

На правах рукописи

ТРИСКО АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ
КРИТЕРИЕВ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА-
БАРР- ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ВЗРОСЛЫХ**

14.01.09 – Инфекционные болезни

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук, профессор

Авдеева Марина Геннадьевна
Колесникова Наталья Владиславовна

Официальные оппоненты:

Симованьян Эмма Мкртчевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра детских инфекционных болезней, заведующая кафедрой

Калюжин Олег Витальевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России»

Защита состоится «_____» _____ 2017 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д.208.114.01 при ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора по адресу: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и на сайте института: www.crie.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

Общая характеристика диссертации

Актуальность темы исследования

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями. Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения всеми известными путями позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетические инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии (Ющук Н.Д., 2009; Хмилевская С.А., 2010). Герпесвирусы достаточно широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции (Лобзин Ю.В., 2003; Ющук Н.Д., 2009; Исаков В.А., 2013). Неблагоприятная экологическая обстановка, сложное социальное положение населения приводят к угнетению защитных сил организма, что и способствует значительному увеличению числа больных герпесвирусными инфекциями.

Особое место среди герпесвирусов занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) – ВЭБ-инфекция, которая относится к наиболее актуальным и распространенным заболеваниям в современной педиатрии и детской инфектологии, а также патологии взрослого населения (Павленко О.А., 2009; Симованьян Э.М., 2016). Одной из часто встречаемых форм ВЭБ-инфекции является инфекционный мононуклеоз (ИМ) (Лобзин Ю.В., 2003; Ющук Н.Д., 2009). Активная пролиферация вируса во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм в целом. ВЭБ обладает множественными механизмами иммуносупрессии и ускользания от иммунного ответа хозяина, что может приводить к формированию хронической вирусной инфекции, в ходе которой иммунологические нарушения усугубляются (Исаков В.А., 2013; Buchwald D.S., 2000; Okano M., 2003). Также установлено, что ВЭБ нарушает механизмы иммунного ответа, подавляет продукцию интерферонов, блокирует механизмы апоптоза. На основе этих нарушений формируется вторичный иммунодефицит, способствующий развитию аутоиммунных и опухолевых процессов у генетически предрасположенных лиц (Боровская Н.А., 2010).

В настоящее время неясны иммунопатологические основы индивидуальных различий течения инфекционного мононуклеоза, его исходов, начато изучение роли про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе ИМ и формировании протективного иммунного ответа (Левина А.С., 2006). Специфическая тропность вируса к иммунокомпетентным клеткам, в частности к В-лимфоцитам, способность его вызывать иммуносупрессию и длительно персистировать в организме человека после перенесенного острого инфекционного мононуклеоза определяет целесообразность исследования функциональных свойств данных клеток. В этой связи уместно отметить, что достаточно чувствительными критериями активности и прогноза течения инфекционного процесса являются цитохимические показатели лейкоцитов и, в частности, лимфоцитов (Авдеева М.Г., 2010). При этом важно, что определение цитохимической активности В-лимфоцитов в совокупности с оценкой цитокинового профиля крови, экспрессии специфической триады рецепторов при ВЭБ-инфекции (CD19⁺CD21⁺CD81⁺) на В-лимфоцитах ранее у детей и взрослых не проводилось.

Важность проблемы изучения инфекционного мононуклеоза обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней диагностики и дифференциальной диагностики, особенностями течения инфекции, отсутствием специфической профилактики и этиотропной терапии (Пархоменко В.П., 2006). На сегодняшний день эти вопросы достаточно широко изучены у детей всех возрастных категорий и практически не изучены у взрослых. Учитывая разнообразие клинических форм заболевания, наличия онкологической патологии, формирования иммунодефицитов различной степени

выраженности, в генезе которых ВЭБ играет ключевую роль, диагностика активной инфекции имеет особую значимость в современном здравоохранении.

Степень разработанности темы

Основанием для проведения диссертационного исследования явилась недостаточная изученность инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии у взрослых. Исследование динамики распространенности Эпштейна-Барр-вирусной инфекции, возрастных, социальных, сезонных и клинических особенностей инфекционного мононуклеоза у взрослых на примере Краснодарского края ранее не проводилось. Практически отсутствуют исследования по цитохимическому анализу лимфоцитов крови у взрослых больных инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии. Исследование цитокинового статуса лейкоцитов, проведенное Н.Н. Турковской (1977) у взрослых, имеет противоречивый характер. Исследование общей иммунограммы, цитокинового статуса проведены многими учеными преимущественно у детей (Куртасова Л.М., 2007; Симованьян Э. М., 2007; Собчак Д.М., 2014 и др.) и неоднозначны по выявленным закономерностям. Нами впервые проведено исследование В-клеточного рецепторного комплекса при инфекционном мононуклеозе ВЭБ-этиологии у взрослых. Между тем, эти данные важны в более углубленном понимании иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза, клинических особенностей, течения заболевания. Достаточно часто допускаются ошибки при диагностике инфекционного мононуклеоза у взрослых, что затрудняет правильный подход к лечению и ведет к потере времени эффективного воздействия на заболевание. В связи с этим были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования – оптимизация дифференциальной диагностики и прогноза форм тяжести инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых на основании выявления наиболее информативных изменений системных иммунологических, биохимических и цитохимических показателей.

Задачи исследования:

1. Изучить возрастные, социальные, сезонные особенности и клинико-лабораторные проявления инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых.
2. Оценить состояние цитокинового профиля по содержанию про- (IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-1Ra) цитокинов в сыворотке крови у взрослых больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии и клинически сходных заболеваниях (острый бактериальный тонзиллит, острый вирусный гепатит В).
3. Выявить особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, экспрессии молекул В-клеточного рецепторного комплекса (CD19, CD21, CD81) у взрослых больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии и острым бактериальным тонзиллитом.
4. Определить активность кислой фосфатазы и α -нафтилацетат эстеразы лимфоцитов периферической крови у взрослых больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии и клинически сходных заболеваниях (острым бактериальным тонзиллитом, острым вирусным гепатит В).
5. Выявить диагностически значимые иммуно-цитохимические критерии тяжелого течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых.
6. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых с включением дополнительных лабораторных критериев изменений субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, экспрессии молекул В-клеточного рецепторного комплекса, уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и цитохимической активности циркулирующих лимфоцитов.

7. Сформулировать практические рекомендации по применению биохимических и иммунологических параметров периферической крови, а также цитохимических показателей лимфоцитов как дополнительных критериев диагностики и оценки тяжести инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых.

Научная новизна

На основании подробного клинико-лабораторного исследования взрослых больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии на протяжении десятилетнего периода наблюдения впервые:

- изучен патогенетический механизм, определяющий значение дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, экспрессии молекул В-клеточного рецепторного комплекса, субпопуляционного состава и цитохимической активности (кислая фосфатаза, α -нафтилацетат эстераза) лимфоцитов периферической крови в формировании клинических проявлений заболевания;
- проведены клинико-иммуно-биохимические параллели на основании корреляционных связей с учетом форм тяжести заболевания;
- выявлены наиболее значимые нарушения цитокинового профиля, характеризующиеся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов;
- определены иммуно-цитохимические критерии тяжелого течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии;
- разработан оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых на основании дополнительных лабораторных критериев изменений субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, экспрессии молекул В-клеточного рецепторного комплекса, уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и цитохимической активности циркулирующих лимфоцитов.

Теоритическая и практическая значимость работы

- Определены клинические критерии для оптимизации диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых.
- Выделен спектр ключевых показателей цитокинового профиля, иммунологических критериев (экспрессия молекул В-клеточного рецепторного комплекса, субпопуляционный состав лимфоцитов) и цитохимических показателей (активность кислой фосфатазы, α -нафтилацетат эстеразы).
- Выявлены иммуно-цитохимические критерии тяжелого течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых.
- Разработан алгоритм методов дифференциальной диагностики наиболее часто встречаемых заболеваний сходных с инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии на основании определения наиболее значимых показателей цитокинового профиля, цитохимических и иммунологических показателей.

Методология и методы исследования работы

Методологической основой для диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Дизайн клинического исследования представляет собой сравнительный анализ с использованием клинико-лабораторных, инструментальных, цитохимических, иммунологических, аналитических и статистических методов. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии среди взрослого населения регистрируется у молодых лиц от 18 до 25 лет, преимущественно студентов с наибольшей активностью в январе и июне. Характерными клинико-

лабораторными проявлениями заболевания являются острое начало, лихорадка, полилимфоаденопатия, острый тонзиллит с выделением вторичных бактериальных патогенов из зева, гепато- и спленомегалия, наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови, лейкоцитоз, лимфоцитоз; повышение активности aminотрансфераз (АЛТ, АСТ), ЛДГ, ГГТ, ЩФ.

2. Наиболее информативными иммуно-цитохимические изменениями при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых являются: в периферической крови увеличивается относительное и абсолютное количество CD3⁺-клеток за счет роста числа CD8⁺-лимфоцитов, снижается количество CD4⁺-, CD16⁺- и CD19⁺-клеток, включая CD19⁺CD21⁺CD81⁺, CD19⁺CD21⁻CD81⁻ и CD19⁺CD21⁺CD81⁻-лимфоциты, при увеличении плотности экспрессии CD19, CD21, CD81 рецепторов в экспрессирующих их субпопуляциях В-лимфоцитов; повышается содержание провоспалительных цитокинов – IL-1 α , IL-1 β и INF- γ при нормальных значениях IL-1Ra и IL-4; снижается активность кислой фосфатазы лимфоцитов с относительно равномерным распределением клеток всех степеней активности.

3. При тяжелом течении инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых регистрируется более выраженное повышение уровня содержания IL-1 α , IL-1 β и INF- γ , увеличение содержания IL-1Ra и коэффициента INF- γ /IL-4, а также снижение количества лимфоцитов с высокой активностью кислой фосфатазы.

4. Острый бактериальный тонзиллит характеризуется более выраженным снижением активности кислой фосфатазы лимфоцитов; увеличением содержания IL-1 α и INF- γ ; увеличением количества CD19⁺-лимфоцитов, включая CD19⁺CD21⁺CD81⁺, CD19⁺CD21⁻CD81⁻-лимфоциты, при нормальных значениях плотности экспрессии CD19, CD21, CD81 рецепторов в экспрессирующих их субпопуляциях В-лимфоцитов.

