

## Иммунное воспаление – звено патогенеза инфекционного мононуклеоза

В. В. Фомин, С. А. Царькова, Е. Е. Удилова, Я. Б. Бейкин

Кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, МУ Клинико-диагностический центр, г. Екатеринбург

### Резюме

*Клинико-иммунологическое комплексное исследование больных детей с инфекционным мононуклеозом позволило установить в остром периоде болезни и стадии реконвалесценции высокие показатели фагоцитарной активности моноцитов, гипериммуноглобулинемию (IgM, IgG, IgA), увеличение числа Т-клеток и их популяций ( $CD_8^+$ -,  $CD_{16}^{+}$ -),  $CD_3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины (INF- $\gamma$ , TNF- $\gamma$ , IL-2, IL-4) и ЦИК с развитием в органах диффузной лимфоплазмомоноцитарной инфильтрации, что соответствует, по-видимому, иммунному воспалению.*

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, фагоцитоз, иммуноглобулины, Т-клетки, цитокины.

### Введение

Возбудителем инфекционного мононуклеоза является герпес-вирус 4-го типа, названный в честь канадских ученых вирусом Эпштейн-Барр (EBV). Вирус EBV представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к семейству Herpesviridae, подсемейству Gammaherpesviridae, рода Lymphocryptovirus [1].

Долгое время В-лимфоциты считались единственной мишенью EBV в организме больного. Однако установлено, что инфицируются также клетки эпителия носоглотки, нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Во время первичной EBV инфицируется около 20% циркулирующих В-лимфоцитов, которые продуцируют ИЛ 1 и ИЛ 6. Инфицирование В-клеток вирусом сопровождается функциональным изменением в системе цитокино-

вого конвейера. ИЛ 1, воздействуя паракринно на клетки, расположенные вблизи, способствует синтезу других цитокинов: ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ФНО, ИНФ- $\alpha$ . Воздействуя аутокринно, ИЛ 1 индуцирует собственный синтез цитокинов В-лимфоцитами. ИЛ1 вместе с ИЛ6 усиливает клеточную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [7, 8, 9, 10].

Связь вируса с инфицированными В-клетками приводит к митогенной стимуляции, обеспечивающей увеличение экспрессии CD23 рецептора для В-клеточного роста и возможности развития Т-лимфопролиферации.

В результате поликлональной активации В-лимфоцитов развивается гипериммуноглобулинемия с повышением уровня IgG антител не только специфического действия, но и к наиболее распространенным в человеческой популяции вирусам (адено-, энтеровирусам, вирусам цитомегалии, простого герпеса и др.). Обычно в остром периоде инфекционного мононуклеоза уровень иммуноглобулинов возрастает в 1,5-2 раза против нормативных результатов [11].

Цитокины являются продуктами иммунокомпетентных клеток и в то же время иммунокомпетентные клетки служат мишенями действия цитокинов. От сбалансированности цитокиновой регуляции зависит состояние гомеостаза макроорганизма.

Макроорганизм является ультрастабильной системой. При инфицировании вирусом пост-

В. В. Фомин — д. м. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, заслуженный деятель науки РФ.

С. А. Царькова — д. м. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА

Е. Е. Удилова — к. м. н., врач-ординатор детского инфекционного отделения ГКБ № 40, г. Екатеринбург.

Я. Б. Бейкин — д. м. н., профессор, главный врач Клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга, Заслуженный врач России.

