

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Иккес Любовь Александровна

**РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ФЕНОТИПА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ  
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ  
ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор  
Мартынова Галина Петровна

доктор медицинских наук, профессор  
Савченко Андрей Анатольевич

Красноярск – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ. ....                                                                                                                    | 4  |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....                                                                                                    | 15 |
| 1.1 Инфекционный мононуклеоз у детей: этиологическая структура, клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе ..... | 15 |
| 1.2 Иммунологические аспекты патогенеза инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии. ....                                            | 23 |
| 1.3 Краткая характеристика функционально-метаболических реакций нейтрофилов и моноцитов в норме и при патологии. ....             | 32 |
| 1.4 Современные подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей.                                                             | 36 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....                                                                                      | 42 |
| 2.1 Общая характеристика наблюдаемых больных, дизайн исследования. ...                                                            | 42 |
| 2.1.1 Критерии включения пациентов в исследование. ....                                                                           | 45 |
| 2.1.2 Материалы и дизайн исследования. ....                                                                                       | 46 |
| 2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования. ....                                                                     | 49 |
| 2.2.1 Лабораторные методы исследования. ....                                                                                      | 51 |
| 2.2.2 Молекулярно-биологические методы исследования. ....                                                                         | 54 |
| 2.2.3 Иммунологические методы исследования. ....                                                                                  | 55 |
| 2.3 Методы статистической обработки. ....                                                                                         | 59 |
| ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ. ....                                                                      | 61 |
| 3.1 Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза у наблюдаемых больных. ....                                             | 61 |
| 3.2 Характеристика лабораторных показателей у пациентов с инфекционным мононуклеозом. ....                                        | 78 |
| 3.2.1 Гематологические изменения у наблюдаемых больных. ....                                                                      | 78 |
| 3.2.2 Молекулярно-биологические методы исследования у наблюдаемых больных. ....                                                   | 79 |
| 3.3 Сравнительная характеристика пациентов с инфекционным                                                                         |    |

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| мононуклеозом в зависимости от этиологии. ....                                                                                                                       | 82  |
| ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ МАКРОФАГАЛЬНО-<br>ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С<br>ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ. ....                                            | 91  |
| 4.1 Особенности фенотипического состава нейтрофилов крови у детей с<br>инфекционным мононуклеозом. ....                                                              | 91  |
| 4.2 Хемилюминесцентный ответ нейтрофилов периферической крови у<br>детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF in vitro. ...                           | 105 |
| 4.3 Особенности субпопуляционного состава и фагоцитарной активности<br>моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии<br>GM-CSF in vitro. .... | 111 |
| ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ<br>ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ. ....                                                                   | 126 |
| 5.1 Опыт применения комбинированной терапии препаратами<br>рекомбинантного интерферона $\alpha$ -2b у детей с инфекционным<br>мононуклеозом. ....                    | 126 |
| 5.2 Оценка эффективности препаратов иммуномодулирующего действия в<br>комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. ....                                   | 133 |
| ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. ....                                                                                                                                         | 143 |
| ВЫВОДЫ. ....                                                                                                                                                         | 155 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....                                                                                                                                      | 158 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....                                                                                                                       | 159 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....                                                                                                                                              | 161 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....                                                                                                                               | 192 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются актуальной проблемой современной медицины [1, 5, 13, 20, 114, 127, 170]. Медико-социальная значимость ГВИ в структуре инфекционной патологии с каждым годом возрастает, что обусловлено повсеместным распространением возбудителей, их способностью поражать практически все органы и системы, длительной персистенцией в организме человека, потенциальной онкогенностью, а также трудностями терапии и профилактики [2, 84, 85, 129, 161, 205, 233].

Известно, что к исходу 3-го года жизни более 80 % детей инфицированы различными видами герпесвирусов (ГВ), у школьников частота инфицирования составляет около 90 %, а у взрослых – более 90 % [5, 6, 12, 18, 148].

Обращает на себя внимание высокая частота бессимптомных и стертых форм ГВИ с выраженной репликативной активностью вирусов, их способностью к реактивации при ослаблении иммунной защиты макроорганизма, пожизненная персистенция в лимфоцитах [3, 5, 6, 32, 33, 45].

Одной из наиболее частых клинических форм ГВИ является инфекционный мононуклеоз (ИМ), который представляет собой неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающуюся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами [5, 14, 66, 128, 129]. Несмотря на полиэтиологичность, в большинстве случаев этиологию ИМ связывают с лимфотропным вирусом герпеса IV типа – вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), но в тоже время ИМ можно рассматривать как инфекцию, ассоциированную с ГВ I, II, IV, V и VI типов, а также их сочетаниями [4, 5, 126, 130, 148].

Именно полиэтиологичностью и способностью возбудителей вызывать лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение размеров периферических органов иммунной системы и количества некоторых популяций лимфоцитов, и объясняется многообразие и вариабельность

проявлений ИМ [5, 18, 49]. В свою очередь это затрудняет постановку диагноза в ранние сроки заболевания, поскольку весь симптомокомплекс развивается не сразу. Все вышеперечисленное свидетельствует о важности изучения патогенеза ИМ на основе комплексного и дифференцированного клинико-лабораторного обследования пациентов с учетом этиологии, характера течения, а также стадии заболевания [18, 62, 66, 95, 205, 252].

В настоящее время ИМ рассматривают как заболевание иммунной системы. Активная пролиферация вируса во всех органах, содержащих лимфоидную ткань, приводит к иммунной перестройке с вовлечением в процесс всех фаз и реакций иммунного ответа – клеточного, гуморального, цитокинового, – как правило определяющих благоприятное течение и исход заболевания [21, 45, 47, 49, 51, 95, 114, 115, 201]. Дезорганизация иммунологических реакций способствует снижению резистентности организма и, как следствие, активации оппортунистической бактериальной и грибковой флоры. В свою очередь, возникновение бактериальных осложнений еще более усиливает дисфункцию иммунного ответа, что также отрицательно влияет на сроки и полноту выздоровления [3, 6, 95, 103, 114, 115, 127, 169, 168].

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) – это ключевые эффекторные клетки, регулирующие реакции врожденного и адаптивного иммунитета и играющие решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний, в частности, ИМ [7, 9, 60, 81]. Известно, что НГ участвуют в быстрой реализации противобактериальной и противовирусной защиты [81, 188, 242]. Особенности фенотипа НГ и их функциональных свойств демонстрируют наличие субпопуляций НГ с различными возможностями: разной рецепторной оснащенностью, экспрессией генов цитокинов и секрецией цитокинов, продукцией активных форм кислорода, уровнями цитотоксичности и других [80, 88, 219]. Отсутствие адекватного реагирования (гиперактивация или блокада функций) НГ приводит к вялотекущим инфекционно-воспалительным процессам, не отвечающим на традиционную терапию [11, 96, 173]. В связи с вышеизложенным можно констатировать, что изучение изменений

функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови с последующей медикаментозной коррекцией выявленных изменений позволит оптимизировать современные подходы к терапии ИМ ВЭБ этиологии у детей.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Актуальность и значимость ГВИ в детском возрасте послужили основанием для проведения данного исследования. Существенный вклад в изучение этиологии, эпидемиологии, диагностики и лечения ГВИ у детей внесли отечественные исследователи: Боковой А. Г., Хмилевская С. А., Тимченко В. Н., Краснов В. В., Михайлова Е. В., Савенкова М. С., Кистенева Л. Б., Чешик С. Г., Харламова Ф. С., Исаков В. А., Каражас Н. В., Чеботарева Т. А., Крамарь Л. В., Мартынова Г. П., Домонова Э. А., Калугина М. Ю., Слепова О. С., Новосад Е. В., Ярославцева Н. Г., Никольский М. А., а так же зарубежные ученые: Flamand L; Agut H, De Bolle L, Pantry S. N., Medveczky P. G., Tesinia B. L., Epstein L. G., Caserta M. T., Zerr D. M., Yasushi Kawaguchi, Yasuko Mori, Huamin Tang, Yasuko Mori.

Анализ данных литературы свидетельствует о тесной взаимосвязи ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) с состоянием иммунного ответа и развитием вторичного ИДС [5, 114]. Отмечено, что основными регуляторами функциональной активности клеток иммунной системы являются цитокины, дисбаланс в этой системе у больных ГВИ является причиной развития неблагоприятных последствий [105, 114].

Данные о резком снижении показателей интерферонового звена иммунитета при ИМ представлены целым рядом российских авторов [114, 162], по мнению которых нарушения в системе ИНФ свидетельствуют о снижении компенсаторных возможностей, что является основанием широкого применения препаратов рекомбинантного IFN-альфа-2b в комплексной терапии ИМ у детей.

При этом до настоящего времени разработанные подходы к терапии пациентов с ИМ неоднозначны, не всегда эффективны и требуют дальнейшего изучения. Вопросам оптимизации терапии ГВИ с использованием лекарственных средств с прямым противовирусным действием посвящены работы [53, 101, 114, 125], в то же время существует ряд исследований свидетельствующих о

эффективности препаратов с непрямым противовирусным действием у пациентов с ВЭБ и другими ГВИ [48, 64, 109, 132]. Российскими учеными широко обсуждается положительный опыт применения препаратов рекомбинантного IFN $\alpha$ -2b при лечении пациентов с острыми и хроническими формами ВЭБ-инфекции [107, 131, 162].

Характер иммунного ответа при ВЭБИ зависит от доминирующего участия клонов CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов-хелперов первого (Th1) и второго (Th2) типов [5, 54, 114]. Активация Th1-лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов, макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите макроорганизма [61, 143]. Выявлены наиболее значимые нарушения локального, системного цитокинового статуса, проявляющиеся дисбалансом провоспалительных IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , противовоспалительных RA IL-1 $\beta$ , IL-4, определен компонентный состав, патогенный потенциал микробов-ассоциантов у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания [103, 105].

Рядом исследований выявлены дисфункции НГ при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях (ИВЗ), которые могут манифестировать как гипофункцию на фоне дефицита НГ при хронических упорно-рецидивирующих инфекционных процессах вирусно-бактериальной этиологии, не поддающихся стандартному лечению, так и блокаду функциональной активности с развитием неадекватного ответа вплоть до состояния «неотвечаемости» при хронических вялотекущих ИВЗ, которое может приводить к супрессии Т-звена ИС [81, 96, 148].

Таким образом, с нашей точки зрения, одной из важных задач оптимизации диагностических и лечебных мероприятий при ИМ у детей, является изучение различных вариантов дисфункций НГ, с последующей медикаментозной коррекцией выявленных изменений.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей на основании изменений фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов.

### **Задачи исследования**

1. Выявить клинико-лабораторные особенности манифестных форм инфекционного мононуклеоза у детей 3–6 и 7–11 лет в зависимости от возраста, этиологического фактора, состояния преморбидного фона.
2. Оценить особенности фенотипического состава, фагоцитарной активности и хемилюминесцентного ответа нейтрофилов периферической крови у детей 3–6 и 7–11 лет, больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.
3. Изучить воздействие гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора *in vitro* на показатели хемилюминесцентного ответа нейтрофилов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.
4. Исследовать особенности субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии и определить воздействие гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора *in vitro*.
5. С учетом выявленных изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета обосновать необходимость оптимизации иммуностимулирующей терапии и разработать алгоритм ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

### **Научная новизна**

Впервые на современном уровне с использованием высокоинформативных методов представлен фенотип субпопуляционного состава нейтрофилов периферической крови в остром периоде ИМ ВЭБ-этиологии. Установлено

увеличение уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам CD64 и CD15, что характеризует снижение провоспалительных функций нейтрофилов в острую стадию заболевания. Выявлены изменения функциональной и миграционной активности нейтрофилов периферической крови, оказывающих отрицательное влияние на течение инфекционного процесса.

Определены особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у детей с ИМ и доказана способность GM-CSF *in vitro* стимулировать активность респираторного взрыва нейтрофилов.

Впервые продемонстрированы изменения субпопуляционного состава моноцитов крови детей с ИМ в двух возрастных группах, характеризующиеся повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов.

Впервые представлены особенности нарушения фагоцитарной активности моноцитов у детей с ИМ в зависимости от возраста, где у больных 3–6 лет снижена фагоцитарная активность всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей с ИМ 7–11 лет понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов. Установлено повышение фагоцитарной активности моноцитов под влиянием GM-CSF *in vitro* у детей с ИМ обеих возрастных групп.

Доказано регулирующее действие GM-CSF *in vitro* на рецепторы нейтрофилов и моноцитов крови у детей с ИМ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании данных, полученных в результате исследования, выявлены клиничко-лабораторные особенности ИМ у детей в зависимости от этиологического фактора, состояния преморбидного фона, определяющих тяжесть заболевания, что в свою очередь способствует своевременной диагностике и назначению адекватной медикаментозной терапии как в остром периоде болезни, так и периоде реконвалесценции.

Выявленные изменения функциональной активности фагоцитирующих клеток у детей с ИМ ВЭБ-этиологии дают возможность разработать

диагностический алгоритм, позволяющий прогнозировать характер течения заболевания, оптимизировать иммунотерапевтическую тактику ведения пациентов, что повысит качество оказания медицинской помощи.

Разработан и научно обоснован алгоритм ведения пациентов с ИМ с дифференцированным подходом к назначению иммуномодулирующей терапии (Акт внедрения). Создана и апробирована программа для ЭВМ «Алгоритм лечения инфекционного мононуклеоза у детей», позволяющая практическому врачу прогнозировать течение ИМ у детей на основании оценки особенностей макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета.

Получено уведомление о приеме и регистрации заявки на выдачу патента на изобретение «Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей» (№ 2023133559 от 18.12.2023 г.).

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, клинической медицины и медицинской статистики.

Методология написания диссертационной работы согласно поставленной цели включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом с целью решения поставленных задач. Исследование клинических особенностей ИМ у детей 3–6 и 7–11 лет выполнено по принципу наблюдательного исследования, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выраженность клинико-лабораторных проявлений манифестных

форм инфекционного мононуклеоза определяется этиологическим фактором и в значительной степени зависят от состояния преморбидного фона ребенка.

2. Изменение фенотипического состава и особенности хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии, определяют степень нарушений фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов.

3. Манифестные формы инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии сопровождаются увеличением содержания клеток субпопуляции провоспалительных моноцитов.

4. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор стимулирует фагоцитарную и хемилюминесцентную активность с изменением субпопуляционного состава нейтрофилов и моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

5. Выявление нейтропении ( $\leq 1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и/или снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии является основанием для включения в комплексную терапию препарата азоксимера бромид, положительно влияющего на восстановление функциональной активности фагоцитирующих клеток.

### **Степень достоверности**

Сформулированные автором научные положения и практические рекомендации основаны на исследовании достаточного объема клинического и лабораторного материала. В диссертационной работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Выводы, сформулированные по итогам диссертации, обоснованы. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 80/2017 от 27.12.2017).

О достоверности результатов работы свидетельствуют достаточный объем выборки (200 больных), адекватные методы статистической обработки результатов исследования с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA, 2007) и пакета электронных таблиц MS Excel 2010.

### **Апробация работы**

Фрагменты научно-исследовательской работы были представлены на: 11-м, 12-м Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2019, 2022), Всероссийских Ежегодных Конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022, 2023), Всероссийских научно-практических конференциях «Инфекционные болезни у детей» (Красноярск, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании профильных проблемных комиссий «Инфекционные болезни. Дерматовенерология. Фтизиатрия. Гигиена» и «Фундаментальная медицина» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2024).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по теме: «Роль изучения фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей», номер государственной регистрации АААА-А19-119031990025-8.

Научное исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых и обучающихся в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России – проект «Оптимизация иммунотерапии инфекционного мононуклеоза у детей

путем ремоделирования дисфункций нейтрофильных гранулоцитов периферической крови» от 25 июля 2018 г. № 465.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы инфекционного стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница» г. Красноярск, инфекционные отделения лечебных учреждений Красноярского края. Результаты работы представлены в докладах на научно-практических конференциях и семинарах для работников здравоохранения г. Красноярск и Красноярского края.

Теоретические и практические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, используются при чтении лекций клиническим ординаторам и курсантам факультета постдипломного образования по специальности «Инфекционные болезни» и «Педиатрия».