5. Для острого вирусного гепатита «В» характерно максимальное снижение активности кислой фосфатазы лимфоцитов; повышение уровня IL-1 β , INF- γ и IL-1Ra.

6. С целью совершенствования дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых следует использовать алгоритм, заключающийся в определении дополнительных лабораторных критериев изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, экспрессии молекул В-клеточного рецепторного комплекса, уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и цитохимической активности циркулирующих лимфоцитов.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» и ГБУЗ РА «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница».

Отдельные положения диссертации включены в лекции и практические занятия интернов, ординаторов и курсантов кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» и ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт».

Апробация диссертационного материала

Основные результаты работы доложены на I, II, IV, VII Ежегодных всероссийских конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2009г.; Москва 2010г.; Москва 2012г.; Москва, 2015г.); на III, IV, IX, X, XI Научно-практических конференциях Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Сочи, 2008г.; Анапа, 2009г.; Краснодар, 2014г.; Краснодар, 2015г.; Краснодар, 2016г.); Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 2008г.);

юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2010г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 из них в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах, состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, иллюстрирована 22 таблицами, 25 рисунками. Библиографический указатель включает 304 источников, в том числе 216 отечественных и 88 иностранных авторов.

Содержание диссертационного исследования

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных в работе задач был проведен ретроспективный анализ госпитальной когорты пациентов (всего 332 чел.) с диагнозом «Эпштейна-Барр-вирусная инфекция», в числе которых 261 пациент с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии» были включены в данное исследование, находившихся на лечении в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СКИБ») за период 2005-2014 гг.

В период с 2012 г. по 2014 г. на базе ГБУЗ «СКИБ» анализировались сведения о больных с диагнозами «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии», «острый бактериальный тонзиллит» и «острый вирусный гепатит В», изучались особенности течения заболевания и клинико-лабораторные показатели. На базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России изучали профили иммунологических параметров основных клинических групп и контрольной группы.

Критериями включения больных в исследование были: 1) возраст – от 18 лет и старше; 2) клинически, а затем лабораторно подтвержденные диагнозы: инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии (ИФА, ПЦР), острый бактериальный тонзиллит (бактериологическое исследование), острый вирусный гепатит В (ИФА, ПЦР); 3) информированное согласие пациентов на исследование иммунологических параметров. Критериями исключения являлись: 1) возраст – до 18 лет; 2) наличие тяжелого сопутствующего поражения сердечно-сосудистой системы, нервной системы, мочевыделительной системы, аутоиммунные заболевания; 3) наличие ВИЧ-инфекции; 4) наличие беременности; 5) хроническая ВЭБ-инфекция в стадии реактивации; 6) другие острые вирусные инфекции, обусловленные ЦМВ, аденовирусом, энтеровирусом (ПЦР), а также реактивация ЦМВ-инфекции (ПЦР слюна, кровь, ИФА).

В результате в окончательный анализ вошло 93 человека, из которых на основании критериев включения и исключения было сформировано 4 группы исследования.

Основная клиническая группа – пациенты с диагнозом «инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии», в которую вошли 28 человек. Из них мужчин 16 чел., женщин 12 чел., средний возраст составил $20,9 \pm 0,57$ лет. По тяжести заболевания выделяли 18 случаев среднетяжелого течения и 10 случаев тяжелого течения. Диагноз в 96,6% случаев был подтвержден методом иммуноферментного анализа. Деление по тяжести течения проводилось согласно клинической классификации инфекционных болезней, предложенной А. А. Колтыпиным (1948 г.), критериями тяжести являлись: выраженность общей интоксикации, степень увеличения лимфатических узлов, характер поражения рото- и носоглотки, выраженность гепатолиенального синдрома, изменения в гемограмме.

Группа сравнения 1 – пациенты с диагнозом «острый бактериальный тонзиллит», в нее вошли 25 человек, из них мужчин 15 чел., женщин – 10 чел., средний возраст составил $26,5 \pm 1,39$ лет. По степени тяжести преобладало среднетяжелое течение (23 случая), 2

случая характеризовались тяжелым течением. Во всех случаях у пациентов отмечалась лакунарная ангина как форма острого тонзиллита. Диагноз изначально выставлялся на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждался обязательным бактериологическим исследованием ротоглотки.

Группа сравнения 2 – пациенты с диагнозом «острый вирусный гепатит В», ее составили 20 человек, среди которых мужчин 14 чел., женщин 6 чел., средний возраст - $29,7 \pm 1,9$ лет. По степени тяжести преобладали среднетяжелые случаи (19 чел.), в 1 случае отмечено тяжелое течение гепатита. Диагноз был подтвержден методом иммуноферментного анализа путем определения антител класса IgM и IgG, полимеразно-цепной реакции путем определения ДНК вируса в крови.

Группа сравнения 3 для определения нормальных значений иммунологических и цитохимических показателей составили 20 относительно здоровых лиц, из них мужчин 13 чел., женщин – 7 чел., средний возраст $21,7 \pm 0,47$ лет.

Общеклинические исследования (ОАК, БАК) проводились всем больным в динамике заболевания, кратность исследования определялась клиническими проявлениями. Серологические (ИФА), молекулярно-генетические (ПЦР) исследования, а также электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, серологические и молекулярно-генетические исследования у пациентов с диагнозом «инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии», «острый бактериальный тонзиллит» и «острый вирусный гепатит В» проводились в условиях ГБУЗ «СКИБ». В работу вошли результаты 5418 общеклинических, биохимических лабораторных и инструментальных исследований, 981 серологических и молекулярно-генетических исследований.

Иммунологические исследования проводились на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Цитохимическая активность кислой фосфатазы лимфоцитов определялась по методу Goldberg, Varca в модификации М.Г. Шубича, М.Г. Авдеевой (1989), активность α -нафтилацетат эстеразы определялась по методу Kulenkampff, 1977г. Уровень содержания про- (IL-1 α , IL-1 β , IFN γ) и противовоспалительных (IL-1Ra, IL-4) цитокинов в периферической крови (сыворотке) обследуемых определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе «ASCENT» (Финляндия), с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (пг/мл). Методом лазерной проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC-500 «BeckmanCoulter», США) проводилась оценка состояния клеточного звена иммунитета с применением моноклональных антител к CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD19-рецепторам лимфоцитов. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы для IBM PC «BIOSTAT» (Stenton A.Glantz, Ph.D., 1999). Оценка рецепторного аппарата лимфоцитов проводилась при тестировании одномоментной экспрессии на мембране клеток молекул CD19, CD21, CD81 методом проточной цитометрии на CYTOMIC SFC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели моноклональных антител: CD19, CD21, CD81 (фирма Beckman Coulter, США). Наряду с оценкой абсолютного содержания лимфоцитов, одномоментно экспрессирующих CD19, CD21, CD81, исследовался уровень плотности экспрессируемых молекул по показателю интенсивности флуоресценции (MFI). Субпопуляционный состав лимфоцитов определялся путем двойного гейтирования по CD19⁺. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы для IBM PC «BIOSTAT» (Stenton A.Glantz, Ph.D., 1999). В работу вошли результаты 184 цитохимических, 682 иммунологических исследования и 410 исследований показателей цитокинового профиля.

Математический анализ полученных результатов проводился на персональном IBM-совместимом компьютере с использованием пакета анализа Microsoft Excel 7.0 в среде Windows 2008с. Методика статистического анализа включала расчет средней величины с

вычислением средней арифметической M , стандартной ошибки m и стандартного отклонения S с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 17,0 для Microsoft. Сравнение средних двух выборок производилось с помощью критерия Стьюдента. Достоверными считались различия 95% ($p \leq 0,05$). Корреляционный анализ произведен с использованием рангового коэффициента Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы все больше внимания привлекают заболевания, обусловленные вирусом Эпштейна-Барр. По данным Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю регистрация случаев Эпштейна-Барр-вирусной инфекции началась с 1993 года, когда было официально зарегистрировано 56 заболевших, при этом инфекционный мононуклеоз как отдельное заболевание в нашей стране не регистрируется.



Рис.1. Зарегистрированные случаи ВЭБИ по Краснодарскому краю за период 1993-2014гг.

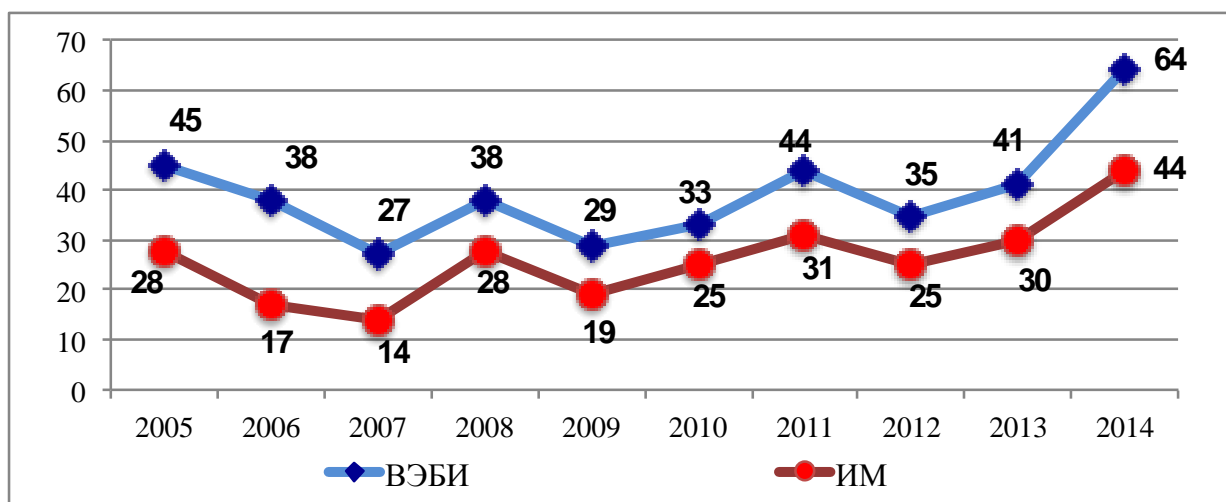


Рис.2. Количество случаев заболевания ВЭБИ и ИМ за 2005-2014 гг. по данным ГБУЗ «СКИБ»

За период с 1993 г. по 2014 г. в Краснодарском крае зарегистрировано 5592 случая заболевания ВЭБ-инфекцией, в том числе инфекционным мононуклеозом (рисунок 1). В 2014 году было зарегистрировано 433 случая заболевания. Начиная с 2011 года количество зарегистрированных случаев ВЭБИ не опускается ниже уровня 8,23 на 100 тысяч населения.