Таблица 1. Показатели периферической крови у детей 7-14 лет на 1-й, 2-й и 3-й неделе инфекционного мононуклеоза и форма тяжести болезни ( $M \pm m$ )

Показатель	Неделя	Тяжелая форма (I группа), n=17	Средне-тяжелая форма, (II группа), n=22	Норма	$P_1$	$P_2$	$P_3$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	1	13,67 $\pm$ 0,81	9,09 $\pm$ 0,57	6,4 $\pm$ 0,15	<0,001	<0,001	<0,001
	2	10,64 $\pm$ 0,85	8,46 $\pm$ 0,43	6,4 $\pm$ 0,15	<0,001	<0,001	<0,05
	3	7,87 $\pm$ 0,29	7,24 $\pm$ 0,31	6,4 $\pm$ 0,15	<0,002	>0,05	>0,05
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1	7,53 $\pm$ 0,50	4,3 $\pm$ 0,15	2,2 $\pm$ 0,37	<0,001	<0,001	<0,001
	2	6,07 $\pm$ 0,42	4,69 $\pm$ 0,24	2,2 $\pm$ 0,37	<0,001	<0,001	<0,001
	3	4,82 $\pm$ 0,27	3,78 $\pm$ 0,20	2,2 $\pm$ 0,37	<0,001	<0,002	<0,001
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	1	3,89 $\pm$ 0,32	3,87 $\pm$ 0,23	3,6 $\pm$ 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,11 $\pm$ 0,37	2,93 $\pm$ 0,24	3,6 $\pm$ 0,12	>0,05	<0,05	>0,05
	3	2,34 $\pm$ 0,18	2,76 $\pm$ 0,10	3,6 $\pm$ 0,12	<0,001	<0,001	<0,05
Моноциты, $10^9/\text{л}$	1	2,25 $\pm$ 0,22	0,93 $\pm$ 0,08	0,42 $\pm$ 0,02	<0,001	<0,001	<0,001
	2	1,41 $\pm$ 0,23	0,84 $\pm$ 0,10	0,42 $\pm$ 0,02	<0,002	<0,001	<0,05
	3	0,72 $\pm$ 0,06	0,70 $\pm$ 0,06	0,42 $\pm$ 0,02	<0,002	<0,001	>0,05
Атипичные мононуклеары, $10^9/\text{л}$	1	1,37 $\pm$ 0,11	0,94 $\pm$ 0,10	0	<0,001	<0,001	<0,05
	2	1,03 $\pm$ 0,25	0,53 $\pm$ 0,09	0	<0,001	<0,001	=0,05
	3	0,43 $\pm$ 0,10	0,41 $\pm$ 0,15	0	<0,001	<0,05	>0,05

Примечание.  $P_1$  — сравнение показателей I группы с нормой,  
 $P_2$  — сравнение показателей II группы с нормой,  
 $P_3$  — сравнение показателей I и II групп.

Таблица 2. Показатели фагоцитоза у детей 7-14 лет на 1-й, 2-й и 3-й неделе инфекционного мононуклеоза и форма тяжести болезни ( $M \pm m$ )

Показатель	Неделя	Тяжелая форма (I группа), n=17	Средне-тяжелая форма (II группа), n=22	Норма	$P_1$	$P_2$	$P_3$
Фагоцитарная активность нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	1	3,09 $\pm$ 0,19	3,71 $\pm$ 0,19	3,2 $\pm$ 0,1	>0,05	<0,05	<0,05
	2	2,97 $\pm$ 0,30	2,81 $\pm$ 0,17	3,2 $\pm$ 0,1	>0,05	<0,05	>0,05
	3	2,20 $\pm$ 0,15	2,51 $\pm$ 0,08	3,2 $\pm$ 0,1	<0,002	<0,001	>0,05
Фагоцитарная активность моноцитов, $10^9/\text{л}$	1	1,76 $\pm$ 0,12	0,84 $\pm$ 0,04	0,31 $\pm$ 0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	2	1,30 $\pm$ 0,16	0,79 $\pm$ 0,07	0,31 $\pm$ 0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	3	0,63 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,06	0,31 $\pm$ 0,01	<0,001	<0,001	>0,05
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	1	31,70 $\pm$ 1,11	38,20 $\pm$ 1,41	41,3 $\pm$ 2,6	<0,05	>0,05	<0,001
	2	36,48 $\pm$ 2,63	34,83 $\pm$ 1,46	41,3 $\pm$ 2,6	>0,05	<0,05	>0,05
	3	40,16 $\pm$ 1,67	39,50 $\pm$ 2,47	41,3 $\pm$ 2,6	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ – тест спонтанный, %	1	11,60 $\pm$ 1,13	15,75 $\pm$ 1,15	8,2 $\pm$ 1,0	<0,05	<0,001	<0,05
	2	11,50 $\pm$ 1,43	15,47 $\pm$ 1,43	8,2 $\pm$ 1,0	>0,05	<0,001	>0,05
	3	8,82 $\pm$ 1,14	7,57 $\pm$ 0,90	8,2 $\pm$ 1,0	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ – тест стимулированный, %	1	18,00 $\pm$ 1,55	31,75 $\pm$ 1,30	16,2 $\pm$ 1,7	>0,05	<0,001	<0,001
	2	21,69 $\pm$ 1,85	24,85 $\pm$ 1,41	16,2 $\pm$ 1,7	<0,05	<0,002	>0,05
	3	16,90 $\pm$ 2,07	16,85 $\pm$ 1,23	16,2 $\pm$ 1,7	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание.  $P_1$  — сравнение показателей I группы с нормой,  
 $P_2$  — сравнение показателей II группы с нормой,  
 $P_3$  — сравнение показателей I и II групп.