Материалы диссертации использовались в учебных пособиях «Инфекционные заболевания у детей: алгоритмы диагностики и терапии: учебное пособие» / Мартынова Г. П., Богвилене Я. А., Кутищева И. А., Строганова М. А., Иккес Л. А. (2020) и «Инфекционные заболевания у детей и их вакцинопрофилактика: учебное пособие» / Мартынова Г. П., Богвилене Я. А., Кутищева И. А., Строганова М. А., Иккес Л. А. (2022). Разработана программа для ЭВМ «Алгоритм лечения инфекционного мононуклеоза у детей» (ведется делопроизводство по заявке на государственную регистрацию программы для ЭВМ). Заявлен патент на изобретение «Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 13 печатных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории K1, 4 – в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, WoS и PubMed.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 252 источниками, из которых 120 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 39 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автором сформулированы цели и задачи, определены материалы и методы исследований, проведен анализ имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования.

С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения, создан дизайн исследования. Автором лично осуществлялась курация всех пациентов, интерпретация лабораторно-инструментальных данных, создана база данных.

Автором проведена оценка полученных результатов, статический анализ, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Инфекционный мононуклеоз у детей: этиологическая структура, клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе**

Значимость ГВИ с каждым годом возрастает, что объясняется их широким распространением, высоким уровнем инфицированности населения, способностью поражать практически все органы и системы, длительной персистенцией в организме человека, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, потенциальной онкогенностью, а также трудностями терапии и профилактики. В настоящее время речь идет о пандемии ГВИ: от 65 % до 90 % взрослого и детского населения планеты инфицировано ГВ, причем у 50 % из них отмечают рецидивирующее течение заболевания. Частота инфицирования и заболеваемость ГВИ уступает только гриппу и другим острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). В детской практике единственной управляемой ГВИ является ветряная оспа, вакцинация против которой внесена в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации у определенных групп населения по эпидемиологическим показаниям [20, 85]. Однако, по официальным данным Роспотребнадзора за 2021 год ветряная оспа и ИМ по-прежнему входят в перечень заболеваний, имевших наибольшую экономическую значимость, наряду с ОРВИ, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией. Рейтинговый анализ величин экономического ущерба, нанесенного отдельными инфекционными болезнями в 2007–2018 гг. в Российской Федерации показал, что ветряная оспа (2-3 место) сохраняла стабильно высокий уровень рейтинга в течение 10 лет, а для ИМ наблюдался рост экономической значимости (на 2–9 пунктов) [84, 85].

Первичное инфицирование вирусами семейства *Herpesviridae* происходит в раннем детском возрасте. Известно, что к исходу 3-го года жизни более 80 % детей инфицированы различными видами ГВ, у школьников частота инфицирования составляет около 90 %, а у взрослых – более 90 % [5, 6, 12, 18, 150].

В состав семейства *Herpesviridae* входят три подсемейства герпесов человека: *Alphaherpesviridae*, *Betaherpesviridae* и *Gammaherpesviridae*. Уникальными биологическими свойствами всех ГВ являются широкий тканевой тропизм и способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Обращает на себя внимание способность ГВИ к реактивации при ослаблении иммунной защиты макроорганизма, пожизненная персистенция в иммунocyтах [4, 5, 6, 32, 83, 119].

Одной из наиболее частых клинических форм ГВИ является ИМ, который представляет собой неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающуюся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами [1, 18, 127, 252].

Инфекционный мононуклеоз – это инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, поражением носо- и ротоглотки, генерализованной лимфоденопатией, увеличением печени и селезенки, и сопровождающееся своеобразными изменениями в иммунной системе и кроветворении [5, 6, 128, 148, 241].

В настоящее время ВЭБ – один из самых распространенных ГВ, встречающихся у населения всего мира. Первичная встреча с вирусом происходит, как правило, в детском и подростковом возрасте с развитием синдрома острого мононуклеоза, и в дальнейшем человек пожизненно остается вирусоносителем. Инфицированность ВЭБ, по данным серологических исследований, к 40 годам превышает 90 % населения, а около 50 % людей переносит ИМ в детском возрасте. До 60 % заболевших являются лицами в возрасте 2–20 лет. Эпидемиологическое значение ВЭБ определяется широкой циркуляцией вируса среди населения. По статистическим данным, в мире ежегодно заражаются от 16 до 800 человек, а в России около 40–80 чел. на 100 тыс. населения [5, 6, 12, 85, 128, 148].

Вирус Эпштейна – Барр – это ДНК-содержащий вирус с двуспиральной нуклеиновой кислотой длиной 172 тысячи пар оснований, имеет форму сферы с

диаметром 120–150 нм. Вирус Эпштейна – Барр является вирусом герпеса человека 4-го типа, относится к подсемейству *Gammaherpesviridae* рода *Gymplocryptovirus* [5, 18, 58, 114]. В вирусе заключен центральный нуклеотид, окруженный свободной оболочкой, синтезированный из материала хозяина. В составе вирионов ВЭБ определяют около 40 полипептидов. Кроме структурных белков в зараженной вирусом клетке синтезируется до 20 неструктурных вирусиндуцированных белков. Отдельные стадии и типы ВЭБ-инфекции характеризуются экспрессией определенных вирусспецифических белков, которые индуцируют продукцию специфических к ним антител. Определены иммуногенные белки, выявление антител к которым позволяет дифференцировать стадию инфекции: EB-EA (Early antigen) – ранний антиген, включает белки p54, p138; EB-NA-1 (Epstein – Barr nuclear antigen-1) – ядерный антиген, белок p72; EB-VCA (Virel capsid antigen) – вирусный капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; LMP (Latent membrane protein) – латентный мембранный белок, gp125. Существует два штамма ВЭБ (тип А и тип В) [18, 59, 114].

Развитие ИМ как моногерпесвирусного заболевания по разным литературным источникам колеблется от 27,5 % до 39,5 % и, по мнению многочисленных исследователей, ИМ следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание, вызываемое различными ГВ, имеющими генетическое родство и вызывающими сходную клиническую симптоматику [5, 20, 54, 58, 117].

Полиэтиологичность ИМ нашла отражение и в международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X), согласно которой инфекционный мононуклеоз (B27) рассматривают как:

- а) инфекционный мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом или вирусом Эпштейна – Барр под шифром – B26.0;
- б) цитомегаловирусный мононуклеоз – B27.1;
- в) другой инфекционный мононуклеоз – B27.8;
- г) инфекционный мононуклеоз неуточненный – B27.9.

По литературным данным, ГВИ реже встречаются в форме моно-инфекций и чаще – в виде сочетанных форм с другими ГВ [18, 32, 49, 90, 127].

Обсуждается вопрос взаимодействия между ГВ при сочетанных ГВИ. Показано, что инфекция ВГЧ-6А активирует репликацию ВЭБ из латентности посредством транскрипционного механизма, нацеленного на элемент ответа циклического АМР в промоторе Zebra ВЭБ [105, 114], для повышения экспрессии ранних генов ВЭБ BZLF1 и BMRF1 посредством трансактивации их промоторов, и для повышения трансформирующей способности ВЭБ [114, 148]. В свою очередь, присутствие генома ВЭБ делает В-клетки более восприимчивыми к инфекции ВГЧ-6А [188, 211].

Серозидемиологические исследования свидетельствуют, что ВГЧ-6А распространен повсеместно [6, 14, 32, 54, 77]. Первичное инфицирование, как правило, происходит в первые годы жизни ребенка, вызывая развитие лимфопролиферативного лихорадочного заболевания с моноклональной пролиферацией В-клеток. Известно, что ВГЧ-6А-инфекция составляет 10–20 % от всех лихорадочных заболеваний у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, большинство из которых сопровождается другими клиническими симптомами [5, 20, 77, 127].

Таким образом, на современном этапе развития медицинской науки установлено, что ИМ является не отдельной нозологической формой, вызываемой каким-либо конкретным возбудителем, в частности ВЭБ, как предполагалось ранее.

Полиэтиологичностью ИМ объясняется многообразие и вариабельность его клинических проявлений, что во многом определяется способностью возбудителей вызывать лимфопролиферативный процесс, следствием чего является увеличение иммунокомпетентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов [5, 84, 202]. Полиморфизм клинических проявлений ИМ затрудняет этиологическую диагностику заболевания в ранние сроки болезни, что в свою очередь является причиной назначения неадекватной этиотропной терапии [5, 18, 85, 90, 114, 202, 241]. К тому же на сегодняшний день с учетом данных

литературы нет единого мнения по поводу особенностей клинической картины ИМ в зависимости от этиологического фактора [5, 53, 90, 95, 104, 128].

Симптоматика ИМ представляет собой неспецифическую клинически манифестную реакцию ретикулоэндотелиальной системы на инфекционный процесс, развивающуюся при взаимодействии макроорганизма с различными патогенами. Обращает на себя внимание большое количество атипичных и стертых форм инфекции, часто протекающих под маской респираторных инфекций, с последующим формированием хронического течения. В настоящее время ВЭБ признан этиологическим агентом не только ИМ, синдрома лимфоденопатии, но и таких онкопроцессов, как назофарингиальная карцинома, лимфома Беркитта, Т- и В- клеточные лимфомы у ВИЧ-инфицированных. Потенциальная онкогенность ВЭБ обусловлена, в первую очередь, его лимфогенностью, встраиванием в ДНК клетки хозяина и пожизненной циркуляцией в организме человека [3, 5, 45, 62, 114, 115, 117, 119, 150].

Симптоматика типичных форм ИМ довольно характерна: после инкубационного периода у ребенка появляется лихорадка в течение 1-2-3 недель, шейный лимфаденит, а именно: увеличение подчелюстных, шейных, а также нижнешейных лимфоузлов, явления тонзиллита, отечность слизистых оболочек ротоглотки, увеличение размеров миндалин вплоть до смыкания их поверхности, утолщение небных дужек, увеличение носоглоточной миндалины, что значительно затрудняет дыхание и делает его храпящим, гепатоспленомегалия, количественные и качественные изменения мононуклеаров периферической крови [5, 18, 20, 77, 58].

Заболевание преимущественно регистрируется в зимние и весенние месяцы, с преобладанием среди заболевших лиц мужского пола. Инкубационный период при ИМ, ассоциированным с ВЭБ-инфекцией, составляет от 4 до 7 недель [1, 5, 58, 114, 128]. Как правило, весь симптомокомплекс ИМ формируется в течение 5–7 дней, при этом сроки появления патогномоничных симптомов ИМ у больных различны [5, 7, 18, 58].

Одним из ранних признаков заболевания является затруднение носового дыхания, что связано с воспалением носоглоточной миндалины (аденоидит) и слизистой оболочки нижней носовой раковины. Отмечается дыхание открытым ртом, что особенно заметно во время сна. Дыхание становится храпящим, голос приобретает гнусавый оттенок. Лицо больного имеет характерный вид: рот открыт, губы сухие, потрескавшиеся, отмечается одутловатость лица, отечность век и переносицы. Частота встречаемости данного симптома составляет по данным различных авторов от 85 % до 100 % [5, 7, 18, 21, 58, 117].

Наиболее постоянным симптомом ИМ является поражение ротоглотки. У большинства больных в течение первых дней болезни развиваются острый фарингит и острый тонзиллит. Дети, как правило, жалуются на боль в горле при глотании. При осмотре изменения в ротоглотке характеризуются яркой разлитой гиперемией слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперплазией лимфоидных фолликулов и зернистостью мягкого неба, дужек. Небные миндалины значительно увеличены в размерах за счет отека и воспалительной инфильтрации. У подавляющего большинства больных изменения в ротоглотке сочетаются с синдромом тонзиллита, который может быть катаральным, лакунарным, пленчатым или язвенно-некротическим. При лакунарном тонзиллите в лакунах выявляется воспалительный экссудат, который выходит за их пределы и имеет вид белесовато-желтых отложений, налеты при этом рыхлые, легко снимаются шпателем, кровоточивость тканей отсутствует. Но в ряде случаев может наблюдаться образование фибриновых пленок, напоминающих дифтерийные. Тяжесть ИМ, вызванного ВЭБ-инфекцией, тесно связана с выраженностью изменений в ротоглотке [56, 59, 105]. Для ИМ ВЭБ-этиологии характерны явления дисбактериоза ротоглотки, выражающиеся в подавлении микрофлоры, активации грибковой флоры и патологической колонизацией бактериями. О том, что тонзиллит при ИМ является результатом вирусно-микробного процесса при лидирующей роли вируса, свидетельствуют специфические цитологические изменения в миндалинах. В мазках отпечатках с поверхности миндалин преобладают лимфоидные клетки, в том числе АМ [16, 113, 114].

Купирование тонзиллита и аденоидита происходит одновременно с исчезновением остальных симптомов. После очищения миндалин от налетов слизистая оболочка ротоглотки остается гиперемированной и разрыхленной в течение нескольких недель, гипертрофия небных миндалин сохраняется, как правило, длительно [105, 114].

У большей части больных увеличение лимфатических узлов обычно начинается с первых суток болезни, одновременно с развитием синдрома острого тонзиллита. Как правило, поражаются все группы шейных лимфатических узлов с формированием, видимых на глаз «пакетов» и «цепочек». При пальпации они плотные, мало- или безболезненные. Кожа над лимфатическими узлами не изменена. При выраженной лимфоденопатии возможно развитие лимфостаза, клинически это проявляется пастозностью подкожной шейной клетчатки и век, а также одутловатостью лица. Нередко в патологический процесс вовлекаются лимфоузлы других групп, а именно над-/подключичных, подмышечных, локтевых, паховых. Гиперплазия периферических узлов сохраняется в течение длительного времени – до 3-4 недель и более [5, 26, 51, 66].

Гепатолиенальный синдром обнаруживается обычно к концу 1-й недели болезни и является одним из наиболее постоянных признаков болезни. Но если гепатомегалия регистрируется примерно у 90 % больных ИМ, то частота встречаемости спленомегалии варьирует от 30 до 97 % пациентов [6, 49, 114]. Размеры печени достигают своего максимума к 7–10-м суткам заболевания. Гепатомегалия может сопровождаться жалобами на боль в животе, иногда с развитием желтухи и синдромом цитолиза, характеризующимся гиперферментемией – гипертрансаминаземией, – как правило, не более чем в 10 раз по сравнению с нормальными показателями. Нарушение билирубинового обмена печени встречается редко и характеризуется кратковременностью. Гепатомегалия сохраняется длительно, размеры печени нередко нормализуются только к концу первого – началу второго месяца от начала заболевания [5, 114, 169].

Высыпания у больных ИМ – один из симптомов заболевания. Синдром экзантемы наблюдается только у 10–15 % пациентов. Сыпь имеет полиморфный

характер, преимущественно мелкопятнистая, необильная, неярко на неизменном фоне кожи и появляется чаще в начале первой недели болезни. Чаще это является токсико-аллергической реакцией на применение лекарственных средств [86, 135, 136, 209]. При токсико-аллергической реакции экзантема, как правило, обусловлена применением aminopenicillins. По своей морфологии она имеет выраженный пятнисто-папулезный характер, ярко-красного цвета, возвышающаяся над уровнем кожи, склонная к слиянию. Также может быть выражен кожный зуд, часто отмечается отечный компонент. Высыпания появляются в конце первой – начале второй недели заболевания и сохраняются 1-2 недели [27, 135, 136, 155, 223].

Для ИМ характерны специфические изменения со стороны периферической крови, в значительной мере являющиеся ориентиром для постановки диагноза: нарушение соотношений мононуклеарных и гранулоцитарных клеток и появление АМ в общем анализе крови, что согласуется с данными литературы [24, 90, 114, 115, 128, 154, 160]. В начальном периоде заболевания АМ – это В-лимфоциты, иммортализованные ВЭБ, в поздние сроки клинических проявлений ИМ большая часть АМ – это Т-лимфоциты, которые ответственны за лизис инфицированных В-лимфоцитов и регулируют поликлональную секрецию иммуноглобулинов инфицированными клетками. Как правило, АМ появляются на 2-й неделе заболевания, сохраняются в течение 1-2 недель, иногда до 4–12 недель и выявляются в крови детей с ИМ различной этиологии [11, 113, 114, 128]. Принято считать гематологическим признаком заболевания увеличение числа АМ свыше 10 % [5, 18, 114]. Однако, по данным разных авторов, особенностью ИМ у детей дошкольного возраста в последние годы является умеренная выраженность общей мононуклеарной реакции, при этом количество АМ может составлять менее 10 % [114, 160]. Как правило, это свидетельствует о позднем поступлении больного в стационар и требует проведения исследования крови в динамике [4, 5, 113, 128]

Обратная динамика клинических симптомов регистрируется обычно к 10–14-му дню заболевания и характеризуется купированием симптомов

интоксикации, синдрома тонзиллита, улучшением носового дыхания, уменьшением размеров лимфатических узлов, печени, селезенки, нормализацией показателей периферической крови. У двух третей больных на момент выписки из инфекционного стационара полного клинического выздоровления не происходит [59, 128]. Умеренное увеличение лимфатических узлов шейной группы наблюдается практически у всех реконвалесцентов, а около 20 % больных, по данным Фомина В. В. с соавт. (2007), к концу года имеют увеличение печени, не связанное с какой-либо иной гастроэнтерологической патологией.

