

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК 616.155.3-008.13:616.155.33.

БЕРЛИНКОВА АННА МИХАЙЛОВНА

КЛИНИКА, ИММУННЫЙ СТАТУС И СИСТЕМА МОНОНУКЛЕАРНЫХ
ФАГОЦИТОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор В. В. ФОМИН

СВЕРДЛОВСК

1991

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. Обзор литературы. Клиническая и иммунологическая характеристика инфекционного мононуклеоза	9
1.1. Клиника инфекционного мононуклеоза.	9
1.2. Иммунология инфекционного мононуклеоза.	17
1.3. Фагоцитоз при вирусных инфекциях.	24
Глава 2. Материалы и методы исследования.	32
2.1. Материалы исследования.	32
2.2. Биохимические методы.	33
2.3. Эхогепатография.	33
2.4. Иммунологические методы.	33
2.5. Методы исследования фагоцитоза.	35
2.6. Статистическая обработка результатов исследований.	40
Глава 3. Клинико-иммунологическая характеристика больных детей	44
3.1. Клиническая характеристика больных детей.	44
3.2. Исследования периферической крови больных.	55
3.3. Тимоловая проба и трансаминазная активность сыворотки крови больных	66
3.4. Гуморальный иммунитет больных детей.	68
3.5. Клеточный иммунитет больных детей.	82
3.6. Фагоцитоз нейтрофилов больных детей.	97
Глава 4. Моноцитарное звено иммунитета больных детей.	111
4.1. Характеристика функциональной активности моноцитов больных 1-й группы	111

4. 2. Характеристика функциональной активности моноцитов больных 2-й группы	114
4. 3. Характеристика функциональной активности моноцитов больных 3-й группы	114
4. 4. Сравнительная характеристика функциональной активности моноцитов в различных группах	119
Глава 5. Лечение больных инфекционным мононуклеозом. . .	130
5. 1. Анализ применения антибиотиков.	130
5. 2. Анализ применения инфузионной терапии.	131
5. 3. Анализ применения гормональной терапии.	132
5. 4. Анализ применения иммунокорректоров при инфекционном мононуклеозе	133
Заключение.	138
Выводы	152
Практические рекомендации	154
Список литературы	155
Приложение	184

Сокращения в тексте:

АЛТ - аланиновая аминотрансфераза

АСТ - аспарагиновая аминотрансфераза

БЭБ- вирус Эпштейна-Барра

ИК - иммунные комплексы

ИФА - иммуноферментный анализ

МНС - моноклеарная система.

МФ - макрофаг

МФС - макрофагальная система

НСТ - нитросиний тетразолий

ПМЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты

РЭС - ретикулоэндотелиальная система

ТФР-лимфоциты - теофиллин-резистентные лимфоциты

ТФЧ-лимфоциты - теофиллин-чувствительные лимфоциты

ФАЛ - фагоцитарная активность лейкоцитов

ФАМ - фагоцитарная активность моноцитов

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

С3d - 3-й компонент комплемента

НВsAg - специфический маркер вирусного гепатита В, НВs-антиген

НВеAg - НВе-антиген вирусного гепатита В

аНВs - антитела к НВs-антигену

аНВе - антитела к НВе-антигену

IgA - иммуноглобулины класса А

IgG - иммуноглобулины класса G

IgM - иммуноглобулины класса М

NK - натуральные киллеры

Th - Т-лимфоциты с хелперной активностью

Ts - Т-лимфоциты с супрессорной активностью

С - компонент комплемента

Пояснения к таблицам.

В диссертации таблицы с номерами 4 - 55 объединены в пары: 5-6, 7-8 и т. д. Первая из пары таблиц содержит средние значения и ошибки средних значений соответствующих показателей по группам в определенном периоде болезни или в динамике по одной из групп и, кроме того, значения этих показателей в норме. Для удобства сравнения показателей их различия сведены во вторую таблицу. В ее столбцах приведены знаки неравенств между соответствующими средними значениями. Символ N соответствует норме, а римские цифры I, II, ... - номерам групп или периодов болезни. Так, например, если в столбце, озаглавленном N-II стоит знак $<$, то значение соответствующего показателя в норме меньше, чем во второй группе (или во втором периоде). Расположив столбцы сравнений в определенном порядке (I, II, III), легко видеть в строке динамику изменения показателя. Если около знака неравенства написано $p < 0.01$ или $p < 0.05$, то приведенное различие показателей достоверно (по критерию Стьюдента) с указанным уровнем значимости.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Этиология, клиника, иммунная перестройка систем Т- и В-лимфоцитов и HLA-системы при инфекционном мононуклеозе достаточно полно освещены в литературе. Однако причины затяжного течения этой инфекции, роль функционального состояния моноцитарной системы, вопросы патогенетической терапии требуют уточнения и дальнейшего изучения [3-6, 28-30, 62, 65, 111, 146].

Цель и задачи исследования. Целью нашей работы явилось уточнение закономерностей взаимодействия моноцитарной системы с популяциями и субпопуляциями лимфоцитов и ее влияния на течение и исходы заболевания инфекционным мононуклеозом.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинику инфекционного мононуклеоза и выявить взаимосвязь клинических и иммунологических показателей в различные периоды болезни.
2. Исследовать функциональную активность моноцитов и гранулоцитов, их функциональную взаимосвязь с популяциями и субпопуляциями лимфоцитов.
3. Выявить особенности перестройки иммунной системы при инфекционном мононуклеозе и мононуклеозоподобном синдроме.
4. Определить возможность использования стартовых иммунологических показателей для прогнозирования течения болезни.
5. Оценить влияние некоторых видов терапии и неспецифической иммунокоррекции на течение заболевания и процесс реконвалесценции.

Научная новизна работы. В отличие от выполненных ранее работ комплексное иммунологическое и серологическое обследование на антитела и антигены к вирусу гепатита В больных с клинической картиной инфекционного мононуклеоза позволило выявить

вариант гепатита В с мононуклеозоподобным синдромом, который отличается преимущественно функциональным состоянием моноцитарной системы. Впервые описана перестройка системы моноцитарных фагоцитов при инфекционном мононуклеозе, суть которой в активации моноцитарного звена иммунитета в остром периоде болезни, что существенно отличает инфекционный мононуклеоз от вирусного гепатита В.

Практическая значимость работы. Выделены прогностические показатели, определенные сочетания которых в остром периоде, указывают на высокую вероятность затяжного течения болезни и сохранения иммунодефицитного состояния. Предложено использовать в период реконвалесценции с 50 дня болезни инфекционного мононуклеоза у детей для иммунореабилитации метилурацил или левамизол при нарушениях иммунитета.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях Свердловской секции Общества инфекционистов (1990), Свердловского филиала Всесоюзного общества иммунологов (1991). По теме диссертации опубликовано 5 работ. Результаты работы внедрены в профильном отделении клинической инфекционной больницы № 4 г. Свердловска.

Положения, выносимые на защиту:

1. При инфекционном мононуклеозе имеет место дисбаланс иммунной системы - угнетение функциональной активности гранулоцитов и компенсаторное повышение функциональной активности моноцитов.

2. Исследование функционального состояния моноцитов является дополнительным методом, позволяющим отличить инфекционный мононуклеоз от гепатита В с мононуклеозоподобным синдромом.

3. Стартовые иммунологические показатели могут быть использованы для прогноза течения инфекционного мононуклеоза.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на ???

стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и актов внедрения. Список литературы содержит 258 названий работ отечественных (119) и зарубежных (139) авторов. Работа содержит 56 таблиц и 9 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы. Клиническая и иммунологическая характеристика инфекционного мононуклеоза.

1.1. Клиника инфекционного мононуклеоза.

Инфекционный мононуклеоз — вирусная воздушно-капельная инфекция, в основе которой лежит нарушение клеточного и гуморального звена иммунитета. Клинические проявления заболевания обусловлены острым доброкачественным пролиферативным процессом, при котором в паракортикальной области лимфоузлов отмечается клеточная пролиферация, а в тимуснезависимой зоне происходят гиперпластические изменения [54, 82, 123, 189, 235]. Лимфопролиферативный процесс обнаруживается в паренхиматозных органах — печени, сердце, легких, почках [74, 111, 189, 212].

Этиологическим фактором заболевания является вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) [6, 24, 97, 121, 159, 187, 206, 222]. Высказывается предположение о наличии и других этиологических факторов в возникновении синдрома инфекционного мононуклеоза и возможности сероконверсии [159, 172, 173, 222].

В патогенезе заболевания играет роль сенсibilизация организма, вызываемая вирусом и вторичной микробной флорой [156].

Выявленная иммунологическими методами системная сенсibilизация и пролиферативная активность лимфоидной ткани определяет патогенез инфекционного мононуклеоза и лежит в основе полиморфизма клинических, биохимических и морфологических изменений [54].

Большинство инфицированных клеток трансформируются и пролиферируют. При этом ВЭБ в них размножается или погибает. Затем экстрацеллюлярные вирусы разрушаются специфическими антителами и Т-лимфоцитами [244].

Геном ВЭБ может перейти в латентную стадию [40, 232]. Клеточные и тканевые нарушения обусловлены следующими механи-

мами: деструкцией ВЭБ-трансформированных клеток иммунной системой, выходом цитотоксинов и лимфокинов из В-клеток, образованием ИК за счет ВЭБ-антигенов и ВЭБ-антител или аутоантител, способных вызывать воспалительные реакции [99, 156, 240].

Повышение функциональной активности Т-хелперов или снижение активности Т-супрессоров способствует синтезу гетерогенных антител [252]. ВЭБ - поликлональный активатор выработки антител В-лимфоцитами. Транзиторная депрессия клеточного иммунитета обусловлена сывороточным фактором, связанным с антиген-специфическим высвобождением лимфокинов или с дефектом миграции моноцитов [8, 69, 194a].

Антителозависимый комплементопосредованный цитолиз, цитотоксичность Т-лимфоцитов и влияние натуральных киллеров способствуют затяжному течению инфекционного мононуклеоза [178, 229, 234, 247]. Предполагают, что вторичная инфекция, вызванная ВЭБ, возникает на фоне неполноценного иммунитета [82, 201, 228].

В развитых странах первичное инфицирование ВЭБ приходится на 10-12-летних детей. В странах с низким санитарным уровнем инфицированию подвержены дети первых лет жизни, и оно, как правило, не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Заражение в старшем детском возрасте обычно вызывает не тяжелые общеинфекционные симптомы, лихорадку, тонзиллит. При инфицировании в старшем возрасте возникает либо заболевание с клиникой инфекционного мононуклеоза, либо бессимптомная инфекция [191]. Примерно в половине случаев при инфицировании развивается инфекционный мононуклеоз. В последующем ВЭБ персистирует в организме человека всю жизнь [10, 225].

Эпидемиологические исследования выявили, что дети двухлетнего возраста на 80% инфицированы ВЭБ, из них 82-100% имеют иммуноглобулины класса G к вирусному капсидному антигену и 32%

содержат в сыворотке ранний антиген ВЭБ. Антитела к антигенам ВЭБ обнаруживались в сыворотке крови здоровых людей, проживающих на Юге Сибири и Дальнего Востока: у 77% русских жителей и у 100% коренных жителей Горно-Алтайской автономной области [42, 50, 63, 104].

Заболеванию инфекционным мононуклеозом подвержены преимущественно лица мужского пола [34, 82, 111]. Мальчики болеют инфекционным мононуклеозом в 1.5-2 раза чаще девочек. Можно полагать, что генетический фактор, связанный с Y-хромосомой, имеет значение в развитии персистирующей вирусной инфекции. Не исключено, что у мальчиков с большей вероятностью, чем у девочек, формируется толерантность к определенным вирусам, являющаяся причиной персистенции этих вирусов. Имеются данные, что среди детей с хронической персистирующей EB-вирусной инфекцией также преобладают мальчики [32]. Пролонгированная вирусемия свидетельствует о генетической предрасположенности мальчиков к хронизации инфекционного мононуклеоза и развитию персистирующей вирусной инфекции [40].

В современной клинической картине течения инфекционного мононуклеоза сохраняются все основные типичные симптомы, однако частота их проявлений различна [28, 42, 44, 52, 57, 60, 62, 92, 102, 163, 170, 216, 236].

Инфекционный мононуклеоз является самоограничивающимся саморегулируемым лимфопролиферативным процессом [69, 129, 134]. Его постоянный симптом - системное увеличение лимфатических узлов. Полиаденит встречается в 20-100% случаев, шейный лимфаденит в 75-98% случаев, причем он более выражен у детей раннего возраста. При пальпации лимфатические узлы безболезненные и всегда не спаяны с окружающими тканями [4, 74].

Типичным симптомом заболевания у детей является затрудненное носовое дыхание [4, 28, 52, 57, 82, 146]. В первые дни

инфекционного мононуклеоза появляется гиперемия зева, на 3-4 день развивается ангина, которая имеет вирусное [54] или вирусно-микробное происхождение [96]. ВЭБ обладает тропностью к лимфоидно-ретикулярной ткани, поэтому возникают специфические цитологические изменения в миндалинах. Кроме того, снижается местная иммунологическая реактивность миндалин, участвующих в выработке антител [27].

Механизм возникновения налетов на миндалинах объясняется подэпителиальной инфильтрацией миндалин лимфоцитарными элементами. Образованию некрозов и повышенной экссудации способствует изменение проницаемости капилляров в связи с гиперплазией ретикулоэндотелия [82]. Поражение ротоглотки с налетами отмечаются в 42-100% случаев заболевания.

Гепатомегалиальный синдром наблюдается у 50-99% больных. Симптом гепатомегалии отмечен в 45-100% случаев, а увеличение селезенки в 27-89% наблюдений [4, 55, 98, 136, 145, 152]. Воспалительные изменения в печени расцениваются как неспецифический реактивный гепатит [54, 96, 117] или как специфический мононуклеозный гепатит [55].

Синдром интоксикации отмечается практически у всех больных инфекционным мононуклеозом, однако вариабельность его незначительна и зависит от степени тяжести болезни [111].

Лихорадка от легкого субфебрилитета до гипертермии от 1 до 30 дней наблюдается у всех больных детей [57, 146]. Дети жалуются на головную боль, снижение аппетита до анорексии, общую слабость и утомляемость [3, 28, 44, 57, 65, 68, 102, 194, 228].

Характер экзантемы при инфекционном мононуклеозе очень variabelен. Сыпь бывает макуло-папулезной, розеолезной, скарлатиноподобной. Располагается сыпь может на лице, туловище, конечностях. Экзантема сохраняется обычно непродолжительное

время: от 1 до 8 дней [3, 54, 82, 136].

Лабораторным методам диагностики инфекционного мононуклеоза исследователи придают большое значение. Изменение гемограммы является важным диагностическим признаком, так как только у 13% больных заболевание протекает с нормоцитозом. у 87% имеется лейкоцитоз [56, 74, 80, 87, 96].

Лейкоцитарная формула характеризуется следующими особенностями: в начале болезни преобладают нейтрофилы, бывает палочко-ядерный сдвиг до 27-36%. К 7-10 дню болезни происходит снижение числа нейтрофильных лейкоцитов и увеличение числа лимфоцитов и моноцитов. Наиболее характерным признаком заболевания является увеличение количества лимфоцитов до 40-95% преимущественно за счет Т-лимфоцитов. В период реконвалесценции лимфоцитоз несколько уменьшается (до 50-55%) и может держаться до 1.5 лет. В тяжелых случаях заболевания (особенно у детей) появляются единичные плазматические клетки (до 1-1.5%), что указывает на резкое увеличение их количества в кровотоке [3, 7, 54, 82, 87, 194а, 195].

Другим характерным признаком является наличие в крови больших мононуклеаров, напоминающих бласты, в которые превращаются лимфоциты в реакции бласттрансформации с митогенами. Активированные лимфоциты составляют в разгар заболевания более 20% всех ядросодержащих клеток крови и имеют преимущественно маркеры В-лимфоцитов. Следовательно, мононуклеоз создается за счет появления значительного количества атипичных мононуклеаров (от 8 до 70%) [80, 146, 176, 233].

Появление в крови атипичных мононуклеаров многие считают проявлением защитной реакции организма [31, 108]. Атипичные мононуклеары неоднородны и возможно их двойное происхождение: из лимфоидной ткани и из моноцитоидного ряда клеток [43]. При исследовании морфологических, цитохимических и кинетических

свойств мононуклеаров при инфекционном мононуклеозе была доказана принадлежность атипичных мононуклеаров к лимфоцитам [80, 226].

Изменения "белой" крови могут служить критерием тяжести заболевания [28, 37, 42, 56, 67, 69, 89, 96]. Комплекс гематологических сдвигов отчетливо выявляется уже на первой неделе заболевания. Он сохраняется на второй и имеет обратную динамику на третьей-четвертой неделях [87, 111].

Некоторые авторы отмечают связь тяжести заболевания с гематологическими нарушениями. Между интенсивностью гематологических изменений, количеством атипичных мононуклеаров и серологическими результатами нет прямой зависимости. Специфические сдвиги в формуле крови возникают у детей раннего и старшего возраста, однако более выражены у старших детей. Сочетание характерных для инфекционного мононуклеоза сдвигов гемограммы выявляется в 88,4% случаев и не обнаруживается при ОРВИ с мононуклеозоподобным синдромом. Это дает основание считать выявленные изменения специфичными для инфекционного мононуклеоза [4, 54, 82, 170, 212].

Гаспарян М. О. [29] и Hossain A. [179] подробно описывают клинико-гематологическую картину мононуклеозоподобного синдрома у детей при других заболеваниях.

Инфекционный мононуклеоз является ретикулезом [8]. При нарушении функции печени развивается специфический мононуклеозный гепатит [98, 117, 184, 197, 199, 249]. Наиболее существенные сдвиги при этом отмечены в содержании альбумина, j-, 1-, 2-глобулинов, активности АЛТ и щелочной фосфатазы сыворотки крови. В периферической крови больных инфекционным мононуклеозом увеличивается число лейкоцитов, содержащих кислую фосфатазу. Сочетание лейкоцитоза с никакими показателями щелочной фосфатазы нейтрофилов позволило предположить, что возбуди-

тель инфекционного мононуклеоза активизирует лимфоидную и ретикулогистиоцитарную ткань, подавляя фосфатазную активность нейтрофилов [96, 245, 257].

В разгаре заболевания наблюдается повышение активности воспалительных, аллергических процессов - гиперглобулинемия, проявление синдрома цитолиза гепатоцитов, чаще слабой напряженности - гипербилирубинемии с преобладанием связанной фракции пигмента и гипераланинаминотрансфераземии [54, 111, 197].

В остром периоде заболевания у 55-90% больных повышается АЛТ и АСТ [6, 44, 53, 54, 55, 169]. Некоторые авторы отмечают гипераминотрансфераземию лишь в 20-30% случаев. Активность ферментов сыворотки крови зависит не только от поражения печени, но и других паренхиматозных органов [54].

Коллоидно-осадочные пробы имеют важное значение при оценке тяжести и уточнении прогноза и исходов вирусных заболеваний. Большинство исследователей приходят к выводу, что среди всех осадочных проб тимоловая является наиболее чувствительной, и, поэтому должна быть включена в комплекс обязательных диагностических и прогностических исследований [6, 167]. Не всегда имеется тесная связь между гипертрофией печени и изменением функциональных печеночных проб, особенно тимоловой [12, 56, 74]. Эта проба отражает не только дисфункцию печени, но и изменение всей ретикуло-эндотелиальной системы [54, 69, 111, 132].

Хроническое течение болезни у детей встречается редко. При этом клинические проявления сохраняются не менее 1 года [82, 102, 225].

С началом биосинтеза антител остающиеся антигены образуют с ними комплексы антиген-антитело, которые фагоцитируются быстрее, чем свободные антигены. Такое удаление антигена благодаря реакции с антителами при ускоренном фагоцитозе названо

иммунной элиминацией [86]. ВЭБ несмотря на иммунный ответ, пожизненно персистирует в организме хозяина. Он может интегрироваться в геном хозяина без проявления каких-либо клинических симптомов [24, 40, 129].

Постоянное поступление в кровотоки очень малых количеств высвобождающегося из клеток вирусного антигена вызывает формирование иммунных комплексов. Механизмы противовирусного иммунитета могут утратить свою эффективность, во-первых, в результате маскировки вирусных антигенов антителами, что отменяет атаку сенсibilизированных лимфоцитов; во-вторых, вирусные антигены могут блокировать рецепторы лимфоцитов и уменьшить этим их цитотоксичность [54, 114, 136, 155, 231].

При определенных условиях вирус может вызвать злокачественные заболевания лимфоидной ткани (лимфома Беркитта, х-связанный гистиоцитоз) [140, 166, 170, 177, 203, 205, 214, 255]. Деление клеток, содержащих геном ВЭБ, ограничивается Т-лимфоцитами. При иммунодефицитных состояниях, связанных с поражением Т-лимфоцитов, происходит лимфопролиферация, приводящая к лимфоме [231].

В последнее время появляется много сообщений о тяжелых осложнениях инфекционного мононуклеоза. Описаны спонтанный разрыв селезенки, энцефалиты, мио- и перикардиты, дыхательный дистресс-синдром, обструкция дыхательных путей, адренкортикальная недостаточность, назофарингокарцинома, гемофагоцитарный синдром, злокачественная гиперплазия гистиоцитов с неукротимым фагоцитозом различных клонов кроветворных клеток [140]. Инфекционный мононуклеоз может вызвать двустороннюю прикорневую лимфаденопатию, нарушение нижних отделов дыхательных путей [133].

Прогноз при инфекционном мононуклеозе благоприятный [30, 16, 87, 136]. Однако после болезни на протяжении многих меся-

цев сохраняются остаточные явления в виде увеличения печени, селезенки, некоторой гиперплазии лимфатических узлов, лейкопении и относительного лимфоцитоза [54, 110].

У больных СПИДом часто обнаруживают другие вирусы, в том числе ВЭБ и вирус гепатита В. При ВИЧ-инфекции в организме эти вирусы часто угнетают иммунную систему, и, поэтому могут служить кофактором, повышающим чувствительность организма к вирусу, вызывающему СПИД [157, 158].

1.2. Иммунология инфекционного мононуклеоза.

Инфекционный мононуклеоз - болезнь иммунной системы [57, 164, 258]. В 1932 г. были найдены гетерофильные антитела к эритроцитам различных животных при инфекционном мононуклеозе [54, 82]. Позднее была обнаружена способность вирусов инфицировать определенные классы иммунокомпетентных клеток [97]. Оказалось, что ВЭБ избирательно повреждает В-лимфоциты и размножается в этой популяции клеток, не вызывая клинических проявлений болезни [156, 251]. Это приводит к гибели В-клеток и стимулирует специфические и неспецифические реакции иммунной системы [186, 193, 201].

142
Т-лимфоцитарная система выполняет контролирующую роль в иммунном ответе организма. В настоящее время изучаются потенциальные возможности Т-супрессоров и Т-киллеров. Известно, что нарушение супрессорной функции способно вызывает дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета и способствует развитию иммунопатологических состояний. Для Т₂ есть различные клетки-мишени: макрофаги, В- и Т-клетки [12, 17, 148, 155, 160].

ВЭБ является лифотропным вирусом, поэтому трансформация лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе может рассматриваться как реакция на антигенную стимуляцию, где антигеном служит ВЭБ [124, 134, 150, 230, 234, 239].

В работах последних лет обнаружена связь патогенеза ЭЭВ-инфекции с генетическими особенностями макроорганизма [255, 256]. Нормальные клетки организма в большой степени гомологичны с ЭЭВ-фрагментами. Значительная часть ЭЭВ-генома содержит набор участков нормальных человеческих генов. Существует ряд перекрестно реагирующих протеинов в нормальных клетках, которые могут связываться с латентной протеиновой молекулой ЭЭВ. Эпителиальные клетки рото- и носоглотки также содержат на своей поверхности СЗd-рецепторы для ЭЭВ. Аллореактивный цитотоксический ответ при инфекционном мононуклеозе вызывается в первую очередь лимфобластоидными клеточными линиями. Эти линии лизируют аллогенные клетки-мишени независимо от диссеминации ЭЭВ. Главный комплекс гистосовместимости I класса обеспечивает аллогенную рекогносцировку и лизис клеток-мишеней. Один из эффекторов клеточных линий управляет лизисом аутологичных и аллогенных клеток-мишеней. Таким образом, инфицирование ЭЭВ - результат индукции обеих популяций: вирус-специфической и аллореактивной лимфобластоидной клеточных линий [120, 239].

Обнаружение гетерофильных антител, специфичность которых к инфекционному мононуклеозу подтверждена определением вирусного капсидного антигена, может говорить о скрыто протекающем инфекционном мононуклеозе [37, 105, 126, 141, 214].

Многие авторы отмечают увеличение числа Т-лимфоцитов в острой стадии заболевания [56, 70, 130, 137, 155, 160, 185, 195, 234, 240, 258].

Имеется сходство поверхностного гликопротеина атипичных мононуклеаров с гликопротеином Т-лимфоцитов, что является подтверждением их Т-клеточной природы. Клетки атипичных мононуклеаров могут обнаруживаться при всех вирусных заболеваниях, но число их при инфекционном мононуклеозе значительно больше. При наличии функционально активных мононуклеаров течение ин-

фекционного мононуклеоза носит доброкачественный характер. Рецепторы к ВЭБ находятся на В-лимфоцитах. Т-клетки не имеют ВЭБ-связывающих участков [68, 112, 186, 215, 246]. В острый период заболевания во фракции В-лимфоцитов появляются антиген-положительные бластные клетки в количестве 0.5-2.0% [180, 185, 186].

При исследованиях парных сывороток крови больных инфекционным мононуклеозом обнаружены прямые корреляционные связи уровня тимидин-киназы с числом Т-лимфоцитов, 2-микροглобулинов сыворотки с сывороточными антителами IgM, специфическими к ВЭБ [192].

Результат взаимодействия Т-лимфоцитов и выделяемых ими веществ зависит от состояния мембранных рецепторов клеток-мишеней [181, 251, 253]. Рецепторы являются не столько качественными маркерами, сколько количественной характеристикой физиологической активности клеток [68].

Увеличение числа иммунокомпетентных клеток является характерной особенностью инфекционного мононуклеоза. Активные процессы лимфопролиферации являются следствием воздействия цитотоксических клеток и натуральных киллеров [8, 56, 114, 120, 137, 258].

Большое значение при инфекционном мононуклеозе имеют функции иммунорегуляторных клеток. Т-хелперы имеют рецепторы к Fc-фрагменту IgM. Фиксация иммунных комплексов на Т-хелперах приводит к угнетению их активности, снижает продукцию антител и может усиливать повышенный опосредованный Т-клетками цитолиз. Т-супрессоры имеют рецепторы к Fc-фрагменту IgG. Взаимодействие IgG-содержащих иммунных комплексов с Т-супрессорами приводит к их активации. В остром периоде болезни увеличивается количество Ts [8, 69, 143, 144, 213]. Активность фракции Ts имеет определяющее значение в иммунопатогенезе инфекционно-

го мононуклеоза. Функциональная активность T_s направлена на подавление пролиферации В-клеток. Супрессорное воздействие лимфоцитов происходит в периоде индукции иммунного ответа [8, 114, 164, 186, 200, 252].

Снижение содержания T_s в крови может иметь двойное объяснение. С одной стороны, не исключается вероятность поражения Т-супрессорной популяции бактериальными и вирусными антигенами, с другой - возможно перераспределение и миграция их в периферические органы с целью контроля за развитием аутоиммунного процесса. [57, 83].

Основными факторами, регулирующими активность T_s , являются антигены, антитела, ИК, продукты клеточной пролиферации [15, 16, 114]. У здоровых людей соотношение между T_h и T_s регулируется иммунными комплексами, причем способность к стимуляции той или иной субпопуляции зависит от дозы содержащегося в иммунных комплексах антигена [27, 79, 138]. Возможно, что нарушение регуляции в системе антитела-ИК-Т-регуляторы у больных инфекционным мононуклеозом приводит к созданию "порочного круга," и является одним из механизмов иммуноподдержания патологического процесса [20, 89, 150, 185].

Первичным является клеточный иммунный ответ на ЭЭВ-инфекцию. После инфицирования сначала происходит активация цитотоксических эффекторных клеток в популяциях CD8 и CD4 и НК-клеточной популяции. НК-клетки затем трансформируются в 3-клетки. Происходит гуморальный ответ на инфицирование ЭЭВ, что проявляется увеличением популяций специфических антител к ЭЭВ, которые направлены против вирусного капсидного антигена, раннего антигена и ядерного антигена ЭЭВ [137, 144, 188, 207, 220, 237, 241]. При этом резко возрастает выброс макрофагальных факторов, приводящий к генерализации воспалительной реакции [183]. Макрофаги способны к противовирусному взаимо-

действию через реакцию АЗКЦ с помощью Fc-рецепторов. Макрофаги и естественные киллеры играют немалую роль в ограничении распространения вируса в начальных стадиях процесса. Доказано, что для полноценного иммунного ответа необходимо кооперативное взаимодействие Т- и В-систем иммунитета с макрофагами и сегментоядерными нейтрофилами [132, 147, 151, 227].

При сравнительном изучении В-клеток костного мозга и крови было обнаружено, что на клетках костного мозга преобладают рецепторы IgM, а на клетках периферической крови - рецепторы IgG [149, 198, 217, 226, 255]. Большинство исследователей выявляют увеличение числа В-лимфоцитов в остром периоде болезни, другие определяют нормальное содержание В-лимфоцитов, третьи - В-лимфопению [54, 88, 97, 136, 143, 148, 154, 169, 170, 174, 180, 193, 197].

Особенностью иммунного ответа на ВЭБ в острую фазу болезни является увеличение антител IgM и IgG к вирусному капсидному антигену, а в период реконвалесценции - снижение IgM и появление специфических ВЭБ-антител [57, 105, 127, 149, 198]. Специфическая ответная реакция IgM может быть получена на антиген синтетического пептида энзимоподобным иммуносорбентным методом [133, 225]. Однократное выявление в сыворотке IgM антител к вирусному капсидному антигену в первые 3 недели болезни позволяет поставить диагноз инфекционного мононуклеоза с вероятностью $p < 0,05$. Эти антитела обнаруживаются у детей больных инфекционным мононуклеозом в 50-80% случаев [220].

Острый период болезни характеризуется повышением уровня IgM и в меньшей степени IgA. Уровень IgG увеличивается с 3-й недели болезни. Различные сроки нормализации уровня иммуноглобулинов (от 1 до 12 месяцев) могут быть связаны с особенностями первичного иммунного ответа ребенка, а также наличием сопутствующих заболеваний. Нарушение формирования гуморального

ответа при инфекционном мононуклеозе может проявляться отсутствием динамики уровня иммуноглобулинов, а также туберкулиновой анергией. Отсутствие изменений в уровне IgG, IgM, IgA наряду с 0-лимфоцитозом является особенностью течения инфекционного мононуклеоза [56, 111, 149, 219, 220, 237].

Формирование иммунных комплексов - важный этап нормально-го противовирусного иммунитета. Инфекционный мононуклеоз относится к заболеваниям с иммунокомплексным механизмом развития патологического процесса. При вирусном поражении клеток, в том числе гепатоцитов, отмечается усиление процессов иммунокомплексобразования. Оно проявляется в повышении концентрационной и комплементсвязывающей активности ЦИК, изменении их размера и состава. Число ЦИК при инфекционном мононуклеозе возрастает в 2-5 раз по сравнению с нормой. Так как в составе ИК преобладают низкоаффинные IgM, фагоцитоз ИК затрудняется, они плохо элиминируются через МФС [57, 86, 135, 248].

Дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета предрасполагает к образованию ИК, откладывающихся на мембранах клеток. Взаимодействие ИК с мембраной клеток может быть причиной повреждения отдельных органов и тканей. Этим можно объяснить тот факт, что дефекты компонентов комплемента вызывают болезни ИК [7, 27, 99, 110, 224].

Участие ИК в нарушении функции гепатоцитов при инфекционном мононуклеозе может происходить вследствие присоединения ими комплемента или в результате цитотоксического действия лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. Установлена тесная связь между ВЭБ и рецепторами для комплемента [135, 190]. Повышение секреции компонентов комплемента ускоряет фагоцитоз вирусов и их нейтрализацию [64, 92, 112, 142, 153, 162, 224].

Большое значение придается комплемент-опосредованному фагоцитозу. У фагоцитов связывание комплемента вызывает актива-

цию процесса обмена веществ, а само поглощение частиц больше стимулируется FeR-участком. Опсонирование с последующим фагоцитозом играет роль иммуоадгезии при элиминации частиц, несущих комплемент [86, 139].

Система комплемента способствует переработке иммунных комплексов [103, 138]. Эта способность основана на связывании C3b-фрагмента. В последнее время появляются работы по изучению специфического ВЭВ/СЗd рецептора, который связан с антигеном гистосовместимости HLA. Проводились эксперименты на мышиных L-клетках для изучения генетических особенностей ВЭВ-инфекции [126, 181, 204].

Наиболее информативным диагностическим критерием инфекционного мононуклеоза является динамика уровня антител. Серологическая диагностика инфекционного мононуклеоза основана на выявлении в сыворотке больного гетерофильных антител по отношению к эритроцитам различных животных (барана, быка, лошади и др.) [136, 171, 193, 197, 217, 219, 223, 254]. Гетерофильные антитела в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона чаще обнаруживаются у старших детей. Этот факт связывают с функциональной незрелостью иммунной системы детей раннего возраста [3, 37, 78, 84, 87, 98, 115, 163, 213, 225, 237]. Гетерофильные антитела в сыворотке больных инфекционным мононуклеозом не только количественно, но и качественно отличаются от антител, содержащихся в сыворотке здоровых людей. Исследования последних лет показали, что гетерофильные антитела при инфекционном мононуклеозе специфические, относятся к классу IgM и обладают высоким молекулярным весом [28, 82, 127, 229, 237].

Титры в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона 1:14 у детей раннего возраста можно считать диагностическими, так как в контрольной группе реакция почти во всех случаях бывает отрицательной [82]. Оптимальными сроками для постановки этой реакции

является конец 1-й - начало 2-й недели заболевания. Проведенные исследования установили, что эта реакция обладает высокой специфичностью [171]. Однако встречаются и серонегативные формы этого заболевания с типичным клинико-гематологическим симптомокомплексом, чаще у детей раннего возраста. Частота положительных результатов реакции не зависит от тяжести клинических проявлений заболевания. Длительность сохранения гетерофильных антител в крови - от 2 недель до 6 месяцев [5, 91, 102, 105, 171, 173, 236].

В последнее время предлагаются новые микрометоды для серологической диагностики инфекционного мононуклеоза [201, 217]. Перспективным считается метод определения флуоресцирующих комплемент-связывающих антител в парных сыворотках больных инфекционным мононуклеозом [30].

Приоритетность иммунологических исследований в клинике обусловлена перспективой прогноза не только тяжести болезни и тактики ведения больных в остром периоде, но и возможностью дифференциальной диагностики заболевания.

1.3. Фагоцитоз при вирусных инфекциях.

Проблемам фагоцитоза посвящено много отечественных и зарубежных исследований. Основоположник теории фагоцитоза И. И. Мечников не только доказал способность живой клетки к защите от чужеродных агентов, но и предсказал в 1883 г. значение фагоцита в запуске всей иммунологической цепочки, который может закончиться выздоровлением, смертью или сохранением агента в макроорганизме. Клетками фагоцитарной системы являются полиморфноядерные лейкоциты и макрофагальная система [1, 91]. Функция их не ограничивается процессом фагоцитоза, они секретируют биологически активные вещества (БАВ) и представляют антиген в иммуногенной форме [88, 107].

Изучение фагоцитарных реакций при инфекционных заболева-

ниях различной этиологии продемонстрировало постоянное участие фагоцитарных факторов в защите организма от различных возбудителей, в том числе и от вирусов [1, 2, 59, 95, 97, 242, 243].

Фагоциты иммунных животных приобретают специфическую устойчивость к вирусному токсину. Усиление фагоцитарных реакций иммунного организма, инфицированного гомологичным вирусом, можно считать дополнительным механизмом приобретенного противовирусного иммунитета. Это способствует быстрой и эффективной изоляции поврежденных клеток, содержащих вирус и его токсины. Незрелые фагоцитирующие клетки не способны к завершённым процессам фагоцитоза и элиминации возбудителя из организма [86, 119, 167].

Установленное И. И. Мечниковым усиление фагоцитарной активности РЭС иммунных животных получает подтверждение и при вирусных инфекциях и носит строго специфический характер [59]. Фагоцитированные вирусы не разрушаются энзимами фагоцитов, а постепенно инактивируются под воздействием термической денатурации. Деструкция инфицированных клеток при вирусных заболеваниях имеет двойное значение: во-первых, разрушение клетки-убежища до наступления завершения репликации вируса, во-вторых, провокация общей температурной реакции, направленной на инактивацию вируса. Таким образом, фагоцитарный механизм защиты участвует в развитии иммунопатологических реакций [97].