В условиях ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» МЗ КК с 2005 г. по 2014 г. на стационарном лечении находилось 394 больных с Эпштейна-

Барр-вирусной инфекцией. За этот период в рамках данного исследования было проанализировано 332 истории болезни с ВЭБ-инфекцией. Из этой группы в исследование были отобраны 261 история болезни с клиническим диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии» (рисунок 2).

Среди больных с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии» мужчины составили 145 чел., женщины – 116 чел. В отдельные годы (2007, 2008, 2013 гг.) в заболеваемости отмечалось преобладание женщин (до 57,1%).

Возраст больных колебался от 18 до 34 лет, в среднем составляя $20,7 \pm 0,18$ лет. Доля пациентов в возрасте 18-20 лет составила 59,4%, 21-25 лет – 33,3%, 26-30 лет – 6,5%, старше 31 года – 0,8% (2 чел.).

В исследуемой группе преобладали студенты и работающие пациенты, составляя 139 чел. (53,2%) и 91 чел. (34,9%) соответственно, неработающие пациенты представляли меньшинство – 30 чел. (11,5%), на долю учащихся пришлось менее одного процента.

Максимальный подъем ИМ отмечается в январе и июне, что можно связать с периодами сессий у студентов, так как именно студенты преобладают в исследуемой группе.

Клиническое наблюдение за всеми пациентами проводилось с момента поступления в стационар до момента выписки. Заболевание имело преимущественно среднетяжелое течение – 58,2% случаев (152 чел.), тяжелое течение отмечено в 41,4% случаев (108 чел.), легкое – в 0,4% случаев (1 чел.). Больные поступали в стационар с 1-го по 46-й день болезни, в среднем на $14,4 \pm 0,32$ день, средняя длительность пребывания в стационаре составила $13,2 \pm 0,31$ койко-дня. Во всех случаях заболевание начиналось остро. Лихорадка отмечалась в 97,7% случаев, продолжалась от 2 до 28 дней, составляя в среднем $9,5 \pm 0,36$ дней. Начало заболевания с появления симптомов острого тонзиллита наблюдалось в 82,4% случаев (215 чел.), катаральная форма отмечена в 13,0% (34 чел.), лакунарная форма – в 69,0% (180 чел.), фолликулярная форма зарегистрирована в одном случае. В 17,6% случаев (46 чел.) явлений тонзиллита не отмечалось. При наличии острого тонзиллита в большинстве случаев (72,4%) проводилось бактериологическое исследование флоры из зева. При этом у 149 больных (78,8%) в бактериологическом посеве выделялись различные культуры возбудителей: один возбудитель – в 65,1%, два возбудителя – в 30,9%, три возбудителя – в 4,0% случаев. В выделенной флоре преобладали культуры стрептококков (45,4%), особенно гемолитических, и стафилококков (21,5%), также были выделены культуры грибов рода кандиды (16,6%), грамотрицательная и анаэробная микрофлора: клебсиеллы, энтеробактеры и другие возбудители. Полилимфаденопатия выявлялась у 94,6% (247) больных в следующих группах лимфатических узлов: подчелюстные – 83,5% (218 чел.), задние шейные – 62,8% (164 чел.), передние шейные – 40,2% (105 чел.), подмышечные – 26,8% (70 чел.), затылочные – 12,3% (32 чел.), паховые – 1,1% (3 чел.). Увеличение в трех и более указанных групп лимфатических узлов наблюдалось в 38,3% (100 чел.) случаев. Развитие экзантемы имело место у 31 больного (11,8%). При этом у 24 чел. (77,4%) сыпь была ассоциирована с применением аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин, амоксиклав, аугментин, флемоксин). Явления желтухи (иктеричность склер, субиктеричность кожных покровов) в разгар заболевания отмечались у 8 пациентов (3,1%). Гепатоспленомегалия при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена у более чем 2/3 обследованных больных: увеличение печени определено в 81,3% случаев, увеличение селезенки – в 86,8%. Клинические проявления представлены на рисунке 3.

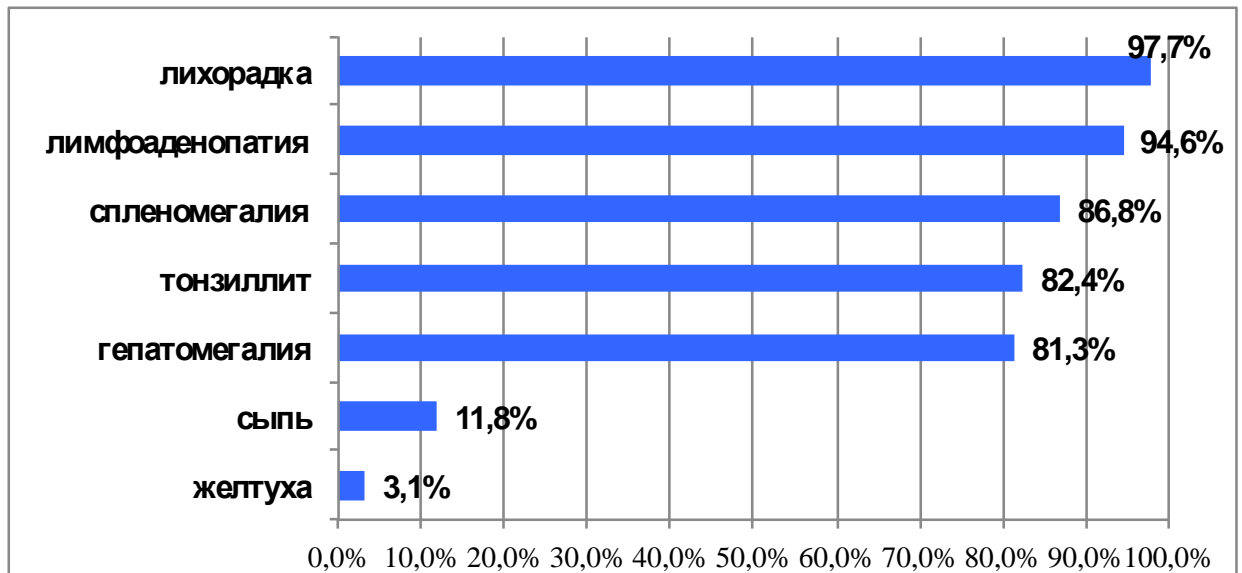


Рис.3. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых

Среднее содержание лейкоцитов в общем анализе крови составило $9,4 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, при этом в первый день поступления в стационар лейкоцитоз (более $10,0 \times 10^9/\text{л}$) отмечался в 67,8% случаев (177 чел.), лейкопения (менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$) – в 10,3% случаев (27 чел.), а в 9,7% случаев в первом анализе регистрировался лейкоцитоз с последующим снижением до лейкопении. Среднее значение эритроцитов и гемоглобина в исследовании находились в пределах референсных значений, составляя $4,58 \pm 0,02 \times 10^{12}/\text{л}$ и $134,4 \pm 0,66$ г/л, в динамике наблюдения существенно не изменялись. Средний уровень тромбоцитов составил $212,8 \pm 2,62 \times 10^9/\text{л}$, при этом тромбоцитопения при поступлении отмечалась в 26,8% случаев (70 чел.). Среднее значение моноцитов в лейкоцитарной формуле составило $7,1 \pm 0,18\%$, при этом моноцитоз в среднем до 20% при поступлении и в динамике наблюдения отмечался в 23,0% случаев (60 чел.), в единичных случаях достигая 34-52-60%. Средний уровень лимфоцитов в лейкоцитарной формуле составил $48,8 \pm 0,50\%$, при этом лимфоцитоз регистрировался в 88,9% случаев (232 чел.), в некоторых случаях достигая 80%. В динамике наблюдения (с 1-й по 6-ю недели) количество лимфоцитов сохранялось повышенным. Атипичные мононуклеары (АМ) с максимальным содержанием клеток до 78% регистрировались у 84,3% больных (рисунок 4). На 1-2-й неделях заболевания АМ достигали наибольших значений, составляя в среднем $14,7 \pm 1,10\%$, и сохранялись до 5-6-й недели болезни в 11,5% случаев.

В биохимическом анализе крови уровень билирубина определялся в 65,9% случаев (172 чел.). Повышение уровня общего билирубина (билирубинемия) от 1,5 до 9,5 норм отмечалось в ходе исследования у 32,0% больных (55 чел.), в большинстве случаев уровень билирубина не превышал 2-х норм, составляя в среднем $23,5 \pm 1,22$ мкмоль/л. Изменение активности aminотрансфераз (развитие гепатита) при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых больных рассматривается как одно из основных проявлений заболевания. Повышение уровня АЛТ отмечено у 93,9% (245 чел.) больных (рисунок 4), составляя в среднем $175,4 \pm 7,01$ Ед/л, происходило с 1-2-й недели болезни, достигая максимальных значений ко 2-3 недели заболевания. При этом минимальный характер изменения АЛТ (до 2 норм) наблюдался в 12,2% случаев, слабовыраженный (2-3 нормы) – в 15,1%, умеренно выраженный (3-5 норм) – в 21,6%, выраженный (более 5 норм) – в 50,2% случаев (123 чел.), в числе которых повышение активности АЛТ выше 500 Ед/л регистрировалось у 25 чел. (10,2%), выше 1000 Ед/л – у 2 человек (0,8%). Отсутствие изменений активности АЛТ отмечено у 7,3% больных (18 чел.). Повышение активности АСТ регистрировалось в 94,6% случаев, принимая значения от 2 до 25 норм, в среднем составляя $116,3 \pm 4,67$ Ед/л.