По окончании острого периода болезни все без исключения ГВ не элиминируются из организма [2, 3, 45, 47]. В наше время накоплен достаточный материал, освещающий вопросы иммунопатологии при ИМ, который доказывает возможность его затяжного или хронического течения [2, 6, 7, 14, 17, 21, 45, 47, 77, 115]. Сведения об остаточных явлениях в виде астенического синдрома, учащения респираторных вирусных инфекций, перехода детей после перенесенного ИМ в группу часто болеющих, формирования хронической патологии со стороны ЛОР-органов встречается во многих исследованиях [7, 21, 25, 26, 32, 51, 56, 62, 83, 105, 114].

Подводя итог, можно сказать, что ИМ на сегодняшний день по-прежнему является значимой проблемой, и не подлежит сомнению актуальность анализа современной клинической картины и ряда иммунопатогенетических механизмов при ИМ ВЭБ этиологии у детей [6, 32, 114].

## **1.2 Иммунологические аспекты патогенеза инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии**

Исследования, связанные с механизмами регуляции иммунных процессов при вирусных инфекциях постоянно привлекают пристальное внимание [5, 13, 14]. Это связано с необходимостью понимания фундаментальных процессов иммунных реакций, определяющих быструю и полную элиминацию вируса, что в

свою очередь позволит совершенствовать подходы к терапии и профилактике вирусных инфекций.

Вирусы являются обязательными внутриклеточными генетическими инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток, поэтому патогенез вирусных инфекций следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях [8, 32, 46, 61]. Вместе с тем инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство из них обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью. В связи с этим развитие внутритканевых процессов при вирусных инфекциях определяется не только цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа, но и реакцией внутритканевых и органных систем защиты. Понимание патогенеза вирусных инфекций важно для создания рациональных схем лечения, включающих сочетание противовирусной этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и симптоматического лечения [29, 30, 31, 61]. Кардинальной задачей современной инфекционной иммунологии является выявление иммуннопатогенетических механизмов неблагоприятного течения инфекций – осложненного, затяжного, рецидивирующего или хронического [61, 93, 94, 114, 116].

Важнейшей особенностью ГВИ, определяющей их роль в патологии человека, является способность всех вирусов этого семейства латентно персистировать в организме человека с нормальным иммунитетом и реактивироваться при ослаблении иммунной защиты [5, 14, 20, 114].

Под иммунным ответом в широком смысле понимают всю совокупность защитных реакций иммунной системы организма, направленных на ограничение распространения и элиминацию возбудителя инфекции. Как специфический, так и неспецифический компонент включает две основные формы ответа – клеточную и гуморальную. Основные клетки врожденного иммунитета – моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры, которые обеспечивают первый эшелон защиты, одновременно организуя реакции адаптивного иммунитета [31,

60, 100, 108]. Гуморальные факторы врожденного иммунитета представлены естественными антителами, компонентами системы комплемента, белками острой фазы и медиаторами межклеточного взаимодействия – цитокинами, которые запускают воспалительные реакции, местные и системные, а также управляют антигенспецифическим звеном иммунного ответа [60, 61, 79, 108, 116].

Гуморальная форма адаптивного иммунитета представлена антителами изотипов IgM, IgA, IgG, IgE, обладающими специфичностью к различным антигенам микроорганизма [61, 115, 116, 119]. Ключевой клеткой адаптивного иммунитета является Т-лимфоцит, несущий на своей поверхности Т-клеточный рецептор для антигена. Но следует отметить, что для инициации ответа Т-лимфоцита вспомогательная клетка должна преподнести этот антиген в комплексе с молекулой HLA I (для CD8<sup>+</sup> Т-клетки) или HLA II (для CD4<sup>+</sup> Т-клетки). Представление антигена Т-лимфоцитам является ключевым звеном специфического иммунного ответа, а его результативность зависит от способности вспомогательных клеток и Т-лимфоцитов взаимодействовать между собой [60, 61, 24, 116, 124]. В этом взаимодействии решающую роль играют молекулы адгезии, клеточные рецепторы и цитокины, секретируемые обоими участниками альянса. Если вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты) в ответ на стимуляцию патогеном продуцируют в достаточных количествах цитокины IL-12 и IL-18, Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы I типа (Т-х1), осуществляющие клеточный ответ и активирующие макрофаги за счет продукции интерферона-γ (INF-γ) – главного медиатора клеточного иммунитета [61, 119, 124, 224]. В случае недостаточного количества IL-12 или IL-18 Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы II типа (Т-х2), которые стимулируют антителообразование и подавляют ответ Т-х1 путем секреции противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-13 и IL-10. Активация продукции IL-10 и смещение баланса в сторону Т-х2 могут быть обусловлены выбросом катехоламинов в ответ на стресс, индуцированный мощной бактериальной или вирусной агрессией [61, 94, 114, 119]. Для успешного развития иммунного ответа необходимо двустороннее взаимодействие макрофагов с

Т-лимфоцитами. В ходе представления антигена Т-лимфоцитам макрофаг активирует их своими цитокинами, но по мере появления активированных антигенном Т-лимфоцитов, они в свою очередь начинают секретировать цитокины, воздействуя ими на макрофаги и другие антигенпредставляющие клетки. Цитокины Т-х1 активируют макрофаги, стимулируя фагоцитоз и внутриклеточный киллинг, дальнейшую презентацию антигена, синтез молекулы адгезии и противовоспалительных цитокинов [70, 94, 153, 182].

Иммуносупрессивный цитокин Т-х2 – IL-10 – напротив, подавляет все эти функции, снижая экспрессию HLA адгезированных молекул, продукцию противовоспалительных монокинов, активных радикалов кислорода и оксида азота. За счет этого осуществляется противовоспалительный эффект, направленный на предотвращение повреждающего действия избыточного клеточного ответа. Однако другие цитокины Т-х2 активируют цитотоксичность макрофагов. Кроме того, при участии антител, продукция которых контролируется Т-х2, осуществляется не только иммунный фагоцитоз, но и другой важный механизм защиты – антителозависимый киллинг микроорганизмов [29, 60, 61, 94, 114, 144, 191].

Нормальное формирование иммунной системы строится на балансе Т-х1 и Т-х2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, поэтому избыточная активация какого-либо из типов Т-хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из альтернативных вариантов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа – клеточного и гуморального зависит эффективность элиминации возбудителя [60, 114].

Нарушения в иммунном ответе любого из этих механизмов влекут за собой недостаточность эффекторных функций макрофагов и неполноценность иммунной защиты в целом. При этом индивидуальные колебания параметров иммунитета связаны с особенностями генов, контролирующих иммунный ответ и продукцию цитокинов. Поэтому связь антигенов HLA с определенным иммунным и цитокиновым статусом ассоциируется с определенной иммунопатологией.

В настоящее время ИМ принято рассматривать как заболевание иммунной системы. В основе патогенетических изменений лежит лимфопролиферативный процесс, т. е. способность вызывать не гибель клеток, в которых происходит репродукция ВЭБ, а, напротив, их патологическую пролиферацию. Вирус Эпштейна – Барр способен вызывать острую (литическую) и непродуктивную (латентную) инфекцию. При хронической ВЭБИ развиваются лимфопролиферативные заболевания, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, хроническая активация ВЭБИ. Доказана ведущая роль ВЭБ в развитии онкологической и иммунологической патологии человека. Показано, что 1 % всех новообразований вызваны ВЭБ, который является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов. Вирус причастен к развитию таких новообразований, как лимфома Беркетта, ходжкинская лимфома, назофарингиальная карцинома, экстранодальная Т/НК-клеточная назальная лимфома, лимфогранулематоз и различные неходжкинские лимфомы [113, 114, 138, 248]. Известно, что мишенью ВЭБ являются не только лимфоидные клетки, но и нейтрофилы. Так В. Larohelle et all. обнаружено присутствие генома ВЭБ в изолированных ядрах НГ у больных ИМ [151].

Иммунологические реакции на первых этапах ГВИ играют ведущую роль в дальнейшем течении инфекционного процесса, и во многом определяют особенности течения и клинические формы заболевания. Речь идет о генетически обусловленной конституции, т. е. о врожденных индивидуальных особенностях макроорганизма, приводящих под влиянием вирусной инфекции к различным вариантам течения заболеваний – от бессимптомных до генерализованных, клинически выраженных и тяжелых форм [6, 9, 12, 114, 162, 251].

После проникновения ВЭБ присоединяется к В-лимфоцитам через рецептор CD21, в результате чего на мембране В-лимфоцитов отмечается экспрессия лимфоцитдетерминированного мембранного антигена (LYDMA), распознающегося Т-лимфоцитами как чужеродный. В результате В-лимфоциты становятся мишенью для собственных Т-лимфоцитов. Вирус также способен проникать в эпителиальные клетки ротоглотки, после чего ВЭБ непосредственно

сливается с плазмалеммой клетки. На месте входных ворот происходит формирование первичного очага с пролиферацией лимфоидной ткани ротоглоточных и носоглоточной миндалин, что клинически проявляется, соответственно, катаральной ангиной и затруднением носового дыхания. Характерной является бактериальная суперинфекция. Дезорганизация иммунологических реакций способствует затяжному течению и активации оппортунистической бактериальной и грибковой флоры. В свою очередь, возникновение бактериальных осложнений еще более усиливает дисфункцию иммунного ответа, что также отрицательно влияет на сроки и полноту выздоровления [6, 106].

В эффективном проникновении ВЭБ в В-клетки участвуют 5 белков: белок прикрепления gp350/220, рецептор-связывающий белок gp42 и основные белки системы слияния gH, gL и gB. Полагают, что мембранный белок BMRF2 присоединяется к интегрину  $\alpha 5 \beta 1$  и удерживает ВЭБ на поляризованных эпителиальных клетках. Поскольку на эпителии нет экспрессии HLA-II молекул, вирионы, которые продуцируют эпителиальные клетки, могут инфицировать В-клетки более легко. Они обогащены комплексами gH/gL/gp42, имеющими важное значение в инфицировании именно В-клеток [61, 114, 133].

В зависимости от стадии цикла ВЭБ может подвергаться трансмиссии от эпителия, выстилающего лимфоидные образования лимфоэпителиального кольца Пирогова – Вальдейера, к В-клеткам подстилающего слоя.

При анализе иммунологических показателей больных с ИМ преобладающее число исследователей выявляют преимущественное изменение показателей клеточного иммунитета, в отличие от гуморальных показателей [6, 57, 114]. Это объясняется тем, что основная роль в формировании иммунитета при ИМ принадлежит клеточным механизмам, состояние которых определяет как исход первичного инфицирования, так и частоту и направленность рецидивов заболевания [24, 51, 114, 144].

Особенностями параметров клеточного звена иммунитета у детей, больных ИМ ВЭБ-этиологии, является повышение Т-лимфоцитов в период разгара

заболевания, что связано с пролиферацией антигенспецифических Т-клеток. Увеличение их числа отмечается не только за счет CD4-клеток, но и за счет CD8-клеток [2, 5, 21, 24, 29, 114, 144, 238].

CD8<sup>+</sup>-лимфоциты распознают и разрушают инфицированные вирусом клетки, что способствует ограничению распространения возбудителя ИМ и ведет к клиническому выздоровлению. Низкие количества CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов косвенно свидетельствуют об изменении характера реагирования иммунной системы, а у больных отмечается вялое, затяжное течение заболевания с длительным периодом реконвалесценции [18, 58, 134]. Подавляя активацию Т-хелперов, цитотоксические Т-лимфоциты осуществляют основной регуляторный механизм ингибирования ранних этапов экспрессии В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ. [2, 14, 20, 31, 238].

Стоит отметить, что ВЭБ имеет набор генов, с помощью которых он может ускользать от иммунного надзора. Он продуцирует IL-10-подобный белок (BCRF1), который подавляет функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов, что существенно снижает уровень адекватного противовирусного иммунитета [9, 114, 129]. Вирус Эпштейна – Барр ингибирует функциональную активность макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, результатом чего может быть нарушение процессов фагоцитоза, снижая также степень антимикробной защиты макроорганизма, что приводит к активации условно-патогенных бактерий. Продукция BCRF1 – IL-10-подобного белка – связывает его и подавляет продукцию IFN- $\alpha$ .

Таким образом, у больных ИМ ВЭБ-этиологии развивается своеобразный иммунопатологический процесс с дисфункцией иммунных клеток, что делает ВЭБ схожим с вирусом иммунодефицита человека. Развивается дисбаланс эффекторных и супрессорных клеток, в основе которого лежит изменение дифференцировки CD8<sup>+</sup> клеток в направлении цитотоксических клеток и супрессоров [2, 45, 62, 66, 238].

Параллельно с увеличением CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов отмечается также максимальное увеличение второй субпопуляции клеток, обладающих киллерной

активностью – CD16-клеток. Лимфоциты обеих субпопуляций киллеров уничтожают клетки, инфицированные ВЭБ, с помощью гранзим-перфоринового механизма [24, 66, 82, 115].

При оценке гуморального звена иммунитета при ВЭБ-инфекции в подавляющем большинстве случаев выявляется повышения IgM, IgG, а также содержание ЦИК [5, 17]. К гуморальным факторам защиты при ИМ относятся интерфероны (ИНФ), которые представляют собой биологически активные белки или гликопротеиды, синтезируемые клетками в процессе защитной реакции на чужеродные агенты – вирусную инфекцию. Они способны как стимулировать, так и ингибировать синтез антител активированными В-клетками, а также активировать макрофаги, NK-клетки и Т-лимфоциты [5, 24, 114, 248]. Следует отметить, что ИНФ обладают противовирусной активностью в отношении широкого спектра вирусов. При стимуляции клеток индуктором происходит активация генов, кодирующих белки ИНФ [100, 116, 124]. Интерферон секретируется в межклеточное пространство, где он специфически связывается с рецепторами соседних незараженных клеток. В результате связывания ИНФ с рецепторами индуцируется процесс синтеза протеинов, которые повышают резистентность клетки к чужеродному агенту. Возможен перенос таких протеинов на соседние клетки, но не контактирующие ни с индуктором, ни с ИНФ. В настоящее время известны три типа человеческих ИНФ, различающихся по структуре и биологическим свойствам: лейкоцитарный, или макрофагальный (ИНФ- $\alpha$ ), насчитывающий около 20 аллельных вариантов, единственный тип фибробластного (ИНФ- $\beta$ ), синтезируемый фибробластами, и иммунный (ИНФ- $\gamma$ ), выделяемый Т-лимфоцитами. Все ИНФ объединены в два типа: первый –  $\alpha$ -ИНФ и  $\beta$ -ИНФ; второй –  $\gamma$ -ИНФ. В последнем случае процесс синтеза зависит от присутствия моноцитов и макрофагов. К синтезу ИНФ- $\alpha$  и - $\beta$  способны практически все клетки организма после инфицирования вирусом, при появлении в клетках промежуточного продукта репликации вируса – двуцепочечной РНК, которой никогда не бывает в нормальной клетке. Интерфероны являются важным фактором защиты макроорганизма на первых этапах развития вирусных

инфекций, а также в процессе манифестации вирусного инфекционного процесса [8, 61, 93, 94, 100, 133, 203, 195].