Реакция в форме дыхательного взрыва имеет защитное значение, так как приводит к внутриклеточной деструкции вируса или к опосредованной нейтрофилами клеточной цитотоксичности по отношению к инфицированным вирусом клеткам [9, 47, 210, 211, 245].

Эндоцитарная активность является отражением не только естественной резистентности организма и интенсивности метаболических процессов, но и неотъемлемым звеном иммунологических

реакций [13, 94, 163, 196].

Защитные факторы противовирусного иммунитета отличаются от антибактериального иммунитета своей общей направленностью не на разрушение, а на подавление репродукции вирусов в чувствительных клетках [97, 162, 174, 189].

Участие лимфоцитарно-макрофагальной системы в развитии специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе, базирующегося на образовании антител является доказанным. Макрофаги и полинуклеары изолируют вирусы и их токсины в цитоплазме, что подтверждается методом иммунофлюоресценции. Формирование и воздействие растворимого вирусного антигена на иммунокомпетентные клетки может протекать без предварительного участия макрофагальной системы [107, 169].

Факторы иммунных лимфатических узлов способны к угнетению миграционных свойств СМФ. При этом усиливается функциональная активность и увеличивается дифференцировка предшественников гранулоцитарно-макрофагального ряда по моноцитарному пути развития. Действие фактора лимфоузлов направлено на удержание, аккумуляцию макрофагов в зоне, куда проникает антиген, с одновременным повышением их функциональной активности (фагоцитоз, кислородный метаболизм). Такое бифункциональное действие этого фактора - снижение миграции и усиление метаболических процессов - согласуется с работами, в которых показана возможность стимуляции фагоцитарной функции факторами, угнетающими миграцию лейкоцитов и моноцитов человека [64, 83, 147, 148].

Макрофагам принадлежит ведущая роль в противовирусном иммунитете и купировании вирусной инфекции. При взаимодействии Т- и В-клеток в иммунном процессе Т-лимфоциты вырабатывают клеточный медиатор, влияющий на В-клетки при участии макрофагов [21, 45, 58, 77, 84, 107, 113].

Широта антимикробного спектра макрофагов не ограничива-

ется фагоцитозом, она включает секрецию антимикробных веществ и цитотоксичность [1, 2, 25]. Антимикробные эффекты макрофагов в неспецифической резистентности организма связаны с их способностью фагоцитировать и убивать патогенные агенты без участия антител [1, 2, 11, 25, 45, 48, 72, 106].

Учение об опсонидах сегодня значительно расширилось в связи с открытием на мембранах макрофагов специфических рецепторов не только для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, но и для C3-фракций комплемента и других опсонов. Усиление фагоцитоза макрофагами иммунного организма нашло объяснение в открытии лимфокинов - продуктов секреции лимфоцитов, точкой приложения действия которых являются макрофаги и моноциты. Активированные лимфокинами они выступают в качестве клеток-аффекторов в реакциях специфического клеточного иммунитета. Макрофаг и его предшественники заняли прочную позицию иммунокомпетентной клетки, участвующей в межклеточной кооперации иммуногенеза [107, 113, 147, 249].

Макрофагально-Т-клеточные взаимодействия могут быть разделены на 2 стадии: первая - стадия индукции, в течение которой происходит взаимодействие макрофагов с антигенами, ведущее к стимуляции лимфоцитов и далее к продукции антител; вторая - эффекторная, в течение которой макрофаги активируются и выполняют микробицидные или цитолитические функции [147, 158, 250].

Попадание вирусных частиц в функционально полноценные фагоциты связано с процессом пиноцитоза. Свободные вирусные частицы недоступны фагоцитарному процессу. Неспособность фагоцитирующих клеток переваривать проникшие в них вирусы является одной из особенностей противовирусного иммунитета. Это компенсируется их активным участием в захвате клеток, активированных вирусом [61, 69, 97].

Огромные массы вирусных частиц могут все-таки проникать в

цитоплазму фагоцитов при захватывании последними пораженных вирусом чувствительных клеток. Этот процесс очищения организма от поврежденных или уже погибших клеток, сопровождающийся изоляцией внутри МПС больших концентраций жизнеспособных вирусных частиц и их токсинов, носит защитный характер. Судьба захваченных вирусных частиц демонстрирует картину незавершенного фагоцитоза [115].

Для вирусов, легко инактивируемых макрофагами, последние являются биологическим барьером, препятствующим распространению вируса из первичного очага инфекции в другие органы [59]. В некоторых случаях макрофаги становятся резервуаром вируса, сохраняющего способность инфицировать различные типы клеток хозяина, включая и СМФ. Тогда активный захват вируса, адсорбированного на клеточной мембране макрофага, происходит путем пиноцитоза. При этом способность вируса к репликации сохраняется. Под влиянием лимфокинов клетки СМФ направляются в очаги инфекции и активируются.

В активированных макрофагах начинается продукция интерферона, который увеличивает неспецифическую цитотоксическую реакцию макрофагов. Отмечается повышение фагоцитоза и внутриклеточной деструкции вирусных частиц, окутанных вируснейтрализующими антителами [125].

Нейтрофилы являются клетками, первыми реагирующими на внедрение большинства антигенов, вслед за чем в иммунный процесс вовлекаются макрофаги и лимфоциты. Следовательно, нейтрофилы могут быть не только исполнителями, но и клетками, регулирующими влияние на функции клеток мононуклеаров [9, 22, 75, 76, 131, 210, 245, 257].

Секреторные продукты нейтрофилов оказывают регулирующее действие на функции СМФ в процессе фагоцитоза. При этом увеличивается содержание лизосом, метаболическая активность и люми-

нол-зависимая хемилюминесценция нейтрофилов. Секреторные продукты (биологически активные вещества) активированных нейтрофилов усиливают *in vitro* активность лизосомального аппарата моноцитов, увеличивают их кислородзависимый метаболизм, способствуют адгезии и распластыванию моноцитов и увеличивают бактерицидную активность лейкоцитов [41, 151, 174, 182, 209].

Частичная переработка антигена макрофагальными лизосомальными ферментами является необходимым начальным этапом развития иммунного ответа. Лизосомальные ферменты макрофагов способны стимулировать лимфоциты. Вещества, стабилизирующие лизосомы, снижают степень трансформации лимфоцитов [14, 108, 161, 168].

Активация лизосомального аппарата является ответом клеток на действие любых стрессорных факторов и проявляется лабильностью мембран, увеличением числа и размеров лизосом, а также изменением функции. Лизосомы участвуют в процессе фагоцитоза, иммуногенеза, клеточного питания, в биосинтезе и регуляции уровня активности ряда биологически активных веществ, в транспортировке веществ, секретлируемых клеткой в адаптационно-восстановительных реакциях организма. Общеизвестно, что лизосомы являются медиаторами воспаления. Их повышенной активностью объясняется механизм развития аутоиммунных процессов [2, 35, 72, 85, 106, 107, 141, 175, 209].

Показано, что вирусы препятствуют слиянию фагосомы с лизосомами, обуславливая последующую депрессию бактерицидной функции нейтрофилов [88, 112, 209]. Лизосомальные ферменты ПМЯЛ блокируют Fc-рецепторы для IgG на Т-клетках и нарушают баланс между ТФР- и ТФЧ-клетками, углубляя Т₈ [131, 142, 174, 210].

Известно, что у больных хроническим активным гепатитом отмечается снижение фагоцитарной способности моноцитов и нейт-

рофилов и лизосомальной насыщенности в цитоплазме моноцитов [36, 66, 108, 119, 165, 245]. Нормализация лизосомальной активности моноцитов свидетельствует о благоприятном течении заболевания [54].

Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе практически не проводилось. Нарушение образования клеток, обладающих фагоцитарной активностью, может приводить к существенным изменениям иммунологической реактивности организма [1, 2, 34, 89, 169, 185, 189, 193].

При инфекционном мононуклеозе образуются антиядерные факторы [22]. Гранулоцитопения отмечается во многих исследованиях, однако причины ее практически не изучены. Можно только предполагать подавляющее действие ВЭВ (по аналогии с действием других вирусов) на систему цитрофилов [9, 119]. При инфекционном мононуклеозе, вызванном цитомегаловирусом, изменений со стороны хемостаза, фагоцитоза, способности восстанавливать краситель НСТ, не выявлено [9, 138].

Резюме.

Большинство исследований инфекционного мононуклеоза посвящено клиническим, иммунологическим и генетическим аспектам этой инфекции. Фагоцитарный звено иммунной системы при инфекционном мононуклеозе изучено недостаточно. Не решен вопрос о необходимости проведения болыим инфекционным мононуклеозом иммунокоррекции в остром периоде и в период реконвалесценции. Нет однозначной оценки влияния нормализовой и дезинтоксикационной терапии на иммунный статус больных детей. Недостаточно изучены проблемы хронизации гепатита при инфекционном мононуклеозе и связь некоторых симптомов поражения печени с другим вирусным заболеванием, в частности вирусным гепатитом. Поэтому изучение и внедрение методов оценки фагоцитарного звена при

инфекционном мононуклеозе, расширение спектра серологических исследований и прогностических критериев заболевания имеют большое значение в теоретическом и практическом плане.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

Наши исследования проводились в г. Свердловске в период с 1987 по 1990 гг. на базе детских инфекционных стационаров города и Городского центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка (гл. врач к. м. н. Я. Б. Бейкина).

2.1. Материалы исследования.

В работе использованы данные клинических и лабораторных обследований 93 больных, госпитализированных в детские инфекционные больницы N 3 и N 4 с диагнозом инфекционный мононуклеоз.

Контрольную группу составили 69 здоровых детей в возрасте от 2 лет до 14 лет. Всем детям контрольной группы проводились те же иммунологические обследования, что и больным.

Среди больных преобладали мальчики (60%), что соответствует предыдущим клинико-эпидемиологическим наблюдениям и, вероятно, генетически обусловлено [4, 28, 74, 97, 136].

Отягощенность анамнеза отмечена у 68 (76%) детей: из них 29 (43%) детей имели в анамнезе частые ОРИ и ангины. Многие дети (32%) страдали хроническими заболеваниями (нейродермитом, пиелонефритом, гастродуоденитом). Неврологические осложнения или отягощенный акушерский анамнез матерей выявлен у 14 (25%) детей. Лишь 22 ребенка (24%) были ранее практически здоровы.

Кроме изучения клиники заболевания, всем больным детям провели комплекс иммунологических анализов первого и второго уровней, общий и биохимический анализы крови. Для определения титра гетерофильных антител сыворотки крови больные были исследованы в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона. В связи с частыми проявлениями симптомов дисфункции печени больным был проведен иммуноферментный анализ сывороток на выявление антигенов и антител к вирусному гепатиту В. Поскольку больные инфекционным мононуклеозом входят в группу риска по СПИДу, они

были обследованы на антитела к ВИЧ. Кроме того, в катamnезе детям проводилась эхогепатография.

2.2. Биохимические методы.

За нормальные показатели трансаминаз были приняты следующие значения: АЛТ - 0.68 мкмоль/л, АСТ - 0.46 мкмоль/л. Наиболее часто используется тимоловая проба. В основе метода лежит образование глобулин-тимоло-липидного комплекса при взаимодействии сыворотки крови с тимоло-вероналовым буфером. Белки крови выпадают в осадок, в результате *in vitro* происходит помутнение. При диспротеинемии тимоловая проба превышает нормативные показатели (норма у здоровых детей от 0 до 4 ед.).

2.3. Эхогепатография.

В основе метода лежит явление отражения и поглощения ультразвуковой волны с частотой 800 Кгц - 15 Мгц неоднородными зондируемыми тканями печени с различными акустическими сопротивлениями. Этот метод позволяет обнаружить изменение структуры печеночной ткани [38, 51].

2.4. Иммунологические методы.

В настоящее время патоморфологические нарушения в кроветворных органах больных инфекционным мононуклеозом рассматриваются как специфическая ответная реакция иммунокомпетентной системы на внедрение вируса в организм человека [91]. Наиболее достоверными исследованиями, служащими для идентификации взаимодействующих клеток, являются в настоящее время иммунологические методы [7, 68].

иммунограммы. Использовалась Международная система единиц СИ.

2.4.1. Реакция розеткообразования (РОК).

Идентификацию Т-лимфоцитов проводили с помощью реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), В-лимфоцитов - эритроцитами мыши (М-РОК) [59, 68, 89, 101]. Количество теофиллинрезистентных клеток (субпопуляция, обогащенная клетками, обладающими хелперной активностью) определили путем подсчета количества Е-РОК клеток после инкубации с 0.1N раствором теофиллина в среде 199 при 37 градусах Цельсия в течение одного часа. Параллельно ставился контрольный опыт с 0.1 мл среды 199 и 0.1 мл левамизола (в качестве контроля иммуностимуляции *in vitro*). Количество теофиллин-чувствительных лимфоцитов (ТФЧ) вычислялось путем вычитания числа ТФР-клеток из общего количества Е-РОК (Т1 + Т2). Индекс сдвига по левамизолу определяли путем деления количества розеток с левамизолом, сосчитанных в камере Горяева, на контроль. Индекс сдвига по левамизолу выше 1.0 указывал на положительный иммуностимулирующий эффект препарата и являлся показателем к назначению левамизола при снижении показателей клеточного звена иммунитета.

2.4.2. Определение числа циркулирующих иммунных комплексов.

Число циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определялось антигеннеспецифическим методом V. Nakhkova, 1979 в модификации [23] при помощи осаждения трехпроцентным полиэтиленгликолем (ММ= 6.000) с последующим измерением светорассеивания исследуемых сывороток - спектрофотометрией (на СФ-45). Результаты оценивались в единицах экстинкции.

2.4.3. Определение комплементарной активности сыворотки.

Определение уровня комплемента сыворотки крови проводилось путем титрования до 50%-гемолиза (СН50) по методу

A. E. Sabot, 1968 (Приказ МЗ СССР N 290 от 11.04.1973г. "Определение уровня комплемента в сыворотке крови путем титрования по 50% гемолизу"). Результаты оценивались в условных единицах гемолитической активности.

2. 4. 4. Иммуноглобулины.

Уровень иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (агар Дифко). В основу его положен метод G. Mancini (1965), при котором измеряется диаметр кольца преципитации, образуемого при внесении исследуемой сыворотки в лунки, вырезанные в слое агара, в котором предварительно диспергирована моноспецифическая антисыворотка. Содержание иммуноглобулинов определяют относительно стандартной сыворотки крови человека с известной концентрацией иммуноглобулинов. Уровень иммуноглобулинов (основных трех классов - А, М, G) определяют по калибровочной кривой, выражающей зависимость между уровнем иммуноглобулинов и диаметром колец преципитации.

2. 4. 5. Серологические реакции.

Наличие гетерофильных антител в сыворотке крови больных определялось с помощью реакции Пауля-Буннеля-Давидсона. В ее основе лежит агглютинация эритроцитов барана, адсорбция агглютининов эритроцитами быка и полное отсутствие агглютинации с экстрактом почки морской свинки [74, 82, 87]. Диагностическим мы считали даже самый низкий титр антител 1:14.

В связи с тем, что у больных инфекционным мононуклеозом имелись изменения печени (увеличение размеров печени и биохимические сдвиги), мы провели обследование детей иммуноферментным методом на HBs-, HBe- антигены и антитела с помощью аппаратуры и диагностикума советско-швейцарской фирмы "Диалюс".

2. 5. Методы исследования фагоцитоза.

У всех детей определяли: НСТ-тест спонтанный, НСТ-тест

стимулированный инертными частицами латекса, фагоцитарную активность нейтрофилов с суточной культурой золотистого стафилококка (штамм 209), функциональную активность моноцитов.

2.5.1. НСТ тест.

Изучение окислительно-восстановительных процессов внутри нейтрофилов проводили с помощью реакции восстановления нитросинего тетразолия [23, 39 81].

Исследование фагоцитоза в НСТ-тесте имеет те преимущества, что этот метод позволяет проводить оценку функционального состояния лейкоцитов и их бактерицидной активности. Он отражает 1-й этап иммунологической перестройки организма. НСТ-тест дает возможность оценить суммарную фагоцитарную активность лейкоцитов. Являясь интегральным показателем внутриклеточного потребления кислорода, НСТ-тест характеризует завершающий этап фагоцитоза, имеющий большое значение для возможной персистенции возбудителя.

НСТ-тест нейтрофилов спонтанный - процент формазанположительных клеток из 100 сосчитанных нейтрофилов, когда гранулы темно-синего формазана занимают не менее 1/3 цитоплазмы клетки.

В основе НСТ-теста лежит восстановление поглощенного нейтрофилом бесцветного растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимые депозиты формазана темно-синего цвета. Размеры формазановых отложений являются показателем суммарной активности НАДФ-оксидазы, инициирующей процесс стимуляции фагоцита. НСТ-тест интегрально характеризует кислород-зависимые антиинфекционные системы нейтрофилов [84].

2.5.2. НСТ-тест стимулированный.

Применение НСТ-теста с искусственным стимулированием фагоцитоза увеличивает диагностическую ценность этого исследования. Метод дает возможность четко дифференцировать степень

функциональных резервов ПМЯЛ у больных детей [18, 22]. В качестве стимулятора мы использовали латекс, частицы которого отличаются стандартными размерами (1.3 Мкм) и биологической инертностью.

НСТ-тест нейтрофилов стимулированный - процент формаган-положительных клеток из 100 сосчитанных нейтрофилов.

Фагоцитарный резерв равен разности НСТ-стим. - НСТ-спонт.

2.5.3. Фагоцитоз ПМЯЛ

Для оценки поглотительной и переваривающей функций сегментоядерных нейтрофилов нами был использован метод изучения фагоцитоза по Берману В. М. - Славской Е. М. [11] в модификации Олейниковой Е. А. [49]. В качестве тест-микроба была использована суточная культура золотистого стафилококка (штамм 209). В результате мы получали следующие информативные показатели.

АФ нейтрофилов (активность фагоцитоза нейтрофилов) - процент фагоцитировавших нейтрофилов, захвативших микробные клетки (в данном случае - золотистый стафилококк).

ИФ общий (индекс фагоцитоза общий) - среднее число микробных тел в одном нейтрофиле из 100 сосчитанных.

ЭФ (завершенность фагоцитоза) определяется коэффициентом бактерицидности со шкалой от 0.25 до 1.0, где 1.0 соответствует полному фагоцитозу микробных тел. ЭФ позволяет оценить эффективность фагоцитарного процесса. Показатель завершенности фагоцитоза - величина, обратная логарифму числа выросших колоний.

гегии на стекле [30, 45, 70, 107].

1-1.5 мл крови наслаивали на фиколл-верографин (плотность 1.077 г/мл), центрифугировали в течение 30 мин при 1500 об/мин. Градиент готовился предварительно по методу Фрейдлин И. С., Хейфеца Л. Б. и Абалкина В. А. в модификации Эберта Л. Я. [106, 109, 118]. Полученную фракцию мононуклеаров, неизбежно содержащую примесь плазмы и градиента, трижды отмывали средой 199. Затем взвесь мононуклеаров ресуспендировали в 3 мл среды 199 и делили дозатором в три обычных пенициллиновых флаконах с предварительно внесенными в них стерильными тонкими покровными стеклами. Культивирование клеток во всех трех флаконах проводилось в термостате при 37 градусах Цельсия в течение 2 часов. По истечении 1 часа, когда моноциты прикреплялись к покровному стеклу и становились хорошо распластанными, производили замену питательной среды, отмывку стекол. Затем для определения различных видов функциональной активности моноцитов в каждом из флаконов проводилась своя реакция.

В первый флакон добавляли 0.1 мл акридинового-оранжевого (конечная концентрация красителя, приготовленного *ex tempore* 2 мкг/мл). Это люминесцентный краситель, обладающий свойствами избирательно окрашивать лизосомы в ярко-красный цвет. Таким образом, через 1 час после инкубации в присутствии красителя при 37 градусах покровное стекло с монослоем моноцитов извлекали из флакона, монтировали его на предметном стекле и изучали на люминесцентного микроскопе ЛЮМАН-ИЗ с фильтром УФС 1-2, ЖС 18-ЖС 19 с нефлуоресцирующим маслом диметилфталатом. В нативном препарате оценивали лизосомальную активность моноцитов и, в зависимости от интенсивности окраски лизосомальных гранул, суммарный индекс люминесценции (СИЛ) - показатель насыщенности клеток лизосомами.

Во второй флакон добавляли 0.1 мл латексной суспензии из

расчета 100 частиц на 1 клетку. В течение 1 часа инкубировали в питательной среде, затем отмывали от незахваченных частиц латекса. Покровное стекло вынимали, высушивали на воздухе, фиксировали метанолом, окрашивали краской Романовского-Гимэе. В препаратах оценивали поглотительную способность моноцитов - ФИМ и ФНМ (интенсивность фагоцитоза).

Из третьего флакона извлекали покровное стекло и накладывали на каплю 0.4% раствора НСТ на предметном стекле (на 20 мин при 37 градусах Цельсия). После фиксации метанолом и окраски 0.1% раствором водного нейтрального красного изучали под водной иммерсионной средой активность окислительных процессов в моноците (НСТ-М).

Таким образом, в результате культивирования моноцитов, благодаря их уникальной способности к адгезии на стекле, мы оценивали их основные функции: фагоцитарную, лизосомальную и окислительно-восстановительную активность. В результате проведенной реакции мы получали следующие показатели:

ЛАМ (лизосомальная активность моноцитов) - процент числа активных, т.е. содержащих в себе красные светящиеся гранулы, моноцитов.

СИЛ (суммарный индекс люминесценции) - показатель насыщенности клеток лизосомами. $СИЛ = 10 М + 3 Н + Р$, где М - процент клеток культуры с высоким содержанием красных цитоплазматических гранул, Н - процент клеток со средним содержанием гранул (++) , Р - процент клеток с низким содержанием гранул (+), коэффициенты рассчитаны флуориметрическим методом.

ФИМ (фагоцитарный индекс моноцитов) - процент числа активно фагоцитирующих моноцитов, поглощающих частицы латекса.

ФНМ (фагоцитарное число моноцитов) - среднее число частиц латекса, поглощенных одним моноцитом.

НСТ-М - процент формазан-положительных моноцитов.

2.6. Статистическая обработка результатов исследований.

Без информации о больных была "заложена" в базу данных на персональном компьютере ЕС-1841 и статистически обработана с помощью пакета прикладных статистических программ.

Достоверность различий между средними величинами определяли с помощью критерия Стьюдента и считали достоверными при вероятности ошибки не более 0.05.

Важной проблемой оценки иммунного статуса является объективное исследование реактивности организма. Сложность решения этой задачи состоит в том, что очень велик разброс значений иммунологических параметров как в норме, так и в патологии.

Для каждого анализа крови фиксировались следующие данные:

- регистрационный номер, который представляет собой букву с 4-мя цифрами (например, Б0525);
- дата взятия анализа в форме 6-значного числа (например, 900215 - 15 февраля 1990 года);
- фамилия и имя ребенка в виде строки символов;
- возраст в виде числа гг. мм - число лет и месяцев;
- пол - буквой "М" или "Ж";
- диагноз - одной буквой;
- день болезни, на который берут анализ;
- степень тяжести в виде целого неотрицательного числа (по клиническим проявлениям);
- отягощенность анамнестических данных в виде целого неотрицательного числа;
- показатели анализа крови в общепринятых (абсолютных значениях)
- лейкоциты, СОЭ, гемоглобин;
- относительные показатели анализа крови (в процентах к другим показателям);
- лейкоцитарная формула;
- относительные иммунологические показатели - Т0, Т1, Т2, В0,

В1, В2, ТФР, ТФЧ Контроль, Леваямозд, НСТ, НСТА, ТАМ, ФИМ, НСТМ.

Кроме того, фиксировалось наличие положительных или отрицательных серологических и иммуноферментных реакций знаками "+" или "-". Каждый анализ однозначно идентифицировался регистрационным номером и датой взятия крови.

Используемая нами система управления базами данных dBASE III PLUS, представляет собой комплекс программ обеспечивающих удобные средства работы с файлами данных.

Нами был создан файл, содержащий результаты анализов крови, структура которого отвечает структуре записи анализов в регистрационных журналах. Полное имя этого файла - CCC.DBF. Ниже приведена его структура.

Structure for database: E:\ccc.dbf Number of data records: 389

Date of last update : 01/01/80 Field Field Name Type Width Dec

1	RNOM	Character	5	
2	DATA	Numeric	6	
3	NAME	Character	20	
4	AGE	Numeric	5	2
5	POL	Character	1	
6	DIAG	Character	1	
7	DBOL	Numeric	2	
8	TJAG	Numeric	2	
9	ANAM	Numeric	2	
10	COMM	Character	10	
11	PR	Character	5	
12	ERIT	Numeric	4	1
13	GEMO	Numeric	3	
14	SOE	Numeric	2	
15	CIC	Numeric	3	

16 COMP Numeric 5 2
17 LIZO Numeric 5 2
18 IGG Numeric 4 1
19 IGM Numeric 4 1
20 IGA Numeric 4 1
21 IGSA Numeric 5 2
22 LEIK Numeric 5 2
23 MOCI Numeric 2
24 MDNU Numeric 2
25 EOZI Numeric 2
26 FAM Numeric 2
27 SIL Numeric 5 2
28 FIM Numeric 2
29 FNM Numeric 5 2
30 NSTM Numeric 2
31 PALO Numeric 2
32 SEGM Numeric 2
33 LIMF Numeric 2
34 PLAZ Numeric 2
35 T0 Numeric 2
36 T1 Numeric 2
37 T2 Numeric 2
38 E0 Numeric 2
39 B1 Numeric 2
40 B2 Numeric 2
41 TFR Numeric 2
42 TFS Numeric 2
43 CONT Numeric 2
44 LEVO Numeric 2
45 NST Numeric 2
46 NSTA Numeric 2

47 AFN Numeric 2
48 IFG Numeric 5 2
49 FF Numeric 5 2
** Total ** 177

Работа с файлами базы данных обеспечивается выполнением как отдельных команд так и целых программ, состоящих из последовательности команд (программных файлов). Отдельные команды удобно использовать для просмотра и редактирования записей базы данных. Для статистической обработки материала были использованы методы вариационной статистики: формулы расчета средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов корреляции и их достоверности. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Кроме того, нами были использованы методы теории распознавания образов: метод максимальных гиперинтервалов и метод оптимальной дихотомии, разработанные Сапир М. В. и реализованные ей в пакете статистических программ на персональном компьютере типа IBM/PC/AT. Метод оптимальной дихотомии позволяет определить и выделить существенные признаки, которые определяют формирование групп.

Выводы.

Расширенный набор методов исследования фагоцитарного звена позволяет раскрыть и уточнить функциональное значение ФАЛ в кооперации с другими системами, поддерживающими иммунный гомеостаз у детей, больных инфекционным мононуклеозом.

Использованные методы статистической обработки результатов дадут возможность объективно оценить клинико-иммунологические, диагностические особенности, необходимость иммунокоррекции и общепринятой терапии при инфекционном мононуклеозе.

Глава 3. Клинико-иммунологическая характеристика больных детей.

Под нашим наблюдением находилось 93 ребенка.

3.1. Клиническая характеристика больных детей.

Клинический симптомокомплекс у всех больных детей включал типичную триаду: ангину различной выраженности, лимфаденопатию (с преимущественным увеличением шейной группы лимфоузлов), лихорадку. В общем анализе крови выявлялись атипичные мононуклеары. Синдром гепатомегалии отмечался практически у всех обследуемых детей. Поэтому по клинической картине болезни нельзя было у них исключить инфекционный мононуклеоз. По степени выраженности цитолиза печеночных клеток, общей интоксикации (повышение температуры тела, явления астении, снижение аппетита, слабость) и по степени поражения лимфоидноретикулярной ткани (увеличения лимфоузлов, поражения рото- и носоглотки, выраженности гепатолиенального синдрома) и изменений периферической крови всем детям ставилась среднетяжелая форма заболевания.

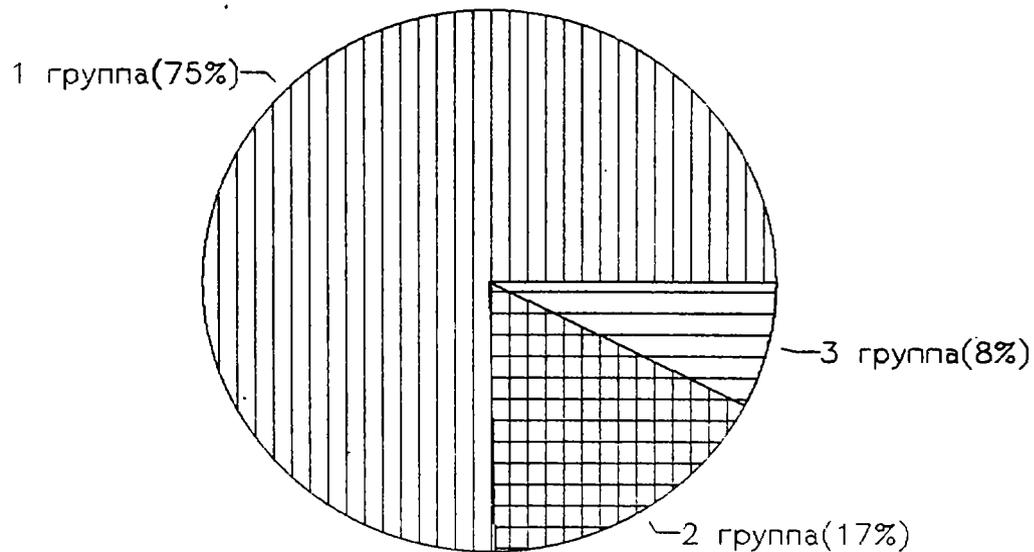
Однако при дополнительном обследовании всех детей в реакции Пауля-Бунцеля-Давидсона и серологических реакциях на антигена и антигены к вирусному гепатиту В оказалось (табл. 1, рис. 1), что у 70 детей реакция Пауля-Бунцеля-Давидсона была положительной, а реакция на гепатит В - отрицательной (1-я группа). У 16 детей были положительными и реакция Пауля-Бунцеля-Давидсона, и реакция на гепатит В (2-я группа). У 7 детей реакция Пауля-Бунцеля-Давидсона была отрицательной, а реакция на антигены к гепатиту В - положительной (3-я группа).

Мы попытались выяснить и объяснить различия в клиническом течении заболевания в этих трех группах больных, используя дополнительно параклинические биохимические методы, исследования иммунного статуса детей, изучив динамику восстановления

Таблица 1.
 Результаты серологических реакций
 больных детей.

Серологические реакции и маркеры	Группы абс.			Примечание:
	1	2	3	
HBsAg	0	9	5	HBsAg - специфический маркер вирусного гепатита, поверхностный антиген; HBeAg - HBe - антиген; aHBe - антитела к HBe - антигену; aHBe - антитела к HBe-антигену; HBsAg + HBeAg + aHBe сочетания антигенов и антител.
HBeAg	0	0	1	
HBeAg + aHBe + aHBe	0	2	0	
HBsAg + HBeAg	0	2	1	
HBsAg + HBeAg + aHBe	0	1	0	
HBsAg + HBeAg + aHBe	0	1	0	
HBeAg + aHBe	0	1	0	
Реакция Пауля- Еуннеля-Давидсона				
положительная	70	16	0	
отрицательная	0	0	7	

Распределение больных детей по группам



Общее число детей 93

функций лимфоидного аппарата, клеточного и гуморального иммунитета.

3.1.1. Клиническая характеристика больных детей 1-й группы.

По данным литературы острое начало заболевания встречается у 60-100% детей [28, 54, 65]. Гладкое течение заболевания наблюдается у большинства (60%) больных [82, 196, 228, 237]. Ранним симптомом болезни у детей является затруднение носового дыхания, боль при глотании и лихорадка, увеличение шейных лимфоузлов - в 60-80% случаев [4, 54, 179, 212]. Большинство авторов считают, что инфекционный мононуклеоз редко является причиной смерти, но летальный исход может наступить в результате наложения вторичной инфекции, особенно стафилококковой этиологии [74, 123]. Ряд авторов подчеркивают [87, 102], что остаточные явления инфекционного мононуклеоза (увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов) могут послужить поводом для диагностики хронического и рецидивирующего мононуклеоза.

Нами клинические симптомы болезни в остром периоде изучены у 62 детей 1-й группы, с 20 по 120 дни болезни - у 27 детей, со 120 дня периода реконвалесценции - у 16 детей. Острое начало болезни отмечено у 74% детей, постепенное - у 26% детей, температура тела в этом периоде может быть субфебрильной или фебрильной (табл. 2) и сохраняется от 3 до 25 дней. Однако после 10 дня болезни она была фебрильной у 15% детей, субфебрильной у 26% детей.

Синдром интоксикации у больных 1-й группы не был доминирующим среди остальных симптомов. Нами отмечены следующие частоты его отдельных проявлений: нарушение аппетита у 20 детей (32%), тошнота или рвота у 9 детей (15%), общая слабость или вялость у 22 детей (35%), головная боль у 6 детей (10%), бледность кожи у 11 детей (18%). Все симптомы интоксикации

Таблица 2.

Частота клинических симптомов
инфекционного мононуклеоза в остром
периоде (с 1 по 20 дни) у больных
различных групп в процентах к общему
числу больных в группе

Симптомы	Группы	1	2	3
Темпе- рату- ра	нормальная от 37 до 38 выше 38	26 35 29	0 33 27	40 29 71
Лимфо- узлы	от 1 до 3 см свыше 3 см	88 12	93 7	100 0
Изменения на минда- линах	лакун. фоллик. остров.	31 11 19	47 7 20	42 0 42
Гипертро- фия мин- далин	I ст. II ст. III ст.	29 52 8	30 53 7	11 26 0
Разме- ры пе- чени	от 0 до 2 см от 2 до 4 см свыше 4 см	34 60 16	27 60 12	29 57 14
Разме- ры се- лезенки	от 0 до 1 см от 1 до 3 см свыше 3 см	40 50 10	27 66 ?	57 43 0
Желтуха		0	12	14
Сыпь		18	32	29
Геморраг. синдром				
Боли в горле		40	40	14
Рвота		15	13	43
Боли в животе		3	12	29
Снижение аппетита		32	20	29
Анорексия		3	20	29
Блуждающая сыпь		35	53	57

Таблица 3

Частота клинических симптомов в динамике заболевания
у больных различных групп
в процентах к общему числу больных в группе

Симптомы	Группы	Период 20 - 120 дни			после 120 дни		
		1	2	3	1	2	3
Температура	от 37 до 38	27	33	0	0	0	0
Размеры лимфоузлов	свыше 0.5 см	46	60	32	35	50	100
Гипертрофия миндалин	I ст.	38	47	32	12	0	6
Увеличение размера печени	свыше 0.5 см	46	47	32	24	17	100
Увеличение размеров селезенки	от 0 до 1 см	27	20	0	0	0	0
Боли в горле		8	7	0	0	0	0
Снижение аппетита		15	0	0	0	0	20
Блуждающая сыпь		19	7	0	0	0	20
Увеличение АЛТ		8	7	0	0	0	0
Увеличение АСТ		13	47	32	33	0	0
Увеличение тимолов. пробы	выше 4 ед.	19	20	0	0	0	0

ЧАСТОТА ПРОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАН в остром периоде по группам

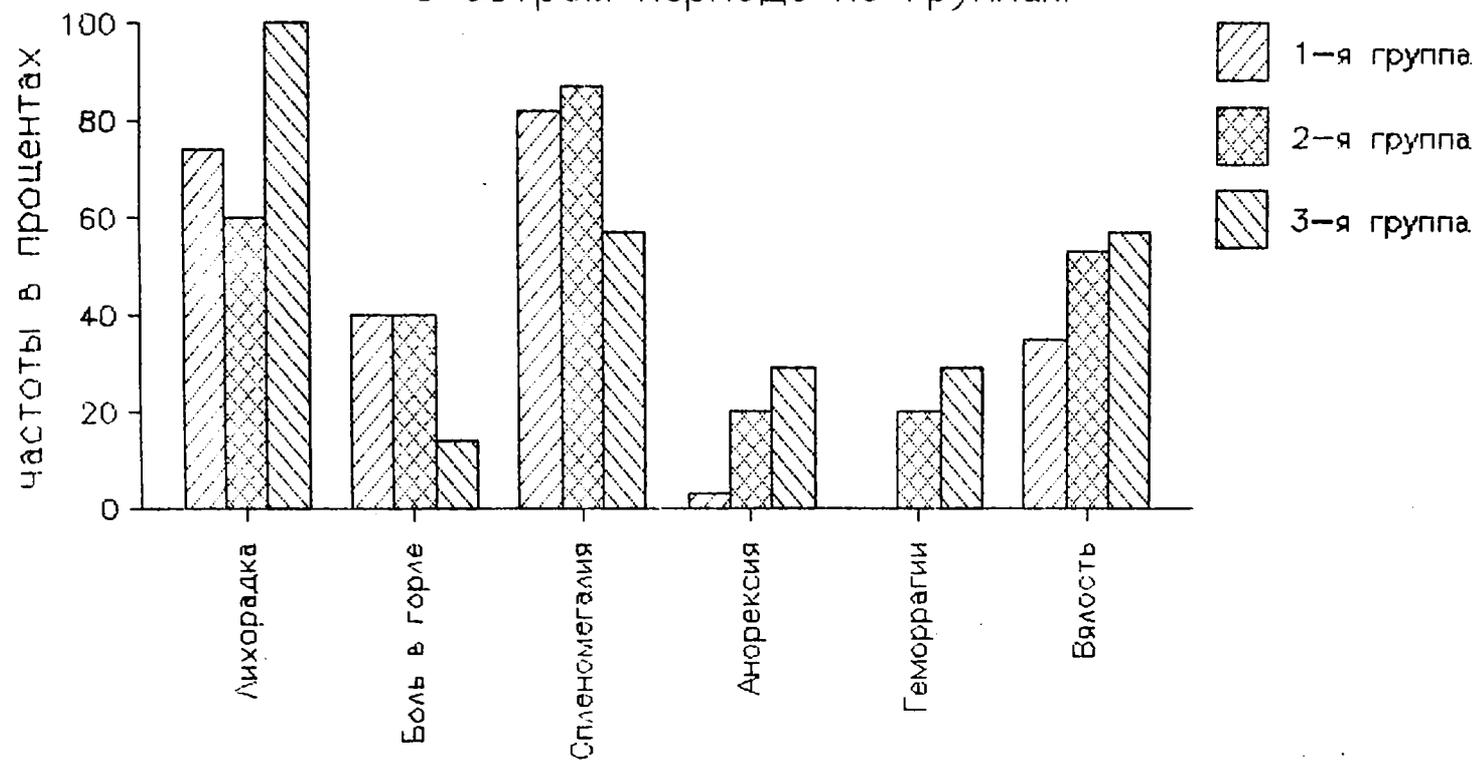


Рис.2

сохранялись недолго, как правило, они исчезали к концу первой недели болезни.