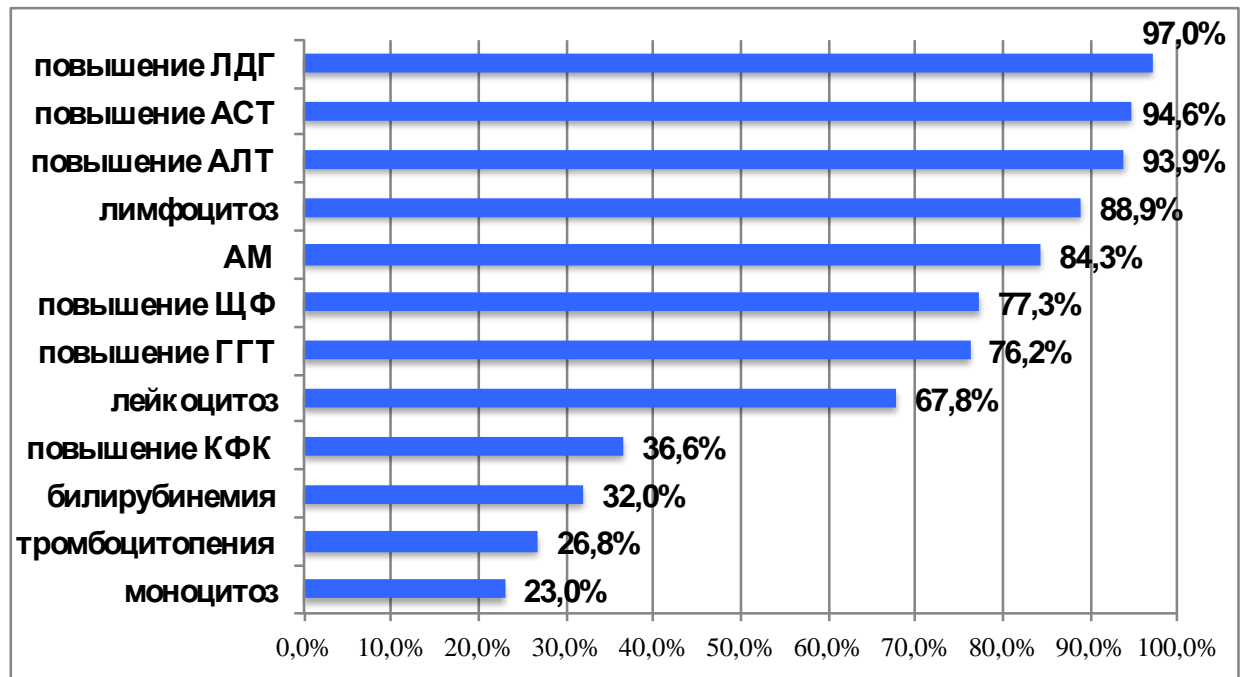


Рис.4. Лабораторные (общеклинические) особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых

Активность ЛДГ определялась в 88,5% случаев (231 чел.), из числа которых повышение активности данного фермента зарегистрировано в 97,0% случаев (224 чел.) (рисунок 4), составляя в среднем $671,2 \pm 12,39$ Ед/л. При этом повышение до 2 норм (до 1000 Ед/л) отмечалось у большинства пациентов – в 73,2% случаев, 2-3 нормы (1000-1500 Ед/л) – в 24,6% (55 чел.), 3-4 нормы (1500-2000 Ед/л) – в 1,3% (3 чел.), выше 4 норм (более 2000 Ед/л) – в 0,9% случаев (2 чел.). Максимальное повышение активности ЛДГ составило 2140 Ед/л. Уровень ГГТ исследовался у 59 пациентов, из которых в 76,2% случаев (45 чел.) определялось повышение активности фермента (рисунок 4). Повышение до 2 норм (до 110 Ед/л) регистрировалось в 20,0% случаев (9 чел.), 2-4 нормы (111-220 Ед/л) – в 46,6% (21 чел.), 4-6 норм (221-330 Ед/л) – в 17,8% (8 чел.), 6-9 норм (331-495 Ед/л) – в 8,9% (4 чел.) и выше 9 норм (более 496 Ед/л) – в 6,7% случаев (3 чел.) с максимальным подъемом до 739 Ед/л. Активность щелочной фосфатазы определялась в 8,4% случаев (22 чел.), в среднем достигая уровня $253,1 \pm 29,83$ Ед/л. Повышение активности ЩФ (более 115 Ед/л) отмечалось в 77,3% случаев (17 чел.), достигая максимально высоких значений на 2 неделе заболевания ($376,1 \pm 84,62$ Ед/л), со снижением к 5-6 неделе. Наибольший уровень ЩФ составил 1133 Ед/л. Уровень активности КФК определялся в 87,0% случаев (227 чел.), повышение активности этого фермента отмечалось в 36,6% случаев (83 чел.), в среднем составляя $251,3 \pm 22,09$ Ед/л.

Специфическими методами лабораторной диагностики острой Эпштейна-Барр-вирусной инфекции, в том числе инфекционного мононуклеоза, применяемыми в клинической практике, являются серологические методы и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). К серологическим методам относятся экспресс-тесты для качественного определения гетерофильных антител, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр в сыворотке крови, реакция Пауль-Буннеля, также выявляющая гетерофильные антитела, но только полуколичественным методом (титры АТ), и иммуноферментный анализ (ИФА), определяющий антитела к антигенам вируса Эпштейна-Барр (VCA IgM, EA IgG, NA IgG). Методом полимеразно-цепной реакции определяется ДНК вируса Эпштейна-Барр в крови и других биологических жидкостях.

Методом Пауль-Буннеля были обследованы 111 чел. (42,5%), из них у 79 чел. (71,2%) определялся диагностический титр 1:32 и выше.

Метод полимеразной цепной реакции в условиях ГБУЗ «СКИБ» начал применяться с 2008 года. В период исследования с 2005 г. по 2014 г. было обследовано 111 чел. (42,5%), из них у 72 чел. (64,9%) ДНК ВЭБ в крови было обнаружено, при этом забор крови происходил с 1-го по 24-й день заболевания, в среднем на $8,6 \pm 0,49$ день.

Методом иммуноферментного анализа за период 2005-2014 гг. для подтверждения этиологии заболевания было обследовано 253 пациента (96,9%). У 8 пациентов исследование ИФА не проводилось, при этом в одном случае в 2011 году этиология заболевания была подтверждена обнаружением ДНК ВЭБ в крови, в остальных случаях (по два случая в 2005 г. и 2008 г. и по одному случаю в 2006 г., 2007 г. и 2009 г.) диагноз был выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных.

Исследование активности кислой фосфатазы (КФ) и α -нафтилацетат эстеразы (α -НАЭ) лимфоцитов проведено у взрослых пациентов с диагнозами «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии», «острый бактериальный тонзиллит» и «острый вирусный гепатит В» относительно условно здоровых доноров (таблица 1).

Активность КФ лимфоцитов у больных инфекционным мононуклеозом составила $172,1 \pm 10,22$ у.е., что достоверно ниже на 19,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров ($p < 0,05$) с относительно равномерным распределением клеток всех степеней активности. Активность α -НАЭ лимфоцитов при ИМ достоверно не отличалась от значений контрольной группы, составляя $189,0 \pm 7,89$ у.е.

В группе больных острым бактериальным тонзиллитом отмечено значительное снижение активности кислой фосфатазы на 60,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров, что составило $85,9 \pm 8,78$ у.е. (таблица 1). Данный показатель в 2 раза ниже, чем у больных с инфекционным мононуклеозом. Практически в половине клеток фермент не определялся ($48,4 \pm 4,95\%$). Преимущественно регистрировались клетки с низкой активностью ($26,5 \pm 3,64\%$) и умеренной активностью ($23,2 \pm 3,07\%$). Клетки с высокой активностью фермента составили $4,9 \pm 1,02\%$. Активность α -НАЭ лимфоцитов в группе больных острым бактериальным тонзиллитом достоверно не отличалась от контрольной группы и в среднем составила $181,4 \pm 7,55$ у.е.

Таблица 1.

Активность КФ и α -НАЭ лимфоцитов в группах исследования

| Группа/Показатель | СЦИ-КФ, у.е. | СЦИ - α -НАЭ, у.е. |
|------------------------------------|-------------------|---------------------------|
| Контроль (0) | $210,4 \pm 12,85$ | $165,1 \pm 9,07$ |
| Инфекционный мононуклеоз (1) | $172,1 \pm 10,22$ | $189,0 \pm 7,89$ |
| Острый бактериальный тонзиллит (2) | $85,9 \pm 8,78$ | $181,4 \pm 7,55$ |
| Острый вирусный гепатит (3) | $60,1 \pm 7,66$ | $179,3 \pm 6,77$ |
| P ₀₋₁ | <0,05 | >0,05 |
| P ₁₋₂ | <0,001 | >0,05 |
| P ₁₋₃ | <0,001 | >0,05 |

Примечание: P₀₋₁ – достоверность различий показателей между группами контроля и ИМ; P₁₋₂ – достоверность различий показателей между группами ИМ и острого тонзиллита; P₁₋₃ – достоверность различий показателей между группами ИМ и острого вирусного гепатита.

Кислая фосфатаза лимфоцитов при остром вирусном гепатите «В» оказалась самой неактивной, на 70,0% ниже среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров, составляя $60,1 \pm 7,66$ у.е., что в 3 раза ниже, чем при ИМ и в 1,4 раза ниже, чем при ОБТ. Регистрировалось высокое содержание клеток с пылевидной зернистостью (с низкой активностью) ($49,2 \pm 5,95\%$), при минимальном содержании клеток с умеренной ($5,5 \pm 0,76\%$) и высокой ($2,7 \pm 1,2\%$) активностью фермента. Активность α -НАЭ лимфоцитов при ОБГ «В» также достоверно не отличалась от всех групп, составляя $179,3 \pm 6,77$ у.е. (таблица 1).

Проведено сравнение активности ферментов лимфоцитов у больных согласно форм тяжести инфекционного мононуклеоза (таблица 2).

Таблица 2.

Уровень активности КФ и α -НАЭ лимфоцитов в зависимости от форм тяжести инфекционного мононуклеоза

| Степень активности/показатель | КФ | | | α -НАЭ | | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | ИМ | | К | ИМ | | К |
| | среднет. теч. | тяж. теч. | | среднет. теч. | тяж. теч. | |
| СЦИ, у.е. | 192,2 \pm 4,18 | 137,6 \pm 7,53*** | 210,4 \pm 12,85 | 187,0 \pm 4,10* | 184,1 \pm 8,10 | 165,1 \pm 9,07 |
| 0 ст. (нул. акт.) | 14,9 \pm 0,36*** | 17,8 \pm 0,35*** | 1,8 \pm 0,19 | 5,9 \pm 0,26*** | 4,3 \pm 0,45*** | 20,0 \pm 3,31 |
| 1 ст. (низ. акт.) | 26,2 \pm 0,23*** | 35,1 \pm 0,36*** | 8,3 \pm 0,78 | 40,4 \pm 0,36*** | 49,1 \pm 0,63*** | 19,0 \pm 1,23 |
| 2 ст. (ум. акт.) | 32,1 \pm 0,18*** | 31,0 \pm 0,37*** | 52,3 \pm 1,02 | 27,9 \pm 0,22*** | 27,0 \pm 0,32*** | 44,0 \pm 2,35 |
| 3 ст. (выс. акт.) | 33,3 \pm 0,26 | 16,4 \pm 0,40*** | 37,1 \pm 1,96 | 27,4 \pm 0,30*** | 24,0 \pm 0,56*** | 21,4 \pm 1,07 |

Примечание: достоверность различий показателей между группами контроля и ИМ, где *** - $p < 0,001$; * - $p < 0,05$.