янно осуществляется поиск сохранения устойчивого неуравновешенного состояния, выражающегося в адаптационно-компенсаторных иммунологических реакциях, функциональное состояние которых определяется воздействи-

ем патогена с бурной цепной цитокиновой реакцией, которая приводит к развитию болезни с формированием воспаления в органах мишенях. Иммуное воспаление отличается от обычного воспаления количественными и качествен-

Рисунок Состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК) при EBV-инфекции

ИКК - продуценты цитокинов, инфицированные EBV	Цитокины	Биологические эффекты при воздействии EBV
В-лимфоциты	ИЛ 1	Активация В-, Т-клеток, НК, моноцитов, продукция белков ОВП, экспрессия ИЛ2, ИЛ8, ИЛ6, ИНФ $\gamma$
	ИЛ 6	Активация и дифференцировка В и Т продукция белков ОВП, лихорадка
↑ Т-лимфоциты ↑ CD $\alpha$ ↑ NK	ИЛ 2	Пролиферация Т, активация Th
	ИЛ 10	Ингибирование Th1, супрессия ИЛ10, стимуляция гуморального ответа
	ИНФ $\gamma$	Активация Th1, активация синтеза МНС1 Хемотаксис, O $_2$ – взрыв
	ИЛ 4	Стимулирование В-кл, синтез Ig E, G Активация Th2
↑ Моноциты ↑ АМФ	ИЛ 8	Хемотаксис, адгезия O $_2$ – взрыв
	ИЛ 12	Ингибирование Th1, супрессия клеточного ответа
	ФНО $\alpha$	Активация моноцитов и гранулоцитов, дифференцировка В-клеток
↓ Нейтрофилы ↓ АНФ, НСТ	ИЛ 8	Хемотаксис O $_2$ – взрыв

ными изменениями иммунных показателей. Позднее иммунное воспаление развивается на основе ГЗТ, при этом наблюдается кооперирование популяций и субпопуляций лимфоцитов. Роль медиаторов воспаления выполняют цитокины активированных лимфоцитов, в пораженной ткани возникают диффузные лимфоплазматические инфильтраты [12].

При ИМ также характерно развитие лимфоплазмоцитарной инфильтрации [13]. Однако исследований, посвященных комплексной оценке качественных параметров состояния фагоцитарного, гуморального и клеточного звена иммунитета, проведено недостаточно.

Целью работы явилась комплексная оценка функционального состояния фагоцитарного, гуморального и клеточного звена иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей.