В клинической картине у детей 1-й группы (рис. 2) на первый план выступали симптомы поражения носоглотки. Типичным начальным проявлением заболевания было затруднение носового дыхания (98%), голос приобретал "гнусавость", дети дышали ртом, хотя насморка у большинства из них (82%) не было. Это можно объяснить поражением лимфоидной ткани нижней носовой раковины и носоглоточной миндалины [82]. При этом симптомы поражения носоглотки определяли тяжесть состояния и самочувствие ребенка. Увеличение небных миндалин и гиперемия зева отмечены у 91% больных, причем чаще всего (74%) гипертрофия миндалин достигала II-III степени, они отечны, разрыхлены, иногда смыкались по средней линии. Наложения на миндалинах наблюдались у 44 больных детей (71%). Преобладали лакунарные ангины (31%). Наложения располагались полностью в лакунах и не выходили за них, имея большей частью островчатый характер. Дети часто (40%) жаловались на боль в горле при глотании, нередко это и являлось поводом для обращения к врачу, и первоначально ставился диагноз ангины или ОРЗ.

Увеличение лимфатических узлов - постоянный и характерный симптом болезни. Лимфоаденопатия наблюдалась нами у 61 ребенка (98%). Шейные лимфоузлы были увеличены в 100% случаев, нередко размеры их достигали 3-4 см. Лимфоузлы располагались в виде пакетов, конгломератов, но были безболезненны, умеренной плотности, не спаяны с кожей и окружающей клетчаткой. Часто наблюдалась полилимфоаденопатия, когда наряду с шейными пальпировались увеличенные подчелюстные, подмышечные, затылочные, паховые и подколенные лимфоузлы. Лимфоузлы увеличивались обычно на первой неделе заболевания, и симптом этот сохранялся до момента выписки детей из стационара, хотя размеры лимфоузлов умень-

шались до 1 см.

Поражение печени у больных инфекционным мононуклеозом являлось типичным симптомом. У 60 детей (97%) печень выступала по правой средне-ключичной линии более чем на 1 см, средние размеры увеличения печени 3 см. Печень обычно умеренной плотности, очень редко дети отмечали ее болезненность при пальпации. Спленомегалия также выявлена уже на первой декаде заболевания у 52 детей (82%), причем у большинства (77%) селезенка пальпировалась на 2-3,5 см ниже края левой реберной дуги.

Симптом гепатоспленомегалии выявлялся на 5-7 дни болезни, а иногда и раньше. Нарастания размеров печени мы не отмечали, в отличие от динамики изменения селезенки, которая увеличивалась к 10-12 дню болезни. Средние размеры увеличения селезенки - 1,7 см. У 3-х детей селезенка увеличилась на 4-5 см. К 20 дню в большинстве случаев селезенка пальпировалась по краю реберной дуги или совсем не пальпировалась.

Таким образом, в 1-й группе больных все основные симптомы заболевания проявлялись у всех обследованных нами детей в остром периоде болезни.

Частота сохранения основных клинических симптомов после 20 дня болезни в 1-й группе представлена в табл. 3. После 120 дня болезни оставались увеличенными лимфоузлы и размеры печени у 6 детей (38%).

Отмечались у больных 1-й группы и второстепенные симптомы болезни. Экзантема различного характера от крапивницы до крупнопупулезной сыпи обнаружена у 11 детей (18%), обычно длительность ее проявлений не превышала 3-5 дней. Отечность и одутловатость лица отмечены у 7 детей (11%), кашель у 5 детей (8%).

3.1.2. Клиническая характеристика больных детей 2-й группы.

группы. Лихорадка свыше 38 градусов наблюдалась у 9 (60%) детей, длительность ее достигала 2 недель. Типичным проявлением синдрома интоксикации была вялость (53%). У 20% детей был снижен аппетит.

Затруднение носового дыхания было отмечено у всех детей, яркая гиперемия зева и гипертрофия небных миндалин - у 9 детей (60%), из них у 5 детей (33%) гипертрофия не превышала I степени. 6 детей жаловались на боли в горле.

Наложения на миндалины были у 73% детей, у 7 детей (47%) была лакунарная ангина.

Довольно часто (27%) отмечался геморрагический синдром, проявлявшийся кровоизлиянием в слизистые полости рта и носовыми кровотечениями.

Лимфатические узлы были гипертрофированы у всех больных 2-й группы, преимущественно шейные и подчелюстные. Увеличение печени зарегистрировано у всех 15 детей, селезенки - у 13 детей (87%). Край печени пальпировался в среднем на 3.2 см ниже края правой реберной дуги, а край селезенки - на 2.1 см ниже края левой реберной дуги. Динамика гепатоленинального синдрома такая же, как в 1-й группе. После 20 дня в этой группе сохранялись все основные симптомы инфекционного мононуклеоза: повышение температуры и гипертрофия миндалин у 54% детей, увеличение лимфоузлов - у 46%, печени - у 46% и селезенки - 23%.

3.1.3. Клиническая характеристика больных детей 3-й группы.

У всех детей 3-й группы было острое начало болезни с подъемом температуры до 38.5 - 39.5 градусов, у 5 детей (71%), температура превышала 39 градусов. Средняя длительность лихорадки - 8 дней. Синдром интоксикации выражался в первую очередь слабостью (57%). Аппетит был снижен у 29% детей, у одного

ребенка были судороги на 7-й день болезни. Начало заболевания у 3 детей сопровождалось диспептическими расстройствами: рвотой, энтеритным стулом, болями в области живота.

Все дети этой группы испытывали затруднение носового дыхания. У 6 детей миндалины были гипертрофированы до II степени. Зев характеризовался рыхлостью, но гиперемии миндалин не было ни у одного ребенка. У 2 детей был катаральный синдром, проявлявшийся кашлем, ринитом с экссудативным компонентом и конъюнктивитом. Лакунарная ангина была у 4 детей, наложения на миндалинах имели островчатый характер.

Лимфоаденопатия характерна для всех детей 3-й группы. Средние размеры лимфатических узлов - 1,5 см. У всех детей увеличивались подчелюстные лимфоузлы, а шейная группа вовлекалась в пролиферативный процесс у 4 детей.

Увеличение печени наблюдалось у всех детей 3-й группы. Нижний край ее выступал из-под правой реберной дуги по средне-ключичной линии в среднем на 3 см. В отличие от других групп в этой группе отмечалось уплотнение края печени при пальпации. Симптом спленомегалии встречался реже, чем гепатомегалия - в 57% случаев. Край селезенки пальпировался в среднем на 0,9 см по левой средне-ключичной линии.

Несмотря на то, что дети этой группы в начальном периоде болезни имели типичную триаду симптомов мононуклеоза (лимфоаденопатию, лихорадку и ангину), с 20-го дня болезни уже ни у одного ребенка не было повышенной температуры и спленомегалии.

После 120 дня у всех обследованных больных 3-й группы сохранялась гепатомегалия (рис. 3).

Из наиболее часто встречаемых второстепенных симптомов выделялись симптомы экзантемы (42%) и геморрагии (43%).

3.1.4. Сравнение клинических особенностей течения болезни в различных группах.

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА КРОВИ

в остром периоде по группам

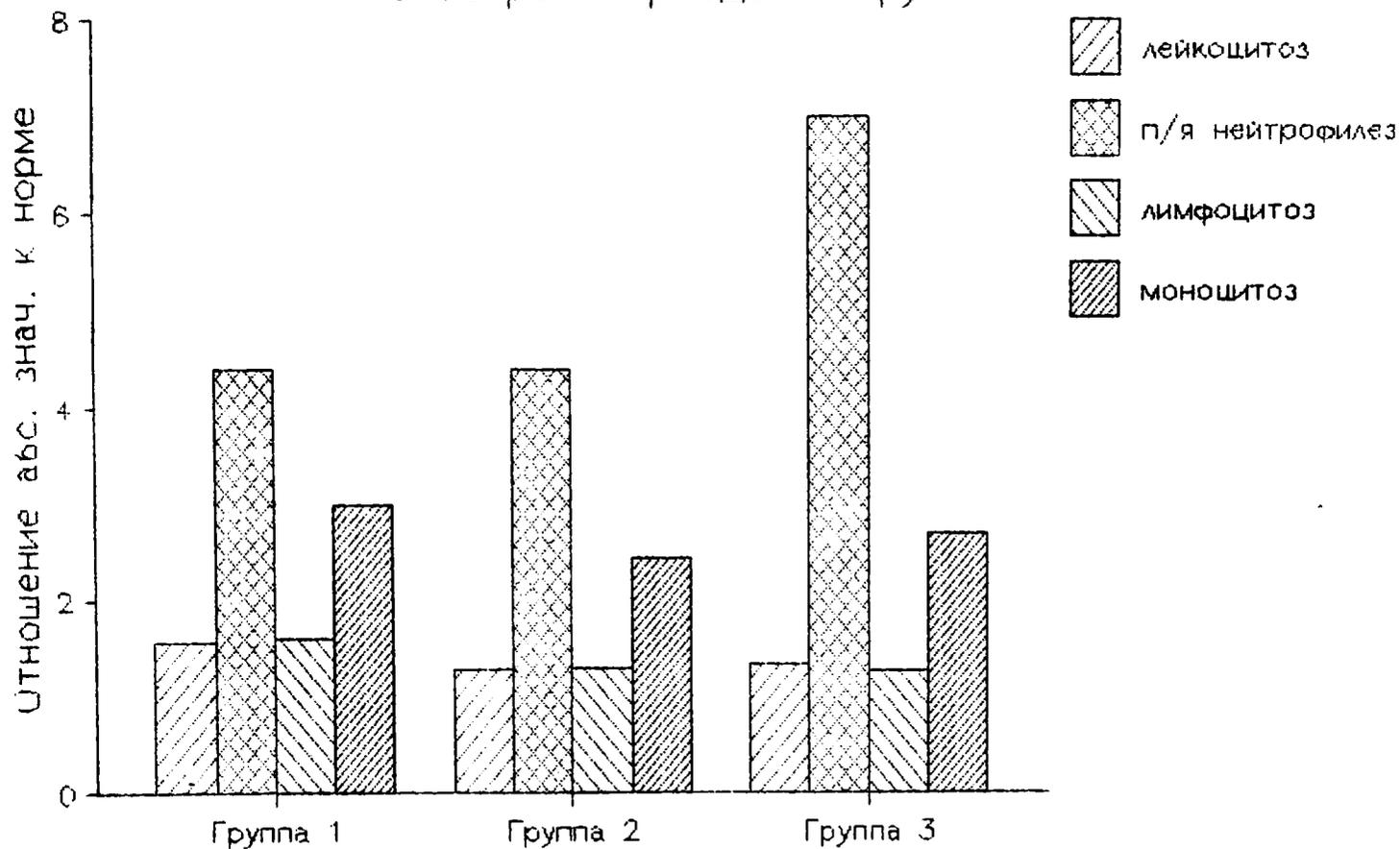


Рис.3

При сравнении частоты и выраженности основных клинических симптомов у больных трех групп, оказалось, что все больные дети имели типичный симптомокомплекс: лихорадку, затруднение носового дыхания, лимфоаденопатию и гепатомегалию, изменения зева в виде гипертрофии миндалин (табл. 2). Однако в каждой группе имелись особенности в начальных проявлениях основных симптомов и их изменениях в процессе болезни.

У больных 1-й группы преобладали симптомы поражения лимфоидной системы, изменения иммунокомпетентных органов. Ангины и налеты на миндалинах чаще встречались у детей этой группы. Меньше всего в 1-й группе выражены симптомы интоксикации.

У детей 2-й группы симптомы гипертермии, гипертрофии лимфоузлов, гепатоспленомегалии выражены сильнее, чем в других группах, что, возможно, объясняется синергическим действием двух вирусов. В этой группе симптомы интоксикации проявлялись резче и многообразней, чем в 1-й группе.

Клиника в 3-й группе больных существенно отличалась от клиники в 1-й и 2-й группах. В этой группе чаще отмечались геморрагический синдром, сыпь, диспепсические симптомы, интоксикация, судороги, желтуха. Эти симптомы наблюдались на фоне менее выраженного лимфоаденита, ангины, лихорадки и всегда нормальных показателей тимоловой пробы и более высоких показателей АЛТ.

3. 2. Исследования периферической крови больных.

В диагностике инфекционного мононуклеоза ведущая роль принадлежит исследованию периферической крови. Нами изучались показатели "красной" и "белой" крови.

3. 2. 1. Характеристика общего анализа крови больных 1-й группы (табл. 4, 5).

8 из 11 показателей крови больных 1-й группы отличалась от нормы, причем эти отличия сохранялись в течение первых 30

Таблица 4.

Показатели общего анализа крови больных детей 1-й группы в динамике заболевания.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=57		11 - 30 дни n=33		31 - 120 дни n=19		после 120 дня n=15	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4.18	0.06	4.15	0.06	3.93	0.11	4.45	0.12	3.91	0.11
Гемоглобин г/л	131.90	1.97	128.98	1.68	122.56	1.75	126.00	2.98	120.67	2.51
СОЭ мм/час	8.18	0.66	13.67	1.27	13.28	1.85	6.33	0.82	5.85	1.51
Лейкоциты $\times 10^9/л$	7.34	0.24	11.47	0.62	9.05	0.46	6.59	0.65	7.41	0.70
Эозинофилы $\times 10^9/л$	0.25	0.03	0.09	0.02	0.16	0.03	0.26	0.07	0.14	0.03
Палочко-ядер. нейтрофилы $\times 10^9/л$	0.10	0.01	0.44	0.05	0.20	0.04	0.08	0.01	0.14	0.03
Сегменто-ядер. нейтрофилы $\times 10^9/л$	2.62	0.15	2.96	0.22	2.79	0.22	2.65	0.64	2.86	0.37
Лимфоциты $\times 10^9/л$	3.98	0.20	6.22	0.42	4.52	0.25	3.53	0.39	3.85	0.43
Моноциты $\times 10^9/л$	0.34	0.03	1.01	0.11	0.58	0.05	0.32	0.05	0.40	0.08
Мононуклеары атипичные $\times 10^9/л$	0.00	0.00	1.43	0.13	0.51	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00
Плазматические клетки $\times 10^9/л$	0.00	0.00	0.03	0.01	0.03	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01

Таблица 5.

Различия показателей общего анализа крови больных 1-й группы в динамике
(I - до 10 дня, II - с 11 до 30 дня, III - с 31 до 120 дня, IV - после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
Эритроциты ¹² *10 /л	>	< 0.05	> 0.05	>	>	>	<	>
Гемоглобин г\л	> 0.01	<	<	<	>	> 0.01	>	>
СОЭ мм\час	>	> 0.01	>	> 0.01	< 0.01	< 0.05	>	>
Лейкоциты ⁹ *10/л	> 0.01	> 0.01	<	> 0.01	< 0.01	< 0.01	>	<
Эозинофилы *10/л	<	<	>	<	> 0.01	> 0.05	<	> 0.01
Палочко-ядер. ⁹ нейтрофилы *10/л	> 0.05	> 0.01	<	> 0.01	< 0.01	< 0.01	>	<
Сегменто-ядер. ⁹ нейтрофилы *10/л	>	>	<	>	<	<	<	<
Лимфоциты *10/л	> 0.01	>	>	> 0.01	< 0.01	<	>	>
Моноциты ⁹ *10/л	> 0.01	> 0.01	>	> 0.01	< 0.01	< 0.01	>	<
Мононуклеары ⁹ атипичные *10/л	> 0.01	> 0.01	>	> 0.01	< 0.01	< 0.01	>	>
Плазматические ⁹ клетки *10/л	>	> 0.05	<	>	< 0.05	< 0.05	>	<

дней болезни. Эти отклонения (полиморфизм клеток) свидетельствуют о гематологических симптомах инфекционного мононуклеоза. Отметим, что увеличение числа лимфоцитов наблюдалось в первой декаде заболевания ($p < 0.01$), а снижение гемоглобина - с 10 по 30 дни болезни ($p < 0.01$), в то время как отклонения остальных показателей (палочкоядерные нейтрофилы, моноциты, атипичные мононуклеары и плазматические клетки) сохранялись в течение 30 дней заболевания.

Таким образом, мы видим в 1-й группе лейкоцитов за счет лимфомоноцитоза, атипичных мононуклеаров и плазматических клеток, а также палочко-ядерного сдвига лейкоцитарной формулы. Кроме того, проявлением острой воспалительной реакции организма явилось повышение СОЭ ($p < 0.01$).

Известно, что инфекционный мононуклеоз характеризуется резким снижением количества эозинофилов в остром периоде и появлением повышенного количества плазматических клеток [96]. Мы наблюдали эозинопению у больных 1-й группы, которая начиналась с первых дней болезни ($p < 0.01$) и сохранялась в течение года. Исследования Нисевич Н. М. [82] свидетельствуют о том, что гематологические сдвиги исчезают параллельно с другими клиническими проявлениями. По нашим наблюдениям, все показатели общего анализа крови, за исключением эозинофилов, восстанавливали нормальные значения после 30 дня болезни.

3.2.2. Характеристика общего анализа крови больных 2-й группы (табл. 6, 7).

Во 2-й группе отличий от нормы меньше, чем в 1-й. Отмечен лейкоцитоз, но меньший ($p < 0.05$), чем в 1-й группе, за счет того, что в лейкоцитарной формуле повышены лишь показатели моноцитов ($p < 0.05$), атипичных мононуклеаров ($p < 0.01$) и палочко-ядерных нейтрофилов ($p < 0.01$), тогда как повышения числа лимфоцитов и плазматических клеток не отмечено. Понижение гемогло-

Показатели общего анализа крови больных детей 2-й группы в динамике заболевания. Таблица 6.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=12		11 - 30 дни n=14		31 - 120 дни n=7		после 120 дня n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Эритроциты ¹² *10 ¹² /л	4.18	0.06	4.25	0.20	3.87	0.13	4.17	0.18	4.03	0.22
Гемоглобин г/л	121.90	1.97	122.50	3.36	121.71	3.13	126.57	5.75	126.23	3.75
СОЭ мм/час	8.13	0.66	16.36	4.67	11.29	1.61	10.23	2.78	12.17	3.49
Лейкоциты ⁹ *10 ⁹ /л	7.24	0.24	9.26	0.80	9.29	0.79	6.97	0.67	6.98	0.61
Эозинофилы *10 ⁹ /л	0.05	0.03	0.12	0.03	0.16	0.04	0.17	0.07	0.23	0.11
Палочко-ядер. нейтрофилы ⁹ *10 ⁹ /л	0.10	0.01	0.44	0.11	0.46	0.09	0.03	0.01	0.12	0.03
Сегменто-ядер. нейтрофилы ⁹ *10 ⁹ /л	2.62	0.16	2.53	0.51	2.51	0.21	2.93	0.29	2.53	0.47
Лимфоциты *10 ⁹ /л	3.98	0.20	5.06	0.54	4.91	0.57	3.20	0.29	3.47	0.27
Моноциты *10 ⁹ /л	0.24	0.03	0.22	0.17	0.77	0.11	0.42	0.09	0.54	0.05
Мононуклеары атипичные ⁹ *10 ⁹ /л	0.00	0.00	0.55	0.17	0.72	0.25	0.05	0.03	0.05	0.05
Плазматические клетки ⁹ *10 ⁹ /л	0.00	0.00	0.03	0.02	0.21	0.22	0.00	0.00	0.01	0.01

Таблица 7.

Различия показателей общего анализа крови больных 2-й группы в динамике (I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	>		>	>	<	>	>	
Гемоглобин г/л	>	<	>	<	> 0.05	> 0.05	>	>
СОЭ мм/час	>		<	>	<	<		<
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	<	> 0.05	<	> 0.05	< 0.05	< 0.05	>	>
Эозинофилы $\times 10^9$ /л	<	<	<	<	>	>		
Палочко-ядер. нейтрофилы $\times 10^9$ /л	<	> 0.01	<	> 0.05	< 0.01	< 0.01	>	<
Сегменто-ядер. нейтрофилы $\times 10^9$ /л	>	<	>	<	>	>	<	>
Лимфоциты $\times 10^9$ /л	>	> 0.05	<	> 0.05	<	<	>	>
Моноциты $\times 10^9$ /л	>	> 0.05			< 0.05	< 0.01		0.05
Мононуклеары атипичные $\times 10^9$ /л	<	> 0.05		> 0.05	< 0.01	< 0.05	<	<
Плазматические клетки $\times 10^9$ /л	<	>	<		<	<	>	<

Показатели общего анализа крови больных детей 3-й группы в динамике заболевания.

Таблица 8.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=7		11 - 30 дни n=5		31 - 120 дни n=5		после 120 дня n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
12 Эритроциты *10 ¹² /л	4.13	0.06	4.03	0.07	4.10	0.00	4.60	0.21	4.20	0.10
Гемоглобин г/л	131.90	1.97	123.00	3.33	123.20	4.02	129.00	3.62	131.00	4.25
СОЭ мм/час	8.18	0.66	16.00	5.05	17.25	7.03	10.80	2.54	6.33	1.86
9 Лейкоциты *10 ⁹ /л	7.24	0.24	9.73	1.41	9.02	1.07	7.42	0.77	11.43	2.05
9 Эозинофилы *10 ⁹ /л	0.25	0.03	0.18	0.09	0.11	0.05	0.19	0.02	0.45	0.13
9 Палочко-ядер. нейтрофилы *10 ⁹ /л	0.10	0.01	0.70	0.26	0.28	0.10	0.14	0.02	0.16	0.07
9 Сегменто-ядер. нейтрофилы *10 ⁹ /л	2.62	0.16	2.45	0.76	2.28	0.67	2.80	0.18	6.47	1.82
9 Лимфоциты *10 ⁹ /л	3.93	0.20	4.95	0.89	5.22	1.15	3.73	0.79	3.93	0.11
9 Моноциты *10 ⁹ /л	0.34	0.03	0.94	0.20	0.56	0.20	0.45	0.17	0.52	0.19
9 Многоядерные атипичные *10 ⁹ /л	0.00	0.00	1.02	0.23	0.59	0.38	0.00	0.00	0.00	0.00
9 Плазматические клетки *10 ⁹ /л	0.00	0.00	0.02	0.02	0.12	0.12	0.02	0.02	0.00	0.00

Таблица 9.

Различия показателей общего анализа крови больных 3-й группы в динамике (I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I-II	II-III	III-IV	I-IV	N-I	N-II	N-III	N-IV
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л			>	<	>		<	<
Гемоглобин г/л	<	<	<		>	>	>	>
СОЭ мм/час	<	>	>	>	<	<	<	>
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	>	>	<	<	<	<	<	<
Эозинофилы $\times 10^9$ /л	>	<	<	<	>	>	>	
Палочко-ядер. нейтрофилы $\times 10^9$ /л	>	>	<		<	<	<	<
Сегменто-ядер. нейтрофилы $\times 10^9$ /л	>	<	<		>	>	<	
Лимфоциты $\times 10^9$ /л	<	>	<	>	<	<	>	<
Моноциты $\times 10^9$ /л	>	>	<		0.05	<	<	<
Мононуклеары атипичные $\times 10^9$ /л	>	>		> 0.05	0.05	<		
Плазматические клетки $\times 10^9$ /л	<	>	>	>	<	<		>

бина во 2-й группе начиналось с первых дней болезни и носило более длительный характер. Восстановление показателей общего анализа крови, как и в 1-й группе, происходило после 30 дня, за исключением стойкого, сохраняющегося длительное время (больше года) моноцитоза.

3.2.3. Характеристика общего анализа крови больных 3-й группы (табл. 8,9).

В 3-й группе больных в общем анализе крови отличались от нормы лишь два показателя - количество моноцитов и атипичных мононуклеаров ($p < 0.05$), что, естественно, создает большие трудности в диагностике инфекционного мононуклеоза по результатам одного общего анализа крови, да и то лишь в начальной стадии болезни (до 10 дня). В остальном общий анализ крови больных этой группы как в начале, так и в течение всего заболевания, ничем не отличался от анализа периферической крови здоровых детей.

3.2.4. Сравнение общего анализа крови больных различных групп (табл. 10,11).

Анализируя основные показатели периферической крови у больных детей, можно заметить, что для всех рассмотренных групп в остром периоде заболевания характерно увеличение лимфоцитозитарных элементов крови (моноцитов и атипичные мононуклеары).

Хотя среднестатистические показатели в группах были сходны, кроме лимфоцитов в 1-й группе ($6.23 \cdot 10^9 /л$), однако по сравнению со здоровыми моноцитоз, эозинопения, атипичный мононуклеоз и плазматические клетки особенно возрастали у больных 1-й группы. Во 2-й группе отличными от нормальных цифр были лейкоцитоз, моноцитоз и атипичный мононуклеоз. В 3-й группе отмечался кратковременный атипичный мононуклеоз и моноцитоз.

Таким образом, и по общему анализу крови 3-я группа су-

Таблица 10.

Показатели общего анализа крови больных в остром периоде болезни по группам.

Показатель	Норма n=24		I группа n=57		II группа n=12		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Эритроциты ¹² *10 ¹² /л	4.18	0.06	4.15	0.06	4.25	0.20	4.03	0.07
Гемоглобин г/л	131.90	1.97	123.93	1.63	123.50	2.36	123.00	3.38
СОЭ мм/час	8.18	0.66	13.67	1.37	16.25	4.67	16.00	5.05
Лейкоциты ⁹ *10 ⁹ /л	7.34	0.24	11.47	0.62	9.36	0.80	9.78	1.41
Эозинофилы *10 ⁹ /л	0.25	0.03	0.09	0.03	0.12	0.03	0.13	0.03
Палочко-ядер. нейтрофилы ⁹ *10 ⁹ /л	0.10	0.01	0.44	0.05	0.44	0.11	0.70	0.26
Сегменто-ядер. нейтрофилы ⁹ *10 ⁹ /л	2.62	0.16	3.96	0.32	2.52	0.61	2.45	0.78
Лимфоциты ⁹ *10 ⁹ /л	3.98	0.20	3.23	0.42	5.05	0.54	4.95	0.89
Моноциты *10 ⁹ /л	0.34	0.02	1.01	0.11	0.83	0.17	0.94	0.20
Мононуклеары ⁹ атипичные *10 ⁹ /л	0.00	0.00	1.42	0.18	0.53	0.10	1.02	0.23
Плазматические ⁹ клетки *10 ⁹ /л	0.00	0.00	0.03	0.01	0.03	0.02	0.02	0.02

Таблица 11.

Различия показателей общего анализа крови
больных детей в остром периоде по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
Эритроциты ¹² *10 /л	>	<	>	<	>	>
Гемоглобин г\л	>	> 0.05	>	>	>	>
СОЭ мм\час	< 0.01	<	<	<	<	>
Лейкоциты ⁹ *10/л	< 0.01	< 0.05	<	> 0.05	>	<
Эозинофилы *10/л	> 0.01	>	>	<	<	<
Палочко-ядер. нейтрофилы ⁹ *10/л	< 0.01	< 0.01	<	<	<	<
Сегменто-ядер. нейтрофилы ⁹ *10/л	<	>	>	>	>	>
Лимфоциты *10/л	< 0.01	<	<	>	>	>
Моноциты ⁹ *10/л	< 0.01	< 0.05	< 0.05	>		<
Мононуклеары атипичные ⁹ *10/л	< 0.01	< 0.01	< 0.05	> 0.01	>	<
Плазматические клетки ⁹ *10/л	< 0.05		<	>	>	>

щественно отличалась от первых двух отсутствием лейкоцитоза, лимфоцитоза; имелся только моноцитоз, который держался непродолжительное время.

3.3. Тимоловая проба и трансаминазная активность сыворотки крови больных (табл. 2).

Биохимический анализ крови проведен всем больным в динамике болезни. Анализ основных биохимических показателей различных групп выявил ряд особенностей и различий в трех группах.

Показатели тимоловой пробы у больных детей всех групп не имели достоверных отличий от нормы и между собой.

Однако можно отметить, что тимоловая проба была несколько выше в 1-й группе: 4.08 ± 2.5 ед. Тимоловая проба превышала норму в 1-й группе больных у 18 (29%) детей, а в 3-й группе у 1 ребенка (14%) в разгаре заболевания. В 1-й группе повышение АСТ отмечено - у 33 (49%) детей, АЛТ - у 23 (34%). Особенностью 1-й группы явилась также наибольшая по сравнению с другими группами частота встречаемости высокого коэффициента де Ритиса: у 19 (28%) детей.

У больных 2-й группы в первую декаду болезни уровень АЛТ был выше, чем в 1-й группе. Тимоловая проба с 30 дня заболевания выше, чем в 1-й и 3-й группах. В целом по уровню биохимических показателей 2-я группа занимала промежуточное положение между 1-й и 3-й группами.

У больных 3-й группы чаще, чем в других группах, наблюдался синдром цитолиза гепатоцитов: повышение уровня АЛТ у 43% больных. У больных этой группы найдена сильная корреляционная связь между уровнем ЦИК и АЛТ ($r=0.96$, $p<0.01$). Кроме того, повышенная проницаемость клеточных мембран (АЛТ) коррелировала с количеством иммуноглобулинов класса А ($r=0.99$, $p<0.01$) и класса В ($r=0.75$, $p<0.05$).

ДИНАМИКА АЛТ

по группам

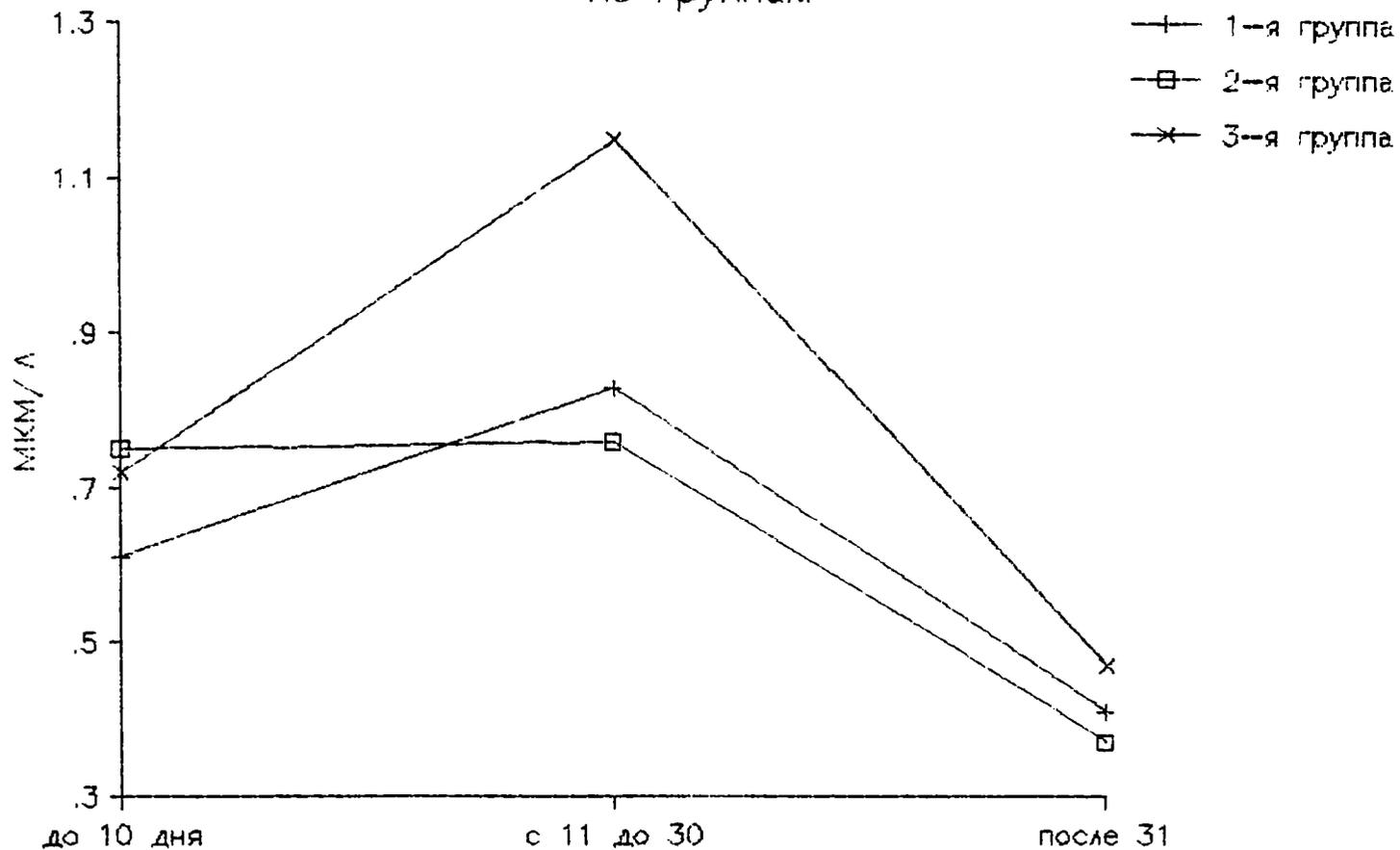


Рис.4

На рис. 4 представлена динамика изменения уровня АЛТ в трех группах больных, из которого видно, что уровень АЛТ во всех группах возрастал со второй декады болезни и дольше всего держался в 3-й группе (до года).

Резюме.

Таким образом, проведенные клинические, биохимические, серологические исследования выявили определенные особенности в выделенных нами трех группах заболевших.

Для больных 1-й группы характерны клинические и параклинические признаки инфекционного мононуклеоза и положительная серологическая реакция на инфекционный мононуклеоз (высокий титр в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона).

Во 2-й группе детей длительно сохранялись симптомы лихорадки и гипертрофии лимфоидных и иммунокомпетентных органов, в том числе печени и селезенки, геморрагический и интоксикационный синдром. Биохимические анализы выявляли увеличение АЛТ, в общем анализе крови были лейкоцитоз, моноцитоз и атипичные мононуклеары. Серологические реакции Пауля-Буннеля-Давидсона и иммуноферментный анализ на маркеры вирусного гепатита В были положительными.

Для больных 3-й группы характерны лихорадка, увеличение регионарных лимфоузлов, синдром интоксикации, гепатомегалия, экзантема, параклинические признаки - увеличение АЛТ на фоне нормального уровня тимоловой пробы, моноцитоз и атипичные мононуклеары. Иммуноферментный анализ обнаружил антигены и антитела к вирусному гепатиту В при отрицательной реакции Пауля-Буннеля-Давидсона.

3. 4. Гуморальный иммунитет больных детей.

3. 4. 1. Характеристика гуморального звена иммунитета больных 1-й группы (табл. 12, 13).