Противовирусная и противоопухолевая защита осуществляется за счет синтеза под действием ИНФ в клетке 2'5'-олигоаденилатсинтетазы, которая активирует эндорибонуклеазу, расщепляющую вирусную РНК. Интерфероны также активируют серинтреониновую протеинкиназу, которая подавляет репликацию вирусов, воздействуя на фактор белкового синтеза. Под их влиянием в клетках усиливается экспрессия молекул МНС класса I. Благодаря этому, на мембране клеток появляется больше молекул МНС со встроенными в них фрагментами вирусных или опухолевых белков, распознаваемых цитотоксическими Т-лимфоцитами. Кроме того, ИНФ повышают активность НК-клеток и макрофагов. Они активируют фермент аденилатциклазу, вследствие чего возрастает содержание внутриклеточного цАМФ, что подавляет рост опухолевых клеток [60, 109].

Одним из основных цитокиной клеточного иммунного ответа является ИНФ- $\gamma$ . Если ИНФ- $\gamma$  превалирует, то активация идет по пути клеточного иммунитета за счет перераспределения баланса Th1-, Th2-клеток в пользу «клеточных» Th1-лимфоцитов с последующим увеличением количества цитотоксических Т-лимфоцитов, которые начинают продуцировать еще большие количества ИНФ- $\gamma$ , а также фактор некроза опухоли, IL-12 и другие цитокины, участвующие в клеточном иммунном ответе [109, 196, 203]. Т-лимфоциты также выступают в качестве помощника макрофагов, так как их продукт (ИНФ- $\gamma$ ) призван активировать функции макрофагов в борьбе с микробами. В данном случае ИНФ- $\gamma$  не сам борется с микробами, а повышает антимикробную активность макрофагов. ИНФ- $\gamma$  также повышает экспрессию МНС класса II, что стимулирует распознавание АГ Т-хелперами.

Особого внимания заслуживают изменения интерферонового статуса у больных ИМ. В связи с тем, что при данном заболевании вирусы персистируют внутри лимфоцитов и способны ускользать из-под надзора иммунной системы, в

организме синтезируется недостаточное количество интерферонов, чья продукция индуцируется вирусными антигенами.

Также известно, что мишенью ВЭБ являются не только лимфоидные клетки, но и нейтрофилы [200]. Современные фундаментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что НГ являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, и играют решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний, в частности ИМ [80, 86, 96, 140, 214, 225]. В настоящее время система нейтрофильного фагоцитоза рассматривается в качестве одного из эффекторов структурного гомеостаза, при этом уничтожение микроорганизмов является частным случаем функционирования нейтрофилов [9, 80, 117, 137]. Доказано, что НГ участвуют в защите от внутриклеточных патогенов, таких как вирусы и микобактерии [96, 132, 137, 140]. Бицидная функция нейтрофилов в основном обеспечивается свободными радикалами кислорода. С генерацией активных форм кислорода (АФК) связывают и антителозависимую цитотоксичность нейтрофилов [45, 76, 93, 140]. При этом НГ обладают наибольшей из всех клеток организма способностью генерировать АФК [76, 80, 140].

С этой точки зрения в исследовании механизмов иммунной защиты при ИМ ВЭБ-этиологии важную роль играют не только показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, но и параметры гранулоцитарно-макрофагальной системы. Между тем большая часть научных исследований посвящена изучению клеток лимфоидного ряда, в то время как фагоцитарное звено изучено недостаточно.

### **1.3 Краткая характеристика функционально-метаболических реакций нейтрофилов и моноцитов в норме и при патологии**

В настоящее время все большее внимание привлекают исследования, связанные с ролью клеток врожденного иммунитета в иммунопатогенезе вирусных инфекций [60, 88, 159, 188, 229]. Связано это с тем, что характер

течения инфекционных заболеваний, вызванных вирусами, а зачастую и их исход, определяются активностью воспалительной реакции, которая реализуется как на местном, так и на системном уровне.

Система врожденного иммунитета принимает самое активное участие уже на первых этапах любого инфекционного процесса. Нейтрофильные гранулоциты являются одними из основных клеток врожденного иммунитета, они быстро мигрируют в зону воспаления, фагоцитируя различные чужеродные объекты [60, 82, 81, 88, 219, 229, 240]. На внешней цитоплазматической мембране нейтрофилы экспрессируют многочисленные рецепторы, с помощью которых клетки способны воспринимать функциональные и регуляторные сигналы [68, 96, 184, 220]. При этом, исходя из полученных сигналов, НГ способны модулировать свою функцию и осуществлять восстановление гомеостаза. В целом, в рамках инфекционного процесса активированные нейтрофилы выступают в качестве регуляторных и эффекторных механизмов, обеспечивающих удаление инфекта [48, 61, 76, 177, 234]. Подобные механизмы при инфекции (включая вирусную) реализуются за счет того, что нейтрофилы способны не только к фагоцитозу и секреции различных цитотоксических молекул, но и синтезируют широкий спектр регуляторных биологически активных веществ [61, 68, 96, 143].

Важным аспектом иммунопатогенеза инфекционных заболеваний является патологическое воздействие инфекционных агентов на клетки иммунной системы (в том числе и НГ), что значительно снижает её защитные свойства, изменяя активность воспалительных и иммунных процессов [11, 61]. Основными мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты, которые инфицируются вирусом через рецептор CD21 [11, 61]. Однако доказано, что при ВЭБ-инфекции у детей может нарушаться функция и других клеток иммунной системы (Т-лимфоцитов, НК-клеток, нейтрофилов) [88, 108, 248], при этом изменения реактивности клеток иммунной системы может осуществляться как за счет их инфицирования, так и опосредованными механизмами, например, через нарушения регуляторных процессов в иммунной системе. В частности, проведенными ранее исследованиями было показано, что у детей с ВЭБ-инфекцией в нейтрофилах

крови нарушаются механизмы синтеза первичных и вторичных АФК, что влияет на развитие полноценной функциональной активности клеток [61, 68, 81].

Известно, что НГ вовлекаются в развитие любого иммуновоспалительного процесса [70, 96, 172]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление. Активированные НГ при этом становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов самых начальных этапов инфекционных заболеваний, определяющих характер развития воспалительных процессов. Уже как эффекторы нейтрофилы способны реализовать широкий спектр защитных реакций – фагоцитоз, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) и синтезировать и секретировать широкий спектр цитотоксических молекул (например, активных форм кислорода, лизосомальных ферментов и т. д.) [11, 81, 117, 137, 159, 164, 181, 216]. В связи с тем, что НГ способны синтезировать и, в рамках реализации своих эффекторных функций, выделять в окружающую среду различные цитокины, регулирующие функциональную активность других клеток иммунной системы, нейтрофилы определяются и как регуляторные клетки [11, 32, 103, 162]. При этом эффекторная и регуляторная активность НГ значительно зависит от экспрессии соответствующих рецепторов на поверхности клетки. Изменения в уровнях экспрессии активационных рецепторов на нейтрофилах при развитии иммуновоспалительных процессов будет характеризовать роль клеток при данной патологии и уровень нарушения их функциональной активности [81, 88, 167].

Респираторный взрыв (respiratory burst) является одним из основных функциональных процессов, который реализуют НГ [60, 122, 154, 165]. Респираторный взрыв развивается при фагоцитозе, но может быть реализован фагоцитирующими клетками и в механизмах внешнего киллинга [88, 122, 187]. Респираторный взрыв осуществляется за счет выраженного повышения уровня синтеза активных форм кислорода, обеспечивающих механизмы заверщенного фагоцитоза [122, 142, 187]. Кроме того, АФК также являются и регуляторными

молекулами, к функциям которых относятся индукция апоптоза, стимулирование митоза и участие в межклеточных коммуникациях [122, 232, 239].

Синтезируемые фагоцитирующими клетками АФК являются анионами и радикалами, подразделяются на первичные и вторичные [68, 216]. Первичные АФК первыми синтезируются в рамках респираторного взрыва в ферментативных комплексах NADPH- и NO-оксидаз после функционального и/или регуляторного воздействия на нейтрофилы [61, 139, 197]. Первичные АФК стимулируют активность ряда ферментов и инициируют синтез вторичных АФК, обладающих более выраженной цитотоксической, но не регуляторной, активностью [122, 192].

Известно, что моноциты являются клетками врожденного иммунитета, которые осуществляют важные функции в иммунопатогенезе вирусных инфекций. Доказано участие моноцитов в механизмах системного воспалительного ответа, развивающегося на фоне инфекционного процесса [60, 208, 238]. Моноциты также принимают участие в механизмах регуляции иммунных процессов при вирусных инфекциях [208, 248]. Иммунорегуляторными факторами моноцитов являются цитокины, а также активные формы азота и кислорода, которые интенсивно продуцируются клетками при их активации. [60, 187, 157]. Важным фактором иммунопатогенеза вирусных инфекций является тот факт, что активированные моноциты мигрируют в ткань и дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки, которые помимо эффекторных функций являются регуляторными и антигенпрезентирующими клетками и способны индуцировать развитие адаптивного иммунного ответа [45, 93, 208, 227]. В то же время на фоне вирусных инфекций может меняться количество моноцитов, их субпопуляционный состав и функциональная активность [96, 208, 238].

Исходя из уровней экспрессии молекул CD14 и CD16, моноциты делятся на три субпопуляции. Клетки, экспрессирующие только высокоаффинный рецептор к бактериальному липополисахариду и липополисахарид-связывающим белкам (коррецептор к TLR4, CD14) и не экспрессирующие низкоаффинный рецептор для IgG (FcγRIII – CD16), определяются как классические моноциты ( $CD14^{++}CD16^{-}$ , classical monocytes). Данная субпопуляция моноцитов принимает активное

участие в процессах фагоцитоза, синтезирует провоспалительные цитокины [31, 138, 150, 157, 159]. Клетки, слабее экспрессирующие молекулу CD14, но так же экспрессирующие CD16 антиген, классифицируются как неклассические моноциты ( $CD14^+CD16^+$ , non-classical monocytes). Данная фракция моноцитов является противовоспалительной, обладает высокой тропностью к эндотелию и миграционной активностью [60, 61, 157, 159, 208]. Моноциты с фенотипом  $CD14^{++}CD16^+$  характеризуются как промежуточные (intermediate monocytes), обладают фагоцитарной активностью, способны процессировать и презентировать антигены, реализуют провоспалительную функцию [138, 157].

Вышеперечисленные данные свидетельствуют о важной роли изучения макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета у детей с ИМ.

#### **1.4 Современные подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей**

До недавнего времени основными направлениями лечения ИМ ВЭБ-этиологии являлась патогенетическая и симптоматическая терапия [5, 18, 53, 101, 125]. Так, например, при резко выраженной обструкции верхних дыхательных путей, значительной интоксикации показаны глюкокортикостероиды коротким курсом. Но на сегодняшний день не разработаны критерии, позволяющие врачу прогнозировать исход первичного инфицирования ВЭБ, а также хронической ВЭБ-инфекции.

Учитывая вирусологические особенности ГВ, а также патофизиологию инфекционного процесса, стратегия противовирусной терапии при инфекции, вызванной ВЭБ, имеет два основных направления: терапия активных форм инфекции (острой первичной и реактивированной) и профилактика реактивации [5, 69, 101, 110, 114, 125, 237].

Аналоги циклических нуклеозидов высокоэффективны при ГВИ I, II и III типов, в то время как для IV типа характерно подавление репликативной активности только тогда, когда происходит репродуктивная фаза развития вируса.

Однако, виростатическое действие таких препаратов проявляется только в периоде активной репликации вируса, тогда как ВЭБ, находящийся внутри клеток в состоянии низкой репликативной активности, под действием синтетических виростатиков не элиминируется, а после прекращения их применения репликация вируса может начаться вновь, в некоторых случаях даже более интенсивно [5, 127, 58, 114, 161, 204, 205].

Так, Тимченко В. Н., Хмилевская С. А. (2017) подчеркивают, что применение аномальных нуклеозидов при ВЭБ-инфекции у детей показано только при выраженных клинических проявлениях заболевания с лабораторным подтверждением активной вирусной репликации, а именно – при наличии высокой концентрацией ДНК вируса в сыворотке крови пациентов, тогда как в других случаях применение этих препаратов не показано [114, 161].

В нашей стране у детей с активными формами ГВИ рекомендованы к применению ацикловир (с рождения) и валацикловир (с 12 лет), инозин пранобекс (с 3-х лет) в соответствии со «Стандартом оказания специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях» от 2012 года [97].

В комплексной терапии ВЭБ-инфекции важная роль принадлежит иммунобиологическим средствам, которые способствуют нормализации клеточного и гуморального иммунитета, а также активации системы ИНФ. Наиболее часто используются средства иммунозаместительной и интерферозаместительной терапии [5, 98, 123].

При легкой степени тяжести ИМ у детей повышена выработка собственных провоспалительных цитокинов, в том числе и ИНФ- $\alpha$ , достаточная для блокады репродукции ВЭБ, поэтому этиотропная терапия в таком случае является не обязательной (Спиридович В. И., 2012). С другой стороны, при среднетяжелых и тяжелых степенях ВЭБ-моноклеоза, приводящих к нарушению клеточных механизмов противовирусной защиты и возрастанию риска перехода ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) в хроническую форму, что обосновывает назначение ИНФ и его индукторов в активную фазу инфекции [123, 125].

В нашей стране широкое применение у изучаемой категории пациентов имеют препараты, влияющие на систему интерферонов [28, 35, 48, 55, 109]. Применение ИНФ открыло новую эру в терапии вирусных инфекций. Целесообразность использования иммуностропных препаратов при лечении ИМ не подлежит сомнению. Противовирусное действие ИНФ является одним из самых важных биологических свойств этих цитокинов, на котором основано их медицинское применение [55, 64, 98, 106, 123, 131, 132].

Интерфероны являются цитокинами с широким спектром действия. Среди биологических эффектов ИФН отмечены модуляция иммунного ответа и воспаления, регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки. Наиболее выражено действие ИФН в фазу раннего иммунного ответа: они усиливают экспрессию антигенов и рецепторов на клетках-эффекторах, регулируют экспрессию генов, влияют на продолжительность фаз клеточного цикла. Кроме того, ИФН оказывают влияние на продукцию и секрецию внутриклеточных белков и активность ферментных систем, в частности запускают энзиматические реакции окисления с образованием активных форм кислорода [29]. Результаты ряда исследований подтверждают клинико-иммунологическую эффективность препарата Виферон<sup>®</sup> суппозитории ректальные в терапии инфекционных заболеваний у детей [10, 64, 65, 82, 98, 99, 106].

Стоит отметить, что данные ряда исследователей убедительно свидетельствуют о нарушении интерферонового звена иммунной системы при ВЭБ-инфекции у детей [7, 28, 117, 162]. Так исследования М. Б. Дрыгановой (2012) были посвящены изучению эффективности иммунотерапии ИМ, вызванного ВЭБ, проводимой с учетом показателей интерферонового статуса и индивидуальной клеточной чувствительности *in vitro* к ИНФ- $\alpha$ . В ходе исследования автором установлено, что у больных с ВЭБ-инфекцией отмечалось значительное нарушение параметров интерферонового статуса за счет снижения спонтанной продукции ИНФ- $\alpha$  мононуклеарами крови в сравнении с детьми контрольной группы [28, 162]. Кроме того, зафиксировано значительное снижение циклоферон-индуцированной продукции ИНФ- $\alpha$ , что свидетельствует о

сниженных компенсаторных возможностях интерферонового звена иммунитета у данной категории пациентов. Это, в свою очередь, подчеркивает важность и целесообразность применения препаратов ИНФ- $\alpha$  в комплексной терапии ИМ у детей [7, 25, 109, 117, 199].

Известно, что в комплексной терапии ИМ широко используется антибактериальная терапия (АБТ) в результате возможной активации микробной флоры на фоне иммуносупрессорного действия вируса, особенно у пациентов с выраженными изменениями в ротоглотке [26, 55, 59, 114, 245]. Однако, имеются неоднозначные рекомендации о целесообразности использования АБТ при ВЭБИ с первых дней болезни, а развитие вирусного тонзиллита не является основанием к назначению АБТ. Также использование препаратов аминопенициллинового ряда при ВЭБИ приводит к значительному увеличению риска развития экзантемы [209, 223]. При ИМ происходит активизация бактериальной флоры, о чем свидетельствуют гнойные наложения на небных миндалинах, воспалительный характер периферической крови, повышение СРБ и ПКТ. В этой ситуации оправдано назначение антибактериальных препаратов.