### Пациенты и методы исследования

В работе представлены результаты рандомизированного исследования 39 детей возраста от 7 до 14 лет, страдающих тяжелой (n=17, I группа) и средне тяжелой (n=22, II группа) формами инфекционного мононуклеоза, диагноз которого был подтвержден обнаружением ДНК вируса в реакции ПЦР и специфических антител класса IgM методом ИФА. Обследование пациентов проведено в динамике инфекционного процесса: на 1-й, 2-й и 3-й неделе от начала болезни.

Иммунологические исследования осуществлялись в клинико-диагностическом центре

г. Екатеринбурга (главный врач, профессор Я. Б. Бейкин).

Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60, иммунофенотипирование лимфоцитов определялось с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлуорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Для оценки цитокин-синтезирующей способности Т-лимфоцитов, а также идентификации функциональных субпопуляций Т-хелперов первого и второго порядков использовался метод внутриклеточного окрашивания цитокинов (ICCS). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см $^3$ ). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, IFN $\gamma$  и TNF $\gamma$  CD $_3^+$ -лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брефельдина А при 37 $^{\circ}$ С, в атмосфере 5% CO $_2$ . В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали комбинацию PMA («Sigma», 50 ng/ml) с иономицином («Sigma», 1 ng/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием FITC-меченных анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и PE-конъюгированных анти — ИЛ2, ИЛ4, IFN $\gamma$  и TNF $\gamma$ -антител (Caltag).

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере с применением пакета программ Microsoft Excel — описатель-

ная статистика. Использованы методы простой статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений и ошибок средних. Достоверность полученных данных оценивалась парным методом по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

При позднем иммунном воспалении системе мононуклеарных фагоцитов принадлежит существенная роль в развитии и поддержании очага воспаления. Анализ полученных данных, позволил отметить, что изменения показателей периферической крови при инфекционном мононуклеозе в острый период болезни характеризуются увеличением числа лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, наличием атипичных мононуклеаров и высокой фагоцитарной активности моноцитов. В остром периоде инфекционного мононуклеоза тяжелая форма болезни отличалась от средне тяжелой высокими показателями числа атипичных мононуклеаров ( $p < 0,05$ ), моноцитов ( $p < 0,05$ ) (табл. 1) и фагоцитирующих клеток ( $p < 0,05$ ) (табл. 2), что вероятно можно объяснить значительной антигенной нагрузкой и обширностью очагов воспаления.

В периоде реконвалесценции при тяжелой форме болезни сохранялся лейкоцитоз ( $p < 0,05$ ), при среднетяжелой форме заболевания отмечалась нормализация числа лейкоцитов. Независимо от формы тяжести болезни показатели лимфоцитов и моноцитов превышали нормативные значения ( $p < 0,05$ ), сохраня-

лись атипичные мононуклеары ( $p < 0,05$ ). Регистрировалась гранулоцитопения, более выраженная при тяжелой форме инфекционного мононуклеоза. У всех пациентов выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении поглотительной способности этих клеток (табл. 1, 2).

Как известно, иммунное воспаление складывается из двух фаз: фазы иммунологической специфичности, опосредуемой эффекторными клетками, и неспецифической фазы, характеризующейся большим набором клеток и их цитокинов.

В результате проведенного исследования установлено, что иммунологической закономерностью инфекционного мононуклеоза является увеличение популяции  $CD_3^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{16}$ -лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), субпопуляций  $CD_3^+$ -лимфоцитов, синтезирующих  $IFN\gamma$ ,  $IL_2$ ,  $TNF\alpha$  и  $IL_4$  (табл. 3, 4). Тяжелую форму болезни отличали высокий уровень  $CD_3^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{16}$ -лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и субпопуляций  $CD_3^+/IL_2^+$ ,  $CD_3^+/TNF\alpha^+$ ,  $CD_3^+/IL_4^+$ ,  $CD_3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов и поздняя кооперация между клеточным и фагоцитарным звеном иммунитета. Можно предположить, что нормальная защитная реакция — формирование иммунологической специфичности при инфекционном мононуклеозе у детей переходит в неспецифическую реакцию, при которой отмечается большой набор популяций и субпопуляций Т-клеток, содержащих цитоплазматические цитокины ( $IFN\gamma$ ,  $IL_2$ ,  $TNF\alpha$ ), обладающих провоспалительным эффектом.