Показатели гуморального звена иммунитета больных 1-й группы в динамике болезни

Таблица 12.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=57		11 - 20 дни n=33		31 - 120 дни n=19		после 120 дня n=15		
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	
ВО-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.94	0.14	2.79	0.32	2.69	0.34	2.01	0.27	1.82	0.28	
В1-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.27	0.02	0.47	0.07	0.26	0.03	0.31	0.09	0.27	0.07	
В2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.03	0.01	0.03	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.04	0.02	
В-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.40	0.03	0.49	0.07	0.27	0.03	0.32	0.09	0.31	0.08	
ЦИК	ед.	49.61	2.41	165.63	13.62	162.51	13.82	97.94	11.96	71.00	10.73
Комплемент	ед.	27.60	0.64	40.26	0.69	42.50	0.86	39.28	1.61	27.58	2.26
IgG	г/л	8.67	0.23	13.59	0.66	13.67	0.76	11.13	1.16	8.21	0.73
IgM	г/л	1.03	0.05	1.71	0.11	1.53	0.12	1.13	0.13	0.83	0.13
IgA	г/л	0.23	0.04	1.60	0.12	1.69	0.14	0.94	0.11	0.99	0.23

Таблица 13

Различия показателей гуморального звена иммунитета
больных I-й группы в динамике болезни

(I - до 10 дня, II - с 11 до 30 дня, III - с 31 до 120 дня IV - после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	II - I	II - III	II - III	II - IV
ВО-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.05	>	>	> 0.01	< 0.01	< 0.05	<	
Е1-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.01		>	< 0.05	<	> 0.01	>	>
Е2-лимфоциты*10 ⁹ /л	<				>	> 0.05	> 0.05	
Е-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.01				<	> 0.01	>	>
ЦИК ед.	>	> 0.01		> 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	<
Комплемент ед.	<	>	>		< 0.01	< 0.01	<	
IgG г/л	<		>	> 0.01	< 0.01	< 0.01	<	
IgM г/л	>	> 0.05		> 0.01	< 0.01	< 0.01		>
IgA г/л	<	> 0.01		> 0.05	< 0.01	< 0.01	<	<

В-лимфоциты являются мишенью вируса ЭБ. В 1-й группе больных с первых дней до 30 дня болезни наблюдалось повышение числа ВО-клеток, что свидетельствует о лимфопролиферации. Важно отметить, что для больных этой группы характерна В-лимфопения: с 10 дня значительно снижалось количество олиго- и полирецепторных В-клеток ($p < 0.01$ и $p < 0.05$, соответственно) по сравнению с их количеством у здоровых детей. Снижение зрелых В2-лимфоцитов сохранялось до 120 дня заболевания ($p < 0.05$).

Постоянное поступление в кровотоки малых количеств высвобождающегося из клеток вирусного антигена (ВЭБ интегрирован в геном "хомяка") вызывает образование ИК. Содержание ЦИК в сыворотке крови больных 1-й группы значительно (в 3 раза) превышало нормальный уровень ($p < 0.01$) до 120 дня болезни. ЦИК в остром периоде заболевания формируются, вероятно, за счет всех трех основных классов иммуноглобулинов (IgG, IGM, IGA), так как уровень их повышен ($p < 0.01$) в течение 1-го месяца заболевания.

С 1 по 30 дни болезни отмечалось повышение уровня комплементарной активности сыворотки ($p < 0.01$), стимулирующей фагоцитоз и способствующей нормальному растворению ЦИК и их клиренсу ретикулоэндотелиальной системой.

Таким образом, нами отмечена активация гуморального иммунитета в 1-й группе, выявлены повышенные показатели ВО-лимфоцитов, ЦИК, иммуноглобулинов и комплемента в сыворотке крови.

3. 4. 2. Характеристика гуморального звена иммунитета больных 2-й группы (табл. 14, 15).

Во 2-й группе больных (в отличие от 1-й группы, в которой количество измененных по отношению к норме показателей уже на первой декаде достигало 6), из 9 показателей измененными оказались лишь 3. С 1 по 30 дни болезни, также как и в 1-й группе, были повышены уровни ЦИК ($p < 0.01$), IgG ($p < 0.01$). Антитела

Таблица 14.

Показатели гуморального звена иммунитета больных 2-й группы в динамике болезни

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=12		11 - 30 дни n=14		31 - 120 дни n=7		после 120 дня n=6	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ВО-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.94	0.14	2.44	0.35	2.24	0.36	1.83	0.28	1.86	0.41
В1-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.37	0.03	0.36	0.06	0.38	0.11	0.33	0.06	0.15	0.01
В2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.03	0.01	0.03	0.02	0.04	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
В-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.40	0.03	0.38	0.07	0.42	0.14	0.36	0.08	0.16	0.02
ЦИК ед.	49.61	3.41	190.82	29.78	149.67	14.52	79.75	23.46	75.83	26.28
Комплемент ед.	37.60	0.64	42.19	2.92	38.89	1.19	37.64	1.15	39.06	1.76
IgG г/л	8.67	0.33	13.74	1.70	14.84	0.93	12.62	1.48	14.53	2.95
IgM г/л	1.03	0.05	1.38	0.13	1.14	0.14	0.93	0.22	0.80	0.17
IgA г/л	0.88	0.04	1.45	0.26	1.76	0.23	1.19	0.33	0.58	0.27

Таблица 15.

Различия показателей гуморального звена иммунитета
больных 2-й группы в динамике болезни
(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
ВО-лимфоциты* ⁹ 10/л	>	>	<	>	<	<	>	>
В1-лимфоциты* ⁹ 10/л	<	>	> 0.05	> 0.01	>	<	>	> 0.01
В2-лимфоциты* ⁹ 10/л	<	>	>	>	<	<	>	> 0.01
В-лимфоциты* ⁹ 10/л	<	>	> 0.05	> 0.01	>	<	>	> 0.01
ЦИК ед.	>	> 0.05	>	> 0.05	< 0.01	< 0.01	<	<
Комплемент ед.	>	>	<	>	<	<	<	<
IgG г/л	<	>	<	<	< 0.05	< 0.01	< 0.05	<
IgM г/л	>	>	>	> 0.05	< 0.05	<	>	>
IgA г/л	<	>	>	> 0.05	<	< 0.01	<	>

первичного ответа IgM превышали норму только в первые 10 дней болезни ($p < 0.05$). IgA были повышены с 10 по 30 дни болезни ($p < 0.01$). Увеличение концентрации IgG во 2-й группе сохранялось до 120 дня заболевания ($p < 0.05$). В-лимфопения наблюдалась лишь после 120 дня заболевания ($p < 0.01$). Уровень В-лимфоцитии через год после болезни достигал $0.171 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0.01$) - в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Особенно сильно снижалось число олигорецепторных В-клеток ($p < 0.01$) по сравнению с первой декадой. Почти в 4 раза уменьшены уровень ЦИК ($p < 0.05$) и содержание IgM и IgA ($p < 0.05$) по сравнению с началом болезни.

3. 4. 3. Характеристика гуморального звена иммунитета больных 3-й группы (табл. 16, 17).

В гуморальном звене больных 3-й группы в первую декаду болезни был повышен ($p < 0.05$) только один показатель (уровень IgG). С 10 до 30 дни болезни уровень ЦИК был выше нормы ($p < 0.05$), а с 30 дня болезни он снижался ($p < 0.05$). Других особенностей в гуморальном звене больных 3-й группы нами не выявлено.

3. 4. 4. Сравнение гуморального иммунитета в различных группах больных (табл. 18, 19, 20, 21).

Сопоставление значений показателей гуморального звена иммунитета в разных группах (рис. 5) выявило как общие закономерности, так и частные особенности в каждой группе. Во всех группах отмечалось высокое содержание IgG, однако в 1-й группе были повышены уровни всех трех сывороточных классов иммуноглобулинов, во 2-й группе - два исследованных класса, а в 3-й группе - один.

ВЭБ способствовал лимфопролиферации В-лимфоцитов. При этом увеличивалось число ВО-лимфоцитов и, видимо, вирус влиял на рецепцию поверхности мембран В-лимфоцитов к эритроцитам

Таблица 16.

Показатели гуморального звена иммунитета больных 3-й группы в динамике заболевания

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=7		11 - 30 дни n=5		31 - 120 дни n=5		после 120 дня n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ВО-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.94	0.14	2.30	0.41	2.10	0.18	1.69	0.48	2.66	0.65
В1-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.37	0.03	0.46	0.26	0.38	0.13	0.29	0.05	0.14	0.08
В2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.03	0.01	0.04	0.03	0.05	0.04	0.03	0.02	0.03	0.01
В-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.40	0.02	0.50	0.29	0.43	0.16	0.32	0.06	0.17	0.08
ЦИК ед.	49.61	3.41	105.50	27.62	177.20	38.66	71.75	14.39	73.50	11.50
Комплемент ед.	37.60	0.64	41.58	2.47	41.18	2.29	37.90	2.36	40.03	4.98
IgG г/л	8.67	0.33	12.10	1.12	10.68	1.33	10.68	1.08	16.87	5.22
IgM г/л	1.03	0.05	1.44	0.25	1.48	0.25	1.06	0.18	1.10	0.32
IgA г/л	0.88	0.04	1.50	0.49	1.50	0.27	0.75	0.12	0.77	0.17

Таблица 17.

Различия показателей гуморального звена иммунитета
больных 3-й группы в динамике болезни
(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II - III	III - IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
ВО- лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>		<		<	>	<
В1- лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>	>			<	>	
В2- лимфоциты*10 ⁹ /л	<	>		>		<	<	
В- лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>			<	<	>	
ПЖК ед.	<	> 0.05	<	>	<	< 0.05	<	<
Комплемент ед.	>	>	<	>		<	<	<
IgG г/л	>	<	<	<	< 0.05	<	<	
IgM г/л	<	>	<	>		<	<	<
IgA г/л	>	>	<		<	<		>

Таблица 18.

Показатели гуморального звена иммунитета больных
в остром периоде болезни по группам

Показатель	Норма n=74		I группа n=57		II группа n=12		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ВО-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.94	0.14	3.79	0.32	2.44	0.35	2.30	0.41
В1-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.37	0.03	0.47	0.07	0.36	0.06	0.46	0.26
В2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.03	0.01	0.03	0.01	0.03	0.02	0.04	0.03
В-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.40	0.03	0.49	0.07	0.38	0.07	0.50	0.29
ЦИК ед.	49.61	3.41	165.63	13.62	190.82	29.78	105.50	27.62
Комплемент ед.	37.60	0.64	40.36	0.69	42.19	2.92	41.58	2.47
IgG г/л	8.67	0.33	13.59	0.68	13.74	1.70	12.10	1.12
IgM г/л	1.03	0.05	1.71	0.11	1.38	0.13	1.44	0.25
IgA г/л	0.88	0.04	1.60	0.12	1.45	0.26	1.50	0.49

Таблица 19.

Различия показателей гуморального звена иммунитета
больных детей в остром периоде по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
⁹ ВО-лимфоциты*10/л	< 0.01	<	<	> 0.01	> 0.05	>
⁹ В1-лимфоциты*10/л	<	>	<	>	>	<
⁹ В2-лимфоциты*10/л	>	<	<	<	<	<
⁹ В-лимфоциты*10/л	<	>	<	>	<	<
ЦИК ед.	< 0.01	< 0.01	<	<	>	>
Комплемент ед.	< 0.01	<	<	<	<	>
IgG г/л	< 0.01	< 0.05	< 0.05	<	>	>
IgM г/л	< 0.01	< 0.05	<	>	>	<
IgA г/л	< 0.01	<	<	>	>	<

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

в период с 11 по 30 дни болезни по группам

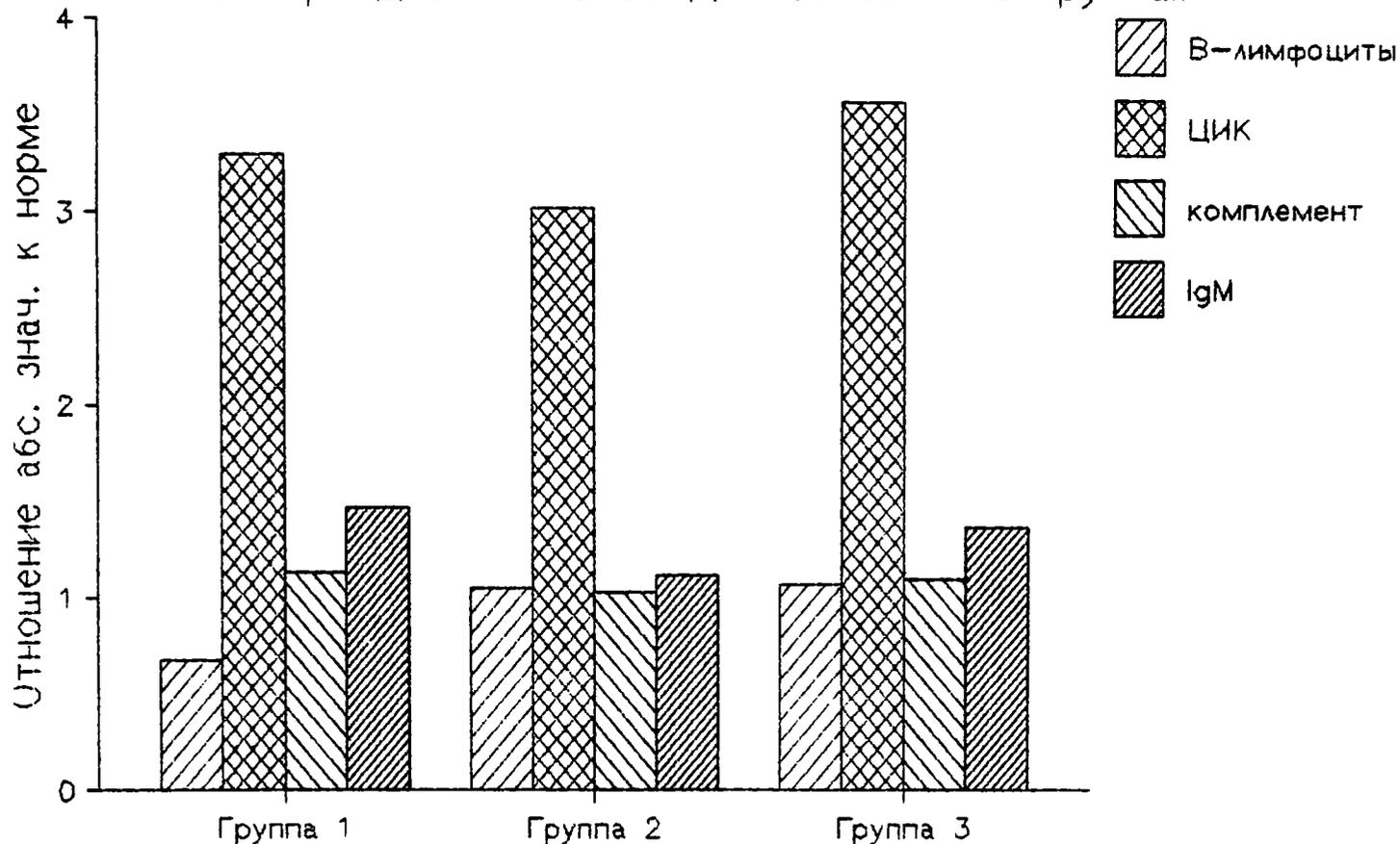


Рис.5

Таблица 20.

Показатели гуморального звена иммунитета больных в периоде с 30 до 120 дня болезни

Показатель	Норма n=72		I группа n=19		II группа n=7		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ВО- лимфоциты*10 ⁹ /л	1.94	0.14	2.01	0.27	1.83	0.23	1.69	0.48
В1- лимфоциты*10 ⁹ /л	0.37	0.03	0.31	0.09	0.33	0.06	0.29	0.05
В2- лимфоциты*10 ⁹ /л	0.03	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02
Е- лимфоциты*10 ⁹ /л	0.40	0.03	0.32	0.09	0.36	0.08	0.32	0.06
ЦИК ед.	49.61	2.41	97.94	11.96	79.75	23.46	71.75	14.39
Комплемент ед.	37.60	0.64	39.28	1.61	37.64	1.15	37.90	2.36
IgG г/л	8.67	0.32	11.13	1.16	12.62	1.48	10.68	1.03
IgM г/л	1.03	0.05	1.13	0.13	0.93	0.22	1.06	0.18
IgA г/л	0.38	0.04	0.34	0.11	1.19	0.23	0.76	0.12

Таблица 21.

Различия показателей гуморального звена иммунитета
больных детей в период с 30 до 120 дни болезни по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
ВО- лимфоциты*10 ⁹ /л	<	>	>	>	>	>
В1- лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>	>	<	>	>
В2- лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.05	>	<	<	<	<
В- лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>	>	<	>	>
ЦИК ед.	< 0.01	<	<	>	>	>
Комплемент ед.	<	<		>	>	<
IgG г/л	<	< 0.05	<	<	>	>
IgM г/л	<	>	<	>	>	<
IgA г/л	<	<	>	<	>	>

мышы со снижением числа олиго- и высокорецепторных В-лимфоцитов. Ослабление рецепции В-лимфоцитов, видимо, не влияло на их функциональную способность, так как при меньшем числе В1- и В2-лимфоцитов отмечалось высокое содержание иммуноглобулинов. Персистенция ЭЭБ сохраняется длительно, так как у больных 1-й группы наблюдалось стойкое повышение ЦИК.

Полученные данные раскрывают особенности иммунной перестройки гуморального звена под влиянием различных антигенов или их сочетаний. Уровень ВО-лимфоцитоза выше $3.6 \cdot 10^6$ /л выявлен в начале болезни у детей только 1-й группы, при этом у детей 3-й группы такой уровень ВО-клеток не отмечался ни у одного ребенка, во 2-й группе - лишь у одного ребенка (рис. 6). Поэтому этот показатель может служить дифференциально-диагностическим признаком группы.

3.5. Клеточный иммунитет больных детей.

В связи с тем, что вирус ЭБ размножается внутриклеточно, изучение клеточного звена иммунитета имеет особое значение для правильной оценки механизмов иммунологической перестройки и дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза [241].

3.5.1. Характеристика Т-клеточного звена иммунитета больных 1-й группы (табл. 22, 23).

В 1-й группе больных в период с 1 по 10 дни болезни наблюдались отклонения от нормы 6 из 9 определяемых нами показателей Т-клеточного звена иммунитета. Эти отклонения можно теоретически обосновать тем, что при инфекционном мононуклеозе происходит сильная иммуностимуляция (результат индукции вирус-специфического и аллореактивного воздействия на популяцию лимфоцитов) [120]. Повышалось число лимфоцитов с цитотоксическими эффекторными функциями. Проявлением этого явился Т-лимфоцитоз ($p < 0.01$): количество Т-клеток увеличено преимущественно за счет недифференцированных Т0-лимфоцитов с 1 по 10

Таблица 22.

Показатели функциональной активности Т-лимфоцитов больных 1-й группы в динамике болезни.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=57		11 - 30 дни n=33		31 - 120 дни n=19		после 120 дня n=15	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.11	0.09	2.40	0.21	1.63	0.20	1.08	0.16	0.74	0.15
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.48	0.10	2.15	0.17	1.53	0.15	1.46	0.14	1.53	0.19
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.39	0.05	0.40	0.08	0.33	0.08	0.11	0.05	0.43	0.16
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.87	0.11	2.55	0.23	1.86	0.20	1.57	0.17	1.96	0.30
Теофиллинреа лимфоциты *10 ⁹ /л	1.30	0.10	2.17	0.25	1.10	0.15	1.00	0.16	1.22	0.23
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	0.71	0.06	0.76	0.11	0.57	0.12	0.46	0.05	0.71	0.13
Соотношение ТФР/ТФЧ	2.59	0.26	4.29	0.61	3.86	1.30	2.93	0.60	3.11	0.99
Левамизол-РОК *10 ⁹ /л	1.84	0.11	2.38	0.22	1.44	0.13	1.44	0.20	2.05	0.31
Индекс сдвига по левамизолу	1.16	0.07	1.02	0.05	0.93	0.04	1.10	0.09	1.16	0.07

Таблица 23.

Различия показателей Т-клеточного звена иммунитета

больных 1-й группы в динамике

I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.01	> 0.05	>	> 0.01	< 0.01	< 0.05	>	> 0.05
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.01	>	<	> 0.05	< 0.01	<	>	<
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	>	> 0.05	<	<	<	>	> 0.01	<
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.05	>	<	>	< 0.01	>	<	<
Теофиллинрез лимфоциты *10 ⁹ /л	> 0.01	>	<	> 0.01	< 0.01	>	>	>
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	>	>	<	>	<	>	> 0.01	>
Соотношение ТФР/ТФЧ	>	>	<	>	< 0.05	<	<	<
Левамизол-РОК *10 ⁹ /л	> 0.01	<	<	>	< 0.05	> 0.05	>	<
Индекс сдвига по левамизолу	>	<	<	<	>	> 0.01	>	<

ПОКАЗАТЕЛИ ВО-ЛИМФОЦИТОЗА

в динамике по группам

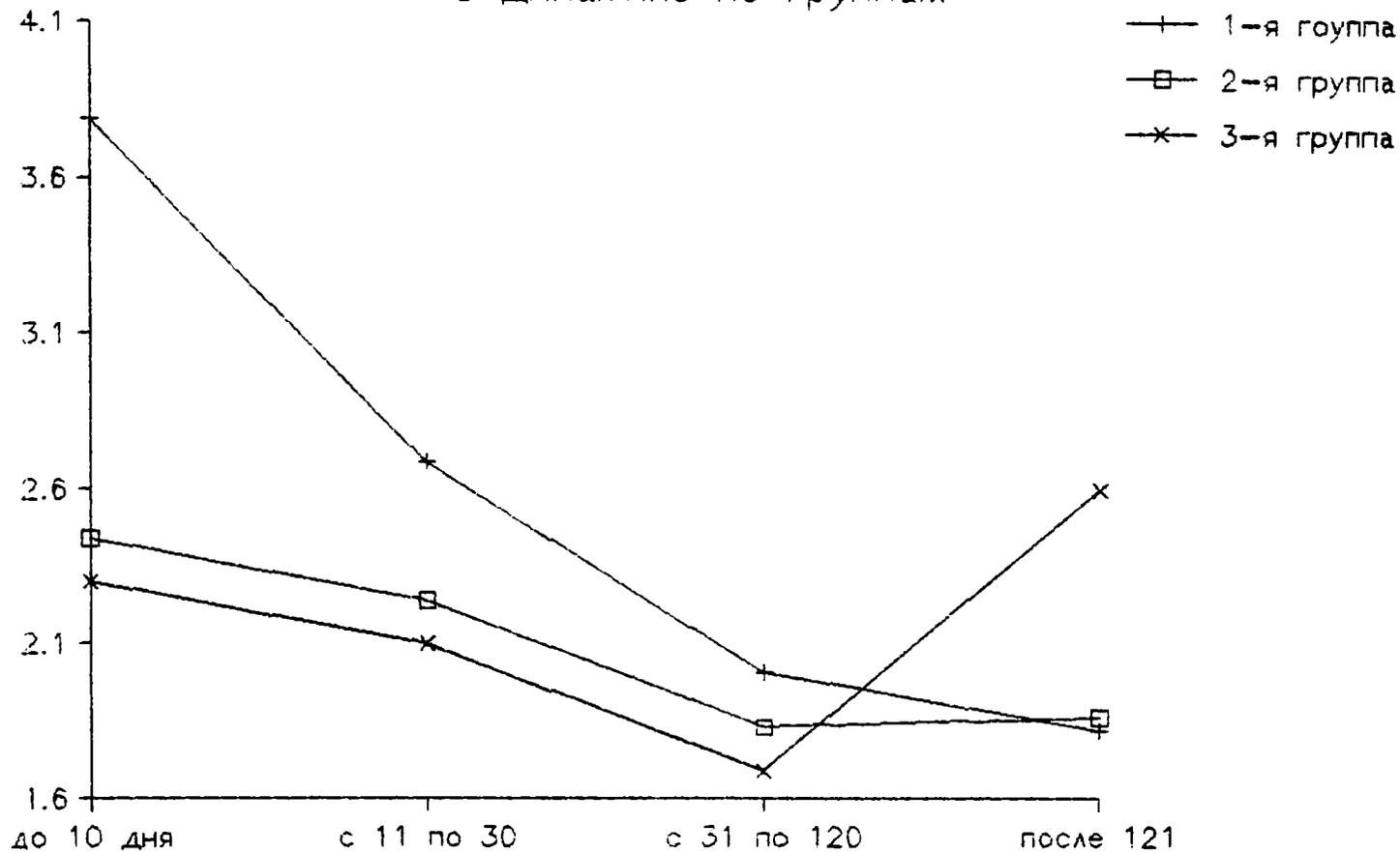


Рис.6

($p < 0.01$) и с 10 по 30 ($p < 0.05$) дни болезни и одигорецепторных Т1-лимфоцитов ($p < 0.01$).

Т-хелперы и Т-супрессоры - субклассы Т-лимфоцитов, обеспечивающие регуляцию иммунного ответа. Отмечено повышение по сравнению с нормой числа Т-хелперов у больных детей 1-й группы ($p < 0.01$). Количество ТФР-лимфоцитов увеличено до 2.17 ± 0.25 10^6 /л. Уровень ТФР-клеток через год после болезни оказался ниже ($p < 0.01$), чем в первую декаду болезни. Повышено соотношение клеток ТФР/ТФЧ ($p < 0.01$) в начале заболевания.

В 1-й группе в остром периоде выявлено повышение рецепции к левамизолу *in vitro* по сравнению с нормой, проявлением которого явилось увеличение числа розеткообразующих лимфоцитов к левамизолу ($p < 0.05$). В дальнейшем этот показатель оказался сниженным ($p < 0.05$).

Индекс сдвига по левамизолу снижен по сравнению с контрольной группой с 10 по 30 дни болезни ($p < 0.05$). Обнаружена прямая корреляционная связь индекса сдвига по левамизолу с числом О-клеток ($r = ?$, $p < 0.05$) и обратная связь индекса сдвига с числом Т-лимфоцитов ($r = -0.3$, $p < 0.05$). Эти факты указывают на то, что назначение левамизола больным с высоким количеством иммунокомпетентных клеток в остром периоде болезни не требуется.

С 30 дня заболевания у детей 1-й группы отмечено снижение числа Т-лимфоцитов за счет полирецепторных Т-клеток ($p < 0.01$) и супрессорной активности Т-лимфоцитов ($p < 0.01$). Через год после начала болезни снижены по сравнению с начальным периодом количество Т0-лимфоцитов, Т1-розеткообразующих клеток, Т-хелперов ($p < 0.01$).

3.5.2. Характеристика Т-клеточного звена иммунитета больных 2-й группы (табл. 24, 25).

В клеточном звене иммунитета больных 2-й группы с 1 по 30

Таблица 24.

Показатели функциональной активности Т-лимфоцитов больных 2-й группы в динамике болезни.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=12		11 - 30 дни n=14		31 - 120 дни n=7		после 120 дня n=6	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.11	0.09	1.61	0.29	1.08	0.18	0.67	0.20	0.69	0.21
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.48	0.10	1.81	0.34	1.76	0.29	1.23	0.12	1.43	0.16
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.39	0.05	0.36	0.10	0.40	0.14	0.35	0.17	0.37	0.09
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.87	0.11	2.17	0.36	2.15	0.39	1.58	0.18	1.80	0.17
Теофиллинреа лимфоциты *10 ⁹ /л	1.30	0.10	1.91	0.38	1.59	0.31	0.71	0.26	1.40	0.17
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	0.71	0.06	0.75	0.15	0.70	0.14	0.35	0.06	0.41	0.08
Соотношение ТФР/ТФЧ	2.59	0.26	3.28	0.84	3.83	1.05	3.51	0.72	4.39	1.09
Левамизол-РОК *10 ⁹ /л	1.84	0.11	1.81	0.25	1.75	0.25	1.24	0.15	1.55	0.28
Индекс сдвига по левамизолу	1.16	0.07	1.06	0.10	1.02	0.09	0.98	0.07	1.03	0.05

Таблица 25.

Различия показателей Т-клеточного звена иммунитета
больных 2-й группы в динамике болезни.

(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
Т0-лимфоциты* 10^9 /л	>	>	<	> 0.05	<	>	>	>
Т1-лимфоциты* 10^9 /л	>	>	<	>	<	<	>	>
Т2-лимфоциты* 10^9 /л	<	>	<	<	>	<	>	>
Т-лимфоциты* 10^9 /л	>	>	<	>	<	<	>	>
Теofilлинрез лимфоциты * 10^9 /л	>	> 0.05	< 0.05	>	<	<	>	<
Теofilлинчув лимфоциты * 10^9 /л	>	> 0.05	<	>	<	>	> 0.01	> 0.05
Соотношение ТФР/ТФЧ	<	>	<	<	<	<	<	<
Левамизол-РОК * 10^9 /л	>	>	<	>	>	>	> 0.01	>
Индекс сдвига по левамизолу	>	>	<	>	>	>	>	>

дни болезни (в отличие от 1-й группы) не было существенных различий с нормой. Исследование иммунного статуса этих детей выявило, как и в 1-й группе больных, дефицит ТФЧ-лимфоцитов ($p < 0.01$) и снижение рецепторной активности Т-лимфоцитов *in vitro* к левамизолу ($p < 0.01$) с 30 дня болезни. Через год число Т0-клеток снижалось ($p < 0.05$).

Больные 2-й группы имели длительную, сохраняющуюся в течение года, сниженную Т-супрессорную активность. У них не отмечалось Т-лимфоцитоза.

3. 5. 3. Характеристика Т-клеточного звена иммунитета больных 3-й группы (табл. 26, 27).

В клеточном звене иммунитета детей 3-й группы в период клинических проявлений заболевания, также как и 2-й группы, отличий по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы не выявлено. Лишь с 30 дня в этой группе отмечалась Т0-лимфопения ($p < 0.01$), а со 120 дня - повышение ($p < 0.05$) числа Т1-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой.

3. 5. 4. Сравнение Т-клеточного иммунитета в разных группах (табл. 28, 29, 30, 31).

Изучение показателей клеточного иммунитета трех групп больных позволило выявить, что в остром периоде болезни во всех группах не было угнетения или снижения клеточного иммунитета. Однако по динамике изменения числа Т0-лимфоцитов лимфопролиферация наблюдалась только у больных 1-й группы (рис. 7). В этой группе число предшественников Т- и В-лимфоцитов - (Т0- и В0-лимфоцитов) было наибольшим - $2.4 \cdot 10^6 / л$, в 3-й группе они составили всего $1.34 \cdot 10^6 / л$.

Таким образом, нами выявлены особенности перестройки клеточного иммунитета в изучаемых группах. При этом, как и при изучении клиники, найдены существенные различия в изменениях клеточного иммунитета больных 1-й и 3-й групп, что имеет не

Таблица 26.

Показатели функциональной активности Т-лимфоцитов
больных 3-й группы в динамике заболевания.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=7		11 - 30 дни n=5		31 - 120 дни n=5		после 120 дня n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.11	0.09	1.34	0.37	1.36	0.69	0.38	0.08	1.15	0.20
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.48	0.10	1.86	0.40	1.90	0.85	1.40	0.49	1.75	0.07
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.39	0.05	0.49	0.26	0.79	0.37	0.69	0.43	0.37	0.23
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.87	0.11	2.36	0.64	2.69	0.55	2.09	0.56	2.12	0.21
Теофиллинреа лимфоциты *10 ⁹ /л	1.30	0.10	1.68	0.37	1.70	0.38	1.28	0.35	1.43	0.25
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	0.71	0.06	0.96	0.28	0.82	0.28	0.80	0.25	0.69	0.16
Соотношение Т0Р/ТТЧ	2.59	0.26	2.11	0.58	2.64	0.67	1.80	0.38	2.54	0.99
Левамизол-РОК 9 *10/л	1.84	0.11	1.38	0.46	2.57	0.86	1.45	0.35	1.94	0.15
Индекс сдвига по левамизолу	1.16	0.07	0.81	0.17	1.32	0.21	1.06	0.14	1.00	0.15

Таблица 27.

Различия показателей Т-клеточного звена иммунитета
больных 3-й группы в динамике болезни
(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
T0-лимфоциты* 10^9 /л	<	>	< 0.05	>	<	<	> 0.01	<
T1-лимфоциты* 10^9 /л	<	>	<	>	<	<	>	< 0.05
T2-лимфоциты* 10^9 /л	<	>	>	>	<	<	<	>
T-лимфоциты* 10^9 /л	<	>	<	>	<	<	<	<
Теофиллинрез лимфоциты * 10^9 /л	<	>	<	>	<	<	>	<
Теофиллинчув лимфоциты * 10^9 /л	>	>	>	>	<	<	<	>
Соотношение ТФР/ТФЧ	<	>	<	<	>	<	>	>
Левамизол-РОК * 10^9 /л	<	>	<	<	>	<	>	<
Индекс сдвига по левамизолу	<	>	>	<	>	<	>	>

Таблица 28.

Показатели функциональной активности Т-лимфоцитов
больных в остром периоде болезни по группам

Показатель	Норма n=74		I группа n=57		II группа n=12		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Т0- лимфоциты*10 ⁹ /л	1.11	0.09	2.40	0.21	1.61	0.29	1.34	0.37
Т1- лимфоциты*10 ⁹ /л	1.48	0.10	2.15	0.17	1.81	0.34	1.86	0.40
Т2- лимфоциты*10 ⁹ /л	0.39	0.05	0.40	0.08	0.36	0.10	0.49	0.26
Т- лимфоциты*10 ⁹ /л	1.87	0.11	2.55	0.23	2.17	0.36	2.36	0.64
Теофиллинрез лимфоциты *10 ⁹ /л	1.30	0.10	2.17	0.25	1.91	0.38	1.68	0.37
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	0.71	0.06	0.76	0.11	0.75	0.15	0.96	0.28
Соотношение ТФР/ТФЧ	2.59	0.26	4.29	0.61	3.28	0.84	2.11	0.58
Левамизол-РОК *10 ⁹ /л	1.84	0.11	2.38	0.22	1.81	0.25	1.38	0.46
Индекс сдвига по левамизолу	1.16	0.07	1.02	0.05	1.06	0.10	0.81	0.17

Таблица 29.

Различия показателей Т-клеточного звена иммунитета
больных детей в остром периоде по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	< 0.01	<	<	> 0.05	> 0.05	>
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	< 0.01	<	<	>	>	<
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	<	>	<	>	<	<
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	< 0.01	<	<	>	>	<
Теофиллинрез лимфоциты *10 ⁹ /л	< 0.01	<	<	>	>	>
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	<	<	<	>	<	<
Соотношение ТФР/ТФЧ	< 0.05	<	>	>	> 0.05	>
Левамизол-РОК *10 ⁹ /л	< 0.05	>	>	>	>	>
Индекс сдвига по левамизолу	>	>	>	<	>	>

Показатели функциональной активности Т-лимфоцитов
больных в период с 30 по 120 дни заболевания по группам

Таблица 30.

Показатель	Норма n=74		I группа n=19		II группа n=7		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.11	0.09	1.08	0.16	0.67	0.20	0.38	0.08
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.48	0.10	1.46	0.14	1.23	0.12	1.40	0.49
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	0.39	0.05	0.11	0.05	0.35	0.17	0.69	0.43
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	1.87	0.11	1.57	0.17	1.58	0.18	2.09	0.56
Теофиллинреа лимфоциты *10 ⁹ /л	1.30	0.10	1.00	0.16	0.71	0.26	1.28	0.35
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	0.71	0.06	0.46	0.05	0.35	0.06	0.80	0.25
Соотношение ТФР/ТФЧ	2.59	0.26	2.93	0.60	3.51	0.72	1.80	0.38
Левамизол-РОК *10 ⁹ /л	1.84	0.11	1.44	0.20	1.24	0.15	1.45	0.35
Индекс сдвига по левамизолу	1.16	0.07	1.10	0.09	0.98	0.07	1.06	0.14

Таблица 31.

Различия показателей Т-клеточного звена иммунитета
больных детей в периоде с 30 до 120 дни болезни по группам.