Разработка новых подходов к терапии ИМ является одним из важных направлений современной медицины. Наиболее интересными в этой связи являются биологически активные регуляторные молекулы – цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками человека, обладающие выраженными плеiotропными свойствами и участвующие в регуляции различных систем организма [22, 79]. К ним, в частности, относится гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF), уже нашедший применение в клинической практике, в том числе при лечении лейкозов и лейкопений. Считается, что основные иммунологические эффекты GM-CSF связаны с его влиянием на клетки моноцит/макрофагального ряда. В литературе доминирует мнение, что GM-CSF является провоспалительным цитокином, который способствует миграции макрофагальных клеток на периферию и поддерживает активацию M1-макрофагов [22, 163, 180, 183, 215].

Большое значение GM-CSF играет в развитии воспалительного процесса, поскольку данный ростовой фактор способствует активации и пролонгированному выживанию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, увеличивает пул провоспалительных цитокинов, выделяемых этими клетками, и содействует фагоцитозу и санации/клиренсу поврежденных тканей от инфекционных агентов. GM-CSF увеличивает функциональную активность (окислительный метаболизм, цитотоксичность, антитело-зависимый фагоцитоз и др.) нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. GM-CSF является одним из самых мощных хемотаксических и хемокинетических агентов для человеческих нейтрофилов. А также GM-CSF участвует в регуляции функциональной активности не только фагоцитарных клеток врожденного иммунитета, но и ИКК адаптивного иммунитета [22, 79, 163, 180, 183].

Следовательно, GM-CSF, относясь к разряду факторов роста, является мультипотентным цитокином, обладающим выраженным плеiotропным действием, в сферу которого включены как клетки иммунной системы, так и клетки других тканей и органов, что определяет его применение в клинической практике. В настоящее время чаще используются не нативные, а рекомбинантные формы GM-CSF. Однако применение указанных лекарственных средств, помимо ожидаемого позитивного эффекта, в некоторых случаях сопряжено с развитием нежелательных осложнений, что может быть связано со спецификой реакции макроорганизма либо на функционально достаточно «агрессивный» GM-CSF (активация системного воспаления и аутоиммунных процессов, нарушения реологических свойств и системы гемостаза крови и др.), либо на тот «балласт», который присутствует в препаратах в силу особенностей самой молекулы данного цитокина (ее модификация, аллергогенность ее частей и др.) или технологии производства (недостаточная очистка, стабилизаторы и др.) [22, 180, 183, 215].

Таким образом, единые подходы к терапии инфекции, вызванной ВЭБ, в настоящее время отсутствует. Недостаточно данных об эффективности применения препаратов аномальных нуклеозидов у детей с острой первичной и реактивированной инфекцией, не проведены исследования, свидетельствующие

об эффективности препаратов инозина пранобекса с реактивированной инфекцией ВЭБ. Не смотря на патогенетическое обоснование использования в лечении рецидивов ГВИ и профилактики их реактивации, исследований по изучению терапевтической и профилактической эффективности препаратов на основе релиз-активных антител в отношении инфекции ВЭБ до настоящего момента не проводилось.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **2.1 Общая характеристика наблюдаемых больных, дизайн исследования**

Исследование проводилось на кафедре детских инфекционных болезней с курсом ПО (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор Г. П. Мартынова) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России (ректор д-р мед. наук, доцент А. В. Протопопов) и на базе Красноярского регионального центра коллективного пользования ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН» (руководитель д-р мед. наук, профессор А. А. Савченко).

Клинико-лабораторное обследование пациентов проведено за период с 2019 по 2021 год на базе инфекционного стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» г. Красноярска (главный врач – А. А. Колодина), являющегося клинической базой кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО (заведующий кафедрой, д-р мед. наук, профессор Г. П. Мартынова) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России (ректор, д-р мед. наук, доцент А. В. Протопопов), иммунологические исследования – на базе Красноярского регионального центра коллективного пользования ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН» (руководитель д-р мед. наук, профессор А. А. Савченко).

Для определения объёма исследования предварительно был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение воздушно-капельных инфекций стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз» за период с 2012 по 2018 год. Отбор больных в

настоящее клиническое исследование осуществлялся методом сплошной выборки при поступлении в инфекционный стационар в период с 2019 по 2021 год. В результате основную группу составили 200 детей, больных ИМ, ассоциированным с ВЭБ, ЦМВ, вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6А) в возрасте от 3 до 11 лет, госпитализированных в отделение воздушно-капельных инфекций стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» г. Красноярска.

Научная работа состояла из анализа медицинской документации с оценкой анамнеза жизни; эпидемиогического анамнеза; данных о развитии заболевания и объективного осмотра; проведения лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе клинического анализа крови с подсчетом атипичных мононуклеаров, биохимического анализа крови; серологических и молекулярно-биологических методов исследования. Изучение иммунологических показателей у детей, больных инфекционным мононуклеозом, а именно моноцитарно-макрофагального звена, проводилось путем определения фенотипа, фагоцитарной активности и хемилюминесцентного ответа НГ периферической крови и фенотипа и фагоцитарной активности моноцитов крови. Полученный результат позволил выявить изменение моноцитарно-макрофагального звена иммунитета и провести медикаментозную коррекцию путем включения в комплексную терапию пациентов препарата азоксимера бромид.

Анализ гендерной структуры наблюдаемых больных показал, что среди заболевших преобладали мальчики 64,0 % (128 / 200 чел.), девочки составили лишь 36,0 % (72 / 200 чел.) ( $p < 0,005$ ). По возрасту больные распределились следующим образом: дети от 3 до 6 лет составили 54,5 % (109 / 200 чел.) ( $p < 0,005$ ), от 7 до 11 лет – 45,5 % (91 / 200 чел.) (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение детей больных ИМ по полу и возрасту в основной группе (n = 200)

| Возраст больных                                                                                                             | Количество больных |        | Мужской пол |        | Женский пол |        | p         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|-----------|
|                                                                                                                             | абс.               | %      | абс.        | %      | абс.        | %      |           |
| 3–6 лет                                                                                                                     | 109                | 54,5 % | 74          | 37 %   | 35          | 17,5 % | p < 0,005 |
| 7–11 лет                                                                                                                    | 91                 | 45,5 % | 54          | 27 %   | 37          | 18,5 % |           |
| Итого                                                                                                                       | 200                | 100 %  | 128         | 64,0 % | 72          | 36,0 % |           |
| Примечание: p – Ch-Square; p – статистически достоверные различия; p – сравнение мужчин и женщин по двум возрастным группам |                    |        |             |        |             |        |           |

В качестве контрольной группы обследовано 65 практически здоровых детей того же возрастного диапазона: дети 3–6 лет составили 58,5 % (38 / 65 чел.), а 7–11 лет – 41,5 % (27 / 65 чел.). Среди обследованных детей мальчики составили 63,1 % (41 / 65 чел.), девочки – 36,9 % (24 / 65 чел.) (p < 0,005). В течение двух месяцев дети группы контроля не болели и не получали профилактических прививок (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение здоровых детей по полу и возрасту в контрольной группе (n = 65)

| Возраст больных | Количество больных |        | Мужской пол |        | Женский пол |        | p |
|-----------------|--------------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|---|
|                 | абс.               | %      | абс.        | %      | абс.        | %      |   |
| 3–6 лет         | 38                 | 58,5 % | 27          | 41,5 % | 11          | 16,9 % | — |
| 7–11 лет        | 27                 | 41,5 % | 14          | 21,6 % | 13          | 20,0 % |   |
| Итого           | 65                 | 100 %  | 41          | 63,1 % | 24          | 36,9 % |   |

Предварительный диагноз на момент госпитализации в стационар формировался с учетом анализа клинической картины заболевания, которая характеризовалась полиорганностью поражений и складывалась из общеинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, тонзиллита, гепатоспленомегалии, в ряде случаев экзантемы и своеобразными изменениями гемограммы.

Критериями оценки тяжести заболевания являлись выраженность синдрома интоксикации (повышение температуры, явление астении, нарушение сна, снижение аппетита) и степень поражения лимфоидно-ретикулярной ткани и периферической крови (увеличение лимфатических узлов, тяжесть поражения носо- и ротоглотки, выраженность гепатолиенального синдрома и гематологических изменений). Среди наблюдаемых больных преобладала среднетяжелая форма 62,5 % (125 / 200 чел.) заболевания. Пациенты с тяжелой формой составили 37,5 % (75 / 200 чел.) ( $p < 0,001$ ).

Подробная характеристика наблюдаемых больных представлена в следующей главе.

### **2.1.1 Критерии включения пациентов в исследование**

Группы наблюдения формировались методом случайной выборки по мере поступления больных в стационар и были сопоставимы по возрасту, срокам развития заболевания и степени тяжести ИМ.

Поскольку у основной массы наблюдаемых больных при поступлении не было указаний на этиологию заболевания, большое внимание уделялось анамнезу и данным объективного осмотра, определяющим их общее состояние.

Наблюдаемые пациенты соответствовали следующим критериям:

- возраст детей от 3 до 6 лет и от 7 до 11 лет;
- ВЭБ-этиология (положительный тест на ДНК ВЭБ в плазме крови и серологические маркеры крови активной ВЭБ-инфекции (VCA-IgM(+), EA-IgG(+)) в остром периоде заболевания, ЦМВИ (IgM, IgG, авидность + положительный тест на ДНК к ЦМВ), ВПГ-6А (IgM, Ig G + положительный тест на ДНК к ВПГ-6А);

- среднетяжелая и тяжелая форма заболевания;
- манифестная форма инфекционного мононуклеоза.

Из исследования были исключены дети при наличии следующих факторов:

- возраст детей менее 3 и более 11 лет;

- инфекционный мононуклеоз неустановленной этиологии;
- хронический мононуклеоз, имеющий серологическое подтверждение;
- нежелание пациента выполнять протокол исследования или диагностические процедуры в рамках настоящего исследования;
- участие в других исследованиях, вне выполняемой работы.

### 2.1.2 Материалы и дизайн исследования

Исходя из указанных выше задач исследования, нами была создана программа обследования пациентов с ИМ, которая представлена следующими разделами:

#### А. Анализ анамнестических данных:

- 1) изучения анамнеза жизни и анамнеза заболевания;
- 2) особенностей эпидемиологического анамнеза;
- 3) данных объективного осмотра.

#### В. Лабораторное обследование:

- 1) клинический анализ крови с подсчетом атипичных мононуклеаров;
- 2) биохимический анализ крови (билирубин общий и фракции, АЛТ, АСТ, тимоловая проба);
- 3) серологический – методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия) определение антител различных классов к капсидному (VCA), раннему (EA) и ядерному (EBNA) антигенам ВЭБ;
- 4) молекулярно-биологический – ПЦР-диагностика биологического материала (плазмы крови) на обнаружение ДНК ВЭБ.

#### С. Иммунологическое обследование:

- 1) исследование фенотипа нейтрофилов периферической крови ( $CD^{+}_{16}$ ,  $CD^{+}_{64}$ ,  $CD^{+}_{32}$  – цитотоксические мембранные маркеры;  $CD^{+}_{11b}$  – адгезивный мембранный маркер) и их мажорных и минорных субпопуляций;
- 2) исследование фагоцитарной активности НГ периферической

крови (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) методом проточной цитометрии;

3) исследование люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесцентной активности нейтрофилов периферической крови по методу De Soli (1983) [151];

4) исследование субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами.

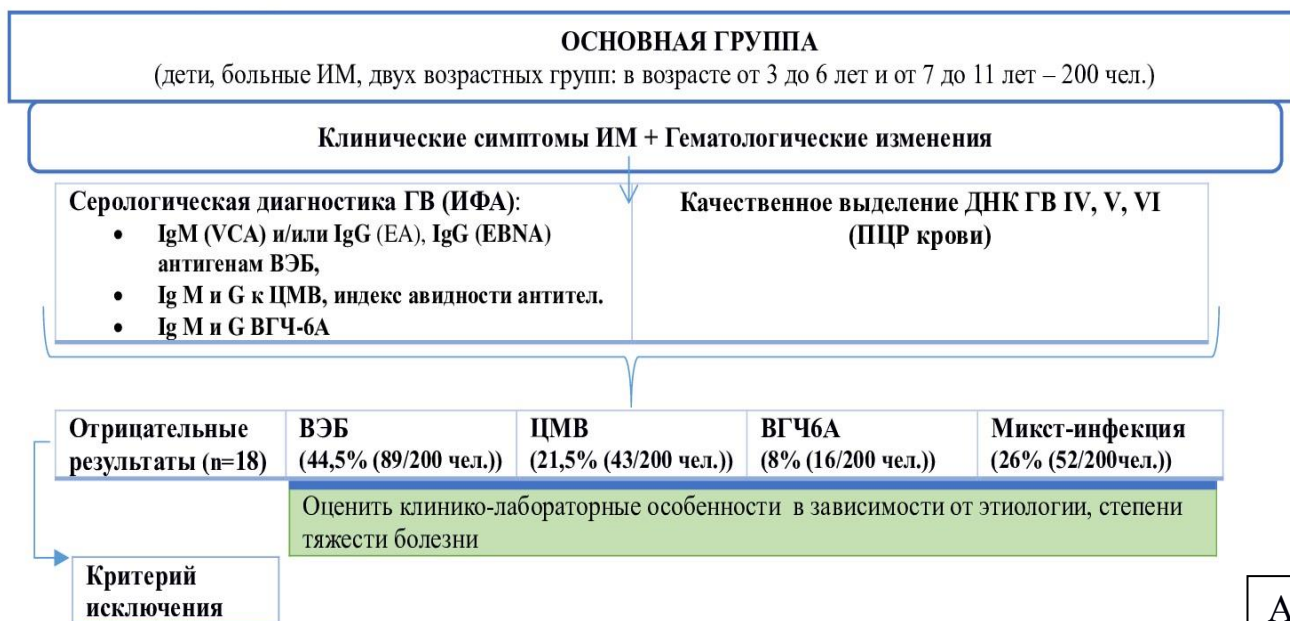
D. Инструментальные методы исследования:

- 1) УЗИ органов брюшной полости (проводилось всем больным);
- 2) электрокардиография, эхокардиография (по показаниям).

E. Консультация специалистов: по показаниям пациенты осматривались узкими специалистами (оториноларингологом, кардиологом, неврологом, иммунологом, хирургом и др.),

Законные представители детей, включенных в настоящее исследование, подписывали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и проведение всех этапов исследования.

### I ЭТАП



## II ЭТАП

### ИМ ВЭБ-этиологии

1. Оценить особенности фенотипического состава (**n=76**), фагоцитарной активности (**n=32**) и ХЛ ответа нейтрофилов крови (**n=85**).
2. Исследовать субпопуляционный состав и фагоцитарную активность моноцитов крови (**n=89**).

Изучить воздействие **GM-CSF in vitro** на показатели **ХЛ ответа нейтрофилов** (**n=85**) крови и на показатели **субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов** крови (**n=89**).