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета у детей 7-14 лет на 1-й, 2-й и 3-й неделе инфекционного мононуклеоза и форма тяжести болезни ( $M \pm m$ )

Показатель	Неделя	Тяжелая форма (I группа), n=17	Средне-тяжелая форма, (II группа), n=22	Норма	$P_1$	$P_2$	$P_3$
$CD_3$ -лимфоциты, $10^9/л$	1	6,67±0,48	3,36±0,14	1,68±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
	2	5,10±0,38	3,58±0,15	1,68±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
	3	3,95±0,24	2,91±0,15	1,68±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
$CD_4$ -лимфоциты, $10^9/л$	1	0,92±0,05	0,70±0,02	1,0±0,06	>0,05	<0,001	<0,001
	2	1,10±0,11	1,12±0,11	1,0±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
	3	1,03±0,07	0,98±0,07	1,0±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
$CD_8$ -лимфоциты, $10^9/л$	1	5,05±0,37	2,07±0,11	0,58±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
	2	3,58±0,39	1,77±0,12	0,58±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
	3	2,51±0,21	1,50±0,12	0,58±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
$CD_{16}$ -лимфоциты, $10^9/л$	1	0,47±0,02	0,52±0,04	0,24±0,02	<0,001	<0,001	>0,05
	2	0,55±0,06	0,63±0,06	0,24±0,02	<0,001	<0,001	>0,05
	3	0,50±0,06	0,44±0,04	0,24±0,02	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание.  $p_1$  — сравнение показателей I группы с нормой,  $p_2$  — сравнение показателей II группы с нормой,  $p_3$  — сравнение показателей I и II групп.

В возникновении иммунного воспаления несомненно участвуют и иммуноглобулины различных классов, а также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). В остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции инфекционного мононуклеоза уровень IgA, IgM, IgG и ЦИК независимо от формы тяжести болезни превышал нормативные значения ( $p < 0,05$ ) (табл. 5), что свидетельствует о высокой активности гуморального звена иммунитета и возможности иммунокомплексного механизма развития патологического процесса.

### Заключение

В иммунологической картине ИМ на фоне формирования иммунного ответа на первый план выступают признаки иммунного воспаления. Развивается гипериммуноглобулинемия (IgA, IgM, IgG), появляются гетерофильных

антитела, нарастает содержания ЦИК, величина которых превышает нормативные показатели в 3-5 раз. С увеличением числа иммунокомпетентных клеток, уровень цитотоксических Т-клеток ( $CD_3^+$ -лимфоцитов) возрастает в 8-9 раз против нормы.

При ИМ происходит увеличение не только свободных цитокинов, но и  $CD_3^+$ -лимфоцитов, содержащих IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$ , IL4. Нельзя исключить, что действие  $CD_3^+$ -лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины, происходит за счет контактных клеточных реакций, когда клетки, несущие информацию (цитокины), не секретируют цитокины в межклеточное пространство, а представляют клеткам-мишеням цитокины при непосредственном контакте. Цитокины, играя роль медиаторов воспаления, способствуют развитию лимфоцитарных инфильтратов.

Таблица 4. Количество  $CD_3^+$ /IFN $\gamma^+$ -,  $CD_3^+$ /IL2 $^+$ -,  $CD_3^+$ /TNF $\alpha^+$ - и  $CD_3^+$ /IL4 $^+$ -клеток при инфекционном мононуклеозе у детей 7-14 лет на 1-й, 2-й и 3-й неделе инфекционного мононуклеоза и форма тяжести болезни ( $M \pm m$ )