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
Т0-лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>	> 0.01	>	> 0.01	>
Т1-лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>	>	>	>	<
Т2-лимфоциты*10 ⁹ /л	> 0.01	>	<	<	<	<
Т-лимфоциты*10 ⁹ /л	>	>	<	<	<	<
Теофиллинреа лимфоциты *10 ⁹ /л	>	>	>	>	<	<
Теофиллинчув лимфоциты *10 ⁹ /л	> 0.01	> 0.01	<	>	<	<
Соотношение ТФР/ТФЧ	<	<	>	<	>	>
Левамизол-РОЖ *10 ⁹ /л	>	> 0.01	>	>	<	<
Индекс сдвига по левамизолу	>	>	>	>	>	<

ПОКАЗАТЕЛИ ТО-ЛИМФОЦИТОЗА

в динамике по группам

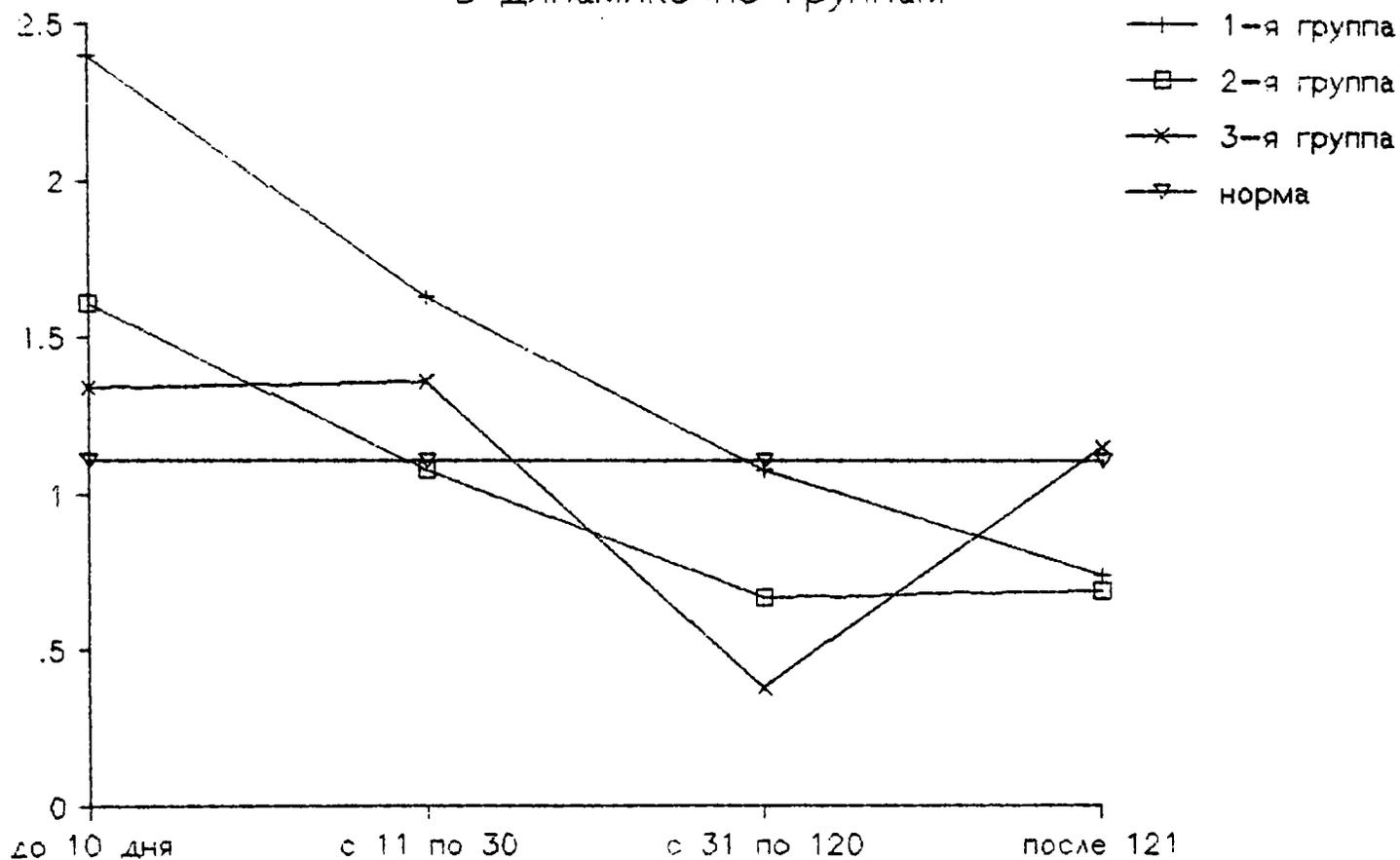


Рис.7

только теоретическое, но и практическое значение, так как позволяет уточнить этиологию инфекционного процесса.

3.6. Фагоцитоз нейтрофилов больных детей.

Фагоцитоз нейтрофилов называют зеркалом гомеостаза. Особенностью фагоцитоза нейтрофилов у детей является ограниченность резервов фагоцитов. Она может приводить к угнетению активности этих клеток при повышенной антигенной нагрузке [76, 78, 131].

Функционирование нейтрофильного звена фагоцитоза у больных различных групп имеет свои особенности.

3.6.1. Фагоцитоз нейтрофилов больных 1-й группы (табл. 32, 33).

В остром периоде у больных 1-й группы ферментативная активность гранулоцитов - окислительно-восстановительные свойства - не нарушены. Однако эффективность фагоцитоза, (интегральный показатель фагоцитарного процесса) снижен ($p < 0.05$). В позднем периоде болезни снижена завершенность фагоцитоза ($p < 0.01$).

3.6.2. Фагоцитоз нейтрофилов больных 2-й группы (табл. 34, 35).

Во 2-й группе в первые 10 дней заболевания существенных отличий показателей фагоцитоза от соответствующих показателей в контрольной группе не обнаружено. Отклонения от нормы в этой группе наблюдались в период с 11 по 30 дни болезни. В этот период показатели метаболической активности нейтрофилов (НСТ-тест спонтанный и стимулированный) ($p < 0.01$) и резерв фагоцитоза ($p < 0.05$) были снижены. Последний показатель (РФ) сохранялся сниженным в течение года ($p < 0.05$). Остальные показатели нейтрофильного звена фагоцитоза нормализовались к 120 дню болезни.

В период со 120 дня и до конца года от начала заболевания

Таблица 32.

Показатели функциональной активности гранулоцитов больных 1-й группы в динамике болезни

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=57		11 - 30 дни n=33		31 - 120 дни n=19		после 120 дня n=15	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
НСТ-тест % ₉	16.97	0.87	16.52	1.32	13.73	1.41	15.65	2.06	17.07	2.29
НСТ-тест *10/л	0.45	0.04	0.48	0.05	0.42	0.08	0.52	0.19	0.52	0.11
НСТстим.-тест %	22.70	1.03	21.34	1.53	22.03	2.78	19.81	2.60	20.20	2.64
НСТстим.-тест % ₉	0.59	0.05	0.66	0.05	0.62	0.12	0.60	0.18	0.68	0.18
Резерв фагоцитоза *10/л	8.50	0.89	7.73	1.06	12.41	2.26	6.42	1.43	9.14	3.06
Резерв фагоцитоза % ₉	0.21	0.03	0.24	0.04	0.32	0.06	0.12	0.02	0.27	0.07
Активность фагоцитоза %	47.40	2.27	43.11	2.74	47.59	3.21	40.33	5.06	51.60	6.57
Активность фагоцитоза % ₉	1.24	0.10	1.31	0.14	1.24	0.13	1.04	0.26	1.47	0.19
Индекс фаг. общий	6.77	0.99	4.56	0.39	5.19	0.55	4.83	0.84	5.52	0.93
Завершенность фагоцитоза	0.52	0.02	0.49	0.02	0.51	0.03	0.47	0.04	0.41	0.03
Эффективность фагоцитоза	169.29	19.45	110.43	15.86	152.75	29.89	106.98	30.90	149.08	45.54

Таблица 33.

Различия показателей функциональной активности гранулоцитов
больных 1-й группы в динамике болезни

(I - до 10 дня, II - с 11 до 30 дня, III - с 31 до 120 дня, IV - после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
НСТ-тест %	>	<	<	<	>	> 0.05	>	<
НСТ-тест $\frac{9}{*10/л}$	>	<	>	<	<	>	<	<
НСТстим. -тест %	<	>	<	>	>	>	>	>
НСТстим. -тест $\frac{9}{*10/л}$	>	>	<	<	<	<	<	<
Резерв фагоцитоза %	<	> 0.05	<	<	>	<	>	<
Резерв фагоцитоза $\frac{9}{*10/л}$	<	> 0.01	<	<	<	<	> 0.05	<
Активность фагоцитоза %	<	>	<	<	>	>	>	<
Активность фагоцитоза $\frac{9}{*10/л}$	>	>	<	<	<	>	>	<
Индекс фаг. общий	<	>	<	<	> 0.05	>	>	>
Завершенность фагоцитоза	<	>	>	> 0.05	>	>	>	> 0.01
Эффективность фагоцитоза	<	>	<	<	> 0.05	>	>	>

Таблица 34.

Показатели функциональной активности гранулоцитов больных 2-й группы в динамике болезни

Показатель		Норма n=74		1 - 10 дни n=12		11 - 30 дни n=14		31 - 120 дни n=7		после 120 дня n=6	
		Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
НСТ-тест	% 9	16.97	0.87	15.92	2.99	11.44	1.87	22.09	3.36	18.50	4.65
НСТ-тест	*10/л	0.45	0.04	0.52	0.23	0.27	0.05	0.64	0.17	0.54	0.15
НСТстим. -тест	%	22.70	1.03	19.40	3.47	14.85	2.67	19.60	5.66	22.00	2.47
НСТстим. -тест	% 9	0.59	0.05	0.61	0.30	0.31	0.06	0.51	0.15	0.58	0.17
Резерв фагоцитоза	*10/л	8.50	0.99	7.25	1.67	5.91	1.21	13.00	6.66	7.00	3.49
Резерв фагоцитоза	% 9	0.21	0.03	0.15	0.04	0.11	0.03	0.34	0.19	0.11	0.03
Активность фагоцитоза	%	47.40	2.27	47.50	5.92	57.31	4.73	51.60	6.04	68.60	12.23
Активность фагоцитоза	% 9	1.24	0.10	1.05	0.20	1.25	0.14	1.42	0.30	1.62	0.49
Индекс фаг. общий		6.77	0.99	5.77	1.29	6.89	0.97	7.38	1.78	9.42	2.31
Завершенность фагоцитоза		0.52	0.02	0.48	0.08	0.48	0.05	0.44	0.06	0.35	0.03
Эффективность фагоцитоза		169.29	19.45	108.11	28.14	194.18	35.16	176.44	66.34	249.35	88.57

Таблица 35.

Различия показателей функциональной активности гранулоцитов
больных 2-й группы в динамике болезни
(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
НСТ-тест %	>	< 0.05	>	<	>	> 0.05	<	<
НСТ-тест $\frac{9}{*10/л}$	>	<	>	<	<	> 0.01	<	<
НСТстим. -тест %	>	<	<	<		> 0.05	>	>
НСТстим. -тест $\frac{9}{*10/л}$	>	<	<	>	<	> 0.01	>	>
Резерв фагоцитоза %	>		>	>		>	<	>
Резерв фагоцитоза $\frac{9}{*10/л}$	>	<	>	>		> 0.05	<	> 0.05
Активность фагоцитоза %	<	>	<	<	<	<	<	<
Активность фагоцитоза $\frac{9}{*10/л}$	<	<	<	<	>	<	<	
Индекс фаг. общий	<			<		<	<	<
Завершенность фагоцитоза	<	>	>		>	>	>	> 0.01
Эффективность фагоцитоза	<	>	<	<		<	<	<

нейтрофильный фагоцитоз имел (как и в 1-й группе) незавершенный характер. Показатель завершенности фагоцитоза и резерв фагоцитоза гранулоцитарного звена, сниженные через год после периода острых клинических проявлений, подтверждают гипотезу о глубоком подавлении функциональной активности системы ПМЯЛ у больных 2-й группы. Снижение поглотительной и метаболической функций нейтрофильных лейкоцитов, а также низкие показатели резервных возможностей фагоцитоза у больных детей в период клинической ремиссии указывают на наличие первичного дефекта фагоцитирующих клеток при иммунокомплексной патологии [224].

3.6.3. Фагоцитоз нейтрофилов больных 3-й группы (табл. 36, 37).

В 3-й группе нарушения в фагоцитарной активности гранулоцитов отмечены уже в первые дни болезни. Острый период характеризовался снижением общего индекса фагоцитоза и эффективности фагоцитоза ($p < 0.05$). Нарушения в фагоцитарном звене сохранялись и до 30 дня болезни: показатели интенсивности, эффективности и резерва фагоцитоза были ниже ($p < 0.05$), чем в контрольной группе. В течение заболевания повышался показатель НСТ-теста нейтрофилов ($p < 0.05$), снижалась резервная способность гранулоцитов ($p < 0.05$). Это свидетельствует о перенапряженности фагоцитоза в остром периоде болезни - фагоцитарное звено не справляется с повышенной антигенной нагрузкой. Возможно, нарушается метаболизм клеток в связи с цитолизом гепатоцитов.

До 120 дня болезни оставались сниженными показатели резерва фагоцитоза и завершенности фагоцитоза ($p < 0.05$). В течение года снижены интенсивность (ИФ общий) и эффективность фагоцитоза нейтрофилов ($p < 0.01$). В катамнезе наблюдалось снижение основных характеристик нейтрофильного фагоцитоза у больных детей этой группы (ЭФ снижена в 7 раз, а ИФ общий в 3 раза по

Таблица 36.

Показатели функциональной активности гранулоцитов больных 3-й группы в динамике болезни

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=7		11 - 30 дни n=5		31 - 120 дни n=5		после 120 дня n=4	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
НСТ-тест %	16.97	0.87	11.50	2.47	21.20	3.18	28.00	5.37	16.00	1.53
НСТ-тест *10 ⁹ /л	0.45	0.04	0.28	0.13	0.49	0.13	0.77	0.15	1.04	0.30
НСТстим. -тест %	22.70	1.03	23.00	2.65	28.00	4.51	26.33	10.99	14.00	4.04
НСТстим. -тест *10 ⁹ /л	0.59	0.05	0.71	0.26	0.64	0.14	0.69	0.27	1.05	0.49
Резерв фагоцитоза %	8.50	0.89	10.67	1.45	3.67	0.88	1.50	1.50	7.00	0.00
Резерв фагоцитоза *10 ⁹ /л	0.21	0.03	0.36	0.15	0.08	0.03	0.04	0.04	0.63	0.00
Активность фагоцитоза %	47.40	2.27	49.00	10.15	29.75	3.07	48.33	9.39	28.33	3.28
Активность фагоцитоза *10 ⁹ /л	1.24	0.10	1.30	0.63	0.87	0.24	1.30	0.20	1.77	0.51
Индекс фаг. общий	6.77	0.99	3.72	0.95	3.86	0.55	4.52	1.51	2.29	0.35
Завершенность фагоцитоза	0.52	0.02	0.54	0.11	0.62	0.13	0.39	0.03	0.36	0.05
Эффективность фагоцитоза	169.29	19.45	85.26	20.40	74.52	20.01	94.73	42.31	23.68	6.05

Таблица 37.

Различия показателей функциональной активности гранулоцитов
больных 3-й группы в динамике болезни

(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
НСТ-тест %	< 0.05	<	>	<	>	<	<	>
НСТ-тест $\times 10^9/\text{л}$	<	<	<	<	>	<	<	<
НСТстим. -тест %	<	>	>	>	<	<	<	>
НСТстим. -тест $\times 10^9/\text{л}$	>	<	<	<	<	<	<	<
Резерв фагоцитоза %	> 0.05	>			<	> 0.01	>	
Резерв фагоцитоза $\times 10^9/\text{л}$	>	>			<	> 0.05	> 0.05	
Активность фагоцитоза %	>	<	>	>	<	> 0.01	<	> 0.01
Активность фагоцитоза $\times 10^9/\text{л}$	>	<	<	<	<	>	<	<
Индекс фаг. общий	<	<	>	>	> 0.05	> 0.05	>	> 0.01
Завершенность фагоцитоза	<	>	>	>	<	<	> 0.05	>
Эффективность фагоцитоза	>	<	>	> 0.05	> 0.05	> 0.01	>	> 0.01

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

в динамике по группам

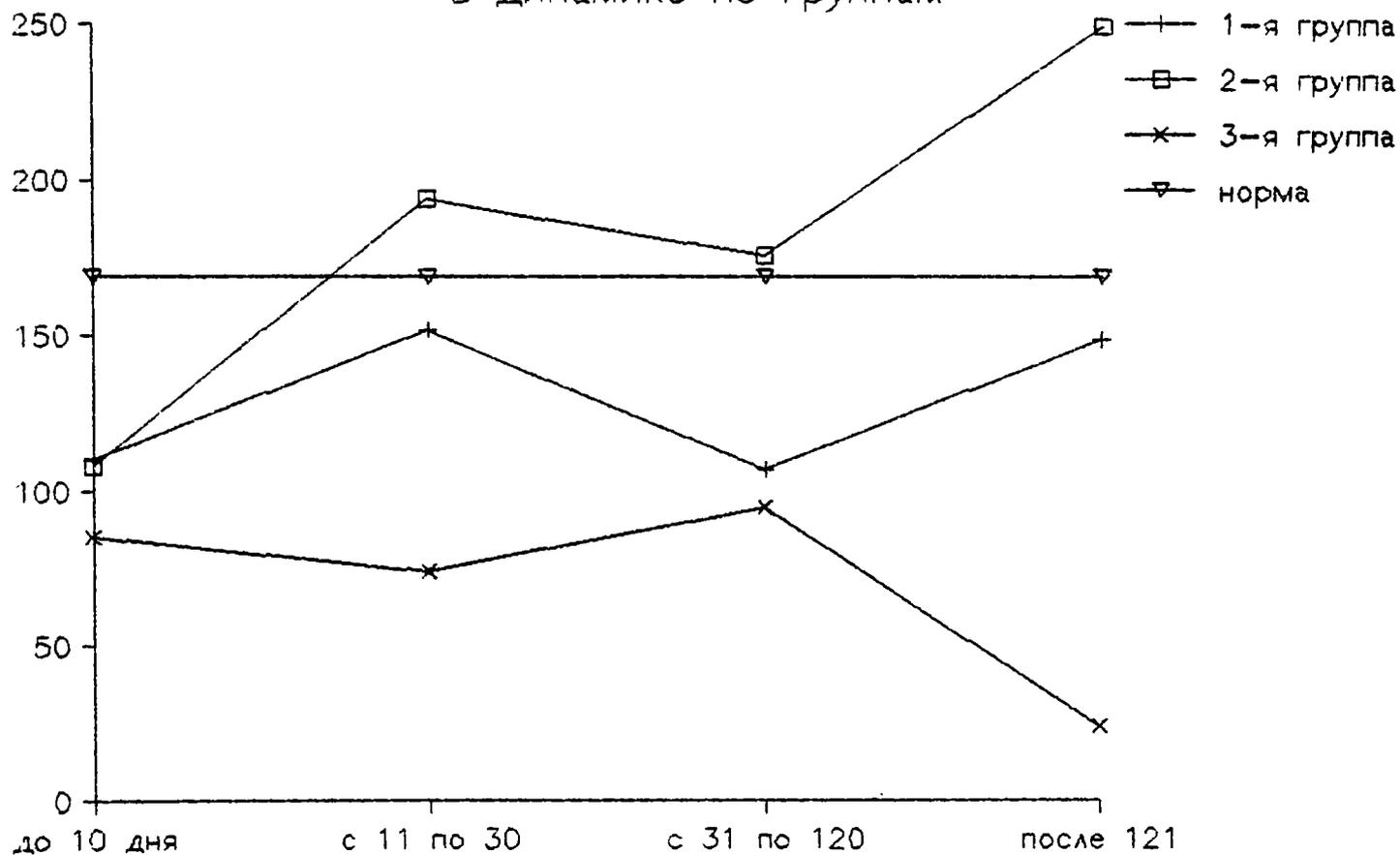


Рис.8

сравнению с нормой) (рис. 8). Это дает основание считать нарушения фагоцитарных функций у больных этой группы закономерными и предполагать развитие транзиторного иммунодефицитного состояния при выраженном ослаблении первичной иммунной реактивности. При исследовании функционального состояния нейтрофилов нами выявлено сильное снижение окислительно-восстановительного процесса в 3-й группе. Однако после стимуляции окислительно-восстановительный потенциал возрастал и даже превышал норму. Активность захвата микробов оставалась в пределах нормы.

3.6.4. Сравнение фагоцитоза нейтрофилов в разных группах (табл. 38, 39, 40, 41).

Во всех трех группах завершенность фагоцитоза снижена. Патогенез этого процесса до конца не ясен. Возможно, он обусловлен воздействием вирусов на ферментативные процессы в гранулоцитах, так как поглотительная функция гранулоцитов не нарушена. Снижение завершенности фагоцитоза способствует поражению органов иммунными комплексами и ослабляет защиту макроорганизма в позднем периоде.

Лишь во 2-й группе в начале болезни были снижены окислительно-восстановительный потенциал гранулоцитов и завершенность фагоцитоза. Эти изменения отмечались во всех группах в период со 120 дня болезни. Абсолютные значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного высокие во всех группах.

Сравнение показателей фагоцитоза больных трех групп с соответствующими показателями здоровых детей выявило подавление нейтрофильного фагоцитоза как в периоде ярких клинических проявлений, так и в периоде реконвалесценции. Эти нарушения свидетельствуют о снижении первичной защиты организма и подверженности его другим инфекционным заболеваниям вирусной и бактериальной природы.

Таблица 38.

Показатели функциональной активности гранулоцитов
больных детей в остром периоде по группам

Показатель	Норма n=74	I группа n=57		II группа n=12		III группа n=5		
		Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	
НСТ-тест %	16.97	0.87	16.52	1.32	15.92	2.99	11.50	2.47
НСТ-тест *10/л	0.45	0.04	0.48	0.05	0.52	0.23	0.28	0.13
НСТстим. -тест %	22.70	1.03	21.34	1.53	19.40	3.47	23.00	2.65
НСТстим. -тест %	0.59	0.05	0.66	0.06	0.61	0.30	0.71	0.26
Резерв фагоцитоза *10/л	8.50	0.89	7.73	1.06	7.25	1.67	10.67	1.45
Резерв фагоцитоза %	0.21	0.03	0.24	0.04	0.15	0.04	0.36	0.15
Активность фагоцитоза %	47.40	2.27	43.11	2.74	47.50	5.92	49.00	10.15
Активность фагоцитоза *10/л	1.24	0.10	1.31	0.14	1.05	0.20	1.30	0.63
Индекс фаг. общий	6.77	0.99	4.56	0.39	5.77	1.29	3.72	0.95
Завершенность фагоцитоза	0.52	0.02	0.49	0.02	0.48	0.08	0.54	0.11
Эффективность фагоцитоза	169.29	19.45	110.43	15.86	108.11	28.14	85.26	20.40

Таблица 39.

Различия показателей функциональной активности гранулоцитов
больных детей в остром периоде по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
НСТ-тест %	>	>	>	>	>	>
НСТ-тест ⁹ *10/л	<	<	>	<	>	>
НСТстим. -тест %	>	>	<	>	<	<
НСТстим. -тест ⁹ *10/л	<	<	<	>	<	<
Резерв фагоцитоза %	>	>	<	>	<	
Резерв фагоцитоза ⁹ *10/л	<	>	<	>	<	<
Активность фагоцитоза %	>	<	<	<		
Активность фагоцитоза ⁹ *10/л	<	>	<	>	>	<
Индекс фаг. общий	> 0.05	>	> 0.05	<	>	>
Завершенность фагоцитоза	>	>	<	>		<
Эффективность фагоцитоза	> 0.05	>	> 0.05	>	>	>

Таблица 40.

Показатели функциональной активности гранулоцитов
больных детей в периоде с 30 до 120 дня по группам

Показатель	Норма n=74		I группа n=19		II группа n=7		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
НСТ-тест %	16.97	0.87	15.65	2.06	22.09	3.36	28.00	5.37
НСТ-тест *10 ⁹ /л	0.45	0.04	0.52	0.19	0.64	0.17	0.77	0.15
НСТстим. -тест %	22.70	1.03	19.81	2.60	19.60	5.66	26.33	10.99
НСТстим. -тест *10 ⁹ /л	0.59	0.05	0.60	0.18	0.51	0.15	0.69	0.27
Резерв фагоцитоза %	8.50	0.89	6.42	1.43	13.00	6.66	1.50	1.50
Резерв фагоцитоза *10 ⁹ /л	0.21	0.03	0.12	0.02	0.34	0.19	0.04	0.04
Активность фагоцитоза %	47.40	2.27	40.33	5.06	51.60	6.04	48.33	9.39
Активность фагоцитоза *10 ⁹ /л	1.24	0.10	1.04	0.26	1.42	0.20	1.30	0.20
Индекс фаг. общий	6.77	0.99	4.82	0.84	7.28	1.78	4.52	1.51
Завершенность фагоцитоза	0.52	0.02	0.47	0.04	0.44	0.06	0.39	0.03
Эффективность фагоцитоза	168.29	19.45	106.98	30.90	175.44	66.24	94.72	42.31

Таблица 41.

Различия показателей функциональной активности гранулоцитов
больных детей в период с 30 до 120 дни болезни по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
НСТ-тест %	>	<	<	<	<	<
НСТ-тест $\frac{9}{*10/л}$	<	<	<	<	<	<
НСТстим. -тест %	>	>	<	>	<	<
НСТстим. -тест $\frac{9}{*10/л}$	<	<	<	>	<	<
Резерв фагоцитоза %	>	<	>	<	>	>
Резерв фагоцитоза $\frac{9}{*10/л}$	> 0.05	<	> 0.05	<	>	>
Активность фагоцитоза %	>	<	<	<	<	>
Активность фагоцитоза $\frac{9}{*10/л}$	>	<	<	<	<	>
Индекс фэг. общий	>	<	<	<	>	>
Завершенность фагоцитоза	>	<	> 0.05	<	>	>
Эффективность фагоцитоза	>	<	>	<	>	>

Глава 4. Моноцитарное звено иммунитета больных детей.

Моноциты участвуют в качестве неспецифических клеток-эффекторов в реакциях клеточного иммунитета, в реакциях ГЭТ против облигатно внутриклеточных паразитов, каким является ВЭБ [82, 216]. Мы попытались изучить взаимодействия системы мононуклеарных фагоцитов с другими компонентами иммунной системы с помощью исследования функциональной активности моноцитов имеющимися и доступными нам методами.

Поскольку изучение тканей МФ технически сложно, то в качестве тест-клеток МФС были выбраны моноциты периферической крови, то есть клетки, являющиеся не только одним из источников происхождения МФ, но и обладающие сходными с ними функциональными свойствами [107, 161, 233]. Количество моноцитов отражает размер циркулирующего пула клеток МФС и может изменяться как в связи с усилением миграции клеток в очаг воспаления, так и в связи с пролиферацией их костно-мозговых предшественников.

4.1. Характеристика функциональной активности моноцитов больных 1-й группы (табл. 42, 43).

У больных 1-й группы, в отличие от больных других групп, с первых дней болезни отмечены существенные изменения (по сравнению с контрольной группой) функционального состояния моноцитов: увеличение лигосомальной, фагоцитарной и окислительно-восстановительной (НСТ-М-тест) активности моноцитов, суммарного индекса люминесценции ($p < 0.01$). С 10 по 30 дни болезни лигосомальная активность моноцитов оставалась выше нормы ($p < 0.05$).

В период реконвалесценции (со 120 дня от начала болезни) лигосомальная активность была ниже ($p < 0.05$), чем в остром периоде, ($p < 0.05$), но выше нормы. Аналогичная закономерность наблюдалась в динамике показателей НСТ-теста моноцитов и пог-

Показатели функциональной активности моноцитов больных 1-й группы в динамике болезни. Таблица 42.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=57		11 - 30 дни n=33		31 - 120 дни n=19		после 120 дня n=15	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	52.14	3.40	43.65	4.83	46.67	7.63	48.18	8.36
ЛАМ ⁹ *10/л	0.14	0.02	0.63	0.09	0.24	0.04	0.12	0.02	0.25	0.13
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	2.59	0.25	1.74	0.25	1.59	0.34	2.18	0.49
ФИМ %	35.25	2.53	30.18	2.79	29.63	2.94	35.07	4.39	29.91	2.66
ФИМ ⁹ *10/л	0.11	0.01	0.32	0.05	0.17	0.03	0.11	0.03	0.14	0.05
Фагоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	4.29	2.39	1.53	0.23	1.69	0.23	1.26	0.21
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	22.28	2.34	17.12	3.04	17.40	3.93	13.64	2.02
НСТ-тест ⁹ моноцитов *10/л	0.06	0.01	0.26	0.05	0.11	0.03	0.07	0.02	0.06	0.03

Таблица 43.

Различия показателей функциональной активности моноцитов
больных 1-й группы в динамике болезни

I - до 10 дня, II - с 11 до 30 дня, III - с 31 до 120 дня, IV - после 120 дня)

Показатель.	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
ЛАМ %	>	<	<	>	<	>	<	<
ЛАМ $\times 10^9$ /л	> 0.01	> 0.05	<	> 0.05	< 0.01	< 0.05	>	<
Суммарный индекс люминесценции ед.	> 0.05	>	<	>	< 0.01	<	>	<
ФИМ %	>	<	>	>	>	>	>	>
ФИМ $\times 10^9$ /л	> 0.01	>	<	> 0.01	< 0.01	<	<	<
Фагоцитарное число моноцитов	>	<	>	>	<	>	<	>
НСТ-тест моноцитов %	>	<	>	> 0.01	< 0.01	<	<	>
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9$ /л	> 0.05	>	>	> 0.01	< 0.01	<	<	<

лотительной активности моноцитов: в периоде со 120 дня болезни они были ниже ($p < 0.01$), чем в остром периоде, но выше, чем в норме.

В остром периоде у детей 1-й группы были найдены прямые корреляционные связи показателей активности моноцитов (лигосомальная активность моноцитов, суммарный индекс люминесценции, НСТ-М) с числом 0-клеток: ($r=0.30, 0.30, 0.48, p < 0.01$). Наличие этих связей числа Т-лимфоцитов с показателями фагоцитоза закономерны: именно эти субпопуляции лимфоцитов на ранних стадиях инфекции в большом количестве вырабатываются в процессе первичного иммунного ответа. Таким образом, происходит стимуляция лимфопродиферативных процессов.

4.2. Характеристика функциональной активности моноцитов больных 2-й группы (табл. 44, 45).

У больных 2-й группы в остром периоде с первых дней болезни в моноцитарном звене иммунитета снижен показатель интенсивности поглощения частиц латекса (ФНМ) моноцитами ($p < 0.01$), то есть страдает поглотительный киллинг-эффект моноцитов. Значение лигосомальной активности (как и в 1-й группе) было повышено во 2-й группе с 10 по 30 дни заболевания ($p < 0.05$). Высокая активность лигосом сочеталась со стойким моноцитозом в периферической крови. Уже с 20 дня лигосомальная и поглотительная активности моноцитов снижались по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0.05$). В периоде реконвалесценции со 120 дня болезни был снижен индекс поглощения моноцитами частиц латекса ($p < 0.01$). Это, возможно, проявление декомпенсации системы мононуклеарных фагоцитов в крови.

4.3. Характеристика функциональной активности моноцитов больных 3-й группы (табл. 46, 47).

У больных 3-й группы в моноцитарном звене в остром периоде с первых дней болезни (в отличие от 1-й группы) нет досто-

Показатели функциональной активности моноцитов больных 2-й группы в динамике болезни. Таблица 44.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=12		11 - 30 дни n=14		31 - 120 дни n=7		после 120 дня n=6	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	45.00	8.93	42.92	6.25	30.67	0.33	36.33	10.20
ЛАМ $\times 10^9/\text{л}$	0.14	0.02	0.57	0.19	0.33	0.07	0.12	0.04	0.18	0.05
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	1.88	0.40	2.11	0.49	1.44	0.36	1.64	0.61
ФИМ %	35.25	2.53	17.88	2.84	27.08	3.74	26.00	3.65	30.00	6.49
ФИМ $\times 10^9/\text{л}$	0.11	0.01	0.18	0.05	0.20	0.04	0.09	0.02	0.16	0.03
Фагоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	0.61	0.10	1.38	0.30	0.95	0.20	0.95	0.24
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	11.13	1.61	15.33	3.24	14.50	6.89	14.50	4.27
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9/\text{л}$	0.06	0.01	0.10	0.03	0.12	0.04	0.08	0.05	0.08	0.03

Таблица 45.

Различия показателей функциональной активности моноцитов

больных 2-й группы в динамике болезни

I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
ЛАМ %	>	>	<	>	>	>	> 0.01	>
ЛАМ $\frac{9}{*10/л}$	>	> 0.05	<	>	<	< 0.05	>	<
Суммарный индекс люминесценции ед.	<	>	<	>	<	<	>	>
ФИМ %	<	>	<	<	> 0.01	>	>	>
ФИМ $\frac{9}{*10/л}$	<	> 0.05	<	>	<	< 0.05	>	<
Фагоцитарное число моноцитов	< 0.05	>	<	<	> 0.01	>	> 0.05	>
НСТ-тест моноцитов %	<	>	>	<	>	<	<	<
НСТ-тест моноцитов $\frac{9}{*10/л}$	<	>	<	>	<	<	<	<

Показатели функциональной активности моноцитов больных 3-й группы в динамике заболевания. Таблица 46.

Показатель	Норма n=74		1 - 10 дни n=7		11 - 30 дни n=5		31 - 120 дни n=5		после 120 дня n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	47.80	6.40	59.00	20.00	39.67	8.65	40.33	8.41
ЛАМ ⁹ *10/л	0.14	0.02	0.47	0.16	0.49	0.01	0.23	0.13	0.23	0.10
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	2.75	0.84	2.00	1.31	1.58	0.55	1.83	0.75
ФИМ %	35.25	2.53	21.80	4.87	13.67	4.18	32.33	14.90	34.33	9.53
ФИМ ⁹ *10/л	0.11	0.01	0.18	0.04	0.12	0.08	0.10	0.03	0.21	0.11
Фагоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	1.14	0.24	0.46	0.04	19.59	18.21	1.01	0.37
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	30.40	3.75	19.33	8.88	10.00	5.51	14.00	4.04
НСТ-тест ⁹ моноцитов *10/л	0.06	0.01	0.31	0.11	0.19	0.15	0.03	0.01	0.08	0.03

Таблица 47.

Различия показателей функциональной активности моноцитов
больных 3-й группы в динамике болезни
(I-до 10 дня, II-с 11 до 30 дня, III-с 31 до 120 дня, IV-после 120 дня)

Показатель	I - II	II-III	III-IV	I - IV	N - I	N - II	N - III	N - IV
ЛАМ %	<	>	<	>	<	<	>	>
ЛАМ $\frac{9}{*10^9/л}$	<	>	<	>	<	< 0.01	<	<
Суммарный индекс люминесценции ед.	>	>	<	>	<	<	>	<
ФИМ %	>	<	<	<	> 0.05	> 0.05	>	>
ФИМ $\frac{9}{*10^9/л}$	>	>	<	<	<	<	>	<
Тароцитарное число моноцитов	> 0.05	<	>	>	>	> 0.01	<	>
НСТ-тест моноцитов %	>	>	<	> 0.05	< 0.01	<	>	>
НСТ-тест моноцитов $\frac{9}{*10^9/л}$	>	>	<	>	<	<	>	<

верных отличий показателей от нормы. С 10 до 30 дни болезни поглотительный индекс моноцитов снижался ($p < 0.01$). Так же, как в 1-й и 2-й группах, лизосомальная активность моноцитов была повышена ($p < 0.01$) с 10 по 30 дни болезни.

В этой группе найдена прямая корреляционная связь числа Т-лимфоцитов с индексом поглощения моноцитов ($r = 0.89$, $p < 0.05$), обратная корреляционная связь поглотительной активности моноцитов с ЦИК ($r = -0.95$, $p < 0.05$).

4.4. Сравнительная характеристика функциональной активности моноцитов в различных группах (табл. 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55).

Сравнение значений показателей моноцитарного звена в группах (рис. 9) выявило, что в 1-й группе НСТ-М выше ($p < 0.05$), чем во 2-й группе, а поглотительная активность моноцитов и индекс поглощения моноцитов выше ($p < 0.05$ и < 0.01), чем в 3-й группе.

Эти различия, вероятно, можно объяснить тем, что при инфекционном мононуклеозе - болезни иммунной системы с поражением В-лимфоцитов - в ответ на антигенное воздействие резко возрастает ферментативная (лизосомальная) активность моноцитов в течение 30 дней болезни. Возрастает поглотительная и окислительно-восстановительная функции фагоцитов, что предотвращает патологические воздействия ИК и обеспечивает сохранение иммунного гомеостаза.

Во 2-й группе отмечена тенденция к снижению фагоцитарного индекса моноцитов и повышению насыщенности лизосомами.

В 3-й группе до 30 дня болезни повышена только лизосомальная активность моноцитов. Истинного снижения фагоцитарной активности моноцитов нет, так как абсолютное число циркулирующих активных моноцитов остается в пределах нормы. Окислительно-восстановительный потенциал (НСТ-М) повышен.