### Контрольная группа (здоровые дети)

1. Оценить особенности фенотипического состава (**n=40**), фагоцитарной активности (**n=30**) и ХЛ ответа (**n=40**) нейтрофилов крови
2. Исследовать субпопуляционный состав и фагоцитарную активность моноцитов (**n=40**)

Б

## III ЭТАП: Оптимизации иммуностимулирующей терапии.

|  |                                                             |                                   |                                          |                                     |                                                             |
|--|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|  |                                                             |                                   |                                          |                                     |                                                             |
|  | Комбинированная терапии препаратами рекомбинантного ИНФа-2b |                                   |                                          |                                     |                                                             |
|  | 1 группа (n=50): ректальные суппозитории + гель             |                                   | 2 группа (n=35): ректальные суппозитории |                                     | 3 группа (n=30): группа сравнения – только базисная терапия |
|  | <u>Оценка эффективности терапии</u>                         |                                   |                                          |                                     |                                                             |
|  | Выписан с выздоровлением (78% (n=39))                       | Выписан с улучшением (22% (n=11)) | Выписан с выздоровлением (62.9% (n=22))  | Выписан с улучшением (37.2% (n=13)) | Выписан с выздоровлением (46.7% (n=14))                     |
|  |                                                             |                                   |                                          |                                     | Выписан с улучшением (53.3% (n=16))                         |

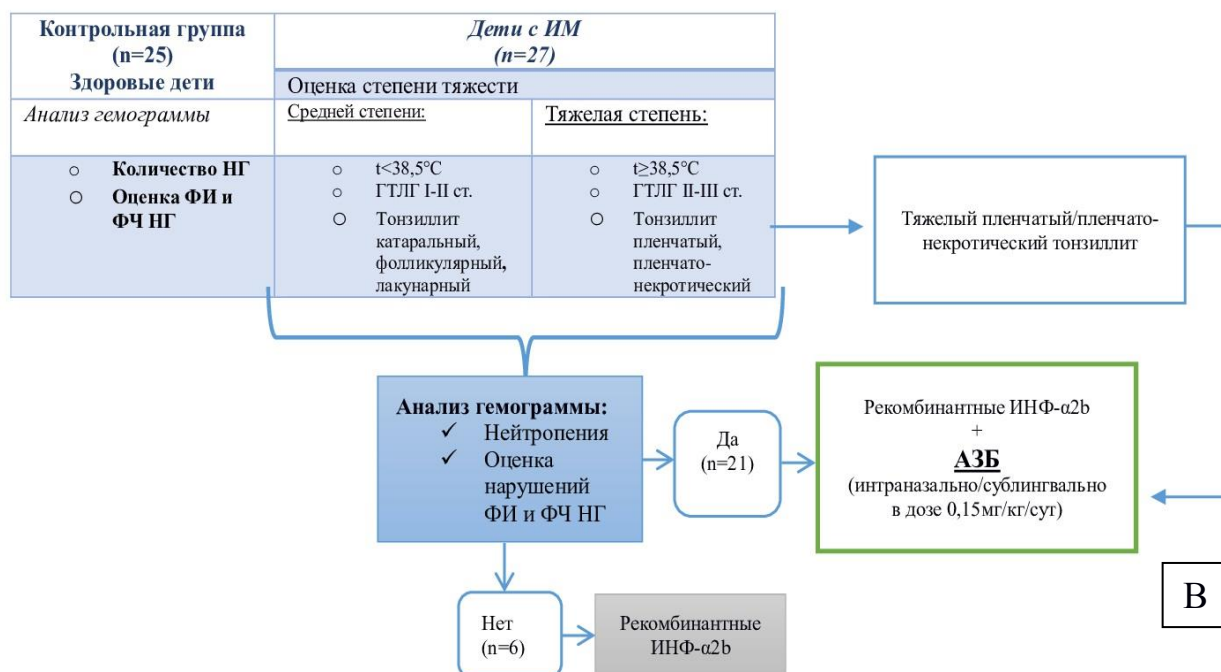


Рисунок 1 – Дизайн исследования: А – I этап; Б – II этап; В – III этап

## 2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Отбор больных осуществлялся по мере поступления в стационар. В ходе выполнения работы составлен протокол наблюдения, который заполнялся на каждого ребенка. В карту научно-исследовательской работы включены данные анамнеза жизни и развития ребенка, сведения о перенесенных заболеваниях, прививочный и эпидемиологический анамнезы, история развития настоящего заболевания, объективные данные при поступлении, динамика клинических симптомов, характер течения заболевания, данные лабораторных исследований. Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода пребывания их в стационаре. Особое внимание уделялось ежедневным осмотрам ребенка с оценкой общего состояния, характера изменений в рото- и носоглотке, динамике лимфопролиферативного синдрома (размеры и консистенция лимфатических узлов, печени, селезенки).

На детей контрольной группы также составлялись анкеты, где были отображены основные анамнестические данные, данные клинического осмотра и результаты проведенного исследования (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика материала исследования и объема проведенных работ

| Методы исследования                                                                    | Больные<br>ИМ | Контрольная<br>группа | Количество<br>исследований |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------------|
| Клинико-анамнестический                                                                | 218           | 65                    | 283                        |
| Клинический анализ крови с подсчетом атипичных мононуклеаров                           | 477           | 63                    | 540                        |
| Биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции АлАТ, АсАТ, тимоловая проба) | 500           | 64                    | 564                        |
| Определение специфических IgM и IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А методом ИФА                     | 218           | 60                    | 278                        |
| Молекулярно-биологический – ПЦР цельной крови                                          | 218           | 61                    | 279                        |

## Продолжение таблицы 3

| Методы исследования                                                                                                                                          | Больные<br>ИМ | Контрольная<br>группа | Количество<br>исследований |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------------|
| Исследование фенотипа нейтрофилов периферической крови                                                                                                       | 76            | 40                    | 116                        |
| Исследование фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) методом проточной цитометрии. | 32            | 30                    | 62                         |
| Исследование люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесцентной активности нейтрофилов периферической крови по методу De Soli (1983).                         | 85            | 40                    | 125                        |
| Исследование субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности методом проточной цитометрии                                                   | 89            | 40                    | 129                        |
| Всего исследований                                                                                                                                           | 1 913         | 463                   | 2 376                      |

Согласно утвержденному дизайну исследования, работа проводилась в три этапа.

I этап.

Ретроспективный анализ историй болезни детей с ИМ за 2012–2018 гг.

II этап.

Набор клинического материала для исследования → формирование основной группы и группы контроля → оценка функций нейтрофилов и моноцитов крови → статистическая обработка полученных данных.

III этап.

Изучение воздействия GM-CSF *in vitro* на показатели ХЛ ответа нейтрофилов крови и на показатели субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов крови

### 2.2.1 Лабораторные методы исследования

Клиническое наблюдение в стационаре дополнялось общепринятыми лабораторными методами исследования, которые проводились при поступлении и при выписке всем больным: анализом периферической крови с подсчетом атипичных мононуклеаров, общим анализом мочи, биохимическим анализом крови, анализом кала на яйца глистов. Проведенное комплексное обследование представлено в таблице 3.

Клинический диагноз ИМ устанавливался согласно классификации, основанной по принципу А. А. Колтыпина с выделением типа, степени тяжести и течения заболевания. Типичными формами ИМ считались случаи, при которых выявлялись следующие патогномоничные симптомы ИМ: лихорадка, увеличение лимфатических узлов передне- и заднешейной группы с формированием «пакетов» и «цепочек», плотных при пальпации, генерализованная лимфоденопатия, затруднение носового дыхания, аденоидит, «храп» во сне, поражение ротоглотки, гепато- и спленомегалия, а также характерные гематологические изменения (лимфоцитоз на фоне лейкоцитоза и атипичные мононуклеары в количестве 10 % и более). Выраженность ведущих клинических синдромов и гематологических показателей позволили определить степень тяжести ИМ.

С момента госпитализации за каждым пациентом устанавливалось динамическое клинико-лабораторное наблюдение, включающее оценку и динамику клинических проявлений, анализ лабораторных исследований (клинического анализа крови с подсчетом атипичных мононуклеаров, общего анализа мочи, бактериологического исследования слизи из ротоглотки на флору, из зева и носа – на токсигенные каринобактерии дифтерии (ТКБД) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости).

Для оценки функционального состояния печени проводили биохимический анализ крови с определением общего билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ и

тимоловой пробы. Ультразвуковое исследование печени и селезенки проводилось практически у всех исследуемых больных и составило 92 % (184 / 200 чел.).

При обнаружении патологических изменений в двукратных анализах мочи применяли дополнительные методы исследования для выявления протеинурии, бактериурии, лейкоцитурии, так же использовались инструментальные методы исследования для выявления патологии со стороны мочевыделительной системы (рентгеноурологическое, ультразвуковое).

По показаниям пациенты осматривались узкими специалистами (оториноларингологом, кардиологом, неврологом, иммунологом, хирургом и др.), проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали посредством клинических и инструментальных методов исследования (электрокардиографии, эхокардиографии по показаниям).

По показаниям кратность проводимых исследований увеличивалась. Бактериологическое исследование слизи из ротоглотки на флору и из зева и носа на ТКБД проводилось всем наблюдаемым пациентам.

Этиологическая расшифровка ИМ проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА (ELISA) с использованием тест-системы «Human» (Германия) с определением в крови антител различных классов к капсидному (VCA), раннему (EA) и ядерному (EBNA) антигенам Эпштейна – Барр-вирусной инфекции (ВЭБИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность), ВГЧ-6А (IgM, Ig G). Для выявления ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А использовали молекулярно-генетическое исследование: метод ПЦР с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Москва). У 66 % (132 / 200 чел.) пациентов были обнаружены антитела острой фазы ВЭБ-инфекции (IgM-VCA). Антитела класса IgM к ЦМВ выявляли в 24,5 % (49 / 200 чел.) случаев. Инфицированность ВГЧ-6А (IgG) составила 9,5 % (19 / 200 чел.). В 60 % (120 / 200 чел.) случаев дети имели положительный тест на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови, у 21,5 % (43 / 200 чел.) определялось ДНК ВГЧ-6А, а ДНК ЦМВ – у 18,5 % (37 / 200 чел.).

Исследование иммунологических показателей проводили у наблюдаемых больных в первые два дня от момента поступления в стационар и через 10 дней от момента госпитализации. Анализ полученных результатов проводился по группам в зависимости от возраста детей, этиологии и тяжести заболевания. Характеристика групп дается по ходу изложения материала.

Базисная терапия, назначаемая всем больным при поступлении в стационар, включала в себя постельный режим на период лихорадки плюс два-три дня нормальной температуры тела, механически и химически щадящую диету, препараты патогенетической и симптоматической направленности. По показаниям назначались антибактериальные и дезинтоксикационные препараты, а также местное лечение.

В качестве средства иммунотерапии выбран препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b с оригинальной формулой, содержащей рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий и геля для наружного применения.

С целью определения сравнительной эффективности комбинированной противовирусной терапии препаратами человеческого рекомбинантного ИНФ- $\alpha$ 2b с антиоксидантами витаминами Е и С, пациенты были разделены на три группы наблюдения. Больные I группы (основная 1) ( $n = 50$ ) в дополнение к базисной терапии получали комбинированную терапию препаратом человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (ректальные суппозитории) в возрасте с 3 до 6 лет в дозе 500 тыс. МЕ, с 7 до 11 лет – по 1 млн МЕ два раза в день через 12 часов курсом 10 дней в сочетании с назначением геля рИНФ- $\alpha$ 2b 36 тыс. МЕ/г для наружного и местного применения 5 раз в сутки в дозе 4 000 МЕ (полоска геля длиной не более 0,5 см), который наносился на слизистые оболочки миндалин и носовых ходов. Пациенты II группы (основная 2) ( $n = 35$ ) в острый период заболевания получали рекомбинантный ИНФ- $\alpha$ 2b только в виде ректальных суппозиторий согласно указанной дозировке. Больные ИМ III группы (сравнения 3) ( $n = 30$ ) получали только базисную терапию (патогенетическую и симптоматическую), препараты рИНФ- $\alpha$ 2b им не назначались.

В работе имело место изучение клинической и иммунологической эффективности препаратов азоксимера бромид (АЗБ) в комплексной терапии ИМ у детей. Для решения вопроса о выборе препаратов и показания к их назначению, изучалась динамика клинических симптомов заболевания, показателей иммунного статуса и специфического иммунного ответа до лечения и сразу после окончания курса терапии.

Подробная характеристика наблюдаемых больных представлена в 3 главе.

### **2.2.2 Молекулярно-биологические методы исследования**

Иммунологические исследования проводились на базе иммунологической лаборатории Краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД (главный врач Скударнов С. Е.). Забор крови для молекулярно-биологического метода исследования проводили утром натощак с 8 до 9 утра. Венозную кровь из локтевой вены забирали одноразовой иглой, диаметром 0,8–1,1 мм в специальную вакуумную систему (сиреневые крышки – 6 % ЭДТА). После пробирку аккуратно переворачивали несколько раз вверх дном, чтобы кровь в пробирке тщательно перемешалась с антикоагулянтом.

Для выявления ДНК ГВ использовали метод ПЦР с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Москва). Материалом для выделения ДНК ГВ служили лимфоциты крови. При подготовке биоматериала к ПЦР использовали метод выделения ДНК коммерческим набором «ДНК-сорб-В». Детекцию специфических продуктов амплификации проводили методом электрофореза в 2 %-м агарозном геле при напряженности электрического поля 10–15 В/см. Результаты учитывали на ультрафиолетовом трансиллюминаторе (длина волны 310 нм).

### 2.2.3 Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проводились на базе Красноярского регионального центра коллективного пользования ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН» (руководитель д-р мед. наук, профессор Савченко А. А.).

Забор крови у обследуемых детей производили утром натощак с 8 до 9 часов. Цельную периферическую кровь забирали из локтевой вены в 4 мл вакутейнер с  $K_2$ ЭДТА. Исследование развернутого анализа крови и фенотипического состава нейтрофилов осуществляли в течение 2 часов после забора крови. Исследование содержания лейкоцитов и общей фракции нейтрофилов в крови осуществляли на гематологическом анализаторе DxH 500 (Beckman Coulter, USA) центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Иммунофенотипирование НГ проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с помощью моноклональных антител, меченных FITC (fluorescein isothiocyanate); PE (phycoerythrin), PerCP/Cyanine 5.5 (peridinin-chlorophyll protein-cyanin 5.5), PC7 (phycoerythrin-cyanin 7), APC (allophycocyanin), AF700 (Alexa Fluor 700) и APC/Cyanine7 (allophycocyanin-cyanine7) (Таблица 4). Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [87]. Лизис эритроцитов был выполнен по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, USA). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [67]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA).

Функциональную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по способности поглощать частицы. У больных детей сразу после постановки диагноза ИМ забирали венозную кровь (для анализа достаточно 100 мкл) свободным током в пробирки с гепарином. Уровень фагоцитоза нейтрофилов определяли методом проточной цитометрии с помощью FITC-меченного стафилококкового белка А. Конъюгацию выполняли следующим образом: к стафилококковому белку А (разведен в бикарбонатном буфере, рН = 9,0) добавляли FITC (предварительно растворяли в ДМСО до концентрации 1 мкг/мл), инкубировали в темноте в течение 1 часа, трижды отмывали и по стандарту мутности доводили концентрацию белка до 1 млн/мл. К 100 мкл гепаринизированной крови добавлялся 10 мкл FITC-меченного белка А и инкубировали 30 минут при температуре 37 °С. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, США). Для гашения адгезированного на поверхности нейтрофилов FITC-меченного белка А к суспензии клеток добавлялся раствор трипанового синего (0,2 мг/мл). Анализ окрашенных клеток проводился на проточном цитофлуориметре (Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, USA). Для повышения степени точности анализа проанализировано не менее 50 000 нейтрофилов. Подсчитывался процент флуоресцирующих нейтрофилов (определялся как фагоцитарный индекс – ФИ) и средний уровень флуоресценции клеток (определялся как фагоцитарное число – ФЧ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Клон белка, изотип, флуорохром и производитель моноклональных антител, используемых в исследовании

| Антитело | Клон  | Изотип      | Флуорохром       | Производство    |
|----------|-------|-------------|------------------|-----------------|
| CD64     | 22    | Mouse IgG1  | FITC             | Beckman Coulter |
| CD32     | FUN-2 | Mouse IgG2b | PE               | Bio Legend      |
| CD11b    | LM2   | Mouse IgG1  | PerCP/Cyanine5.5 | Bio Legend      |
| CD16     | 3G8   | Mouse IgG1  | PC7              | Beckman Coulter |
| CD15     | HI98  | Mouse IgM   | Alexa Fluor® 700 | Bio Legend      |
| CD45     | HI30  | Mouse IgG1  | APC/Cyanine7     | Bio Legend      |

Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [185]. Лизис эритроцитов выполнен по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, США). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [67]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA). В каждой пробе анализировали не менее 50 000 нейтрофильных гранулоцитов.