При тяжелом течении инфекционного мононуклеоза определено достоверное снижение активности КФ лимфоцитов, при этом увеличивалось число клеток с отсутствием окраски (с нулевой активностью) – 14,9 \pm 0,36% и пылевидной зернистостью (с низкой активностью) – 26,2 \pm 0,23%, а количество клеток с гранулярными включениями (клетки с умеренной и высокой активностью) достоверно снижалось: 31,1 \pm 0,37% и 16,4 \pm 0,40% соответственно. При среднетяжелом течении ИМ активность КФ лимфоцитов от значений контрольной группы не отличалась. Активность α -НАЭ лимфоцитов при тяжелом течении инфекционного мононуклеоза не отличалась от показателей контрольной группы.

Исследование содержания IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, INF- γ проведены у взрослых пациентов в тех же группах (таблица 3).

Таблица 3.

Уровень цитокинов у больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии и в группах сравнения

| Группа\показатель | IL-1 α , пкг\мл | IL-1 β , пкг\мл | IL-1Ra, пкг\мл | IL-4, пкг\мл | INF γ , пкг\мл | INF γ /IL-4 |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| Контроль (0) | 1452,6 \pm 226,82 | 2,7 \pm 0,29 | 502,2 \pm 73,82 | 43,6 \pm 5,48 | 37,1 \pm 3,14 | 1,5 \pm 0,25 |
| Инфекционный мононуклеоз (1) | 2413,9 \pm 304,42 | 4,5 \pm 0,40 | 419,4 \pm 72,93 | 61,6 \pm 7,35 | 157,3 \pm 32,57 | 2,7 \pm 0,50 |
| Острый бактериальный тонзиллит (2) | 1406,0 \pm 256,59 | 5,6 \pm 1,92 | 358,9 \pm 88,98 | 43,6 \pm 4,46 | 75,8 \pm 11,72 | 2,1 \pm 0,40 |
| Острый вирусный гепатит "В"(3) | 1601,7 \pm 356,61 | 49,1 \pm 11,98 | 667,4 \pm 80,66 | 59,1 \pm 9,02 | 86,5 \pm 18,76 | 1,1 \pm 0,15 |
| P ₀₋₁ | < 0,05 | < 0,001 | >0,05 | >0,05 | < 0,001 | <0,05 |
| P ₁₋₂ | < 0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | < 0,05 | >0,05 |
| P ₁₋₃ | >0,05 | < 0,001 | < 0,05 | >0,05 | >0,05 | <0,01 |

Примечание: P₀₋₁ – достоверность различий показателей между группами контроля и ИМ; P₁₋₂ – достоверность различий показателей между группами ИМ и ОБТ; P₁₋₃ – достоверность различий показателей между группами ИМ и ОБГ.

Оценка содержания цитокинов в группе пациентов с диагнозом «инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии» выявила достоверное повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, тогда как содержание противовоспалительных IL-1Ra и IL-4 не отличались от таковых в группе клинически здоровых доноров (таблица 3). Так, содержание IL-1 α и IL-1 β превышало результаты

группы здоровых доноров в 1,7 и 1,6 раз соответственно, а уровень содержания INF- γ превысил показатели группы контроля в 4,3 раза ($p < 0,05$). Коэффициент INF- γ /IL-4 составил $2,7 \pm 0,50$ ($p < 0,05$), что в 1,3 раза превышает показатель у больных ОБТ и в 2,5 раза – у больных ОБГ «В».

У пациентов с диагнозом «острый бактериальный тонзиллит», уровень содержания IL-1 α и IL-4 достоверно не отличался от значений группы здоровых доноров, IL-1Ra имел тенденцию к снижению, тогда как концентрация IL-1 β и INF- γ в 2 раза превышала показатели группы здоровых доноров ($p < 0,05$). Коэффициент INF- γ /IL-4 составил $2,1 \pm 0,40$, достоверно не отличаясь от показателя у больных с инфекционным мононуклеозом.

При остром вирусном гепатите «В» обращает на себя внимание резкое увеличение содержания IL-1 β , в 18 раз относительно группы клинически здоровых доноров. Также характерной особенностью ОБГ «В» является повышение уровня IL-1Ra в 1,3 раза, что может служить дифференциальным отличием данного заболевания. Наряду с этим отмечено возрастание содержания INF- γ (в 2,3 раза относительно контроля), в то время как содержание IL-1 α и IL-4 находилось в пределах показателей группы здоровых доноров с незначительной тенденцией к возрастанию. Коэффициент INF- γ /IL-4 достоверно ниже значения в группе ИМ и составил $1,14 \pm 0,15$ ($p < 0,01$).

Уровень исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов при среднетяжелом течении ИМ был несколько ниже средних значений в общей группе инфекционного мононуклеоза, но с сохранением направленности изменений. Тяжелое течение ИМ характеризовалось двукратным повышением уровня IL-1 α и IL-1 β , 7-кратным ростом концентрации INF- γ , увеличением содержания IL-1Ra в сыворотке крови и коэффициента INF- γ /IL-4 (таблица 4).

Таблица 4.

Уровень цитокинов в зависимости от тяжести течения ИМ

| Показатель | ИМ сред.знач. | ИМ среднет. теч. | ИМ тяж. теч. | Контроль |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| IL-1 α , пкг\мл | $2413,9 \pm 304,42^*$ | $2127,4 \pm 2,51^{**\#}$ | $3027,9 \pm 5,24^{***}$ | $1452,6 \pm 226,82$ |
| IL-1 β , пкг\мл | $4,5 \pm 0,40^{***}$ | $4,0 \pm 0,10^{***\#}$ | $5,6 \pm 0,20^{***}$ | $2,7 \pm 0,29$ |
| IL-1Ra, пкг\мл | $419,4 \pm 72,93$ | $309,8 \pm 0,81^{*\#}$ | $726,5 \pm 4,43^{**}$ | $502,2 \pm 73,82$ |
| IL-4, пкг\мл | $61,6 \pm 7,35$ | $61,1 \pm 0,47^{**\#}$ | $62,6 \pm 0,74^{**}$ | $43,6 \pm 5,48$ |
| INF γ , пкг\мл | $157,3 \pm 32,57^{***}$ | $107,3 \pm 0,60^{***\#}$ | $264,4 \pm 2,10^{***}$ | $37,1 \pm 3,14$ |
| INF γ /IL-4 | $2,7 \pm 0,50^*$ | $2,3 \pm 0,11^{**\#}$ | $3,7 \pm 0,27^{***}$ | $1,5 \pm 0,25$ |

Примечание: р - достоверность различий показателей между группами ИМ и контроля, где *** - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$; # - достоверные различия в клинических группах ИМ в зависимости от тяжести течения

При оценке показателей клеточного иммунитета у взрослых больных с инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии и острым бактериальным тонзиллитом был выявлен целый ряд изменений относительно клинически здоровых доноров с достоверными межгрупповыми различиями, позволяющими определить дифференциально-диагностические критерии инфекционного процесса определенной этиологии (таблица 5, рисунок 5).

При анализе популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, наибольшие изменения были выявлены при инфекционном мононуклеозе. Так, общее содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺) и доли среди них CD8⁺-клеток достоверно возрастало у больных инфекционным мононуклеозом, тогда как при остром бактериальном тонзиллите данные показатели находились в пределах значений клинически здоровых доноров.

Сходный разнонаправленный характер изменений, в виде снижения показателей при ИМ и сохранения нормального уровня реагирования при ОБТ, был выявлен в отношении

CD4⁺-лимфоцитов, их соотношения с содержанием Т-цитотоксических (CD8⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺) и относительного содержания НК-клеток (CD16⁺) (таблица 5, рисунок 5). Снижение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ до 0,4±0,02 у больных инфекционным мононуклеозом позволяет предположить о возможном присоединении вторичной бактериальной инфекции. Несмотря на то что НК-клетки врожденного иммунитета также принимают активное участие в противовирусной защите, выявленный факт их достоверного снижения у больных ИМ может свидетельствовать о ведущей роли Т-киллеров в уничтожении вируса Эпштейна-Барр.

Таблица 5.

Изменение показателей лимфоцитарного иммунитета у пациентов с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии и острым бактериальным тонзиллитом (M±m,р)

| Показатель/группа | Инфекционный мононуклеоз (n=22) | Острый бактериальный тонзиллит (n=20) | Контроль (здоровые доноры) (n=20) |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Лимфоциты, % | 52,4±3,90# | 22,6±3,6* | 43,7±4,5 |
| Лимфоциты, абс. | 3,5±0,50# | 1,7±0,2* | 3,2±0,5 |
| CD3 (+), % | 87,1±1,80*# | 73,4±2,5 | 73,2±2,5 |
| CD3 (+), абс. | 2,7±0,30# | 1,3±0,21 | 2,3±0,4 |
| CD4 (+), % | 22,6±2,00*# | 44,1±1,9 | 42,1±1,8 |
| CD4 (+), абс. | 0,7±0,10* | 0,8±0,10* | 1,3±0,2 |
| CD8 (+), % | 63,3±2,80*# | 31,9±1,80 | 33,7±1,6 |
| CD8 (+), абс. | ↑ 2,0±0,20*# | 0,6±0,10* | 1,1±0,2 |
| CD4 (+)/CD8 (+), y.e. | 0,4±0,02*# | 1,4±0,10 | 1,3±0,1 |
| CD19 (+), % | 2,6±0,60*# | 12,1±1,10 | 10,0±1,32 |
| CD19 (+), абс. | 0,1±0,01*# | 0,2±0,01* | 0,3±0,10 |
| CD16 (+), % | 9,4±1,70*# | 14,3±2,80 | 16,2±2,40 |
| CD16 (+), абс. | 0,3±0,10* | 0,2±0,01* | 0,5±0,10 |