Таблица 48.

Показатели функциональной активности моноцитов
больных инфекционным мононуклеозом в остром периоде болезни по группам.

Показатель	Норма n=74		I группа n=57		II группа n=12		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	52.14	3.403	45.00	8.93	47.80	6.40
ЛАМ $\times 10^9/\text{л}$	0.14	0.02	0.63	0.099	0.57	0.19	0.47	0.16
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	2.59	0.250	1.88	0.40	2.75	0.84
ФИМ %	35.25	2.53	30.18	2.794	17.88	2.84	21.80	4.87
ФИМ $\times 10^9/\text{л}$	0.11	0.01	0.32	0.055	0.18	0.05	0.18	0.04
Фагоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	4.29	2.290	0.61	0.10	1.14	0.24
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	22.28	2.341	11.18	1.61	30.40	3.75
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9/\text{л}$	0.05	0.01	0.25	0.052	0.10	0.03	0.31	0.11

Таблица 49.

Различия показателей функциональной активности моноцитов
больных детей в остром периоде болезни по группам

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
ЛАМ %	<	>	<	>	>	<
ЛАМ $\times 10^9$ /л	< 0.01	<	<	>	>	>
Суммарный индекс люминесценции ед.	< 0.01	<	<	>	<	<
ФИМ %	>	> 0.01	> 0.05	> 0.01	>	<
ФИМ $\times 10^9$ /л	< 0.01	<	<	>	> 0.05	<
Фагоцитарное число моноцитов	<	> 0.01	>	>	>	<
НСТ-тест моноцитов %	< 0.01	>	< 0.01	> 0.01	<	< 0.01
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9$ /л	< 0.01	<	<	> 0.05	<	

Таблица 50.

Показатели функциональной активности моноцитов
больных в период с 10 по 30 дни заболевания по группам

Показатель	Норма n=74		I группа n=40		II группа n=12		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	43.65	4.8334	42.92	6.25	59.00	20.00
ЛАМ $\star 10^9/\text{л}$	0.14	0.02	0.24	0.0491	0.33	0.07	0.49	0.01
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	1.74	0.2508	2.11	0.49	2.00	1.31
ФИМ %	35.25	2.53	29.63	2.9448	27.08	2.74	12.67	4.18
ФИМ $\star 10^9/\text{л}$	0.11	0.01	0.17	0.0250	0.20	0.04	0.12	0.02
Фагоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	1.53	0.2302	1.38	0.30	0.46	0.04
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	17.12	3.0417	15.33	3.24	19.33	8.88
НСТ-тест моноцитов $\star 10^9/\text{л}$	0.06	0.01	0.11	0.0321	0.12	0.04	0.19	0.15

Таблица 51.

Различия показателей функциональной активности моноцитов
больных детей в период с 10 по 30 дни заболевания по группам.

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
ЛАМ %	>	>	<	>	<	<
ЛАМ $\times 10^9/\text{л}$	< 0.05	< 0.05	< 0.01	<	< 0.01	< 0.05
Суммарный индекс люминесценции ед.	<	<	<	<	<	>
ФИМ %	>	>	> 0.05	>	> 0.05	>
ФИМ $\times 10^9/\text{л}$	<	< 0.05	<	<	>	>
Фагоцитарное число моноцитов	>	>	> 0.01	>	> 0.01	> 0.05
НСТ-тест моноцитов %	<	<	<	>	<	<
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9/\text{л}$	<	<		<		<

Таблица 52.

Показатели функциональной активности моноцитов больных
в периоде с 30 по 120 дни болезни по группам

Показатель	Норма n=74		I группа n=19		II группа n=7		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	46.67	7.63	30.67	0.33	39.67	8.65
ЛАМ $\times 10^9/\text{л}$	0.14	0.02	0.12	0.02	0.12	0.04	0.23	0.13
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	1.59	0.34	1.44	0.26	1.58	0.55
ФИМ %	25.25	2.52	25.07	4.39	26.00	3.65	32.32	14.90
ФИМ $\times 10^9/\text{л}$	0.11	0.01	0.11	0.02	0.09	0.02	0.10	0.03
Багоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	1.69	0.23	0.95	0.20	19.59	18.21
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	17.40	3.92	14.50	6.89	10.00	5.51
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9/\text{л}$	0.06	0.01	0.07	0.02	0.02	0.05	0.02	0.01

Таблица 52.

Различия показателей функциональной активности моноцитов
больных детей в период с 30 до 120 дни болезни по группам.

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
ЛАМ %	<	> 0.01	>	>	>	<
ЛАМ $\times 10^9$ /л	>					<
Суммарный индекс люминесценции ед.						<
ФММ %				>		
ФММ $\times 10^9$ /л						
Фагоцитарное число моноцитов		> 0.05		> 0.05		
НСТ-тест моноцитов %		<		>		
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9$ /л	<	<				

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ

в остром периоде по группам

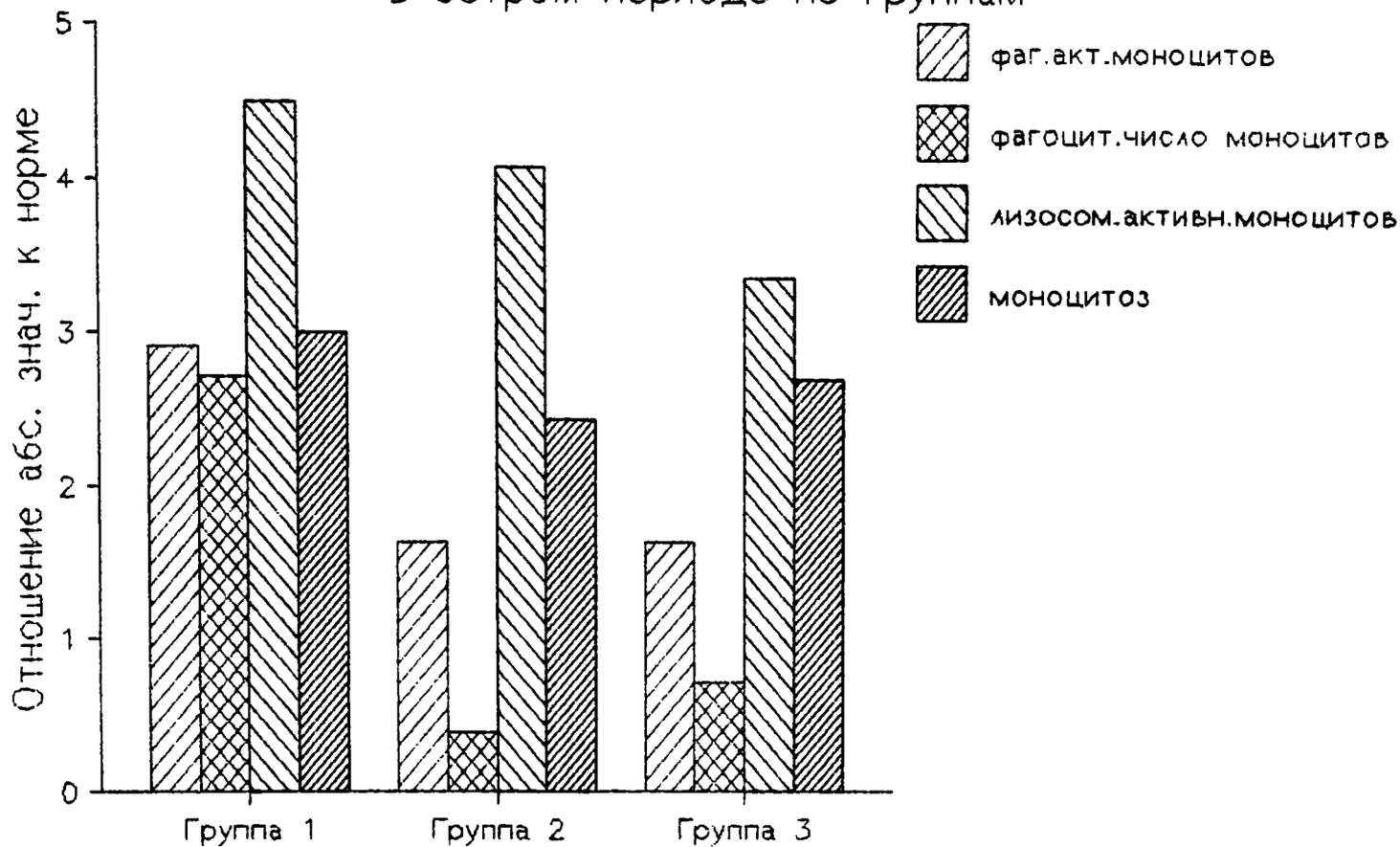


Рис.9

Таблица 54.

Показатели функциональной активности моноцитов
в период после 120 дня заболевания по группам

Показатель	Норма n=74		I группа n=16		II группа n=6		III группа n=5	
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка
ЛАМ %	46.13	3.14	48.18	8.36	36.33	10.20	40.33	8.41
ЛАМ $\times 10^9$ /л	0.14	0.02	0.25	0.13	0.18	0.05	0.23	0.10
Суммарный индекс люминесценции ед.	1.69	0.16	2.18	0.49	1.64	0.61	1.83	0.75
ФИМ %	35.25	2.53	29.91	2.66	30.00	6.49	34.33	9.53
ФИМ $\times 10^9$ /л	0.11	0.01	0.14	0.05	0.16	0.03	0.21	0.11
Фагоцитарное число моноцитов	1.58	0.15	1.26	0.21	0.95	0.24	1.01	0.37
НСТ-тест моноцитов %	14.47	1.50	13.64	2.03	14.50	4.27	14.00	4.04
НСТ-тест моноцитов $\times 10^9$ /л	0.06	0.01	0.06	0.03	0.08	0.03	0.08	0.03

Таблица 55.

Различия показателей функциональной активности моноцитов
больных детей в период после 120 дня болезни по группам.

Показатель	N - I	N - II	N - III	I - II	I - III	II - III
ЛАМ %	<	>	>	>	>	<
ЛАМ $\frac{9}{*10^9/л}$	<	<	<	>	>	<
Суммарный индекс люминесценции ед.	<	>	<	>	>	<
ФИМ %	>	>	>	<	<	<
ФИМ $\frac{9}{*10^9/л}$	<	<	<	<	<	<
Фагоцитарное число моноцитов	>	>	>	>	>	
НСТ-тест моноцитов %	>	<	>	<	<	>
НСТ-тест моноцитов $\frac{9}{*10^9/л}$	<	<	<	<	<	>

Таким образом, исследование лигосомальной, фагоцитарной и окислительно-восстановительной активности моноцитов, индекса поглощения моноцитов - основных показателей активности моноцитов - их функции и количественных характеристик даёт новую информацию для изучения патогенетических особенностей инфекционного мононуклеоза. Кроме того, они могут служить дополнительным критерием для постановки правильного диагноза.

Глава 5. Лечение больных инфекционным мононуклеозом.

До настоящего времени не найдено методов специфического лечения больных инфекционным мононуклеозом, прямого воздействия на КЭБ [65, 82, 215]. В основном применяется симптоматическое лечение, профилактика суперинфекций и иммуностимуляция. Симптоматическое лечение направлено на снижение лихорадки, десенсибилизацию организма, улучшение микроциркуляции крови, борьбу с воспалительным процессом в носоглотке. С этой целью используются жаропонижающие и антигистаминные препараты, витамины и, в тяжелых случаях, гормоны. Для борьбы с вторичной бактериальной инфекцией применяются антибиотики. В качестве иммуностимуляторов могут быть использованы левамизол, метилурацил, витамин Е, дибазол, рибоксин и иммуноглобулины. Однако, объективные данные об изменениях клинических и иммунологических показателей при этом часто не учитываются.

Мы рассчитывали и сравнивали средние значения показателей иммунитета у больных, получавших и не получавших (группа сравнения) определенный вид терапии. Проводили также анализ динамики изменения показателей в той и другой группах.

5.1. Анализ применения антибиотиков.

Нами проведено изучение влияния антибиотикотерапии у 60 больных в различные периоды болезни. В результате сравнения средних значений параклинических и иммунологических показателей в группах больных, получавших и не получавших антибиотики в процессе лечения, различий с 1 по 30 дни болезни не обнаружено. Лишь размеры лимфатических узлов у больных не получавших антибиотики нормализовались быстрее ($p < 0.01$).

Однако сравнение в период с 30 по 120 дни болезни выявило ряд существенных различий в показателях фагоцитоза. У реконвалесцентов, получавших антибиотики, ниже показатель НСТ-теста ($p < 0.05$), выше уровень ЦИК ($p < 0.05$), чем в группе сравнения.

Показатели активности клеток-"мусорщиков" у них повышены: ФИМ и ФНМ ($p < 0.01$). Это говорит о том, что назначение антибиотиков больным инфекционным мононуклеозом вызывает впоследствии стойкий дисбаланс в функционировании фагоцитарной системы.

Корреляционных связей применения антибактериальной терапии с клиническими и иммунологическими показателями в остром периоде не обнаружено.

5.2. Анализ применения инфузионной терапии.

Парентеральная терапия, включавшая глюкозу, гемодез, витамин С, ауфидлин и ККБ в возрастных дозах, была проведена 16 больным 1-й группы с выраженной интоксикацией и высоким (выше 80 ед.) уровнем ЦИК по 4-5 раз. После этого проводилось повторное иммунологическое исследование. Клинического эффекта от проведенной парентеральной терапии нами не обнаружено. Уровень ЦИК в 87.5% также оставался на прежнем уровне. Сохранялись основные симптомы болезни: гепатомегалия в 85% случаев, спленомегалия в 20% случаев, увеличение лимфатических узлов в 45% случаев. В общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз в 40% анализов, лимфоцитоз - в 35%, атипичные мононуклеары - в 30%. Уровни антител в сыворотке оставались высокими: IgG - в 35%, IgM в - 20%, IgA - в 25%. Соотношение иммунорегуляторных клеток в 50% анализов оставалось нарушенным.

В период с 10 по 30 дни болезни проявлялось существенное различие в уровне лимфоцитов - после инфузионной терапии лимфоцитов был выше (4.84), чем в группе сравнения (3.76) ($p < 0.04$).

После проведения курса инфузионной терапии снижались показатели стимулированного латексом НСТ-теста, эффективность фагоцитоза, завершенность фагоцитоза гранулоцитов, СИЛ (характеризующий переваривающую функцию моноцитов), НСТ-М-тест ($p < 0.05$).

Кроме того, в период разгара болезни на фоне инфузионной терапии больные имели более высокий уровень АЛТ и АСТ ($p < 0.05$).

Следовательно, приспособительные механизмы более мобильны и адекватны у детей, не получавших инфузионную терапию. Таким образом, инфузионная терапия, вероятно, не оказывает клинического эффекта и существенно не влияет на динамику изменения иммунологических показателей.

5.3. Анализ применения гормональной терапии.

На поверхности мембран моноцитов выявлены рецепторы для гормонов, в том числе и для преднизолона. Выявление на мембране моноцитов функционально активных рецепторов и специфических антигенных детерминант создает возможность не только охарактеризовать нормальный циркулирующий пул моноцитов, но и изучить изменения свойств моноцитов и макрофагов под влиянием гормонов и иммуномодуляторов [100, 189, 215].

Гормонотерапия коротким курсом на 2-3 дня из расчета 2-2.5 мг/кг массы была назначена 20 больным. Обычно применялись преднизолон или дексаметазон.

После проведенной терапии симптомы лимфаденопатии сохранялись у 15% детей, гепатомегалии - у 55% детей, спленомегалии - у 30% детей. При этом размеры селезенки у больных после применения гормонов оказались выше, чем в группе сравнения ($p < 0.05$). Выявлено также, что в общем анализе крови у 45% детей сохранялся лимфоцитоз, у 25% - атипичные мононуклеары, у 15% - плазматические клетки.

После гормонотерапии больные имели больший палочко-ядерный нейтрофильный сдвиг ($p < 0.05$), чем в группе сравнения.

В иммунограмме также имелись патологические сдвиги: уровень ЦИК был выше, чем в группе сравнения ($p < 0.01$), у 40% детей в сыворотке повышалось содержание IgG, у 50% - IgM, у -

55% IgA ($p < 0.05$). В Т-клеточном звене оказалось нарушенным соотношение иммунорегуляторных клеток (чаще в сторону снижения) у 45% детей. После курса преднизолона число Т0-лимфоцитов оказалось ниже ($p < 0.05$), чем в группе сравнения.

У детей 1-й группы после проведенной гормонотерапии происходило понижение метаболической активности гранулоцитов, выражавшееся в снижении НСТ-теста ($p < 0.05$), стимулированного НСТ-теста ($p < 0.05$) и резерва фагоцитоза ($p < 0.01$).

Это указывает на то, что гормональная терапия угнетает фагоцитарное звено, а именно, резервные возможности гранулоцитов. Наши наблюдения показали, что назначение гормональной терапии часто бывает необоснованным, так как в результате ее проведения сохраняются клинические симптомы поражения лимфоидных и ретикулярных органов, и нарушается иммунный гомеостаз.

5. 4. Анализ применения иммунокорректоров при инфекционном мононуклеозе.

5. 4. 1. Влияние применения левамизола на иммунную систему больных инфекционным мононуклеозом (табл. 56).

Левамизол обладает иммуностимулирующим свойством, восстанавливает подавленные функции фагоцитов и Т-лимфоцитов. Он нормализует функцию макрофагов, нейтрофилов в случаях, когда их функция является подавленной, но не оказывает влияния на последующее внутриклеточное расщепление антигена.

Применение левамизола не влияет на нейтрофильную клетку, несущую С3-рецепторы, а только на Fc-рецепторы для IgG, способствуя нормализации показателей функциональной активности фагоцитирующих клеток [10, 72, 93, 116, 122, 207, 215, 244, 253, 258].

Левамизол назначался детям с затяжным течением болезни и имевшим нарушения в клеточном звене иммунитета, у которых индекс сдвига по левамизолу был выше 1.0. Курс проводился после

Таблица 56.

Клинико-иммунологические показатели иммунного статуса
детей, получавших левамизол после 50 дня болезни.

Показатели	1-я группа		Группа сравнен		Достовер- ность
	Средн.	Ошибка	Средн.	Ошибка	
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5.18	0.76	7.33	2.74	< 0.01
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2.59	0.64	3.64	1.41	< 0.05
Моноциты (10 ⁹ /л)	0.16	0.06	0.42	0.20	< 0.01
T1+T2 (10 ⁹ /л)	1.07	0.12	1.80	0.83	< 0.01
Теоф. резист. (10 ⁹ /л)	0.71	0.08	1.07	0.68	< 0.01
Соотношение TFR/TFS ⁹	1.36	0.68	3.15	2.77	< 0.05
Левамизол-РОК (10 ⁹ /л)	0.96	0.28	1.70	0.94	< 0.01
Комплемент (50% гем)ед. ⁹	34.20	2.82	35.78	6.97	< 0.05
НСТ-тест (10 ⁹ /л)	0.31	0.18	0.63	0.58	< 0.05
Резерв фагоцитоза (10 ⁹ /л)	0.09	0.04	0.18	0.17	< 0.05
Активн. фаг. нейтр. (10 ⁹ /л)	0.91	0.17	1.26	0.86	< 0.05
Завершенность фагоц. ⁹	0.35	0.02	0.43	0.12	< 0.01
Л А М (10 ⁹ /л)	0.05	0.03	0.20	0.25	< 0.01
С И Л ⁹	1.00	0.35	1.84	1.35	< 0.05
Ф И М (10 ⁹ /л)	0.06	0.02	0.13	0.11	< 0.01
НСТ-тест моноцит. (10 ⁹ /л)	0.03	0.01	0.07	0.07	< 0.01

50 дня болезни по следующей схеме: 3 раза по 3 дня с перерывами на 4 дня по 2.5 мг/кг массы тела.

Оказалось, что у детей, получивших левамизол размеры печени нормализовались быстрее, чем у детей группы сравнения ($p < 0.01$). В общем анализе периферической крови у них отсутствуют атипичные мононуклеары, а число лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов оказалось ниже ($p < 0.01$), чем в группе сравнения.

В клеточном звене наблюдалось снижение количества Т- и В-лимфоцитов (особенно олигорецепторной фракции), иммунорегуляторных клеток и их соотношения, снижалась рецепция к левамизолу *in vitro* ($p < 0.01$).

В гуморальном звене уровень ЦИК, IgA и комплемента становился значительно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0.05$).

В фагоцитарном звене также отмечены большие различия: у лечившихся левамизолом ниже НСТ-тест и стимулированный НСТ-тест, АФН, завершенность фагоцитоза ЭФ ($p < 0.01$), ЛАМ, ФИМ, НСТ-тест моноцитов ($p < 0.01$). Таким образом, мы зарегистрировали положительный эффект применения левамизола больным, перенесшим инфекционный мононуклеоз - отмечена положительная динамика как в гематологических показателях, так и во всех звеньях регуляции иммунитета: клеточном, гуморальном и фагоцитарном.

При анализе динамики клинических показателей детей, получивших левамизол, оказалось, что практически все они улучшились: размеры печени и селезенки уменьшились, снизились уровни СОЭ, лейкоцитов, лимфоцитов, палочко-ядерных нейтрофилов, моноцитов, число атипичных мононуклеаров нормализовалось. Аналогичная тенденция отмечена в иммунограмме: снизилось количество В-клеток и Т-лимфоцитов ($p < 0.01$), уровень ТФР- ($p < 0.05$) и ТФЧ-клеток ($p < 0.01$), В0-лимфоцитов, ЦИК, комплемента ($p < 0.05$).

Иммунологические исследования выявили снижение показате-

лей всех звеньев иммунитета: клеточного, гуморального и фагоцитарного. Для объективной оценки терапевтической эффективности левамизола мы искали корреляционные зависимости иммунологических показателей в 1-й группе у получавших и у не получавших иммунокорректор. Оказалось, что в первой из этих групп таких связей заметно больше. Появились прямые сильные корреляционные связи между уровнем Т- и В-лимфоцитов и степенью увеличения лимфатических узлов и печени ($p < 0.05$). Снижение числа Т- и В-лимфоцитов сопровождается повышением уровня IgG ($r = -0.9$, $p < 0.01$) и снижением содержания IgM и IgA ($r = 0.9$, $p < 0.05$). Вероятно, левамизол обладает способностью подавлять или ограничивать лимфопролиферативный процесс при инфекционном мононуклеозе в организме ребенка.

Эти данные позволяют считать, что больным инфекционным мононуклеозом с остаточными явлениями показано назначение левамизола под контролем иммунограммы.

В начальном периоде болезни левамизол не может в достаточной мере коррегировать вызванные ВЭБ и другими различными антигенами изменения в организме ребенка, а в период реконвалесценции его назначение оказывает хороший терапевтический эффект, ограничивает лимфопролиферативные процессы, снижает частоту интеркуррентных заболеваний.

5.4.2. Влияние воздействия метилурацила на иммунную систему больных инфекционным мононуклеозом.

Метилурацил способен усиливать эффективность функционирования ферментных систем моноцитов, ответственных за образование биоокислителей с микробицидной активностью. Доказана эффективность применения метилурацила в качестве стимулятора иммунобиологических свойств детского организма [116].

Метилурацил назначался 12 детям со сниженными показателями иммунитета с индексом сдвига по левамизолу, меньшим 1.0, в

суточной дозе 25 мг на кг массы тела курсом 10 дней после 50 дня болезни.

При назначении метилурацила имеется положительная клиническая динамика - уменьшались размеры печени, лимфоузлов. У детей, получивших метилурацил в периоде реконвалесценции, ниже, чем в группе сравнения оказались следующие показатели: уровень IgM, число T1-лимфоцитов ($p < 0.01$), уровень формазанположительных нейтрофилов, стимулированных частицами латекса *in vitro* ($p < 0.01$). В то же время активность фагоцитоза у них была выше ($p < 0.05$).

После проведенного курса метилурацила корреляционных связей стало значительно больше. Отметим обратные связи числа T-лимфоцитов с фагоцитарным индексом моноцитов ($r = -0.77$, $p < 0.05$), с числом моноцитов ($r = -0.64$, $p < 0.05$), связи B-лимфоцитов с комплементарной активностью сыворотки, супрессорной активности T-клеток с метаболической активностью нейтрофилов.

Использованием методов распознавания образов с помощью пакета статистических программ DOMBI (разработчик - М. В. Салир) обнаружено положительное влияние применения метилурацила на интенсивность поглощения частиц латекса моноцитами ($p < 0.01$) в период с 30 по 120 день болезни. Видимо, моноцитарная система фагоцитов принимает активное участие в процессе перестройки иммунного ответа больного на воздействие иммунокорректоров.

На наш взгляд, можно использовать метилурацил в катамнезе заболевания инфекционным мононуклеозом при наличии остаточных явлений.

6. Заключение.

Пусковым механизмом развития патологических изменений в организме больного инфекционным мононуклеозом является нарушение кооперации иммунокомпетентных клеток [54, 252].

Известно, что на антигенное раздражение при инфекционном мононуклеозе развивается лимфопролиферативный ответ с появлением атипичных мононуклеаров [8, 69, 156].

Поэтому теоретической предпосылкой работы явилось изучение функционального состояния моноцитов, кооперация их с Т- и В-клеточными звеньями иммунитета и влияния поражения В-звена иммунитета на фагоцитарную активность моноцитов и гранулоцитов.

Практической основой работы явилось применение математических методов прогностической оценки функциональной активности фагоцитарной системы, не использовавшихся ранее при инфекционном мононуклеозе.

В настоящей работе на основании клинических, биохимических, серологических и иммунологических тестов проведен анализ течения инфекционного мононуклеоза и сделана попытка поиска информативных прогностических показателей.

В соответствии с поставленной целью и вытекающими из нее задачами нами проведено изучение иммунного статуса детей, больных инфекционным мононуклеозом с углубленным исследованием функционального состояния фагоцитарной системы.

Изучение клиники и параклинические исследования 93 больных детей выявили у всех наблюдаемых больных лихорадку, гепатолиенальный синдром, гипертрофию миндалин, налеты на них, моноцитоз и атипичные мононуклеары в периферической крови. Таким образом, по этим показателям можно было всем наблюдаемым больным поставить клинический диагноз инфекционного мононуклеоза.

Однако повышенное содержание АЛТ, гепатолиенальный синд-

ром явились показаниями для обследования всех наблюдаемых больных не только в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона, но и на маркеры вирусного гепатита. При этом нами выделены три группы больных. Большинство детей (70 или 68.5%) не имели антигенов к гепатиту В, и реакция Пауля-Буннеля-Давидсона у них была положительной (1-я группа). 16 детей позитивных в иммуноферментном анализе на HBeAg или HBsAg имели также положительную реакцию Пауля-Буннеля-Давидсона (2-я группа). 7 детей выделяли только HBeAg или HBsAg, реакция Пауля-Буннеля-Давидсона у них была отрицательной (3-я группа).

В клинической картине заболевания больных 1-й группы преобладали симптомы поражения лимфоидной системы, изменения иммунокомпетентных органов - увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, миндалин. В общем анализе крови у больных этой группы отмечены лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, эозинофилия, лимфомоноцитоз, наличие атипичных мононуклеаров, плазматических клеток. В иммунограмме - В0-лимфоцитоз, (причем уровень его значительно выше, чем в двух других группах, более $3.6 \cdot 10^9$ /л в 28% случаев), В-лимфопения, повышение ЦИК, комплементарной активности сыворотки, содержания иммуноглобулинов трех классов (М, А, G); числа Т0-клеток, Т-лимфоцитов за счет Т1-лимфоцитов, соотношения иммунорегуляторных клеток за счет Th, рецепции к левамизолу *in vitro*. При этом в начале заболевания снижены показатели поглотительной способности и эффективности фагоцитоза гранулоцитов.

В 1-й группе больных отмечается повышение лизосомальной (ЛАМ), переваривающей (СИЛ), поглотительной (ФМ) и бактерицидной метаболической (НСТ-М) активности моноцитов.

Проведение корреляционного анализа позволило нам предположить, что в начале болезни под влиянием антигенного раздражения интенсивно размножаются малорецепторные В0- и Т0-лимфо-

циту, Т-хелперы стимулируют их выработку (коэффициент корреляции между числом Th и В0-лимфоцитов $r=0.66$, между Th и Т0-клетками 0.56 $p<0.01$). У детей 1-й группы отмечается увеличение числа лимфоцитов, участвующих в выработке IgM (коэффициент корреляции между числом В-лимфоцитов и уровнем IgM $r=0.6$, $p<0.01$).

ЦИК в начальном периоде инфекционного мононуклеоза образованы преимущественно антителами класса М (коэффициент корреляции между уровнем ЦИК и IgM $r=0.5$, $p<0.01$). Увеличение содержания IgM в сыворотке крови соответствует высокому титру антител в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона ($r=0.26$, $p<0.05$). Это подтверждает тот факт, что гетерофильные антитела образованы IgM. Высокий уровень гетероантител может, вероятно, подавить или снизить метаболическую активность гранулоцитов ($r=-0.40$, $p<0.01$). ИК способны индуцировать усиленный выброс лизосомных ферментов во внеклеточную среду, что приводит к повреждению тканей. Возможно, повреждающий или защитный эффект моноцитов при иммунокомплексных заболеваниях зависит от функциональной активности моноцитов, особенностей ЦИК и их количественных соотношений в каждом конкретном случае.

В остром периоде инфекционного мононуклеоза (у детей 1-й группы) сохранение гомеостаза макроорганизмом связано с кооперацией Т- и В-клеток ($r=0.44$, $p<0.01$) и высоким содержанием ТФЧ-клеток при высоком уровне ЦИК ($r=0.44$, $p<0.01$). Возможно, Тсупрессоры ограничивают пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, лимфопродлиферативный ответ и иммунокомплексные нарушения гомеостаза. В этом заключается механизм, предотвращающий дальнейшую трансформацию активированных лимфоцитов, и тормозящий иммунопатологические воздействия иммунных комплексов [86, 112].

При инфекционном мононуклеозе поражаются В-лимфоциты вирусом ЭВ. При этом увеличивается клон В0-лимфоцитов и уменьша-

ется клон В1-лимфоцитов с развитием лимфопролиферации.

Параллельно с повышением числа цитотоксических 0-клеток происходит и повышение напряженности показателей неспецифической резистентности организма: увеличение ферментативной активности лизосом ($r=0.4$, $p<0.01$), СИЛ ($r=0.39$, $p<0.05$) и комплементарной активности сыворотки ($r=0.24$, $p<0.05$).

Имеющиеся сильные прямые связи между количеством циркулирующих моноцитов и лизосомальной ($r=0.88$, $p<0.01$), поглотительной ($r=0.65$, $p<0.01$) и окислительно - восстановительной ($r=0.84$, $p<0.01$) активностью моноцитарного авена, видимо, отражают защитную реакцию организма на антигенную нагрузку.

В остром периоде болезни количество атипичных мононуклеаров связано с числом 0-лимфоцитов ($r=0.46$, $p<0.01$), числом Т-лимфоцитов и моноцитов ($r=0.38$, $p<0.01$).

Таким образом, при инфекционном мононуклеозе под влиянием антигенного раздражения происходит перестройка иммунной системы: увеличение малорецепторных В0-лимфоцитов; отражающих лимфопролиферативный процесс, кооперация Т- и В-лимфоцитов, повышение числа ЦИК (преимущественно за счет иммуноглобулинов класса М). Сдерживающая или компенсаторная реакция макроорганизма осуществляется повышением числа и активности функций моноцитов, активностью Тs, ограничивающих выработку антител и, тем самым, способствующих благоприятному течению болезни. При этом существенную роль играет повышенная функциональная активность моноцитов крови (ЛАМ, СИЛ, ФИМ, НСТ-М).

Для подтверждения правильности нашего подхода к патогенетической значимости фагоцитозной активности в трех группах больных были применены методы распознавания образов. Отметим, что примененные нами методы дают более точные оценки, чем ставшее уже классическим сравнение с критическими точками распределения Стьюдента.

Применяя метод оптимальной дихотомии (пакет прикладных программ, разработанный М. В. Салир), мы поставили задачу распознавания группы в зависимости от уровня фагоцитарной активности клеток. Классификатором служил номер одной из 3-х групп, выделенных нами предварительно по реакциям на антигены к гепатиту В и гетерофильные антитела в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона. Наиболее информативными показателями ФАЛ, характеризующими ту или иную группу, оказались следующие: НСТ-тест спонтанный и стимулированный, отражающие метаболический потенциал гранулоцитов, а также НСТ-М, ФИМ и ФАМ, то есть показатели поглотительной и бактерицидной активности моноцитов.

Оказалось, что только в 1-й группе детей имеются значения фагоцитарного показателя моноцитов ФНМ выше 0.83 (в 90% случаев). Значение НСТ-теста моноцитов выше 16% встречаются в большинстве анализов (84%) у детей 1-й группы. Спонтанный НСТ-тест нейтрофилов, меньший 0.83 10^6 /л, в 88% встречается в 1-й группе. 95% анализов со значениями фагоцитарного индекса моноцитов (ФИМ) больше 27% оказались у детей 1-й группы. Таким образом, ФИМ, ФНМ, НСТ-М и НСТ-тест спонтанный - дополнительные признаки фагоцитоза отражают одно из звеньев патогенеза и присущи в основном 1-й группе больных детей инфекционным мононуклеозом.

У больных 2-й группы клиническое течение болезни характеризовалось длительной лихорадкой, ангиной, гипертрофией миндалин I-II степени, увеличением размеров лимфоузлов, печени и селезенки. Значительно чаще (по сравнению с больными 1-й группы) наблюдались симптомы интоксикации и гепатолиенальный синдром. В анализах периферической крови отмечалось снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, моноцитоз и появление атипичных мононуклеаров. В то же время уровень лейкоцитов и атипичных мононуклеаров был ниже, чем в 1-й

группе и сохранялся недолго (только первые 10 дней). Не было увеличения числа плазматических клеток и базофилов. Значения АЛТ и тимоловой пробы существенно не отличались от этих показателей в 1-й группе.

У больных 2-й группы, также как и у больных 1-й группы, отмечается повышенный уровень ЦИК, IgG и IgM, увеличение содержания IgA с 10 дня болезни. С 30 дня болезни выявляется снижение числа Т-супрессоров, но отсутствует В-лимфопения, которая наблюдается в иммунограмме лишь через 3 месяца после начала заболевания - значительно позднее, чем в 1-й группе. В отличие от 1-й группы не изменяется число Т-лимфоцитов, Т-хелперов и рецепция Т-клеток к левамизолу.

В фагоцитарном звене характерны изменения метаболической активности гранулоцитов: снижение резервных возможностей нейтрофилов за счет ослабления окислительных процессов (снижены НСТ-тест спонтанный и стимулированный), незавершенность процесса фагоцитоза. В моноцитарной системе с первых дней болезни у детей этой группы снижался индекс поглощения частиц латекса. Методом дихотомии показано, что во 2-й группе детей чаще встречаются очень низкие показатели НСТ-теста стимулированного, завершенности фагоцитоза (менее 0,32 10⁶ /л), ФИМ меньше 27%, ФНМ меньше 1,0, НСТ-М ниже 16%. Все это указывает на угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов у больных этой группы.

В остром периоде заболевания отмечаются прямые корреляционные связи числа Т-лимфоцитов - хелперов с содержанием сывороточных IgE ($r=0.78$, $p<0.01$) и IgA ($r=0.61$, $p<0.05$). Повышению поглотительной активности моноцитов (ФИМ) сопутствует увеличение количества Т-лимфоцитов и ТФР-клеток. Отражением этого является прямая корреляционная связь числа Т-лимфоцитов и их субпопуляции Th с ФИМ ($r=0.86$, $p<0.01$).

В то же время обнаружены обратные корреляционные связи между числом Т-супрессоров и уровнем IgG ($r=-0.77$, $p<0.05$) и IgA ($r=-0.82$, $p<0.05$). В отличие от взаимосвязей этих показателей 1-й группы больных отмечена обратная корреляционная связь между числом Т-супрессоров и ЦИК ($r=-0.8$, $p<0.05$), то есть чем выше число Ts, тем ниже число ИК. Сохранение гомеостаза больных 2-й группы обеспечивается, по-видимому тем, что с повышением количества Т-лимфоцитов, выполняющих основную контролирующую функцию поддержания иммунитета, снижается число ЦИК ($r=-0.63$, $p<0.05$) и число малорецепторных 0-клеток с цитотоксическими и киллерными функциями ($r=-0.68$, $p<0.05$). Это, возможно позволяет ограничить лимфопролиферативные и повреждающие эффекты клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы.