Реакционная смесь для проведения хемилюминесцентного анализа включала: 20 мкл сливной донорской сыворотки AB(IV)Rh(-), 50 мкл люминола (AppliChem GmbH, USA, для проведения люминол-зависимой хемилюминесценции) или люцигенина (Sigma-Aldrich, USA, для проведения люцигенин-зависимой хемилюминесценции) в концентрации  $10^{-5}$  М, 40 мкл опсонизированного зимозана (AppliChem GmbH, USA, при оценке индуцированной хемилюминесценции), 200 мкл взвеси нейтрофилов (2 млн/мл) и 240 мкл раствора Хэнкса (ООО «ПанЭко», Россия) для определения спонтанной хемилюминесценции или 200 мкл раствора Хэнкса – для индуцированной хемилюминесценции [122]. Реакционная смесь для оценки влияния GM-CSF на хемилюминесцентную активность клеток включала те же реактивы в указанных объемах и концентрациях, что и при проведении зимозан-индуцированной хемилюминесценции, но вместо зимозана добавляли 40 мкл 50 нг GM-CSF. Выбор двух хемилюминесцентных индикаторов определялся тем, что активация люцигенина осуществляется только при взаимодействии с супероксид-радикалом, тогда как люминол взаимодействует и с первичными и вторичными АФК [109, 142, 237]. Оценку спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Россия). Результаты ХЛ анализа

характеризовали по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности ХЛ ( $T_{max}$ ), значение максимума интенсивности ХЛ ( $I_{max}$ ), площадь под кривой ХЛ ( $S$ ). Определили индекс активации хемилюминесценции отношением площади кривой хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, к площади кривой спонтанной хемилюминесценции ( $S_{инд.} / S_{спонт.}$ ) и индекс GM-CSF-модуляции – по соотношению площади кривой хемилюминесценции с GM-CSF к площади кривой спонтанной хемилюминесценции ( $S_{инд.} / S_{спонт.}$ ). Всего ХЛ активность нейтрофилов посчитана у 85 больных ИМ и 40 детей контрольной группы.

Забор крови для проведения исследований проводили утром натощак с 8 до 9 часов. Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, США) ( $\rho = 1,077$ ). Моноциты выделяли на чашках Петри (ЗАО «Олданс», Россия) путем прилипания к пластику в среде RPMI-1640 в присутствии 10 % аутологичной сыворотки. Выделенные моноциты разделяли на две пробы: контрольную (без GM-CSF) и опытную (50 нг GM-CSF на 1 мл клеточной суспензии). Определение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов в обеих пробах осуществляли после инкубации в течение 1 часа при температуре 37 °C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (Sanyo, Japan).

Субпопуляционный состав моноцитов и их фагоцитарную активность в обеих пробах исследовали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующей панели: CD14-PE/CD45-ECD/CD16-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [67]. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [235]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Центра

коллективного пользования КНЦ СО РАН [241]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов.

Для оценки фагоцитарной активности моноцитов использовали FITC-меченный (fluorescein isothiocyanate) стафилококковый белок А [122]. Конъюгацию выполняли следующим образом: к стафилококковому белку А (разведен в бикарбонатном буфере, pH = 9,0) добавляли FITC (предварительно растворяли в ДМСО до концентрации 1 мкг/мл), инкубировали в темноте в течение 1 часа, трижды отмывали и по стандарту мутности доводили концентрацию белка до 1 млн/мл. К 100 мкл гепаринизированной крови добавляли 10 мкл FITC-меченного белка А и инкубировали 30 минут при температуре 37 °С. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, США). Для гашения адгезированного на поверхности моноцитов FITC-меченного белка А к суспензии клеток добавляли раствор трипанового синего (0,2 мг/мл). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 моноцитов. Подсчитывали процент флуоресцирующих моноцитов (ФИ) и средний уровень флуоресценции клеток (ФЧ).

Подробная характеристика результатов иммунологических методов исследований у наблюдаемых больных представлена в IV главе.

### **2.3 Методы статистической обработки**

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

В качестве описательных статистик для относительных величин использовались процентные доли и их ошибки, для абсолютных – среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение средних ( $\sigma$ ), также рассчитывались медианы ( $Me$ ) и перцентили ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ). Значение средних величин

в таком случае отображалось, как Me ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ). Для сравнения двух независимых групп количественных и порядковых показателей, не имеющих нормальное распределение, использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U test), при большем числе групп – тест Краскела – Уоллиса. Статистическую значимость различий между показателями зависимых выборок оценивали по непараметрическому Т-критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистическая значимость ассоциаций между качественными показателями по частоте встречаемости факторов оценивалась с помощью критерия хи-квадрат (Chi-Square), а в случае малой выборки – при помощи точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ

### 3.1 Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза у наблюдаемых больных

Согласно цели и задачам настоящего исследования под нашим наблюдением находилось 200 детей в возрасте от 3 до 11 лет, госпитализированных в инфекционное отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» с диагнозом ИМ за 2019–2021 гг. Анализ анамнеза заболевания у наблюдаемых нами пациентов позволил установить, что только 49 % детей были направлены в стационар с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз», в остальных случаях имели место такие диагнозы, такие как «ОРВИ», «тонзиллит» и другие. Особые затруднения на амбулаторном этапе возникали при постановке диагноза у детей раннего возраста (Таблица 5).

Таблица 5 – Направительный диагноз при поступлении в стационар

| Направительный диагноз           | Дети до 3 лет<br>(n = 43) |        | Дети 3–11 лет<br>(n = 200) |        |
|----------------------------------|---------------------------|--------|----------------------------|--------|
|                                  | Абс. число                | %      | Абс. число                 | %      |
| Инфекционный мононуклеоз         | 9                         | 20,9 % | 98                         | 49 %   |
| Лакунарный тонзиллит             | 8                         | 18,6 % | 47                         | 23,5 % |
| Пленчатый тонзиллит              | 5                         | 11,6 % | 12                         | 6 %    |
| Пленчато-некротический тонзиллит | 3                         | 6,9 %  | 8                          | 4 %    |
| Шейный лимфаденит                | 1                         | 2,4 %  | 7                          | 3,5 %  |
| ОРВИ                             | 17                        | 39,6 % | 28                         | 14 %   |
| ИТОГО                            | 43                        | 100 %  | 200                        | 100 %  |

Диагноз ИМ у наблюдаемых больных выставлен на основании характерных клинических проявлений заболевания (лихорадки, интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов, гепатоспленомегалии, в

ряде случаев – экзантемы), результатов лабораторного исследования, с выявлением лимфоцитоза и атипичных мононуклеаров более 10 % в клиническом анализе крови, обнаружения серологических маркеров активной ВЭБИ, ЦМВИ, ВГЧ-6А, а также положительных результатов ПЦР-исследования с определением ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6А в крови.

Возрастная структура у наблюдаемых нами пациентов распределилась следующим образом: дети от 3 до 6 лет составили 54,5 % (109 / 200 чел.), от 7 до 11 лет – 45,5 % (91 / 200 чел.) (Таблица 6).

Распределение больных с ИМ по полу свидетельствовало о большей частоте встречаемости заболевания среди лиц мужского пола 64,0 % (128 / 200 чел.), чем среди женского 36,0 % (72 / 200 чел.) ( $p \leq 0,001$ ) (Таблица 6). В основном, это были жители г. Красноярска, преимущественно организованные в детские коллективы 62 % (124 чел.). Однако и неорганизованные в ДДУ дети 38 % (76 чел.) имели частые контакты со сверстниками внутри и вне семьи.

Таблица 6 – Половозрастная структура наблюдаемых больных

| Показатели                                          | Группа     |        | Оценка значимости |
|-----------------------------------------------------|------------|--------|-------------------|
|                                                     | Абс. число | %      |                   |
| Возрастная структура                                |            |        |                   |
| 3–6 лет                                             | 109 чел.   | 54,5 % | p ≤ 0,050         |
| 7–11 лет                                            | 91 чел.    | 45,5 % |                   |
| Половая структура                                   |            |        |                   |
| Мужской                                             | 128 чел.   | 64,0 % | p ≤ 0,001         |
| Женский                                             | 72 чел.    | 36,0 % |                   |
| Примечание: p – статистически достоверные различия. |            |        |                   |

С учетом классификации ИМ, основанной по принципу А. А. Колтыпина, критериями тяжести заболевания выступают выраженность и длительность синдрома общей интоксикации, лимфопролиферативного синдрома, характер поражения рото- и носоглотки, гепатолиенальный синдром, а также изменения в гемограмме [5, 114].

Анализ выраженности клинико-лабораторных проявлений ИМ позволил установить, что наиболее часто у 62,5 % (125 / 200 чел.) наблюдаемых больных имела место средняя степень тяжести заболевания, и только у 37,5 % (75 / 200 чел.) – тяжелая. У всех пациентов имело место гладкое течение заболевания (Рисунок 2).

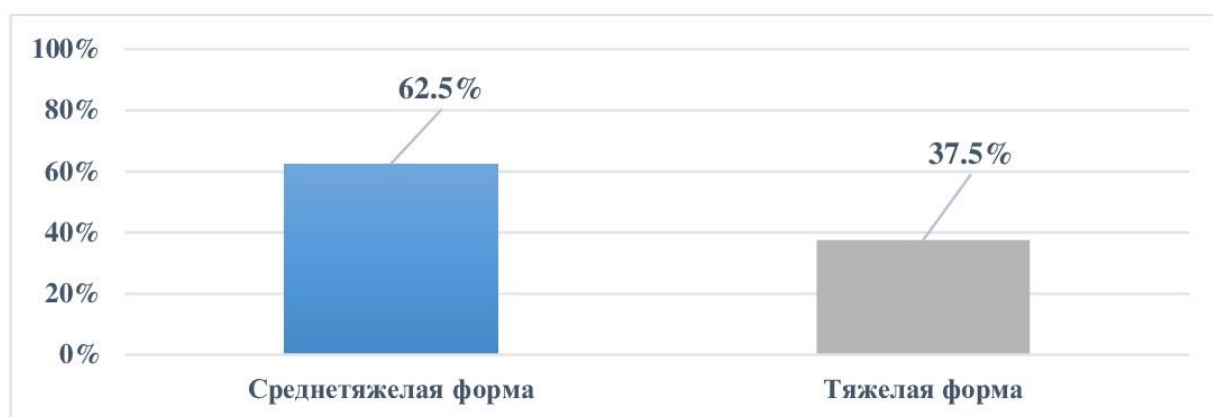


Рисунок 2 – Распределение наблюдаемых больных по степени тяжести заболевания

Статистически достоверных различий между тяжестью ИМ и возрастом наблюдаемых детей выявлено не было. У 60,5 % (66 / 109 чел.) детей 3–6 лет диагностирован ИМ средней степени тяжести, тогда как у 39,5 % (43 / 109 чел.) пациентов данной возрастной группы клинические проявления были более выраженными и соответствовали тяжелой степени. У больных старшей возрастной группы 7–11 лет распределение по степени тяжести было аналогичным – 62,6 % (57 / 91 чел.) и 37,4 % (34 / 91 чел.) соответственно (Рисунок 3).

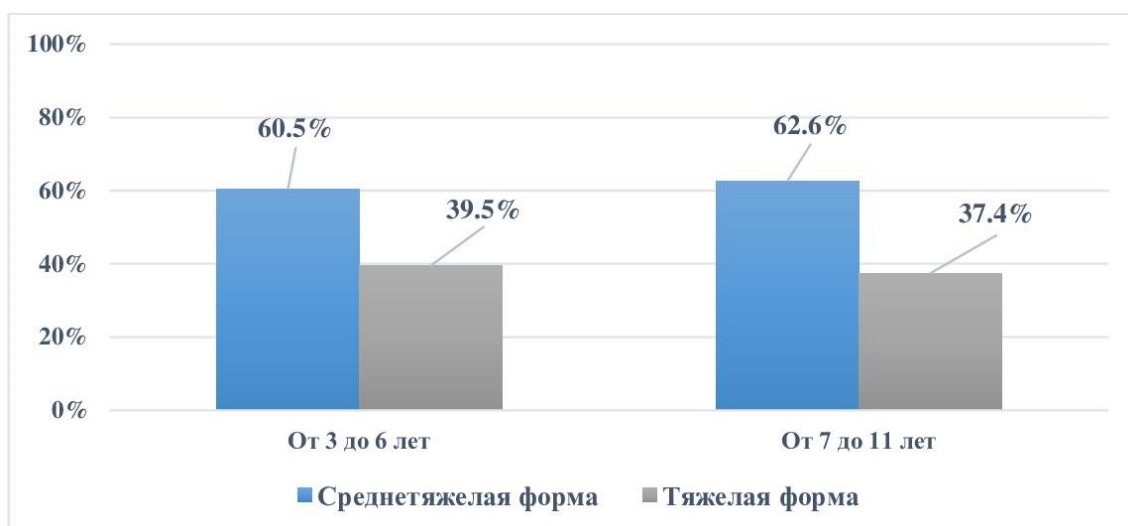


Рисунок 3 – Распределение наблюдаемых больных между тяжестью ИМ и возрастом

Изучение анамнеза жизни наблюдаемых больных позволило установить, что только 28,5 % (57 / 200 чел.) детей не имели какой-либо сопутствующей патологии, тогда как у большей части 71,5 % (143 / 200 чел.) больных имел место измененный преморбидный фон: частые ОРВИ – у 32 % (64 / 200 чел.), аллергические заболевания – у 17 % (34 / 200 чел.), хроническая патология ЛОР-органов – у 22,5 % (45 / 200 чел.) (Рисунок 4).

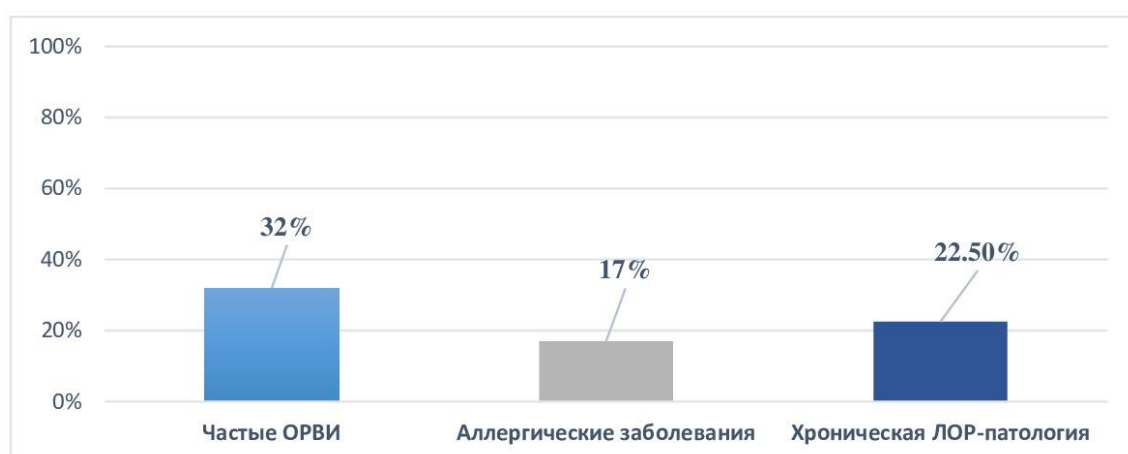


Рисунок 4 – Характеристика преморбидного фона наблюдаемых детей

Среди детей, имеющих факторы риска, каждый 3 ребенок относился к группе часто болеющих, что составляло 32 % (16 / 200 чел.). В группе пациентов 3–6 лет среди факторов, отягощающих преморбидный фон, наиболее часто отмечались аденоидит и частые респираторные инфекции. Большинство детей, страдающих хронической ЛОР-патологией, относились к возрастной группе 3–6 лет.

Отягощенный аллергологический анамнез наиболее часто отмечался у детей старшей возрастной группы и наблюдался у 34 человек, что составило 17 % в структуре пациентов с измененным преморбидным фоном.

В свою очередь, отягощенный преморбидный фон оказывал неблагоприятное влияние и предрасполагал к развитию более тяжелых вариантов заболевания. Среди детей с тяжелыми и среднетяжелыми формами ИМ отягощенный преморбидный фон выявлялся соответственно в 6,0 ( $p < 0,001$ ) и 5,7 ( $p < 0,001$ ) раза чаще, чем среди пациентов с легкими формами заболевания (Таблица 7).