Примечание: * - достоверность отличий от контроля (p<0,01); # - достоверные различия в клинических группах

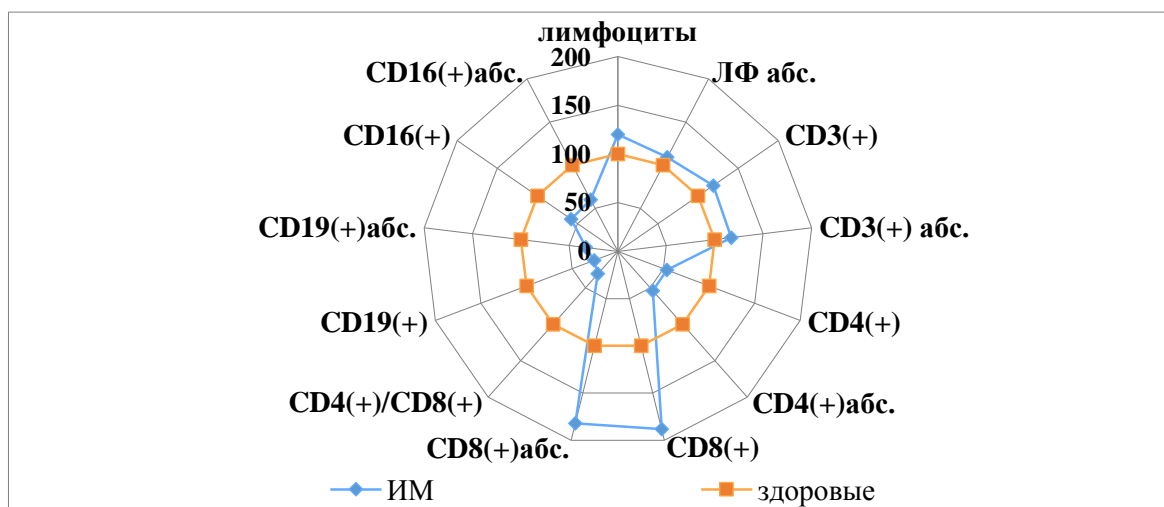


Рис. 5. Сравнительная оценка основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных инфекционным мононуклеозом

Тем не менее, с точки зрения иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза, наиболее диагностически значимыми показателями следует считать двукратное увеличение цитотоксических Т-клеток и резкое снижение содержания (в 4,5 раза) В-лимфоцитов, что может быть обусловлено биологическими особенностями вируса Эпштейна-Барр, к которому на В-лимфоцитах имеются специфические рецепторы – CD21.

Учитывая эти биологические особенности вируса Эпштейна-Барр (расположение специфических рецепторов – CD21 на В-лимфоцитах) была проанализирована структура В-лимфоцитарной популяции с учетом клеток, одновременно несущих мембранные рецепторы (CD19, CD21, CD81) как у клинически здоровых доноров, так и у взрослых больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии и острым бактериальным тонзиллитом. В ходе проведенных исследований было выявлено, что среди В-лимфоцитов содержание CD19⁺CD21⁺CD81⁺-лимфоцитов достоверно превышает уровень здоровых доноров только при остром бактериальном тонзиллите, тогда как при инфекционном мононуклеозе имеет место достоверное его снижение (таблица 6, рисунок 6). Наряду с этим в общей популяции В-лимфоцитов, экспрессирующих CD19-антигены, обнаружены две субпопуляции, отличающиеся редукцией одного из функционально значимых рецепторов: CD19⁺CD21⁺CD81⁻ и CD19⁺CD21⁻CD81⁺. При анализе содержания редуцированной по CD21-антигену субпопуляции В-клеток выявлено ее достоверное и выраженное снижение при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр-вирусной этиологии, тогда как содержание CD19⁺CD81⁺CD21⁻-В-лимфоцитов было достоверно повышено при остром бактериальном тонзиллите (таблица 6, рисунок 6). При анализе содержания редуцированной по CD81-антигену субпопуляции В-лимфоцитов также выявлено ее достоверное и выраженное снижение при ИМ, тогда как при ОБТ содержание CD19⁺CD21⁺CD81⁻-В-клеток достоверно не отличалось от показателей группы клинически здоровых доноров (таблица 6, рисунок 6).

Таблица 6.

Сравнительная оценка В-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих функционально значимые рецепторы (CD19, CD21, CD81), при инфекционном мононуклеозе и остром бактериальном тонзиллите

| Показатель/группа | Инфекционный мононуклеоз (M±m) | Острый бактериальный тонзиллит (M±m) | Контроль (M±m) |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| (CD19 ⁺ CD21 ⁺ CD81 ⁺)-лимфоциты | ↓ 1,52±0,27* | 6,1±0,88* ↑ | 3,65±1,06 |
| MFI 21 | 8,2±4,55* ↑ | 3±0,48 | 2,5±0,34 |
| MFI 81 | 4,6±0,73* ↑ | 3,7±0,52 | 3,1±0,31 |
| MFI 19 | 8,8±0,84* ↑ | 7,0±0,34 | 6,6±0,33 |
| (CD19 ⁺ CD21 ⁺ CD81 ⁻) - лимфоциты | ↓ 0,8±0,37* | 2,7±0,64 | 2,2±0,57 |
| MFI 21 | 4,1±0,46* ↑ | 2,3±0,14 | 2,2±0,20 |
| MFI 19 | 8,8±0,84* ↑ | 7,0±0,34 | 6,6±0,33 |
| (CD19 ⁺ CD21 ⁻ CD81 ⁺)-лимфоциты | ↓ 0,4±0,05* | 2,5±0,28* ↑ | 1,3±0,32 |
| MFI 81 | 11,2±2,07* ↑ | 5,5±0,91 | 4,7±0,84 |
| MFI 19 | 8,8±0,84* ↑ | 7,0±0,34 | 6,6±0,33 |

Примечание: * - достоверность отличий от контроля (p<0,01)

При исследовании величины плотности экспрессии молекул (MFI) на поверхности В-лимфоцитов, выявлено, что исключительно при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых наблюдается достоверное ее увеличение

в отношении всех видов рецепторов на трех субпопуляциях В-лимфоцитов относительно острого бактериального тонзиллита и группы клинически здоровых доноров. Так, плотность экспрессии CD19⁺-рецепторов при инфекционном мононуклеозе в 1,3 раза выше группы здоровых доноров. Уровень плотности экспрессии CD21⁺-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих на поверхности CD19⁺CD21⁺CD81⁺, в 3,3 раза превышает группу здоровых доноров, а в группе лимфоцитов, одновременно экспрессирующих CD19⁺CD21⁺CD81⁻, в 1,8 раз превышает группу здоровых доноров. Уровень плотности экспрессии CD81⁺-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих на поверхности CD19⁺CD21⁺CD81⁺, в 1,5 раза превышает группу клинически здоровых доноров, а в группе лимфоцитов, одновременно экспрессирующих CD19⁺CD21⁻CD81⁺, в 2,4 раза превышает группу здоровых доноров. При этом уровень плотности в отношении всех видов рецепторов на трех субпопуляциях В-лимфоцитов при остром бактериальном тонзиллите достоверно от группы клинически здоровых доноров не отличался (рисунок 6).

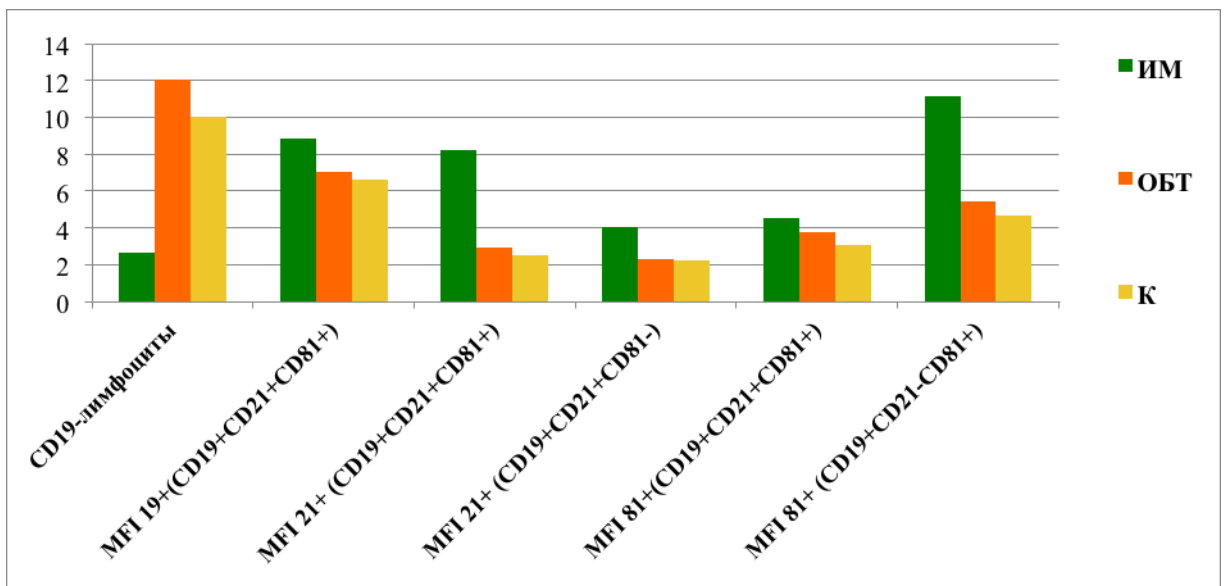


Рис. 6. Плотность распределения рецепторов (MFI) на поверхности В-лимфоцитов

Для повышения качества дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых разработан диагностический алгоритм, включающий оценку значимости ведущих клинических симптомов и синдромов, а также результаты общеклинических исследований (ОАК, БАК), оценку цитокинового профиля, результаты цитохимической активности лимфоцитов и показатели клеточного иммунитета в виде основного субпопуляционного состава лимфоцитов с последующим определением количества В-лимфоцитов, несущих мембранные рецепторы (CD19, CD21, CD81) и определение плотности экспрессии этих рецепторов.

При наличии у больного молодого возраста, острого начала заболевания, лихорадки в течении 3-5 дней и более, острого тонзиллита и полилимфоаденопатии можно предположить диагноз «острый бактериальный тонзиллит» или «инфекционный мононуклеоз», если же определяется гепатоспленомегалия, то возможен диагноз «острый вирусный гепатит». В таком случае необходимо провести забор венозной крови на общий анализ и биохимический анализ с определением АЛТ, АСТ, общего билирубина.