В разгар болезни при увеличении числа В-лимфоцитов уменьшается метаболическая активность гранулоцитов ($r=-0.74$, $p<0.01$). Видимо лимфопролиферация и появление промежуточных продуктов распада угнетает их функцию. Эта связь, возможно, является дополнительным сдерживающим механизмом в процессе взаимодействия неспецифических и специфических систем организма.

Повышение в циркуляции числа иммунокомпетентных и иммунорегуляторных клеток сопровождается снижением напряженности гуморальных факторов: ИК и лизосомальной активности моноцитов. Отмечена обратная корреляционная связь между количеством ТФР-клеток и показателем переваривающей способности моноцитов ЛАМ ($r=-0.71$, $p<0.01$).

Наблюдается сильная прямая корреляционная связь между числом Т-лимфоцитов и поглотительным индексом моноцитов ($r=0.86$, $p<0.01$), происходит кооперативное взаимодействие Т-лимфоцитарной и моноцитарной систем.

Характерным в иммунной перестройке больных 2-й группы является снижение резервного потенциала гранулоцитов и поглотительной активности моноцитов, повышение ЦИК без выраженной лимфопролиферации популяции В0-лимфоцитов и развитие В-лимфопении и ТФЧ-лимфопении в поздние сроки болезни.

У больных 3-й группы при сходной клинической картине с больными других групп имелись симптомы, характерные для вирусного гепатита В: сохранявшаяся в течение года гепатомегалия, синдром интоксикаций (рвота, головная боль, слабость, снижение аппетита, вялость), энтеритный характер стула, боли в животе, геморрагический синдром и эритема. Атипичные мононуклеары выявлялись преимущественно в остром периоде болезни. Лейкоцитоз с палочко-ядерным сдвигом, плазматические клетки и повышение СОЭ не были обнаружены. Важно отметить, что уровень АЛТ у больных этой группы был выше, чем у больных 1-й и 2-й групп.

В иммунограмме отличительной особенностью явилось увеличение концентрации IgG и ЦИК. В клеточном звене не выявлено увеличения числа Т-лимфоцитов, их популяций и субпопуляций, рецепция к левамизолу не изменялась. В фагоцитарном звене снижены показатели резерва фагоцитоза, индекс фагоцитоза, эффективность фагоцитоза гранулоцитов и индекс поглотительной активности моноцитов. Вероятно, вирус гепатита В обладает ингибирующим действием на рецепторы нейтрофилов и моноцитов.

Механизм снижения функции фагоцитарного звена разнообразен и может быть обусловлен нарушениями каскада реакций арахидоновой кислоты, оксидантных систем, рецепции или блока Fc-фрагмента фагоцитов вирусами. У больных 3-й группы снижение поглотительной, бактерицидной функции гранулоцитов происходило на фоне Т-, ТФЧ-, В-лимфопении и высокого содержания ЦИК ($r=0.8$, $p<0.05$, $r=0.97$, $p<0.05$), при этом элиминация иммунных

комплексов не наступает, высокое содержание их превышало фагоцитирующие возможности гранулоцитов. Высокие корреляционные связи между В-лимфоцитами и ЦИК ($r=0.96$, $p<0.05$), ЦИК и IgA ($r=0.87$, $p<0.01$) позволили нам предположить иммунокомплексный механизм нарушения гомеостаза у больных 3-й группы.

Методом дихотомии обнаружено, что в 3-й группе наиболее информативным патогенетическим признаком оказалось значение активности фагоцитоза нейтрофилов (АФ). Значения ИИМ, меньше 0.34, чаще встречаются у 3-й группы больных ($p<0.01$).

Иммунная перестройка у больных 3-й группы существенно отличается от таковой в 1-й и 2-й группах. Вероятно, у детей 3-й группы ЦИК образуются преимущественно иммуноглобулинами не класса М, а классов G и A.

Вследствие кооперации Т-хелперов с В-лимфоцитами происходит синтез IgG уже в начале болезни ($r=0.94$, $p<0.05$).

Моноцитоз у больных 3-й группы сопровождается снижением пролиферации Т-лимфоцитов и вызывает Т-лимфопению ($r=-0.78$, $p<0.05$).

Полученные данные позволяют предположить, что в развитии заболевания у детей 3-й группы существенное значение имеет дисбаланс иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток.

К особенностям иммунной перестройки больных 3-й группы относится кратковременное повышение числа моноцитов и появление атипичных мононуклеаров на фоне Т-лимфопении и повышения IgG и ЦИК, а также глубокое подавление факторов неспецифической реактивности - фагоцитоза гранулоцитарного и моноцитарного звеньев.

Сравнивая клиническую картину заболевания и особенности иммунных сдвигов в 1-й и 2-й группах, мы видим у них некоторые общие черты, не характерные для 3-й группы. Они связаны с антигенным действием вируса Эпштейна-Барра. К ним относятся уве-

личение лимфатических узлов и других иммунокомпетентных органов, повышение уровня IgM и В-лимфоцитов. Кроме того, заметным отличием больных 3-й группы от остальных групп является отсутствие у них лейкоцитоза и лимфоцитоза, характерных для инфекционного мононуклеоза. В клинической картине и иммунограмме больных 2-й и 3-й групп также имеются характерные для вирусного гепатита общие черты, которые практически отсутствуют у больных 1-й группы. В клинике к ним следует отнести выраженную интоксикацию, геморрагический синдром, желтуху и экзантему. В иммунограмме к ним относятся: отсутствие 0-лимфоцитоза и Т-лимфоцитоза (с учетом субпопуляций Т-лимфоцитов), длительно сохраняющееся снижение показателей фагоцитоза нейтрофилов, снижение индекса поглотительной способности моноцитов. Кроме того, во 2-й и 3-й группах имеются типичные лишь для этих групп корреляционные связи (между Т-клетками и ФНМ, 0-клетками и ЦИК, ТФР и IgG). При этом важно отметить, что связь между ТФР и IgG указывает на наличие общих закономерностей иммунного ответа в этих группах.

Таким образом, наше исследование выявило как общие закономерности течения инфекционного процесса в трех выделенных группах, так и существенные различия. Их изучение привело нас к необходимости дифференцирования новологических форм изученных вирусных инфекций и постановке различных диагнозов: в 1-й группе - инфекционного мононуклеоза, во 2-й - микст-инфекции (инфекционный мононуклеоз и вирусный гепатит В), в 3-й группе - вирусного гепатита В. Разнонаправленность корреляционных связей у детей трех групп также подтверждает различия в иммунопатогенетических механизмах развития заболевания. Таким образом, уровень фагоцитарной активности лейкоцитов может быть селективным скрининговым тестом в диагностике инфекционного мононуклеоза и вирусного гепатита.

В результате проведенных исследований обнаружены дополнительные звенья патогенеза инфекционного мононуклеоза. Нами найдены некоторые прогностические критерии предрасположенности к развитию остаточных явлений заболевания (с определенной вероятностью).

Применив метод гиперинтервалов [М. В. Сапир], мы выделили ряд пар признаков, сочетание которых в остром периоде дает возможность клиницисту предсказать остаточные явления в катамнезе. Применяя этот метод, детей по катамнезу разделили на благоприятную и неблагоприятную группы, исходя из иммунологических и клинических показателей. В периоде реконвалесценции индивидуально по каждому больному оценивались показатели, характеризующие затяжное течение процесса: гепатомегалия и увеличение лимфоузлов, моноцитов больше $0.5 \cdot 10^9 / л$, показатель эффективности фагоцитоза ЭФ меньше 20 ед. или более 350 ед., θ -лимфоцитов и θ -лимфопения соответственно меньше $0.85 \cdot 10^9 / л$ и свыше $4.0 \cdot 10^9 / л$, Т-лимфоцитов или Т-лимфопения (соответственно меньше $1.0 \cdot 10^9 / л$ и больше $2.4 \cdot 10^9 / л$), нарушение соотношения иммунорегуляторных клеток (больше 3.2 или меньше 1.65). При наличии хотя бы одного из этих признаков больного относили к группе с неблагоприятным прогнозом. Была поставлена задача прогнозирования состояния здоровья в катамнезе по иммунологическим показателям в остром периоде. В результате были идентифицированы информативные признаки и сочетания признаков. Найдены максимальные области в признаковом пространстве, в которых достаточно часто встречаются точки одного класса (благоприятного или неблагоприятного).

Ниже приведен ряд наиболее существенных гиперинтервалов, в которых значения исследованных показателей указывают на высокую вероятность формирования остаточных явлений:

- 1) значения показателей НСТ-теста гранулоцитов (НСТ) от

0.06 до 0.86 10^9 /л и НСТ-теста моноцитов от 0.08 10^9 /л до 0.55 10^9 /л;

2) число 0-лимфоцитов в интервале от 2.15 10^9 /л до 8.67 10^9 /л и НСТ-тест моноцитов от 0.01 до 0.55 10^9 /л;

3) содержание IgM в интервале от 1.2 до 2.1 г/л и фагоцитарный показатель моноцитов от 0.18 до 1.5;

4) число моноцитов от 0.52 10^9 /л до 2.03 10^9 /л и активность фагоцитоза нейтрофилов от 0.93 10^9 /л до 3.9 10^9 /л;

5) уровень ЦИК в интервале от 98 ед. до 250 ед. и значения комплемента от 39.1 до 57.6 ед.;

6) значение комплемента от 39.4 до 57.6 ед. и показателя ФИМ от 0.03 10^9 /л до 0.29 10^9 /л;

Высокоинформативным прогностически неблагоприятным фактором развития затяжного течения болезни является низкое значение эффективности фагоцитоза на фоне выраженной пролиферации Т0- и В0-лимфоцитов, а также нарушение метаболических функций гранулоцитов и моноцитов.

Морфологическим эквивалентом межклеточных взаимодействий являются клеточные контакты, в формировании которых участвуют поверхности взаимодействующих клеток. Возможно, низкий уровень нейтрофильного фагоцитоза, высокое число ЦИК и IgM у больных инфекционным мононуклеозом определяют длительные сроки течения болезни (сохранение увеличенных размеров печени, селезенки и лимфатических узлов). Это требует поиска средств стимулирующих поглотительные и бактерицидные свойства фагоцитарной системы организма.

Хотя целью нашей работы не являлось систематическое изучение влияния различных видов терапии на клинику, иммунологию и их динамику в процессе заболевания, были обнаружены некоторые особенности.

В литературе нет однозначной оценки эффективности приме-

нения различных лечебных препаратов при инфекционном мононуклеозе.

Мы проследили динамику изменения клинико-иммунологических показателей при различных видах медикаментозной терапии при инфекционном мононуклеозе.

Использование антибиотиков при инфекционном мононуклеозе не дает существенного клинического эффекта. По полученным нами данным их применение увеличивает длительность лимфаденопатии. Более того, они транзиторно подавляют Т-клеточное и нейтрофильное звено фагоцитоза, а также вызывает дисбаланс в уровне иммуноглобулинов и СМФ. Кроме того, антибиотикотерапия не способствует снижению частоты заболеваний детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза.

У детей, которым проводилась парентеральная дезинтоксикационная терапия (глюкоза, гемодез, аскорбиновая кислота), нами не отмечено ее положительного воздействия на клиническое течение болезни и иммунный гомеостаз.

Использование гормональной терапии (преднизолон per os на расчете 1.5-2 мг/кг массы в сутки в течение 3-4 дней) дает быстрый клинический эффект: исчезают наложения на миндалины, снижается температура, восстанавливается носовое дыхание. Однако на выраженность синдромов лимфаденопатии и гепатоспленомегалии кортикостероиды не оказывали благоприятного влияния, так же как и на показатели общего анализа крови и исчезновение атипичных форм мононуклеаров и лимфоцитоза.

В работах инфекционистов и иммунологов значительное место отводится применению левамизола при инфекционных заболеваниях, а также его стимулирующему влиянию на ФАЛ. Большинство авторов приходят к выводу, что левамизол создает условия для созревания В-клеток, стимулирует Т-клеточное звено, повышает E-РОК. Соотношение Th/Ts при этом смещается в сторону Ts. Есть свиде-

ния о том, что левамизол не оказывает прямого действия на секрецию иммуноглобулинов.

Проведенные в катамнезе исследования больных инфекционным мононуклеозом выявили, что в качестве неспецифических иммунокорректоров могут применяться левамизол и метилурацил. После курса левамизола размеры печени и селезенки, а также иммунологические параметры нормализуются (в основном снимаются). Это говорит о том, что иммуностимуляторы выполняют контролирующую функцию, способствуя подавлению лимфопролиферативных процессов.

При применении метилурацила (50 мг/кг массы в сутки в течение 10 дней) наблюдалась положительная клиническая динамика (уменьшение размеров печени, лимфоузлов и частоты интеркуррентных заболеваний), а также благоприятные изменения корреляционных связей в сторону активации системы мононуклеарных фагоцитов. Следовательно, использование метилурацила в катамнезе заболевания при наличии остаточных явлений, на наш взгляд, более предпочтительно.

Анализ клинико-иммунологических исследований позволяет заключить, что наиболее значимой в оценке иммунного статуса организма является сбалансированность между активностью специфического и неспецифического иммунитета, их гуморальным и клеточным компонентами. Повышение показателей специфического иммунитета сочетается с одновременным угнетением факторов неспецифической резистентности, сопровождаясь разобщенностью в изменениях отдельных тестов и реаким нарушением корреляционных связей, присущих иммунному статусу здоровых детей.

Мы провели детям в периоде реконвалесценции обследование структуры печеночной ткани с помощью эхогепатографии. У всех обследованных после перенесенного вирусного гепатита с мононуклеозоподобным синдромом структура печени была нормальной,

неизменной. При этом остаточные явления заболевания (гипертрофия регионарных лимфоузлов и гепатомегалия) сохранялись в течение года и более.

Активация моноцитарной системы проходит одновременно с пролиферацией лимфоцитов. Конечной целью функционирования иммунных звеньев является элиминация вирусных антигенов и восстановление нарушений гомеостаза. В патогенезе инфекционного мононуклеоза моноциты, по-видимому, играют не только роль клеток-"мусорщиков", способных уничтожать чужеродные клетки, обломки и умирающие клетки организма хозяина с помощью фагоцитоза, но и стимулирующих иммунопатологический процесс благодаря клеточной цитотоксической активности.

ВЫВОДЫ

1. Инфекционный мононуклеоз у детей сохраняет свой клинический симптомокомплекс: поражение лимфоидного аппарата ротои носоглотки, лихорадка, гепатодуоденальный синдром сопровождаются параклиническими изменениями: лимфоцитозом, появлением в крови атипичных форм мононуклеаров, выраженным повышением малорецепторных О-клеток, Т-лимфоцитозом, увеличением числа Тн- и Тs-клеток, их соотношения, повышением числа ЦИК, иммуноглобулинов трех классов и комплементарной активности сыворотки.

2. При инфекционном мононуклеозе наряду с моноцитозом и появлением атипичных мононуклеаров отмечается повышение лизосомальной, фагоцитарной и бактерицидной функциональной активности моноцитов на фоне снижения эффективности фагоцитоза и поглотительного индекса нейтрофилов.

3. Комплексное обследование больных с мононуклеозоподобным синдромом позволило выделить среди них три группы:

1) больные с инфекционным мононуклеозом;

2) больные с микст-инфекцией (инфекционный мононуклеоз и гепатит E);

3) больные гепатитом E с мононуклеозоподобным синдромом.

4. Иммунная перестройка детей, больных инфекционным мононуклеозом, характеризуется преимущественно стимуляцией клеточного, гуморального и моноцитарного звеньев иммунитета; у детей, больных микст-инфекцией на фоне моноцитоза активируется гуморальное звено иммунитета (повышение ЦИК, IgM, IgG) при резком снижении резервных метаболических возможностей гранулоцитов; для больных вирусным гепатитом E с мононуклеозоподобным синдромом характерно стойкое ингибирование фагоцитоза моноцитов и гранулоцитов, Т-лимфопения на фоне незначительного увеличения содержания ЦИК и IgG.

5. Математическая обработка (нахождение максимальных ги-

перинтервалов стартовых иммунологических показателей и их сочетаний - уровня комплемента, ЦИК, поглотительной и окислительно-восстановительная активности гранулоцитов и моноцитов) указывает не только на изменения иммунного статуса ребенка, но и позволяет предсказать затяжное течение заболевания с высокой вероятностью (0.95).

6. Антибиотико-, гормоно- и инфузионная терапия и иммуностимуляция не должны проводиться при средне-тяжелой форме инфекционного мононуклеоза в остром периоде, а в период реконвалесценции (с 50 дня болезни) детям со сниженными показателями клеточного и фагоцитарного звена иммунитета показан курс левамизола или метилурацила, которые способствуют нормализации иммунного гомеостаза, снижают заболеваемость, ограничивают лимфопролиферативные процессы и нормализуют размеры печени.

Практические рекомендации.

В период реконвалесценции инфекционного мононуклеоза детям с проявлениями иммунодефицитного состояния и остаточными явлениями заболевания рекомендуется назначать левамизол в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки 3 курса по 3 дня или метилурацил в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки на 10 дней.

Всех детей с диагнозом инфекционного мононуклеоза нужно обследовать на маркеры вирусного гепатита В (НВ-антигены и антитела).

В практической работе врача-педиатра для прогностической оценки течения инфекционного мононуклеоза могут быть использованы определение НСТ-теста гранулоцитов и моноцитов, уровня ЦИК и комплемента. Применение инфузионной и гормональной терапии, не рационально и может быть использовано только по жизненным показаниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А. Д. , Маянский А. Н. Современное состояние учения о фагоцитозе. //Иммунология. -1983. - №1. -С. 20-26.
2. Алт А. С. Иммунологические аспекты восприимчивости и резистентности внутриклеточным функциям. //Молекулярные и клеточные регуляции инфекционного иммунитета: Сборник научных трудов. / Под ред. Кашкина К. П. - М. ,1985. -С. 34-50.
3. Артюшенко Н. И. , Герман А. А. , Факторова Е. И. Особенности течения, диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза у детей// Детские инфекции. -Киев,1989. - Вып. 19-С. 93-96.
4. Бабаева Я. Ю. , Мишина М. В. , Зимогляд Н. И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза//Донецкий мед. институт. , Донецк,1988. Деп. в НПО Союзмединформ 13. 10. 88. -N16341.
5. Багдонене В. , Груодите С. Клинико-иммунологические параллели при инфекционном мононуклеозе и аденовирусной инфекции// Актуальные вопросы госпитализма и гнойной инфекции: Сборник науч. тр. -Вильнюс,1988. -С. 134-140.
6. Багдонене В. , Груодите С. , Гимжаускас А. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе//Механизмы стабильности и регуляции клеток и тканей организма: Тезисы респ. науч. конф. Каунас,1982. - С. 11-12.
7. Бастин А. , Лоблей Л. Х. , Трент Р. Д. , Гейтенби П. А. Супрессорные Т-клетки в гомеостазе иммунной системы и в условиях патологии//Последние достижения в клинической иммунологии/Под ред. Р. А. Томпсона. - М. , "Медицина",1983. -С. 54-95.
8. Беклемишев Н. Д. Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях). - М. , " Медицина",1986. -256с.
9. Бережная Н. М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. -Киев, "Наук. Думка",1988. -190с.

10. Берега Н. М., Бойко Е. Н. Динамика антигенносительства вирусного гепатита В у больных с заболеваниями пищеварительной системы и доноров под влиянием лечения декарисом //Гастроэнтерология. - Киев, 1985. - Вып. 17. - С. 33-35.
11. Берман В. М., Славская Е. М. Завершенный фагоцитоз. Сообщение I. Новый методический принцип изучения завершенной фагоцитарной реакции //Микробиол. - 1958. - №3. - С. 8-14.
12. Блюгер А. Ф., Щопа Н. А., Черная Р. Г. Хронический гепатит и циррозы печени//Блюгер А. Ф. и др. Диагностическое значение определения субпопуляций лимфоцитов при вирусном гепатите В и его исходах. - Рига, 1983. - С. 22-24.
13. Бодрова Г. В., Бояринова Л. в. Показатели НСТ - теста в оценке течения и дифференциальной диагностики гепатита В. //Вирусный гепатит В (клиника, диагностика, терапия, профилактика). : Научные труды. - Горький, 1988. - С. 66-70.
14. Боненич Л. Ф., Войтенко Л. Л. Лизосомно - катионный тест у больных вирусным гепатитом А. //Современные методы диагностики и лечения в медицине : Тезисы докл. - Полтава, 1986. - С. 1978-1980.
15. Ботвиньева В. В. Иммунологические основы развития и течения бронхолегочных болезней у детей: Автореф. дис. . . д-ра мед. наук. - Москва, 1982. - 36 с.
16. Боцвадзе Э. Ш., Вашанидзе Э. Т., Капिताдзе Т. К. Возрастные особенности иммуноаллергологической реактивности организма//Боцвадзе Э. Ш. Особенности иммунорегуляции у больных вирусным гепатитом В различного возраста. - Тбилиси, 1984. - С. 133-140.
17. Бронда Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. - М., "Наука", 1987. - 471 с.
18. Бумагина Т. К., Шмелев Е. И. Использование активированного НСТ теста для выявления расстройств фагоцитоза при воспали-

- тельных заболеваниях легких//Лаб. дело. -1981. -N4. -С. 200-201.
19. Василенко В. А. , Рейзенбук В. Р. , Рейнару И. К. , Сарв И. Р. и др. Обнаружение антител к вирусу Эпштейна-Барр у больных острыми вирусными гепатитами //Журн. микробиол. -1985. -N12. -С. 62-64.
20. Векслер Х. М. , Радионенко Р. И. и др. Сопряженность клеточной сенсibilизации к маркерам репликации вируса Эпштейна-Барра с иммуносупрессией (избыток ОКТ8+) при вирусном гепатите В. // Актуальные вопросы практической иммунологии: Тез. докл. респ. науч. конф. /Под ред. Л. С. Приймаги. -Таллин, 1986. -С. 33-34.
21. Венглинская Е. А. , Машара И. Ф. Способ изучения фагов и функции микрофагов кроме лабораторных животных с помощью ИСТ-теста// Изобретательство и рационализация в медицине: Респ. сб. науч. тр. -М., 1987. -Вып. 15. - С. 16-17.
22. Вискман М. Е. , Бабуцидзе Т. Я. Оценка функциональных резервов фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с использованием стандартного стимулятора//Педиатрия. -1988. -N3. -С. 38-40.
23. Вискман М. Е. , Маянский А. Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами человека// Казан. мед. журнал. -1981. -N4. -С. 64-68.
24. Вирусология/Под ред. Б. Филдса, Д. Найла. Т. 1. -М., " Мир" -1989. - Пер. с англ., -494 с.
25. Вишневецкая Н. Ф. Энзимологический спектр нейтрофилов и моноцитов больных с вирусным гепатитом. //Тезисы докл. 68-й итоговой науч. практической конференции врачей. /Астраханский госуд. мед. ин-т. -Астрахань, 1987. -С. 89.
26. Волян Д. С. Вирусный гепатит В и его связь с носителями антигена Ag: Дис. . . канд. мед. наук. -Ереван, 1986. - 24с.
27. Воробьев А. И. , Бриллиант М. Д. , Андреева Н. Е. Иммунология иммунных комплексов//Терапевт. арх. -1979. -N9. -С. 3-11.

28. Гаспарян М. О. , Слученкова Л. Д. Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста//Педиатрия. -1975. -N1. -С. 63-66.
29. Гаспарян М. О. , Слученкова Л. Д. , Тамарова Л. Д. , Гирина Л. П. Мононуклеозоподобный синдром при ОРВИ у детей//Вопр. охраны материнства и детства. -1972. -N2. -С. 11-15.
30. Гаспарян М. О. , Шиленкова В. И. , Дыгай И. Г. Результаты отдаленного наблюдения за детьми, перенесшими инфекционный мононуклеоз// Вопр. охраны материнства и детства. -1976. -Т. 21, N3. -С. 46-48.
31. Геликашвили Ц. Ш. , Трапайдзе М. В. Некоторые морфо-цитохимические особенности субпопуляций лимфоидных клеток при инфекционном мононуклеозе//Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. - Тбилиси, 1987, -С. 86-92.
32. Гольцанд И. В. , Суҳарев В. М. , Гульман Л. А. , Любимова А. И. НВ-вирусная инфекция у детей: Учеб. пособие. - Л. , 1990. - 45с.
33. Гриневич Ю. А. , Алферов А. Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных//Лаб. дело. -1981. -N8. -С. 493.
34. Гусева Л. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей. : Автореф. дис. . . канд. мед. наук. -М. , 1969. - 20с.
35. Гуткин В. С. , Горбатов Р. А. , Востряков А. П. и др.//Ливосомальный и свободнорадикальный механизмы бактерицидности мононуклеарных фагоцитов. /Структура и функции ливосом. -М. , 1986. - С. 54-55.
36. Даминов Т. А. Клинико-патогенетическое значение определения показателей клеточного иммунного ответа при вирусном гепатите В у детей. //2-ой Всесоюзный съезд инфекционистов. - Ташкент, 1985. - С. 183-184.
37. Дворников М. В. Клиническая характеристика серопозитивных и серонегативных случаев инфекционного мононуклеоза: Тезисы

- докл. науч. конференции слушателей академии. - Л., 1973. - С. 62-62.
38. Дворяковский И. В. Эхография органов брюшной полости у детей в норме и патологии. : Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1984. - 45с.
39. Демин А. А., Дробышева В. П. Спонтанный и стимулированный левомизолом НЕТ-тест при системной красной волчанке. //Терапевт. арх. -1978. -№9. -С. 99-101.
40. Джипаридае О. Г., Богомолова Н. Н., Борисков Ю. С. Персистенция вирусов. - М., 1984. -С. 35-37.
41. Долгушин И. И., Зурочка А. В., Марачев С. И. Влияние активированных и интактных нейтрофилов на функции моноцитов периферической крови. //Иммунология. -1986. -№2. -С. 79-80.
42. Дранкин Д. И., Заяц Н. А. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза. //Журн. микробиол. . -1982. -№1. -С. 26-32.
43. Дыгай И. Г., Смирнов В. В., Зеленова Т. А. Исследование внутриклеточных ферментов у больных инфекционным мононуклеозом. //Труды 2-го Моск. гос. медицинского института. -М., 1980. -Т. 132, №26. - с. 64-67.
44. Живица Л. В., Пономаренко Г. Ф., Предеина В. А. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей и взрослых. //Клин. медицина. - 1987. -Т. 65, №10. -С. 121-123.
45. Жигалова Н. И., Игнатова Г. Л. Изучение фагоцитирующей и ферментной функции моноцитов у здоровых лиц. //Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. : Тезисы докл. конф. - Челябинск, 1980. - Вып. 7. -С. 54-55.
46. Идрисова Р. С., Содоматина Т. Н., Цой И. Г. Сравнительная характеристика отдаленных исходов острых и затяжных вирусных гепатитов у детей. //Иммунитет и профилактика детских инфекций: Сборник статей. - Алма-Ата, 1988. -С. 107-113.
47. Изучение функционального состояния фогоцитов человека кислородный метаболизм и подвижность клеток: Метод. рекоменда-

- ции МЗ СССР/ Разработка института иммунологии; сост.: Земсков В. М., Барсуков А. А. - М., 1988. - 20 с.
48. Ильичева О. И. Состояние моноцитарного звена системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническим тонзиллитом. // Вестник оториноларингологии. - 1986. - №2. - С. 39-42.
49. Иммунологические методы исследования: Метод. рекомендации. /Сост.: Е. А. Олейникова, Л. Я. Эберт. - Саранск, 1981. - 54 с.
50. Инфицированность вирусом Эпштейна-Барра различных возрастных групп населения г. Москвы. //Иммунологические, цитологические, морфологические и другие тесты в эпидемиологических исследованиях злокачественных опухолей.: Материалы семинара СЭВ. - М., 1982. - С. 76-78.
51. Использование прибора ЭХО-2 для диагностики поражения печени у детей при остром и хроническом гепатите).: Метод. рекомендации МЗ РСФСР/ Разработка Ленинградского НИИ детских инфекций и Ленинградского педагогического института. Сост.: В. И. Чурсин, И. В. Гольгаанд. - Л., 1981. - 12 с.
52. Караваев В. Е., Бутейна Г. М. Некоторые клиничко-гематологические изменения при современном течении инфекционного мононуклеоза. //Тезисы докл. конф. молодых научных работников МГМИ. - Иваново, 1984. - С. 81-82.
53. Карташова О. Я., Валцмане В. К., Салдава Л. А., Терентьева Л. А. Морфологические изменения в печени при НВ-антигемемии. // Вирусные гепатиты типов А и В. - Рига, 1983. - С. 83-86.
54. Квиташвили А. А. Клиника и патогенез инфекционного мононуклеоза.: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - Тбилиси, 1975. - 48 с.
55. Квиташвили А. А., Боцвадзе Э. Ш., Минеев М. Ф., Брегвадзе Г. Г. // Сравнительная характеристика гемодинамики печени при инфекционном мононуклеозе и вирусном гепатите В.: Сборник трудов Тбилисского медицинского института. - Тбилиси, 1976 - Т. 26. - С. 109-114.

56. Клеточный и гуморальный иммунитет при вирусных и бактериальных инфекциях у детей. Под ред. Фомина В. В. - Свердловск: Изд-во СГМУ, 1988. - 151 с.
57. Клиническая иммунология детских инфекций. Под ред. В. В. Фомина, Н. Е. Санникова. - Свердловск: Изд-во СГМУ, 1988. - 338 с.
58. Козлов Б. А., Громыкин В. Б. Патофункциональность макрофага в процессе формирования иммунного ответа. Иммунология. - №2. - 1988. - С. 16-21.
59. Комплекс стандартных и унифицированных тестов первого уровня: Метод. рекомендации изд-ва Минздрава СССР. Сост.: Р. В. Петров, Р. М. Каитов, Е. В. Гинегин и др. - М., 1989. - С. 18-40.
60. Кононенко Е. В. Ошибки в диагностике инфекционного мононуклеоза // Вирусы и вирусные заболевания - Киев, 1985. - Вып. 13. - С. 54-57.
61. Козяков П. Н., Бердинский М. Ф. Талочное и иммунитет. М., 1988. 118 с.
62. Кравченко А. С., Титаренко Л. А., Прибыловский В. С., Козащенко Н. С. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в последние годы // Детские инфекции. - Киев, 1977. - С. 136-137.
63. Кузнецова Т. М., Ругаев Л. Н. Особенности инфицирования вирусом Эпштейна - Барра жителей Севера Сибири. Проблемы здоровья населения региона Крайнего Севера Сибири, Дальнего Востока: Тезисы докл. - Красноярск, 1986. - С. 98-99.
64. Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цыбиков Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. - М., "Медицина", 1989. - 320 с.
65. Куличенко А. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Кабардовск, 1972. - 15 с.
66. Курилова Т. Ф., Скибо Р. М., Радилова Н. В. Особенности течения и исходы малосимптомных форм вирусного гепатита В у де-

- тей. // Здравоохранение Таджикистана. -1989. -№2. -С. 37-40.
67. Кязимова А. А. Фагоцитарные факторы и противовирусный иммунитет. : Автореф. дис. . . канд. мед. наук. -Л., 1970. -36 с.
68. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. - М., Наука, 1990. -224 с.
69. Левицкая С. В. Патология лимфоретикулогистиоцитарной системы у детей: Учеб. пособие. -М.: ЦОЛИУВ, 1989. -27с.
70. Лимфоциты. Методы. /Под ред. Дж. Клауса: Пер. с англ. - М., 1990. -393 с.
71. Малеев А., Огнянов М. и др. Маркеры вируса гепатита В при хронических заболеваниях печени. //Терапевт. арх. -1987. -№7. -С. 13-17.
72. Малиновская В. Изучение активности лизосомальных ферментов при вирусных инфекциях. : Автореф. дис. . . канд. мед. наук. -М., 1969. -22с.
73. Марачев С. И. Состояние факторов гуморального и клеточного иммунитета при хронических заболеваниях печени (Клинико-экспериментальное исслед.): Автореф. дис. . . канд. мед. наук. -Челябинск, 1983. -29с.
74. Маринеску Г. Острый инфекционный лимфоцитоз и инфекционный мононуклеоз. - Бухарест, Медгиз, 1961. -375 с.
75. Маянский А. Н., Галлиудин А. Н. Реактивность нейтрофилов. -Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1984. -157с.
76. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. -Новосибирск: Наука. Сиб. отд-е, 1989. -343с.
77. Михайлова З. М. Состояние неспецифической иммунологической реактивности в течение острого инфекционного процесса у детей. : Автореф. дис. . . докт. мед. наук. -М., 1967. -32с.
78. Михайлова З. М., Михеева Г. А., Катосова Л. К. Иммунный статус и иммунологическая реактивность детей с хроническими бронхолегочными процессами. //Вопр. охраны материнства и детства. -

1987. - №8. - С. 14-18.

79. Менделенко М. М., Лившиц М. Л., Горбунова Г. Н., Хахалкин Л. Н. Динамика и взаимосвязь иммунологических показателей у здоровых детей 1-6 лет. // Иммунология. - 1989. - №5 - С. 41-45.

80. Модестова Е. Е. Клинико-морфологические и иммунологические исследования мононуклеаров при хронических заболеваниях кишечника: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. - М., 1977. - 23с.

81. Нагоев Б. С., Шубич М. Р. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов (обзор). // Лаб. дело. - 1981. - №4. - С. 195-198.

82. Нисевич Н. И., Казарин В. С., Гаспарян М. С. Инфекционный мононуклеоз у детей. - М., "Медицина", 1975. - 170с.

83. Новиков В. И., Власов А. А., Ковальчук А. Л. и др. Природа фактора, вырабатываемого клетками иммунных лимфатических узлов, и его влияние на систему мононуклеарных фагоцитов. // Иммунология. - 1990. - №1. - С. 31-34.

84. Осин А. Я. Оценка функциональных взаимосвязей внутриклеточных факторов защиты нейтрофилов крови в постнатальном онтогенезе у детей. // Педиатрия. - №9. - 1989. - С. 10-14.

85. Панин Л. Е., Маянский А. Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. - Новосибирск, 1987. - 197с.

86. Первиков Ю. В., Эльберт Л. Б. Иммунные комплексы при вирусных инфекциях. - М., "Медицина", 1984. - 160 с.

87. Петров Н. М. Лабораторная диагностика и исходы инфекционного мононуклеоза. // Клин. медицина. - 1979. - №10. - С. 93-96.

88. Пигаревский В. Е. Неспецифическая резистентность организма к токсическому действию вирусов. // Вопр. вирусологии. - 1972. - №4. - С. 287-294.

89. Понякина И. Д., Лебедев К. А., Стефани Д. В. и др. Ускоренный метод реакции розеткообразования // Лаб. дело. - 1983. - №9. - С. 48-50.

90. Порховатый С. Я., Коноплянникова Ю. Е. Иммунная недостаточность с необычным ответом на ВЭБ. // Актуальные проблемы иммунологии: дефициты, и иммунная коррекция: Тез. докл. науч. конф. - Владивосток, 1987. - С. 40.
91. Применение иммуновирологических маркеров для специфической диагностики инфекционного мононуклеоза и оценки эффективности терапии отдельных форм гемобластозов: Метод. рекомендации/ НИИ Онкологии научного центра АМН СССР; сост.: В. Д. Подплекин, Л. Н. Уразова. - Томск, 1989. - 21с.
92. Резникова Л. С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. - М., 1967. - 272с.
93. Рябчинская Л. А., Лазарева Д. Н. Влияние продигнозана, левамисола, метилурацила на течение экспериментальной инфекции и первичный иммунный ответ // Антибиотики и мед. биотехнология. - 1986. - Т. 31, №8. - С. 606-610.
94. Сепиашвили Р. И., Нестерова И. В. /НСТ-тест как показатель напряженности энергетических процессов, обеспечивающих фагоцитоз // Научно-технические биологические и медицинские проблемы биоэнергетики. - Сочи, 1984. - С. 15-16.
95. Сидоренко Е. Н., Кузнецова Л. В., Беляновская Т. И. Влияние иммуномодулирующей терапии на функциональную активность фагоцитирующих клеток: Актуальные вопросы клинической и экспериментальной аллергологии и иммунологии. - Каунас, 1986. - С. 71-72.
96. Сирина Л. К. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1969. - 18с.
97. Смородинцев А. А. Фагоцитарные факторы и противовирусный иммунитет // Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии/Под ред. А. А. Смородинцева, В. М. Бермана, Б. Н. Софронова. - Л., "Медицина", 1970. - С. 34-44.
98. Стенина Р. А., Журавлева Л. И. Изменения в печени при инфекционном мононуклеозе с применением радиоизотопных методов

исследования. // Сов. медицина. - 1976. - №8. - С. 151-153.

99. Стефани Д. В., Виноградова Т. В. Первичная недостаточность как одна из возможных причин длительного присутствия иммунных комплексов в циркуляции. // Иммунодефициты и аллергия: Теа. докл. Всесою. конф. - М., 1986. - С. 186.