Показатель	Неделя	Тяжелая форма (I группа), n=17	Средне-тяжелая форма (II группа), n=22	Норма	$p_1$	$p_2$	$p_3$
$CD_3^+$ /IFN $\gamma^+$ спонт., $10^9/л$	1	0,18±0,001	0,11±0,001	0,06±0,007	<0,001	<0,001	<0,001
	2	0,14±0,02	0,12±0,01	0,06±0,007	<0,001	<0,001	=0,25
	3	0,18±0,02	0,13±0,01	0,06±0,007	<0,001	<0,001	<0,05
$CD_3^+$ /IFN $\gamma^+$ стим., $10^9/л$	1	3,86±0,03	2,64±0,03	0,42±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
	2	2,04±0,20	1,80±0,12	0,42±0,03	<0,001	<0,001	>0,05
	3	1,98±0,17	1,05±0,06	0,42±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
$CD_3^+$ /TNF $\alpha^+$ спонт., $10^9/л$	1	0,14±0,001	0,19±0,01	0,09±0,01	<0,002	<0,001	<0,001
	2	0,20±0,03	0,24±0,02	0,09±0,01	<0,02	<0,001	>0,05
	3	0,31±0,04	0,16±0,01	0,09±0,01	<0,02	<0,001	<0,001
$CD_3^+$ /TNF $\alpha^+$ стим., $10^9/л$	1	2,66±0,07	1,05±0,03	0,51±0,03	<0,001	<0,001	<0,001
	2	1,59±0,13	1,62±0,11	0,51±0,03	<0,001	<0,001	>0,05
	3	1,63±0,18	1,13±0,08	0,51±0,03	<0,001	<0,001	<0,05
$CD_3^+$ /IL2 $^+$ спонт., $10^9/л$	1	0,21±0,01	0,07±0,01	0,04±0,006	<0,001	<0,05	<0,001
	2	0,11±0,02	0,09±0,01	0,04±0,006	<0,002	<0,001	>0,05
	3	0,18±0,02	0,12±0,01	0,04±0,006	<0,001	<0,001	<0,05
$CD_3^+$ /IL2 $^+$ стим., $10^9/л$	1	0,77±0,04	0,17±0,01	0,23±0,02	<0,001	<0,05	<0,001
	2	0,46±0,03	0,52±0,04	0,23±0,02	<0,001	<0,001	>0,05
	3	0,83±0,09	0,39±0,03	0,23±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
$CD_3^+$ /IL4 $^+$ спонт., $10^9/л$	1	0,26±0,01	0,10±0,01	0,03±0,003	<0,001	<0,001	<0,001
	2	0,15±0,02	0,11±0,01	0,03±0,003	<0,001	<0,001	<0,05
	3	0,15±0,01	0,19±0,01	0,03±0,003	<0,001	<0,001	>0,05
$CD_3^+$ /IL4 $^+$ стим., $10^9/л$	1	0,40±0,01	0,19±0,02	0,04±0,004	<0,001	<0,001	<0,001
	2	0,24±0,04	0,22±0,02	0,04±0,004	<0,001	<0,001	>0,05
	3	0,20±0,03	0,26±0,02	0,04±0,004	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание.  $p_1$  — сравнение показателей I группы с нормой,  
 $p_2$  — сравнение показателей II группы с нормой,  
 $p_3$  — сравнение показателей I и II групп.

Таблица 5. Показатели гуморального иммунитета у детей 7-14 лет на 1-й, 2-й и 3-й неделе инфекционного мононуклеоза и форма тяжести болезни ( $M \pm m$ )