При получении результата возможны несколько сочетаний признаков:

1) лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, отсутствие атипичных мононуклеаров, нормальные значения АЛТ и АСТ, в таком случае вероятен диагноз «острый бактериальный тонзиллит»;

- 2) лейкоцитоз, лимфоцитоз (\pm), атипичные мононуклеары (\pm), повышение АЛТ при нормальном значении АСТ, в таком случае возможны диагнозы «острый бактериальный тонзиллит» или «инфекционный мононуклеоз»;
- 3) лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, повышение АЛТ и АСТ, в таком случае вероятнее всего диагноз «инфекционный мононуклеоз»;
- 4) нормоцитоз, атипичные мононуклеары (\pm), повышение АЛТ и АСТ, повышение общего билирубина (\pm), в таком случае возможны диагнозы «инфекционный мононуклеоз» или «острый вирусный гепатит».

Следующим этапом в диагностике станет забор венозной крови у больного на ИФА ВЭБ, ПЦР (ДНК ВЭБ), маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, At HBcor, At HCV). Если в ИФА обнаруживаются антитела VCA IgM ВЭБ и ДНК ВЭБ (\pm) при отрицательных маркерах вирусного гепатита, то диагноз «инфекционный мононуклеоз». Если обнаруживаются маркеры вирусного гепатита, то диагноз «острый вирусный гепатит». Третий возможный вариант – отрицательные маркеры вирусного гепатита и отрицательные результаты ИФА и ПЦР ВЭБ при характерной клинической картине, в этом случае необходимо повторно взять ИФА ВЭБ, ПЦР (ДНК ВЭБ) и воспользоваться дополнительными методами диагностики.

Цитохимический метод (определение активности кислой фосфатазы лимфоцитов): при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр-вирусной этиологии происходит умеренное снижение активности КФ лимфоцитов (на 19,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров) при относительно равномерном распределении клеток всех степеней активности, для тяжелого течения ИМ у взрослых характерно снижение клеток с высокой (3-й ст.) активностью в 2 раза; при остром бактериальном тонзиллите снижение активности КФ лимфоцитов происходит на 60% от значений группы клинически здоровых доноров, что в 2 раза меньше, чем при ИМ, за счет снижения содержания клеток с высокой (3-й ст.) (на 86,5%) и умеренной (2-й ст.) (на 56,0%) активностью и преобладающего увеличения (на 96,0%) содержания клеток без активности фермента (0-й ст.); при остром вирусном гепатите «В» происходит падение активности КФ лимфоцитов на 70% от показателя в группе клинически здоровых доноров, что в 3 раза меньше, чем при ИМ, за счет практического исчезновения клеток с умеренной (2-й ст.) и высокой (3-й ст.) активностью (снижение на 90,0% и 93,0% соответственно) и преобладания клеток с нулевой (0 ст.) и низкой (1-й ст.) активностью фермента.

Определение цитокинового профиля (IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra и IL-4, INF- γ): при инфекционном мононуклеозе происходит повышение уровня IL-1 α (в 1,7 раза), IL-1 β (в 1,6 раза) и INF- γ (в 4,3 раза), для тяжелого течения ИМ характерно двукратное повышение IL-1 α и IL-1 β , 7-кратный рост концентрации INF- γ и повышение IL-1Ra (в 2,3 раза); при остром бактериальном тонзиллите происходит двукратное повышение уровней IL-1 β и INF- γ ; для острого вирусного гепатита «В» характерно резкое увеличение уровня активности IL-1 β (в 18 раз), повышение INF- γ (в 2,3 раза) и IL-1Ra (в 1,3 раза).

Определение общей иммунограммы с последующим определением количества В-лимфоцитов, несущих мембранные рецепторы (CD19, CD21, CD81) и определение плотности экспрессии этих рецепторов: при инфекционном мононуклеозе происходит увеличение количества CD3⁺-лимфоцитов с увеличением CD8⁺-клеток и снижение числа CD4⁺-, CD16⁺-, CD19⁺-лимфоцитов, включая субпопуляции с фенотипом CD19⁺CD21⁺CD81⁺-, CD19⁺CD21⁻CD81⁺- и CD19⁺CD21⁺CD81⁻-лимфоцитов, при увеличении плотности экспрессии CD19, CD21, CD81 рецепторов в экспрессирующих субпопуляциях В-лимфоцитов; при остром бактериальном тонзиллите происходит снижение общего числа лимфоцитов, при сохранении нормального уровня CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD19⁺-лимфоцитов, увеличения количества В-лимфоцитов в субпопуляциях CD19⁺CD21⁺CD81⁺- и CD19⁺CD21⁻CD81⁺-клеток при нормальных

значениях плотности экспрессии CD19, CD21, CD81 рецепторов в экспрессирующих субпопуляциях В-лимфоцитов.

Таким образом, применение данного алгоритма (рисунок 7) может повысить качество дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых, что позволит своевременно скорректировать тактику ведения и приведет к сокращению срока стационарного лечения и медико-социальной реабилитации.

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА-
БАРР-ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ВЗРОСЛЫХ

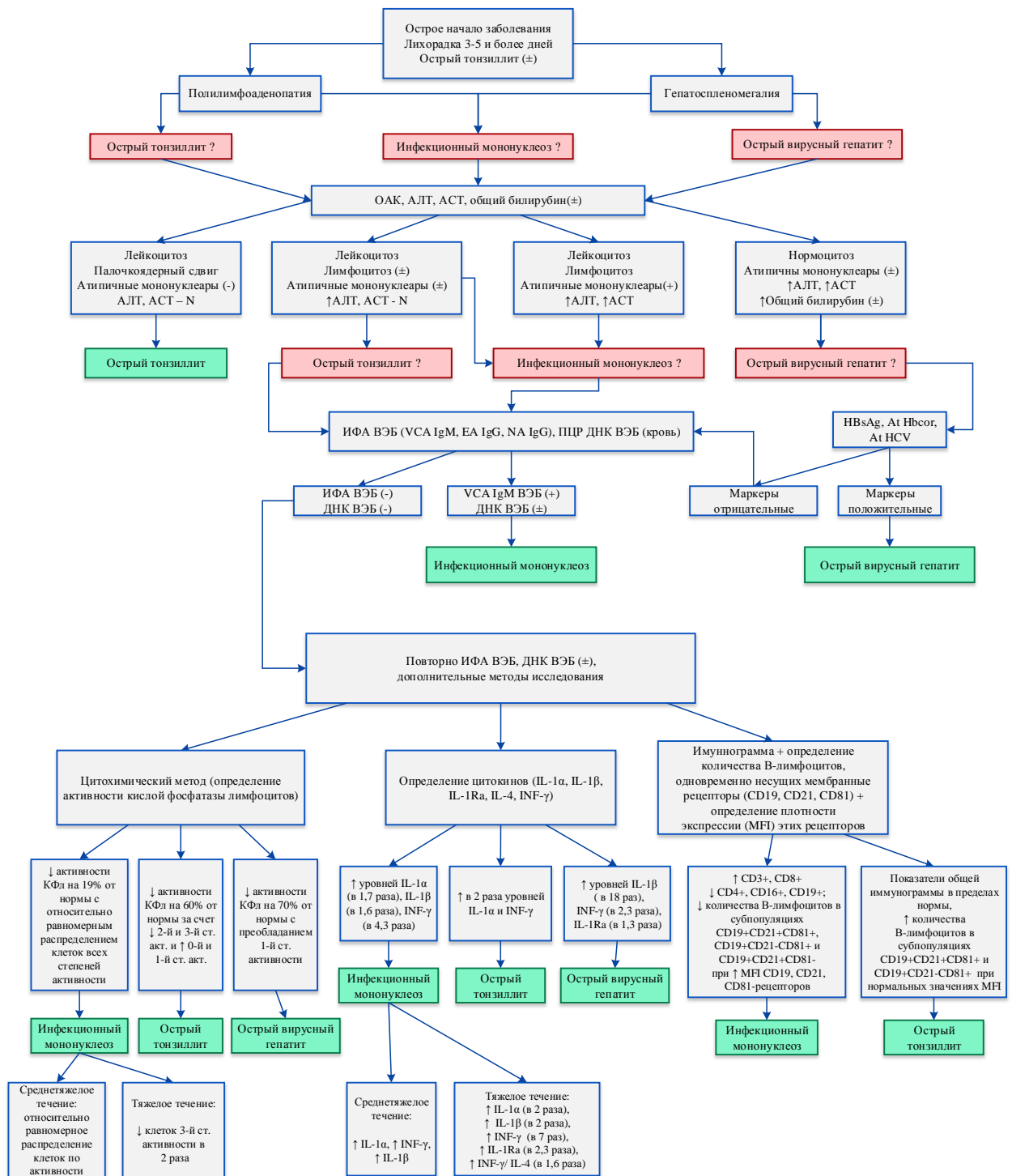


Рис. 7. Алгоритм дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых

Выводы

1. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной этиологии среди взрослого населения протекает у молодых лиц от 18 до 25 лет (92,7%), преимущественно студентов (53,2%) с наибольшей активностью в январе и июне, в среднетяжелой (58,2%) и тяжелой (41,8%) формах, характеризуется сочетанием интоксикационного (97,7%), лимфопролиферативного (94,6%), ангинозного (82,4%), цитолитического (93,9%) синдромов, гепатомегалией (81,3%) и спленомегалией (86,8%), гематологическими изменениями - атипичные мононуклеары (84,3%), лейкоцитоз (67,8%), лимфоцитоз (88,9%), а также повышением активности ЛДГ (97,0%), ГГТ (76,2%) и ЩФ (77,3%).

2. В сыворотке крови взрослых больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии повышается содержание провоспалительных цитокинов IL-1 α (в 1,7 раза), IL-1 β (в 1,6 раза) и INF- γ (в 4,3 раза), при этом установлена умеренная прямая корреляционная связь уровней IL-1 α и INF- γ . Острый вирусный гепатит «В» отличается более существенным подъемом концентрации IL-1 β (в 18 раз), повышением INF- γ (в 2,3 раза) и ростом уровня IL-1Ra (в 1,3 раза), а острый бактериальный тонзиллит – двукратным увеличением содержания IL-1 α и INF- γ .