100. Торубарова Н. А., Барышников А. Ю., Молбетова И. Д., Ни А. Н. Антигенные детерминанты мембран и функция моноцитов // Гематология и трансфузиология. - 1988. - т. 33, №5. - С. 37-38.

101. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С., Шамкова Н. В. Усовершенствование технологии некоторых тестов первого уровня оценки иммунного статуса. // Лаб. дело. - №11. - 1987. - С. 863-867.

102. Тринус Е. К., Карабанов В. Р. Мононуклеоз инфекционный // Справ. по дифференциальной диагностике инфекционных болезней. / Под ред. А. Ф. Фролова, Б. Л. Угрюмова, Е. К. Тринус, 2-е изд., перераб. и доп. - Киев, Здоров'я, 1987. - 288с.

103. Уичер Дж. Т. Система комплемента // Иммунохимия в клинической лабораторной практике. / Под ред. А. Уорда и Дж. Уичера: Пер. с англ. - М., 1981. - С. 154-168.

104. Уразова Л. Н., Подоплекин В. Д., Степина В. Н. Уровень антител к антигенам ЭЭВ в сыворотке крови жителей Юга Сибири и Дальнего Востока. // Эксперим. онкология. - 1989. - Т. 11, №3. - С. 32-35.

105. Уразова Л. Н., Подоплекин В. Д., Одинцова Л. Н., Лепехин А. В. Диагностическое значение определения антител к антигенам вируса ЭЭВ при инфекционном мононуклеозе // Лаб. дело. - 1989. - №5. - С. 73-74.

106. Фрейдлин И. С. Система мононуклеарных фагоцитов. - М., "Медицина", 1984. - 272 с.

107. Фрейдлин И. С. Мононуклеарные фагоциты в противинфекционной резистентности. // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1986. - №2. - С. 87-90.

108. Харламова Ф. С. Клинико-патогенетическое значение системы

- моноклеарных фагоцитов при вирусном гепатите В у детей. : Дис. . . канд. мед. наук. - М., 1987. - 22с.
109. Хейфец Л. Б., Абалакин В. А. Разделение форменных элементов крови человека в градиенте плотности верографин-фиколл//Лаб. дело. - N10. - 1973. - С. 579-581.
110. Царькова С. А. Субпопуляции и популяции лимфоцитов при мононуклеозном гепатите. : Тезисы докл. 6-ой Всесоюзной конф. по клинической биохимии, морфологии и иммунологии инфекционных болезней. - Рига, 1983. - С. 562-563.
111. Царькова С. А. Клинико-иммунологическое обоснование критериев тяжести и прогноза при инфекционном мононуклеозе у детей. : Дис. . . канд. мед. наук. - Свердловск, 1987. - 153 с.
112. Цой И. Р., Овчинников В. В. Использование теста восстановления нитросинего тетразолия для определения характера гуморального взаимодействия активированных лимфоцитов с гранулоцитами. //Лаб. дело. - 1983. - N11. - С. 31-33.
113. Цыбиков Н. Н. Мононуклеарные фагоциты - связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом. //Успехи физиол. наук. - 1983. - N4. - С. 114-123.
114. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Фагоцитарная активность лейкоцитов и незавершенный фагоцитоз. - Киев: "Здоров'я", 1978. - 21с.
115. Чибирас П. А., Сакалинскене Э. М., Амбразайтис А. К. Гепатит при инфекционном мононуклеозе. // Вопросы инфекционной патологии в Литовской ССР. - Вильнюс, 1984. - С. 42-45.
116. Чумакова М. М. Некоторые аспекты механизма действия левамизола. //Терапевт. арх. - 1978. - N9. - С. 146-153.
117. Шиленкова В. И. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе. // Вопросы охраны материнства и детства. - 1974. - Т. 19, N5. - С. 42-46.
118. Эберт Л. Я., Марачев С. И. и др. Модификация метода изуче-

ния функциональной активности моноцитов периферической крови, культивируемых *in vitro*. // Лаб. дело. - 1983. - N2. - С. 26-29.

119. Юдина С. М., Смахина Г. П. Состояние рецепторного аппарата нейтрофилов при вирусном гепатите В // Теат. секц. и стенд. сообщений / Первый Всесоюзный иммунологический съезд. 15-17 ноября 1989, г. Сочи. - М., 1989. - Т. 1 - С. 259.

120. Activated lymphocytes during acute Epstein-Barr virus infection / Tomkinson B.E., Wagner D.K., Nelson D.L. and Sullivan J.L. // J. Immunol. - 1987. - Vol. 139, N 11. - P. 3802-3807.

121. A human monoclonal autoantibody isolated from a patient with infectious mononucleosis reactive with both self antigens and Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA) // Immunol. Lett. - 1989. - Vol. 22, N 3. - P. 211-216.

122. Al-Ibrahim M.S. In vitro effects of levamisole on human mononuclear phagocytes / In: Immune Modulat. and Contr. Neoplasia Adjuvant Ther. New York. Vol. 78. - P. 39-47.

123. Anusz Z. Mononukleoza zakaźna // Przegl. epidemiol. - 1989. - Vol. 43, N 1. - P. 88-89.

124. Aiuti F. Lymphoid cell in infectious mononucleosis classified according to T and B cell markers // Int. arch. Allergy Appl. Immunol. - 1975. - Vol. 48, N 3. - P. 353-363.

125. Britton S.J. Monocyte function in infectious mononucleosis: evidence for a reversible cellular defect // J. Infect. Res. - 1976. - Vol. 134, N 4. - P. 395-399.

126. Barel M., Fiandino A. et al. Monoclonal and anti-Idiotypic anti E-BV/C 3d receptor antibodies. Detect two binding sites, one for E-B virus and one for C 3d on GP 140, the EBV/C 3dR, expressed on human B lymphocytes // J. of Immunol. - 1988. - Vol. 141, N 5. - P. 1590-1596.

127. Becker H., Helmke K. Inosimplex enhances the growth of EB nuclear antigen positive B cells from patients with rheumatoid arthritis and infectious mononucleosis // Int. J. Immunopharm. - 1988. - Vol. 10, N 4. - P. 439-443.

128. Cytomegalovirus mononucleosis in children compared with the infection in adults and with Epstein-Barr virus mononucleosis / Begovac J. et al. // J. Infect. - 1988. - Sept. Vol. 17, N 2. - P. 121-125.

129. Ben Z. Katz, Raab-Traub N., Miller G. Latent and replicating forms of E-BV DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases // J. of Infectious Diseases. - 1989. - Vol. 160, N 4. - P. 589-599.

130. Bergiel A., Zielinski A. E-rosette test in infectious mononucleosis // Allergol. et immunopathol. - 1979. - Vol. 7, N 6. - P. 417-422.

131. Borregaard N. The human neutrophil. Function and dysfunction // Eur. J. Haematol. - 1988, Nov. - Vol. 41, N 5. - P. 401-413.

132. Cantow E.F., Kostinas J.E. Studies of infectious mononucleosis. IV. Changes in the granulocytic series. // Amer. J. Clin. Path. - 1966. - Vol. 46. - P. 43-47.

133. Cantani A. Recent advances on EBV infectious mononucleosis // Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. - 1989. - Vol. 11, N 1. - P. 41-44.

134. Carter R.L. Infectious mononucleosis: Model for self limited lymphoproliferation // Lancet. - 1985. - Vol. 1. - P. 846-849.

135. Carolyn Mold, Bradt B.M., Glen R. Nimerow. Epstein-Barr virus regulates activation and processing of the third component of complement // J. Exp. Med. - 1988. - Vol. 168, N 3. -

136. Chang R. Infectious mononucleosis // Boston Hall. - 1980. - Vol. XIV. - P. 151-201.

137. Characterization of the T-cell mediated cellular cyto-

toxicity during acute infectious mononucleosis / Tomkinson B.E., Maziarz R. and Sullivan J.L. // J. Immunol. - 1989. - Vol. 143, N 2. - P. 660-670.

138. Charlesworth J., Quin J., Macdonald G. et al. Complement lymphocytotoxins and immune complexes in infectious mononucleosis: serial studies in uncomplicated cases // Clin. exp. Immunol. - 1978. - Vol. 34. - P. 241-247.

139. Charlesworth J., Endre Z., Fussell P., Yasmeeen D. Complement behavior in infectious mononucleosis. Possible mechanisms for the prevention of immune complex injuries // J. Inf. Dis. - 1982. - Vol. 145. - P. 505-513.

140. Christensson B. et al. Fulminant course of infectious mononucleosis with virus-associated hemophagocytes syndrome // Scand. J. Infect. Dis. - 1987. - Vol. 19, N 3. - P. 373-379.

141. Clearly M.L., Nalesnik M.A. Clonal analysis of transplant-associated lymphoproliferations based on the structure of the genomic termini of Epstein-Barr-virus // Blood. - 1988. - Vol. 72, N 1. - P. 349-352.

142. Complement-mediated phagocytosis of herpes simplex virus by granulocytes. Binding or ingestion / Van Stryp J.A.G., Van Kessel K.P.M., Van Der Tol M.E. and Verhoef J // J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 84, N 1. - P. 107-112.

143. Crawford D.U., Brickell P., Tidman N. et al. Increased numbers of cells with suppressor T cell phenotype in the peripheral blood of patients with mononucleosis // Clin. exp. Immunol. - 1981. - Vol. 43. - P. 291.

144. Demetrius M., Lehman Gr. Fritz. Virus-induced delayed type hypersensitivity reaction is sequentially mediated by Cd8 + CD4-T lymphocytes // Proc. Nat. Sci. USA. - 1989. - Vol. 86, N 9. - P. 3291-3295.

145. Dommerby H., Sragirup A., Hancke S. Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis assessed by ultrasonic scanning // *J. of Laryngology and Otology*. - 1986. - Vol. 100, N 5. - P. 573.
146. Douglas S.D., Fudenberg H.H., Glade P.R. e.a. Fine structure of leucocytes in infectious mononucleosis: in vivo and in vitro studies // *Blood*. - 1969. - Vol. 34. - P. 42-51.
147. Douglas S.D., Huson R.A. Phagocytic defects - monocytes/macrophages // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1986. - Vol. 40. - P. 62-68½
148. Denman A.M., Pelton B.K. Control mechanisms in infectious mononucleosis // *Clin. exp. Immunol.* - 1974. - Vol. 18. - P. 13-25.
149. Duverlie G., Heterophile IgM, IgA and IgE antibodies in infectious mononucleosis // *J. Med. Virol.* - 1989. - Vol. 28, N 1. - P. 38-41.
150. De Waele M., Thielemans C., van Camp B.K.G. Characterization of immunoregulatory T-cells in EBV-induced infectious mononucleosis by monoclonal antibodies // *N. Eng. J. Med.* - 1981. - Vol. 304. - P. 460.
151. Direct inactivation of viruses by human granulocyte defences / Daher K.A. et al. // *J. Virol.* - 1986, Dec. - Vol. 60, N 3. - P. 1068-1074.
152. Edwards J.M.B. Infectious EBV in some cases presenting as hepatitis // *J. Clin. Path.* - 1978. - Vol. 31, N 2. - P. 179-182.
153. Epstein-Barr virus / complement receptor and epithelial cells / Niclobitek Gerald, Herbst Hermann, Stein Harald // *Lancet*. - 1989. - N 8654. - P. 110-1.

154. Garzelli C., Marchetti A., Puglisi C. Epstein-Barr virus-transformed human B-lymphocytes endocytose autologous and heterologous red blood cells // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol. - 1989. - Vol. 88, N 3. - P. 312-316.

155. Gratama J.W., Naipal A.M.I.H., Oosterveer M.A.P. et al. Effects of herpes virus carrier on peripheral T-lymphocyte subsets // Blood. - 1987. - Vol. 70, N 2. - P. 1516-523.

156. Epstein M.A., Aohong B.G. Pathogenesis of infectious mononucleosis // Lancet. - 1977. - Vol. 2. - P. 1270-1272.

157. Ernberg I., Altiok E. The role of EBV in lymphomas of HIV carriers // APMIS. - 1989. - Vol. 97, N 8. - P. 58-61.

158. Ernberg I. E-Bv and acquired immunodeficiency syndrome / In: Klein G. ed. Advances in viral oncology. New York. Raven Press, 1989. - Vol. 8. - P. 203-217.

159. Etiology of infectious mononucleosis solving the riddle // Pochedly C. N.Y. State J. Med. - 1987, - Vol. 87, N 6. - P. 352-355.

160. Ferrini S., Zarcone D., Viale M., Cerruti G. Peripheral blood T-cells human: Morphologic and functional characterization of periph. blood T-cells receptor α , β // Eur. J. Immunol. - 1989. - Vol. 19, N 7. - P. 1183-1189.

161. van Furth R., Diesselhoff-den Dulk M.M.C., Sluiter W. New perspectives on the kinetics of mononuclear phagocytes. In: van Furth R. ed. Mononuclear phagocytes: Characteristics, physiology and function. Nijhoff, Dordrecht, 1985. - P. 201-210.

162. Grewal A.S., Babnik L.A. Complement-dependent polymorphonuclear neutrophil-mediated cytotoxicity of herpes-infected cells: possible mechanisms of cytotoxicity // Immunology. - 1980. - Vol. 40. - P. 151-160.

163. Gaberberg O. Clinical symptoms, immunoglobulin levels, immunoglobulin secreting cell number and mononuclear cell purine enzyme activities during the course of infectious mononucleosis // Dan. Med. Bull. - 1984. - Vol. 31, N 6. - P. 507.
164. Janeszko J., Bezosko W.J., Beround M., Golond L.H. B-T- and null lymphocytes of peripheral blood in infectious mononucleosis // Pol. Tyg. Lek. - 1985. - Vol. 40, N 2. - P. 39-44.
165. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine -/Alper C.A., Kruskali M.S., Marous-Bayby D. et al. // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321, N 11. - P. 708-712.
166. Grierson H., Putilio D.T. Epstein-Barr virus infections in males with X-linked lymphoproliferative syndrome // Ann. Intern. Med. - 1987. - Vol. 106, N 4. - P. 538-545.
167. Gerety R.J. Hepatitis B // Ac, Rr. - 1985. - 470 p.
168. Gordon S. The secretion of lysozyme and plasminogen activator by mononuclear phagocytes / In: Mononuclear Phagocyt. Immunol. Infect. and Pathol. Oxford etc. 75, P. 465-473.
169. Gorbunova I.V. The significance of changes in neutrophil reactivity in the clinical picture of chronic liver diseases in children // Peditria. - 1988. - Vol. 6. - P. 19-23.
170. Hoagland R.J. The clinical manifestations of infectious mononucleosis; a report of two hundred cases // Amer. J. Med. Sci. - 1960. - Vol. 240. - P. 55-62.
171. Horwitz C.A. Heterophil-negative infectious mononucleosis-like illnesses. Laboratory confirmation of 43 cases // Amer. J. Med. - 1977. - Vol. 63. - P. 947-957.
172. Heterophil-negative mononucleosis-like illnesses with atypical lymphocytosis in patients undergoing seroconversions to the human immunodeficiency virus / Steeper T.A., Horwitz C.A.,

Hanson M. et al. // Amer. J. Clin. Pathol. - 1988. - Vol. 90, N 2. - P. 169-174.

173. Heterophile IgM, IgA and IgE antibodies in infectious mononucleosis / Duverlie G. et al. // J. Med. Virol. - 1989, May. - Vol. 28, N 1. - P. 38-41.

174. Hartiala K.T. Polymorphonuclear leukocytes and their functions // Proc. Finn. Dent. Soc. - 1987. - Vol. 83, N 3. - P. 95-104.

175. Hirshon K., Hirschon R. Role of lysosomes in the lymphocyte response // Lancet. - 1965. - Vol. I. - P. 73,94, 1046-1047.

176. Hand-mirror lymphocytes in infectious mononucleosis / W.J. Thomas, K. Jasaka, D.M. Strong, C.M. Woodruff, S.A. Stass and H.R. Schumacher // Blood. - 1980. - Vol. 155, N 6. - P. 925.

177. Fatal infectious mononucleosis with staphylococcal pyoderma in a girl with hereditary immunological dysregulations / Inaba T., Hanada R., Yaginuma A. et al. // Eur. J. Pediatr. - 1989. - Vol. 149, N 3. - P. 177-178.

178. Inman R.D., Chiu B., Hamilton N.C. Analysis of Immune complexes in rheumatoid arthritis for EBV antigens reveals cross-reactivity of viral capsid antigen and human IgG // Immunol. - 1987. - Vol. 138, N 2. - P. 407.

179. Infectious mononucleosis and mononucleosis-like illnesses in children and adults in Saudi Arabia / Hossain A // J. Trop. Pediatr. - 1989. - Vol. 35, N 3. - P. 121-125.

180. Jondal M., Holm G., Wizzell H. Surface markers on human B- and F-lymphocytes I Large population of lymphocytes forming rosettes with sheep red blood // J. Exp. Med. - 1972. - Vol. 136. - P. 207-222.

181. EBV infection of murine L cells expressing recombinant human EBV/C 3d receptor /Ahearn Joseph M., Hayward S., Diane // Proc. Nat. Acad. Sci., USA. - 1988. - Vol. 85, N 23. - P. C9307-9311.

182. Klebanoff S. Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leukocytes // Seminars in Hematology. - 1975. - Vol. 12, P. 117-142.

183. Klebanoff S., Hamon C. Antimicrobial systems of mononuclear phagocytes /In: Mononucle. Phagoc. Immunol. Infect. and Pathol., Oxford, 1975. - P. 507-531.

184. Kitzmiller G. Hepatitis in infectious mononucleosis // Minn. Med. - 1969. - Vol. 52. - P. 721-724.

185. Klein E., Ernberg I., Masuoci M. et al. T-cell response in infectious mononucleosis // Cancer Res. - 1981. - Vol. 41. - P. 4210.

186. Klein E. Cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes // Springer Semin. Immunopathol. - 1982. - Vol. 5, N 1. - P. 63-73.

187. Kotuliak J. Novšie poznatky o infekcii virusom Epsteinov ym-Barrovej Lek. Obzor. - 1988. - Vol. 37, N 12. - P. 701-706.

188. Konopka L. Cytotoxic activity of lymphocytes in children with infectious mononucleosis // Acta Haematol. Pol. - 1984. - Vol. 15, N 1. - P. 9-19.

189. Koňba K., Vonka V., Ríckter J., Švejda J. Infekční mononukleoza // Praha, 1988, Avicenum. - P. 16-38, 163-203.

190. Lachmann P.J., Hobart M.J. Complement technology: / In: Handbook of experimental Immunology. 3-rd ed. /Ed. M.D. Weir. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978.

191. Latent and replicating forms of EBV DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases Katz // Br. J. Inf. dis. - 1989. - Vol. 160, N 4. - P. 589-598.

192. Lehtinen I.M., Lumio J., Lehtinen M. et al. Kinetics of thymidine kinase, Se-microglobulin and T-cell numbers in EBV-associated benign lymphoproliferation // J. Tumor Marker Oncol. - 1988. - Vol. 3, N 4. - P. 457-46.

193. Leisher L.R. Humoral immune response in infectious mononucleosis // J. Adoles. Health Care. - 1985. - Vol. 6. - N 6. - P. 424-428.

194. Wasting disease associated with EBV infection /Edwards Libby, Ray C.G., Meltzer P. // Pediat. Infec. Disease J. - 1988. - Vol. 7, N 10. - P. 719-724.

194a. Suppressor cells for cell-mediated immunity in infectious diseases / L. Liew F.Y. // Res. Immunol. - 1989. - Vol. 140, N 3. - P. 328-333.

195. Limatibul S., Shok A., Dosoh H.M. et al. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol. - 1978. - Vol. 33, N 3. - P. 503-508.

196. Limar D. Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis in children // Isr. J. Med. - 1984. - Vol. 76. - N 1. - P. 85-90.

197. Marklund G., Ernberg I., Lundberg C., Henle W., Henle G. Differences in EBV specific antibody patterns at onset of infectious mononucleosis // Scand. J. infect. Dis. - 1986. - Vol. 18, N 1. - P. 25-32.

198. Marklund G., Henle W., Henle G., Ernberg I. IgA antibodies to E-Bv in infectious mononucleosis // Scand. J. infect. Dis. - 1986. - Vol. 18, N 2. - P. 111-119.

199. Miller D.J., Dwyer J.M., Klatskin Rh. D. Letter: T-cells and the hepatitis of infectious mononucleosis // N. Engl. J. med. - 1976. - Vol. 295, N 8. - P. 450.

200. Mitchison N.A. Suppressor activity as a compositive property Scand. J. Immunol. - 1988. - Vol. 28. - P. 271-273.

201. Mizuno F. Diagnosis of EBV infeotions using an immunologic method // Nippon Rinsho. - 1989. - Vol. 47, N 2. - P. 367-371.

202. Minuk G.J., Sekla L.H., Nocolle L.E. Serological markers for EBv infection in chronic carries of hepatitis B surface antigen who live in Northern Canada // J. Inf. Dis. - 1987. - Vol. 156, N 1. - P. 202-204.

203. Moolenaar W., Peters W.G., Bolk J.H. Fever, lymphadenopathy and shock in a 16-year-old girl // Neth. J. Med. - 1988. - Vol. 33, N 1-2. - P. 37-40.

204. Moore M.D., Di Soipio R.G. et al. Hydrodynamic, electron-microscopic and ligand-binding analysis of the EBV (C₃dy receptor) // J. Biol. Chem. - 1989. - Vol. 264. - P. 34.

205. Mroczek E.C., Selmayer T.A. Thymic lesions in fatal infectious mononucleosis USA // Clin. Immunopathol. - 1987. - Vol. 43, N 2. - P. 243-255.

206. Moerman J., Desmyter J., Knockaert D. Biologie en verloop van ~~E~~-B virus infecties // Tijdschr. genes. - 1987. - Vol. 43, N 6. - P. 369-371.

207. Miwa H., Orita K. Immunomodulating effect of levamisole on cell-mediated immunity // Nippon Gan Chirio Gakkaishi. - 1981. - Vol. 16, N 6. - P. 1231-1238.

208. Nakamura H., Burastero S.E., Ueki Y., Larriok J.W., Notkins A.L., Casali P. Probing the normal and autoimmune ball

repertoire with Epstein-Barr virus // J. Immunol. - 1988. - Vol. 144, N 12. - P. 4165-4172.

209. Nelson R.D., Mills E., Simmons R.L., Quie P. Chemiluminescence respond of phagooytizing human monocyte // Infect. Immunity. - 1976. - Vol. 14, N 1. - P. 129-134.

210. Neutrophil chemotaxis, phagocytosis and parameters of reactive oxygen species in human aging: cross-sectional and longitudinal studies // Niwa J. Life Sci. - 1989. - Vol. 44, N 22. - P. 1655-64.

211. Niemialtowski M. Effect of viral infection on Fc receptors and immunologically nonspecific receptors of blood polymorfonuclear leukoocytes an in vitro model // Acta virol. - 1989. - Vol. 33, N 2. - P. 102-112.

212. Oberender H., Kunkel M., Falkenhagen U., Deicke E., Schulz R. Diagnostik der infektiösen Mononukleose im Kindesalter // Pädiatr. Grenzgebiete. - 1988. - Vol. 27, N 4. - P. 295-300.

213. Purtilo D.T. Epstein-Barr v., immune defects and lymphoproliferative disorders // Prog. Leukocyste Biol. - Vol. 1. - P. 135-158. - 1985.

214. Proteins in normal and malignant cells, cross-reacting with the latent membrane protein encoded by EBV /A. Hatzubai, R.A. Lerner, G. Klein, D. Salitzeanu // Eur. J. Immunol. - 1989. - Vol. 88, N 8. - P. 1283-89.

215. Pagano J.S. Pathogenesis and treatment of Epstein-Barr virus infection // J. Exp. Pathol. - 198. - Summer. Vol. 3, N 4. - P. 441-448.

216. Purtilo D.T. Epstein-Barr virus: the spectrum of its manifestations in human being // South Med. J. - 1987. - Aug. Vol. 80, N 8. - P. 943-947.

217. Petermann F.G. Micromethod for the detection of antibodies for the serologic diagnosis of infectious mononucleosis // Z. Med. Lab. Diagn. - 1989. - Vol. 30, N 6. - P. 350-352.

218. Reibnegger G. et al. Neopterin and viral infections: diagnostic potential in virally induced liver disease // Biomed. Pharmacother. - 1989. - Vol. 43, N 4. - P. 287-293.

219. Roggendorf M. Serological diagnosis of viral hepatitis. / B KH.: Diagn. of Inf. Dis. New aspects. Edit. C. Simon N. York, 1986. - P. 237-247.

220. Roubalova K., Roubal J. Antibody response of E-B virus antigens in patients with chronic viral infections // J. Med. Virol. - 1988. - Vol. 25, N 1. - P. 115-122.

221. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis / T.T. Schooley, P. Densen, D. Harmon et al. // Amer. J. Med. - 1984. - Vol. 76, N 1. - P. 85-90.

222. Sairenji T., Nguyen W.V., Woda B. et al. Immune response to intermediate filament-associated EBV-induced early antigen // J. Immunol. - 1987. - Vol. 138, N 8. - P. 2645-2652.

223. Comparison of EBV serologies with ox-cell hemolysin test, heterophile antibody test, and monospot for the laboratory determination of the mononucleosis syndrome / Siegel Charles S., G. Steve et al // Astr. Annu Meet. Amer. Soc. Microbiol. - 1987. - Washington, D.C., 1987.

224. Sedlacek H.H. Pathophysiological aspects of immune complex diseases. Part II. Phagocytosis, Exocytosis and Pathogenic depositions // Klin. Wochenschr. - 1980. - Bd. 58, N 12. - S. 593-605.

225. Seigneurin J.M. Le virus d'Epstein-Barr chez l'enfant // Sém. Hôp. - 1988. - Vol. 64, N 6. - P. 375-380.

226. Sheldon P.J., Papmichail M., Hemsted E.H., Holborow E.J. Thymic origin of atypical lymphoid cells in infectious mononucleosis // *Lancet*. - 1973. - Vol. 1. - P. 1153-1155.

227. Starkebaum G., Jimenez R.A.H., Arend W.P. Effect of immune complexes on human neutrophil phagocytic function // *J. Immunol.* - 1982. - Vol. 128. - P. 141.

228. Sutton R.N.P., Harston S.D., Almond E.J.P. and Edmond R.T.D. Aspects of Epstein-Barr virus infection in childhood // *Archs Dis. Child.* - 1974. - Vol. 49. - P. 102-106.

229. Serologische kriteriender Infektiösen Mononukleose / *Dtsch. med. Wschr.* - 1986. - Bd. 111, N 35. - S. 1339-1339.

230. Antibodies to an EBV N.A. Synthetic peptide in infectious mononucleosis. Report of two cases / Smith R.S. et al. // *Amer. J. Clin. Pathol.* - 1989. - Vol. 92, N 4. - P. 447-451.

231. Interleukin-2-induced killer cell activity against EB-virus-immortalized human B cells / Kundu Smriti, K. Menezes Jose // *Immunol. Lett.* - 1989. - Vol. 20, N 4. - P. 299-304.

232. Spring S.B., Schluederberg A. Pathogenic diversity of EBv // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1989. - Vol. 81. - P. 13-20.

233. The monocyte-macrophage system in the human / Speer C.P., Gahr M. et al. // *Monatsschrift Kinderheilkunde.* - 1989. - Bd. 137, N 7. - S. 390-395.

234. Strang G. and A.B. Rickenson. In vitro expansion of EBV-specific HLA-restricted cytotoxic T-cells direct from the blood of infectious mononucleosis patients // *Immunology.* - 1987. - Vol. 62. - P. 647.

235. Sugden B: EBv: A human pathogen inducing lymphoproliferation in vivo and in vitro // *Rev. Infect. Dis.* - 1982. - Vol. 4. - P. 1048-1061.

236. Virologic, immunologic and clinical observations on a patient during the incubation, acute and convalescent phases of infectious mononucleosis / E. Svedmyr, I. Ernberg, J. Seeley et al. // Clin. Immunol. and Immunopathol. - 1984. - Vol. 30, N 3. - P. 437-450.

237. Sumaya C.V., Euch J., E-Barr virus infectious mononucleosis in children // Heterophil antibody and viral specific response // Pediatrics. - 1985. - Vol. 75. - N 6. - P. 1011-1019.

238. Sylvan S.P.E., Hellström U.B., Lundbergh P.R. Detection of cellular and humoral immunity to hepatitis B. surface antigen (HBsAg) in asymptomatic HBsAg carriers // Clin. Exp. Immunol. - 1985. - Vol. 62, N 2. - P. 288-295.

239. Tomkinson B.E. Activated lymphocytes during acute EBV infection // J. Immunol. - 1987. - Vol. 139, N 11. - P. 3802-3807.

240. T lymphocytes in infectious mononucleosis: effect of IL-2 on the outgrowth of E-B virus-infected cells / Misko I.S. et al. // Immunol. Cell Biol. - 1989, Feb. - Vol. 67, Pt. 1. - P. 49-55.

241. Tosato G., Blaese R.M. E-B-virus infection and immunoregulation in man // Adv. Immunol. - 1985. - N 37. - P. 99-149.

242. Vieweg R., Leslie R.G.Q. Soluble immune complex triggering of a respiratory burst in macrophages, the role of complex aggregation at the phagocyte surface // Eur. J. Immunol. - 1987. - Vol. 17, N 1. - P. 149-151.

243. Verbrugh H.A., Peters R., Peterson P.K., Verhoef J. Phagocytosis and killing of staphylococci by human polymorphonuclear and mononuclear leucocytes // J. Clin. Pathol. - 1978. - Vol. 31, N 6. - P. 539-545.

244. Verhaegén H., De Cocke W., De Cree J., Amery W.,

Verhaegen Deolereq M.L., Verbruggen F. Effects of levamisole on the E-rosette formation of peripheral human T-lymphocytes // Immune Modulat. and Contr. Neoplasia Adjuvant Ther. - 1973. - Vol. 79. - P. 65. New York.

245. Vieruoci A., De Martino M., London W. Neutrophil function in children who are carriers of hepatitis B surface antigen // Lancet. - 1977. - Vol. 1, N 8004. - P. 156-160.

146. Virolainen M. T-lymphocytes proliferation in mononucleosis // Clin. Immunol. - 1973. - Vol. 2. - P. 114-120.

247. Wakiguchi H., Fujieda M., Matsumoto K., Ohara Y., Wakiguchi A., Kurashige T. Defective killer cell activity in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection // Acta med. Okayama. - 1988. - Vol. 42, N 3. - P. 137-142.

248. Waunds J.R., Rerrotto J.G., Isselbacher Tr. J. Circulating immune complexes and complements sequence activation in infectious mononucleosis // Amer. J. Med. - 1976. - Vol. 60, N 2. - P. 269-272½

249. White N.J. Infectious mononucleosis hepatitis // Semin. Liver Dis. - 1984. - Vol. 4, N 4. - P. 301-306.

250. Widmann J.J., Fohimi H.D. Proliferation of mononuclear phagocytes (Kupffer cells) and endothelial cells in regenerating rat liver // Amer. J. Path. - 1975. - Vol. 80. - P. 349-360.

251. Polyclonal proliferation of activated suppressor/cytotoxic T cells with transient depression of natural killer cell function in acute infectious mononucleosis / Williams M.L., Loughran T.P. Jr., Kidd P.G. and Starkebaum G.A. // Clin. Exp. Immunol. - 1989. - Vol. 77, N 1. - P. 71-76.

252. Epstein-Barr-Virusinfektionen. Neue Aspekte zur Pathogenese und Klinik / Wilmes E. und Wolf U. // Ger-Laryngo-

Rhino-Otol. - 1989. - Bd. 68, N 1. - S. 36-43.

253. Wybran J., Govaerts A. Levamisole and human lymphocyte surface markers // Clin. Exp. Immunol. - 1977. - Vol. 27, N 2. - P. 319-321.

254. Studies on the levels of specific antibodies to E-B virus and heterophile antibody in the patients with infectious mononucleosis / Yagura H. et al. // Rinsho Byori. - 1989, Feb. - Vol. 37, N 2. - P. 164-168.

255. The immune system as mediator of virus-associated bone marrow failure: B 19 parvovirus and Epstein-Barr virus / Young N.S. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1989. - Vol. 554. - P. 75-80.

256. Expression of EBV transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease / Young L., Alfieri C., Hennessy K. et al. // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321, N 16. - P. 1080-1085.

257. Zalkovioova M., Bac M., Niks M. Genetic determination of phagocytic activity of polymorphonuclear leucocytes // Folia biologica. - 1988. - Vol. 34, N 4.

258. Zinkernagel R.M. T-cell-mediated immunopathology in viral infections // Perspect. Antiinfect. Therapy: Bayer A.G., Wash. D.C. 3, Braunschweig, Wiesbaden, 1989. - P. 202-205.

Утверждаю
Заместитель заведующего
городского управления
здравоохранения

Коллашикова Г. И.
" " _____ 1991 г.

Типовая форма Р-10
Утверждаю
Проректор СГМИ по НИР

проф. Фокин В. В.
" " _____ 1991 г.

Акт внедрения

Шифр темы 44500

№ гос. регистрации 01900024320

Тема

Клиника, иммунный статус и система мононуклеарных фагоцитов
детей при инфекционном мононуклеозе.

Автор Берлинова Анна Михайловна, ст. лаборант кафедры
детских инфекционных болезней.

1. Объект внедрения - детская инфекционная больница № 4
г. Свердловска, отд. 3.

2. Аннотация и преимущество внедренного метода. Течение
инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от особен-
ностей иммунного статуса больных и состояния фагоцитарной
системы может привести к хронизации заболевания и ослаблению
иммунитета в течение длительного периода. Изучение клиники,
показателей иммунитета и фагоцитоза в начальном периоде (пер-
вой декаде) заболевания, наблюдение детей в катамнезе и мате-
матическая обработка результатов этих наблюдений позволили
предложить препараты, обладающие оптимальным терапевтическим
эффектом и обрывающие затяжное течение болезни, разработать
алгоритм выбора терапии при инфекционном мононуклеозе.

Доказана эффективность применения иммуномодуляторов (ле-
вамизол, метилурацил) у детей в период реконвалесценции (после
50 дня болезни).

3. Начало внедрения - апрель 1990 г.

4. Основные показатели, характеризующие результаты внед-
рения: показатели иммунитета в опытной и контрольной группах
детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, частота заболева-
ний в катамнезе.

5. Эффект внедрения. Снижение заболеваемости детей после
перенесенного инфекционного мононуклеоза. За счет сокращения
выплат по больничным листам средний экономический эффект на
одного ребенка составил 232 руб. в год.

Главный врач городской детской клинической больницы № 4



Берлинова Н. В.

О.И.

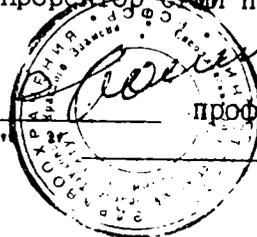
Утверждаю

Утверждаю

Заместитель заведующего
городского управления
здравоохранения

Проректор СГМИ по НИР

Колпашикова Г. И.
Колпашикова Г. И.
" " _____ 1991г.



проф. Фомин В. В.
_____ 1991 г.

Акт внедрения

Шифр темы 44500

№ гос. регистрации 01900024320

Тема

Клиника, иммунный статус и система мононуклеарных фагоцитов
детей при инфекционном мононуклеозе.

Автср Берлинкова Анна Михайловна, ст. лаборант кафедры
детских инфекционных болезней.

1. Объект внедрения - детская инфекционная больница № 4
г. Свердловска, отд. 3.

2. Аннотация и преимущество внедренного метода. Прогнози-
рование затяжного течения и возникновения осложнений у детей
после перенесенного инфекционного мононуклеоза зависит от
состояния фагоцитарной системы и других звеньев иммунитета в
начальном периоде заболевания. Наличие такого прогноза имеет
большое значение для правильного выбора средств терапии. Мате-
матическая обработка результатов клинических наблюдений, обще-
го анализа крови и иммунологических показателей позволили выя-
вить признаки и сочетания признаков, по которым уже в начале
заболевания (первой декаде) можно с высокой вероятностью осу-
ществлять такой прогноз и выделять группы риска.

3. Начало внедрения - март 1990 г.

4. Основные показатели, характеризующие результаты
внедрения: состояние иммунной системы переболевших детей в ка-
мнезе, частота их заболеваемости.

5. Эффект внедрения - медико-социальный. Учет предло-
женных методов прогноза позволяет уменьшить частоту остаточных
явлений инфекционного мононуклеоза у детей, выбирать правиль-
ную тактику ведения больных и их диспансеризации.

Главный врач городской детской инфекционной клинической
больницы _____ Осипова Н. В.

