,3 Пг/мл $p=0,125$ $p=0,425$ соответственно). Однако, эти различия были недостоверны.

Следующим важным направлением работы было определение показателей 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 ($285,6 \pm 25,8$ 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 определялось 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 $73,5 \pm 53$ 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.

Таким образом, 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 (лихорадка более 38° , экзантема, тозиллярный синдром), наличие лейкоцитоза, гиперферментемии, положительные результаты индикации a/VCA IgM.

Следующим этапом работы была оценка клинико-anamнестических 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 последующим формированием затяжного течения – 25 пациентов.

Было установлено, что в группе больных с последующим затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза мужчины составили 68% (17), что несколько выше по сравнению с больными с формированием циклического течения болезни (60%, 66), хотя различия оказались недостоверны ($p=0,325$).

Было показано, что у больных с дальнейшим формированием затяжного течения 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 формированием затяжного течения 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 при дальнейшем наблюдении сформировалось затяжное течение инфекции (60%, (66) и 8%, (2), $p=0,00001$).

Определялось сочетание различных клинических синдромов (лихорадка, экзантема, тонзиллярный синдром, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) у больных с циклическим и затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

У пациентов с циклическим течением болезни комбинация различных клинических симптомов определялась значительно чаще по сравнению с затяжным течением (60% (66) и 30% (9) $p=0,002$).

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 при дальнейшем наблюдении зарегистрировано затяжное течение болезни (66%(73) и 24%(6); 73%(81) и 20%(5), $p=0,025$, $p=0,018$).

При оценке биохимических показателей можно отметить, что нормальный уровень трансаминаз определялся у большинства больных в обеих анализируемых группах (66% (73) и 76% (19), $p=0,216$). 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 последующем формировании циклического и затяжного

течении ВЭБ-инфекционного мононуклеоза 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 антител к капсидным антигенам в два раза, тогда как при затяжном течении почти у половины пациентов сохранялись а/VCA IgM и а/VCA IgG ($p=0,001$).

Было показано, что в раннюю фазу инфекции у большинства больных, у которых при дальнейшем наблюдении зарегистрировано циклическое и затяжное течение 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 последующим развитием циклического и затяжного течения 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 последующим формированием циклического течения по сравнению с пациентами, у которых при дальнейшем наблюдении 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 значения ИЛ-1- β и ИНФ- γ у больных с циклическим течением были в 2 и более раза выше контрольных показателей, тогда как при формировании затяжного течения увеличение этих показателей 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 неблагоприятного преморбидного фона, наличие лейкоцитоза и атипичных 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.

Ко-факторами формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются наличие длительной лихорадки (более 14 дней), отсутствие лейкоцитоза и атипичных мононуклеаров, наличие неблагоприятного преморбидного фона, положительная индикация ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни, повышение содержания ИЛ-1 β 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, у которых при дальнейшем наблюдении диагностировано затяжное течение ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, 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 вируса, 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 с риском формирования затяжного течения, 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. У большинства пациентов 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. 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 (лихорадка более 38 $^{\circ}$ C, экзантема, тонзиллярный синдром).
2. Предикторами циклического течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются следующие симптомы: лихорадка менее 14 дней, экзантема, отсутствие неблагоприятного преморбидного фона, наличие лейкоцитоза и атипичных широкоплазменных мононуклеаров, отсутствие ДНК-ВЭБ на 3-4 неделе болезни и увеличение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 и более раз по сравнению с нормой при первичном обследовании.
3. Ко-факторами формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза являются наличие длительной лихорадки (более 14 дней), наличие неблагоприятного преморбидного фона, 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.
4. 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 иммунокорректирующей 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 иммунокорректирующей терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Щуклина Т.В. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции / Т.В.Щуклина, Д.М. Собчак, Т.А.Свинцова, Н.Е.Волский, К.В.Кушман, Т.Ю.Бутина, О.В.Корочкина // Современные технологии в медицине.-2014.-№3.- с.118-127.

2. Щуклина Т.В. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с циклическим и прогрессивным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза / Т.В.Щуклина, Д.М. Собчак, Т.А.Свинцова, К.В.Кушман, Т.Ю.Бутина, О.В.Корочкина // Медицинский альманах.- 2014.-№4.- с.56 – 59.

3. Щуклина Т.В. Развитие лимфогрануломатоза у больного с ВЭБ-инфекцией/ Т.В.Щуклина, Д.М. Собчак, О.А.Сабурова, И.А.Отмахова, О.В.Корочкина // Современные технологии в медицине.-2015.-№3.- с.183-185.

4. Щуклина Т.В. Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Особенности циклического и прогрессивного течения инфекции. /Т.В.Щуклина, Д.М.Собчак, О.А.Сабурова, М.В.Шкарина, И.А.Отмахова, О.В.Корочкина // Медицинский альманах.- 2015.-№5.- с.58 – 63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ДНК-ВЭБ - дезоксирибонуклеиновая кислота вируса Эпштейна-Барр

ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2 типа

ИЛ- интерлейкин

ИНФ - интерферон

ФНО - фактор некроза опухоли

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

ИФА – иммуноферментный анализ

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЦП – цветовой показатель

a/EA IgG – антитела к раннему антигену ВЭБ

a/VCA IgM – антитела к капсидному антигену ВЭБ

a/EBNA – антитела к ядерному антигену ВЭБ

моноц. - моноциты

эоз. - эозинофилы

с/я – сегменто-ядерные нейтрофилы

п/я – палочко-ядерные нейтрофилы

лимф. - лимфоциты

в п/зр – в поле зрения

Подписано к печати 05.07.2016г. Объем – 1 п.л.

Тираж 100. Заказ № 107

Отпечатано в типографии ООО «Срочная печать»
по адресу: 603000 г Н.Новгород, ул Новая 36,офис 15

тел.: 277-88-88