3. При инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых увеличивается относительное и абсолютное количество CD3⁺-клеток за счет роста числа CD8⁺-лимфоцитов, снижается количество CD4⁺-, CD16⁺- и CD19⁺-клеток, включая CD19⁺CD21⁺CD81⁺-, CD19⁺CD21⁺CD81⁺- и CD19⁺CD21⁺CD81⁺-лимфоциты, при увеличении плотности рецепторов CD19, CD21 и CD81 в экспрессирующих их субпопуляциях В-клеток. При остром бактериальном тонзиллите субпопуляционный состав лимфоцитов остается в пределах нормы, а количество CD19⁺CD21⁺CD81⁺- и CD19⁺CD21⁺CD81⁺-лимфоцитов возрастает при неизменной плотности молекул CD19, CD21 и CD81 в экспрессирующих их субпопуляциях В-клеток.

4. У больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барр-вирусной этиологии снижается активность кислой фосфатазы (КФ) лимфоцитов на 19,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров. При этом наблюдалось относительно равномерное распределение клеток по степеням активности этого фермента от нулевой до высокой степени, тогда как у здоровых доноров преобладали клетки с умеренной и высокой степенью активности КФ. Установлена выраженная обратная корреляционная связь между активностью КФ лимфоцитов и относительным количеством CD19⁺-клеток. При остром бактериальном тонзиллите и остром вирусном гепатите «В» активность КФ на 60,0% и 70,0% ниже, чем у здоровых доноров. Активность α -нафтилацетат эстеразы лимфоцитов не различалась в группах обследованных больных и здоровых доноров.

5. Тяжелое течение инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых характеризует двукратное повышение уровня IL-1 α и IL-1 β , 7-кратный рост концентрации INF- γ , увеличение содержания IL-1Ra (в 2,3 раза) в сыворотке крови и коэффициента INF- γ /IL-4 (в 1,6 раза), а также двукратное снижение количества лимфоцитов с высокой активностью кислой фосфатазы относительно здоровых доноров.

6. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых с включением дополнительных лабораторных критериев наиболее информативных изменений субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, экспрессии молекул В-клеточного рецепторного комплекса, уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и цитохимической активности циркулирующих лимфоцитов.

Практические рекомендации

1. Дополнительными критериями лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых в совокупности являются: относительное количество атипичных мононуклеаров в периферической крови более 10%, лейкоцитоз, лимфоцитоз; повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ и ЩФ; обнаружение антител к антигенам ВЭБ (анти-VCA IgM и/или комбинации анти-VCA IgM + анти-EA IgG) и ДНК ВЭБ в крови; снижение активности кислой фосфатазы лимфоцитов на 19,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров с равномерным распределением клеток всех степеней активности; повышение в сыворотке крови уровней IL-1 α в 1,7 раза, IL-1 β в 1,6 раза и INF- γ в 4,3 раза от средних значений у здоровых доноров; увеличение количества CD3⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, снижение числа CD4⁺-, CD16⁺- и CD19⁺-лимфоцитов, включая CD19⁺CD21⁺CD81⁺-, CD19⁺CD21⁻CD81⁺- и CD19⁺CD21⁺CD81⁻-клеток, в периферической крови при увеличении плотности молекул CD19, CD21 и CD81 в экспрессирующих их субпопуляциях В-клеток.

2. Дополнительными иммуно-цитохимическими критериями тяжелого течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых являются: повышение в сыворотке крови уровней IL-1 α и IL-1 β в 2 раза, содержания INF- γ в 7 раз, увеличение концентрации IL-1Ra в 2,3 раза и коэффициента INF- γ /IL-4 в 1,6 раза, а также снижение числа лимфоцитов с высокой активностью кислой фосфатазы в 2 раза относительно здоровых доноров.

3. Для лабораторной диагностики острого бактериального тонзиллита дополнительными критериями могут быть: снижение активности КФ на 60,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров за счет снижения количества клеток с умеренной и высокой активностью фермента и увеличения клеток с нулевой и низкой активностью фермента; двукратное увеличение содержания IL-1 α и INF- γ ; увеличение CD19⁺CD21⁺CD81⁺- и CD19⁺CD21⁻CD81⁺-лимфоцитов при неизменной плотности молекул CD19, CD21 и CD81 в экспрессирующих их субпопуляциях В-клеток при нормальном субпопуляционном составе лимфоцитов.

4. Острый вирусный гепатит «В» характеризуется такими дополнительными критериями лабораторной диагностики: снижением активности КФ лимфоцитов на 70,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров за счет преобладания клеток с низкой степенью активности фермента; подъемом концентрации IL-1 β в 18 раз, INF- γ в 2,3 раза и ростом уровня IL-1Ra в 1,3 раза в сыворотке крови относительно здоровых доноров.

Перспективы дальнейшего исследования

В настоящее время проблема клинического течения различных форм инфекции вызванной вирусом Эпштейна-Барр у взрослых требует дальнейшего изучения и проработки. Существование персистенции Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у взрослых, ее активация с нередким обнаружением вируса в крови, ликворе на фоне различных патологических процессов существенно затрудняет диагностику основного заболевания и ставит вопросы о необходимости применения этиотропной терапии.

Список основных работ, опубликованный по теме диссертации

1. Триско А.А. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза // Современные проблемы науки и образования №4, 2007, Приложение №1, С. 48-49, Москва

2. Триско А.А. Ошибки диагностики и отличия клинического течения инфекционного мононуклеоза среди мужчин и женщин // Современные проблемы науки и образования №4, 2008, Приложение №1, С. 53, Москва

3. Авдеева М.Г., Намитокон Х.А., Ванюков А.А., Триско А.А. Клинико-патогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у взрослых // Материалы III научно-практической конференции Южно-федерального округа с международным участием, С. 11-13, Сочи, 14-15 февраля 2008 г.

4. Авдеева М.Г., Намитокон Х.А., Полянский А.В., Триско А.А. Инфекционный мононуклеоз у взрослых: клинико-патогенетические параллели // Материалы российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения», С. 3-4, Санкт-Петербург, 3-4 декабря, 2008 г.

5. Авдеева М.Г., Намитокон Х.А., Полянский А.В., Триско А.А. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых // Инфекционные болезни, 2009, том 7, №2, С. 22-25.

6. Авдеева М.Г., Намитокон Х.А., Триско А.А. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у взрослых // Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, С. 7, Москва, 30 марта-1 апреля, 2009 г.

7. Авдеева М.Г., Триско А.А. Инфекционный мононуклеоз и острые вирусные гепатиты: дифференциальные аспекты // Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, С. 5, Москва, 29-30 марта, 2010 г.

8. Триско А.А., Авдеева М.Г., Ковалевская О.И., Еремина Г.А. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у взрослых в Краснодарском крае // Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, С. 385, Москва, 26-28 марта, 2012 г.

9. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Яковчук Е.Е., Триско А.А., Ахмедова О.А., Чернявская О.В., Шубина Г.А. Диагностическая значимость серологических методов диагностики острой ВЭБ-инфекции у взрослых // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням; Москва, 24-26 марта, 2014 г., С. 5.

10. Триско А.А., Авдеева М.Г., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Особенности иммунного ответа при острой ВЭБ-инфекции у взрослых // Материалы IX научно-практической конференции Южно-федерального округа с международным участием, С. 138-139, Краснодар, 29-30 мая 2014 г.

11. Триско А.А., Колесникова Н.В., Авдеева М.Г., Чудилова Г.А. Ломтатидзе Л.В. Особенности клеточного иммунитета при острой Эпштейна-Барр-вирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 13-16.

12. Триско А.А., Авдеева М.Г., Колесникова Н.В. Цитокиновый статус при инфекционном мононуклеозе у взрослых // Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием, С. 335-336, Москва, 30 марта – 1 апреля, 2015 г.

13. Триско А.А. Иммунологическая диагностика острой ВЭБ-инфекции взрослых // Материалы IX научно-практической конференции Южно-федерального округа с международным участием, С. 196-199, Краснодар, 28-29 мая 2015 г.

14. Триско А.А., Авдеева М.Г., Колесникова Н.В. Клинико-иммунологические особенности острой Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т.21, №3. – С. 130-135.

15. Триско А.А., Авдеева М.Г., Носиков Д.В. Эпидемиологические особенности ВЭБ-инфекции в Краснодарском крае и г. Краснодаре за период 2005-2014 гг. // Материалы межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» МЗ РФ. – г. Краснодар, 8-10 июня 2016г. – С.183-185.

16. Триско А.А., Ковалевская О.И., Швачкина Н.С., Козырева Е.В. Корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей при инфекционном мононуклеозе ВЭБ-этиологии у взрослых // Материалы IX Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием, С. 281, Москва, 27 марта – 29 марта, 2017г.

Список сокращений

| | |
|--|---|
| АЛТ – аланинаминотрансфераза | ОБТ – острый бактериальный тонзиллит |
| АМ – атипичные моноклеары | ОВГ – острый вирусный гепатит |
| АСТ – аспартатаминотрансфераза | ПЦР – полимеразно-цепная реакция |
| БАК – биохимический анализ крови | СОЭ – скорость оседания эритроцитов |
| ВАК – высшая аттестационная комиссия | УЗИ – ультразвуковое исследование |
| ВОЗ – всемирная организация здравоохранения | ЦМВ-инфекция – цитомегаловирусная инфекция |
| ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр | ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория |
| ВЭБИ – вирус Эпштейна-Барр-инфекция | ЦТЛ – цитотоксический лимфоцит |
| ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза | ЩФ – щелочная фосфатаза |
| ГБУЗ «СКИБ» МЗ КК – государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекция больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края | ЭКГ – электрокардиограмма |
| ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота | BCR – В-клеточный рецептор |
| ИМ – инфекционный мононуклеоз | CD – дифференциальный антиген |
| ИФА – иммуноферментный анализ | EA – ранний антиген |
| ИФН – интерферон | EBNA – ядерный антиген |
| КФК – креатинфосфокиназа | Ig – иммуноглобулин |
| КФ – кислая фосфатаза | IL – интерлейкин |
| ЛДГ – лактатдегидрогеназа | IFN- γ – интерферон-гамма |
| α -НАЭ – альфа-нафтилацетат эстераза | MFI – средняя интенсивность свечения |
| ОАК – общий анализ крови | IL-1Ra – рецептор антагониста интерлейкина-1 |
| ОБП – органы брюшной полости | NK – натуральные киллеры |
| | VCA – капсидный антиген |