Показатель	Неделя	Тяжелая форма (I группа), n=17	Средне-тяжелая форма (II группа), n=22	Норма	$p_1$	$p_2$	$p_3$
CD <sub>20</sub> – лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1	0,19±0,01	0,17±0,01	0,32±0,01	<0,001	<0,001	>0,05
	2	0,40±0,15	0,33±0,08	0,32±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	3	0,41±0,11	0,26±0,03	0,32±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
IgG, г/л	1	12,85±0,74	14,44±0,90	10,2±0,61	<0,05	<0,002	>0,05
	2	12,23±0,70	14,52±0,80	10,2±0,61	<0,05	<0,001	=0,05
	3	14,69±0,79	14,16±0,93	10,2±0,61	<0,002	<0,001	>0,05
IgM, г/л	1	2,98±0,12	3,42±0,42	1,5±0,13	<0,001	<0,001	>0,05
	2	2,95±0,46	2,18±0,15	1,5±0,13	<0,02	<0,002	>0,05
	3	2,15±0,13	2,48±0,28	1,5±0,13	<0,02	<0,002	>0,05
IgA, г/л	1	1,92±0,09	2,35±0,15	1,1±0,1	<0,001	<0,001	<0,05
	2	2,40±0,24	2,51±0,16	1,1±0,1	<0,001	<0,001	>0,05
	3	2,39±0,21	1,78±0,18	1,1±0,1	<0,001	<0,002	<0,05
ЦИК, ед	1	198,67±14,32	180,27±12,88	46,7±2,8	<0,001	<0,001	>0,05
	2	164,69±16,81	129,75±6,57	46,7±2,8	<0,001	<0,001	<0,05
	3	158,45±8,69	150,71±15,00	46,7±2,8	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание.  $p_1$  – сравнение показателей I группы с нормой,  
 $p_2$  – сравнение показателей II группы с нормой,  
 $p_3$  – сравнение показателей I и II групп.

Увеличение содержания цитокинов клинически проявляется у детей больных ИМ повышением температуры тела, нередко появлением сыпи, увеличением размеров лимфоузлов, печени и селезенки. В основе клинических проявлений лежит «цитокиновая буря», приводящая к развитию иммунопролиферативного процесса, что соответствует морфологической картине позднего иммунного воспаления. Сохраняющиеся изменения иммунологических показателей в стадии реконвалесценции ИМ не исключают развитие в дальнейшем у не-

которых больных иммунопатологического процесса.

Полученные нами новые данные о состоянии иммуногенеза при ИМ позволяют оптимизировать подходы к диспансерному наблюдению детей с данной патологией, а именно: помимо клинического обследования требуется иммунологическое обследование пациентов с определением иммуноглобулинов, ЦИК, популяций и субпопуляций лимфоцитов, а также цитокинов

## Литература

1. Львов Н. Д., Мельниченко А. В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов — новые патогены семейства Herpesviridae. Вопросы вирусологии. 1999; 3: 105-111.
2. Семенов Б. Ф., Варгин В. В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Вирусология. 1989; 17: 183 с.
3. Скули Р. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барра, включая инфекционный мононуклеоз. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 4. Перевод с англ. Под ред. Е. Браунвальда и др. М., Медицина. 1994; 101-109.
4. Larochelle B., Flamand L., Gourde P. et al. Epstein-Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils. Blood. 1998; 92: 1: 291-299.
5. Roberge Ch., McColl S., Larochelle B., Gosselin J. GM-CSF enhances EBV-induced synthesis of chemotactic factors in human neutrophils. J. Immunol. 1998; 160: 5: 2442-2448.
6. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. И. К. Малащенко, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания и др. Лечащий врач. 2003; 9: 32-38.
7. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection N. Engl. J. Med. 2000; 343: 481-492.
8. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992; 1: 17-24.
9. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб, 1998; 113 с.
10. Dinarello C., Wolff S. The role of interleukin-1 in disease. N. Engl. J. Med., 1993, v. 328, P. 106-115.
11. Царькова С. А. Клинико-иммунологическое обоснование критериев тяжести и прогноза при инфекционном мононуклеозе у детей: Дисс. ... канд.мед.наук. Свердловск, 1987; 153 с.
12. Общая патология человека: Руководство для врачей, под ред. А. И. Струкова, В. В. Серова, Д. С. Саркисова. Т2, 2 изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1990; 416 с.
13. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей, под ред. Т. Е. Ивановской и Л.В. Леоновой. Т2, 2 изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1989, 416 с.