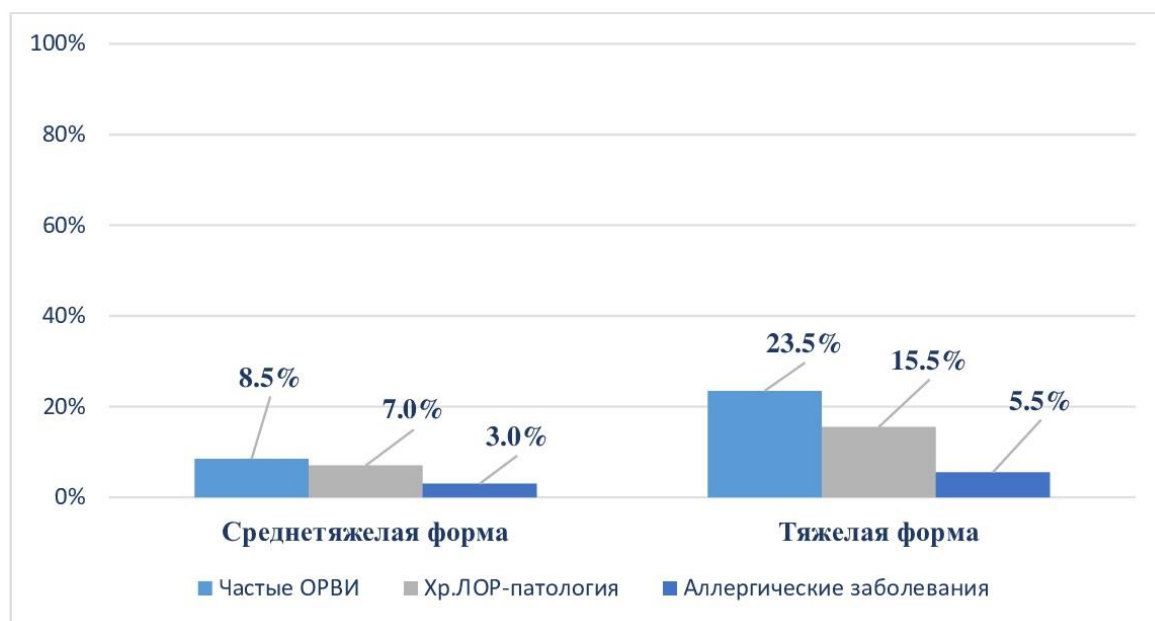
Таблица 7 – Влияние преморбидного фона детей на формы тяжести ИМ ( $P \pm m$ )

| Форма тяжести                                                                                                                                                                      | Количество больных | Больных с измененным преморбидным фоном |             | Оценка значимости |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|-------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                    |                    | Абс. число                              | %           |                   |
| Легкие формы                                                                                                                                                                       | n = 21             | 3 чел.                                  | 14,3 ± 6,83 |                   |
| Среднетяжелые формы                                                                                                                                                                | n = 125            | 84 чел.                                 | 67,2 ± 1,41 | $p_1 < 0,001$     |
| Тяжелые формы                                                                                                                                                                      | n = 75             | 59 чел.                                 | 78,6 ± 1,62 | $p_2 < 0,050$     |
| Примечание: $p_1$ – статистически достоверные различия между легкими и среднетяжелыми формами; $p_2$ – статистически достоверные различия между среднетяжелыми и тяжелыми формами. |                    |                                         |             |                   |

Более того, среди пациентов с тяжелой степенью ИМ отягощенный преморбидный анамнез встречался достоверно чаще, чем при среднетяжелой ( $p \leq 0,05$ ).

Так, в группе пациентов со средней степенью тяжести ИМ частые ОРВИ

регистрировались в 8,5 % (17 / 200 чел.) случаев, у 7 % (14 / 200 чел.) имела место хроническая ЛОР-патология, у 3 % (6 / 200 чел.) выявлялись аллергические заболевания. При тяжелой форме ИМ эти показатели встречались достоверно чаще: ОРВИ – у 23,5 % (47 / 200 чел.), хронические заболевания ЛОР-органов – у 15,5 % (31 / 200 чел.), отягощенный аллергический анамнез – у 5,5 % (11 / 200 чел.) ( $p \leq 0,05$ ) (Рисунок 5).



Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 5 – Частота встречаемости отягощенного преморбидного фона при среднетяжелой и тяжелой формах ИМ у наблюдаемых детей

Выраженность и длительность симптомов заболевания также зависела от степени тяжести ИМ (Таблица 8).

Таблица 8 – Выраженность клинических симптомов заболевания в зависимости от формы тяжести ИМ (М ± m)

| Показатели                                                                                  | Группы        | N   | M ± m        | Mo   | Me   | 25 % | 75 % | p по критерию Манна – Уитни |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|--------------|------|------|------|------|-----------------------------|
| Среднее повышение температуры тела, (°C)                                                    | среднетяжелая | 125 | 38,2 ± 1,02  | 37,9 | 38,0 | 37,9 | 38,6 | p ≤ 0,001                   |
|                                                                                             | тяжелая       | 75  | 39,21 ± 0,18 | 38,8 | 38,9 | 38,7 | 39,7 |                             |
| Средняя длительность лихорадки, (дни)                                                       | среднетяжелая | 125 | 7,15 ± 0,06  | 7    | 7    | 6    | 8    | p ≤ 0,001                   |
|                                                                                             | тяжелая       | 75  | 10,13 ± 0,72 | 7    | 9    | 7,5  | 12,6 |                             |
| Длительность периода наложений                                                              | среднетяжелая | 125 | 7,25 ± 0,72  | 7    | 7,1  | 6    | 9    | p ≤ 0,001                   |
|                                                                                             | тяжелая       | 75  | 9,23 ± 0,51  | 8    | 9    | 7    | 11   |                             |
| Примечание: p – статистически достоверные различия между среднетяжелыми и тяжелыми формами. |               |     |              |      |      |      |      |                             |

У 66 % (132 / 200 чел.) больных имело место острое начало болезни с подъема температуры тела до фебрильных цифр, появления симптомов интоксикации и развития патогномоничных признаков в течение последующих 3-5 дней. В то же время у 34 % (68 / 200 чел.) пациентов заболевание развивалось постепенно с появления недомогания, снижения аппетита, субфебрильной температуры тела, легкой катаральной симптоматики. В таких случаях разгар болезни приходился на 5-7 день.

Преобладающее большинство пациентов 66 % (132 / 200 чел.) поступили в стационар в течение первой недели от начала развития заболевания, при этом только 14 % (28 / 200 чел.) – в первые двое суток, 30,5 % (61 / 200 чел.) – на 3–4 сутки и 21,5 % (43/200 чел.) – на 5–7 день болезни. Более поздняя госпитализация на второй неделе заболевания, имела место у 34 % (68 / 200 чел.) больных (Рисунок 6).

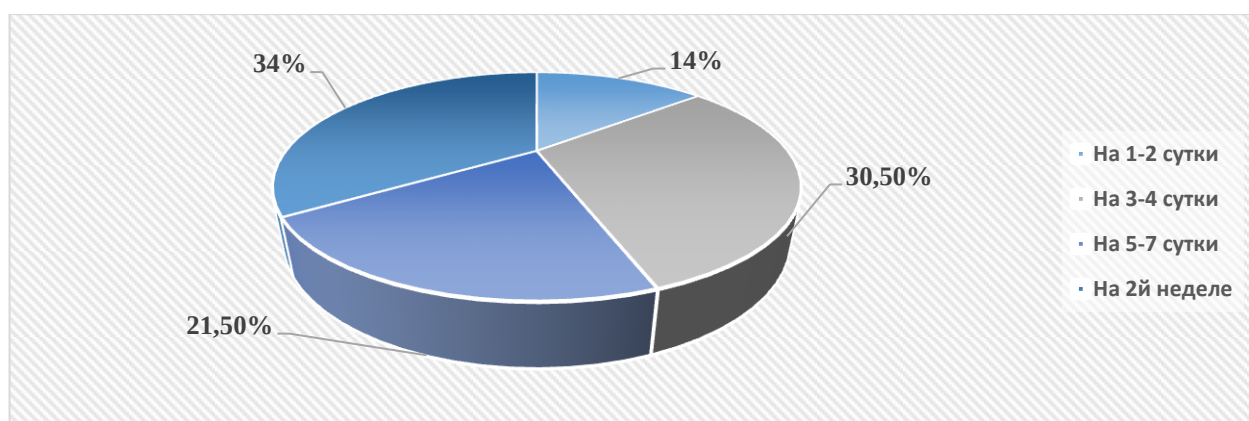


Рисунок 6 – Сроки госпитализации больных ИМ в стационар

Более половины больных ИМ 51,5 % (103 / 200 чел.) были госпитализированы по направлению участкового врача, доставлены врачом «скорой медицинской помощи» – 32,5 % (65 / 200 чел.), остальные 16 % (32 / 200 чел.) обратились за медицинской помощью самостоятельно.

Наиболее частыми жалобами при поступлении в стационар являлись повышение температуры тела, недомогание, снижение аппетита, боль в горле,

заложенность носа без отделяемого, «храпящее» дыхание во сне, увеличение размеров лимфатических узлов. Следует отметить, что характер жалоб зависел от возраста больных. Так у большинства пациентов 83,5 % (91 / 109 чел.) с 3 до 6 лет одним из первых симптомов, наряду с интоксикацией, являлось нарушение носового дыхания, изменения формы шеи за счет увеличения лимфатических узлов – 62,4 % (68 / 109 чел.). В старшей возрастной группе более половины детей 61,5 % (56 / 91 чел.) с первых дней болезни жаловались на боли в горле, на выраженную заложенность носа без отделяемого – 58,2 % (53 / 91 чел.). Хотелось бы отметить, что, несмотря на то, что боли в животе являются одним из редких симптомов ИМ, у 17,6 % (16 / 91 чел.) наблюдаемых нами больных в первые дни болезни отмечался данный симптом (Рисунок 7).

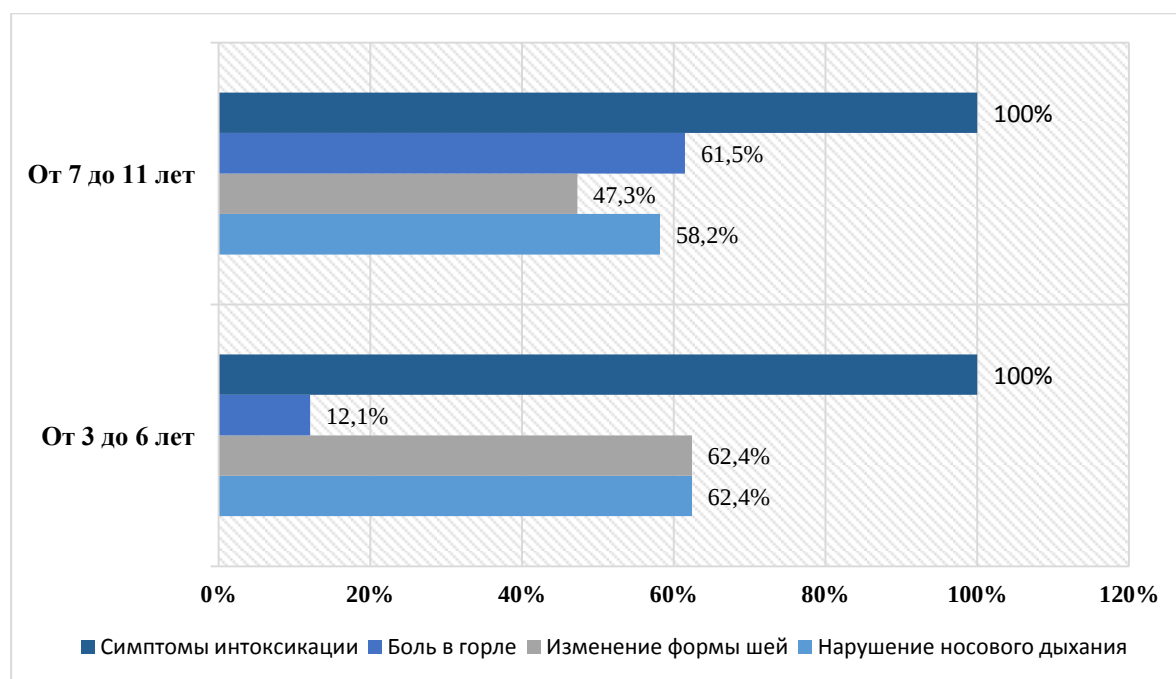


Рисунок 7 – Жалобы при поступлении в стационар в зависимости от возраста больных с ИМ

Интоксикационный синдром у большинства наблюдаемых детей с ИМ проявлялся нарушением самочувствия, появлением слабости, недомогания, снижением аппетита. Для всех больных характерно повышение температуры тела

от субфебрильных до фебрильных цифр, при этом продолжительность лихорадки колебалась от 3 до 7 дней. Так, повышение температуры тела от 37,0 °С до 38,0 °С отмечалось у 44 % (88 / 200 чел.) пациентов, от 38,1 °С до 39,0 °С – в 36,5 % (73 / 200 чел.) случаев, а свыше 39,0 °С – у 19,5 % (39 / 200 чел.) детей.

Заложенность носа наблюдалась у 94,5 % (189 / 200 чел.) пациентов, она, как правило, сопровождалась гнусавым оттенком голоса, дыханием открытым ртом и «храпящим» дыханием во сне 67,5 % (135 / 200 чел.). В первые четыре дня от начала болезни затруднение носового дыхания регистрировалось у 72 % (144 / 200 чел.) наблюдаемых детей, а к концу первой недели заболевания этот симптом развивался у оставшегося процента больных (Таблица 9).

При объективном осмотре у 84,5 % (169 / 200 чел.) пациентов обращали на себя внимание пастозность лица, отечность век, а также деформация шеи за счет увеличения лимфоузлов. Наиболее отчетливо эти симптомы были выражены при более позднем поступлении в стационар – на 7–9 дни заболевания, поскольку именно в эти сроки происходит значительное развитие лимфопролиферативного синдрома.

Таблица 9 – Сроки появления основных клинических симптомов ИМ у больных (n = 200)

| Клинические симптомы         | Дни заболевания |            |            |            |            |            |              |            |
|------------------------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
|                              | 1–2 день        |            | 3–4 день   |            | 5–7 день   |            | более 7 дней |            |
|                              | Абс. число      | %          | Абс. число | %          | Абс. число | %          | Абс. число   | %          |
| Лихорадка                    | 98              | 49,0 ± 2,1 | 85         | 42,5 ± 3,1 | 17         | 8,5 ± 1,3  | 0            | 0,0        |
| Заложенность носа            | 83              | 41,5 ± 2,7 | 61         | 30,5 ± 1,7 | 36         | 18,0 ± 1,9 | 9            | 4,5 ± 0,08 |
| «Храпящее» дыхание           | 28              | 14,0 ± 1,3 | 51         | 25,5 ± 2,8 | 33         | 16,5 ± 1,6 | 23           | 11,5 ± 0,9 |
| Увеличение шейных лимфоузлов | 8               | 4,0 ± 0,05 | 48         | 24,0 ± 1,5 | 97         | 48,5 ± 2,6 | 26           | 13,0 ± 1,1 |

Продолжение таблицы 9

| Клинические<br>симптомы               | Дни заболевания |            |               |            |               |            |               |            |
|---------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|
|                                       | 1–2 день        |            | 3–4 день      |            | 5–7 день      |            | более 7 дней  |            |
|                                       | Абс.<br>число   | %          | Абс.<br>число | %          | Абс.<br>число | %          | Абс.<br>число | %          |
| Пастозность<br>лица/<br>отечность век | 10              | 5,0 ± 0,7  | 42            | 21,0 ± 2,3 | 74            | 37,0 ± 1,8 | 43            | 21,5 ± 1,4 |
| Боли в горле                          | 29              | 14,5 ± 1,0 | 31            | 15,5 ± 1,2 | 42            | 21,0 ± 1,5 | 8             | 4,0 ± 0,8  |

Одним из наиболее ранних и постоянных симптомов ИМ являлось поражение ротоглотки, характеризующееся яркой гиперемией различной интенсивности разлитого характера, охватывающей передние дужки, миндалины, малый язычок и заднюю стенку глотки. У большинства пациентов 71,5 % (143 / 200 чел.) вышеуказанные изменения сочетались с зернистостью передних дужек, мягкого неба и гиперплазией фолликулов задней стенки глотки, гипертрофией небных миндалин II, и даже III степени. При этом уже через несколько дней от начала болезни у 94,5 % (189 / 200 чел.) больных регистрировались различные формы тонзиллита. У 60,5 % (121 / 200 чел.) диагностирован лакунарный тонзиллит, у 23,5 % (47 / 200 чел.) выявлен пленчатый тонзиллит, а у 10,5 % (21 / 200 чел.) детей с ИМ имел место пленчато-некротический тонзиллит (Рисунок 8).

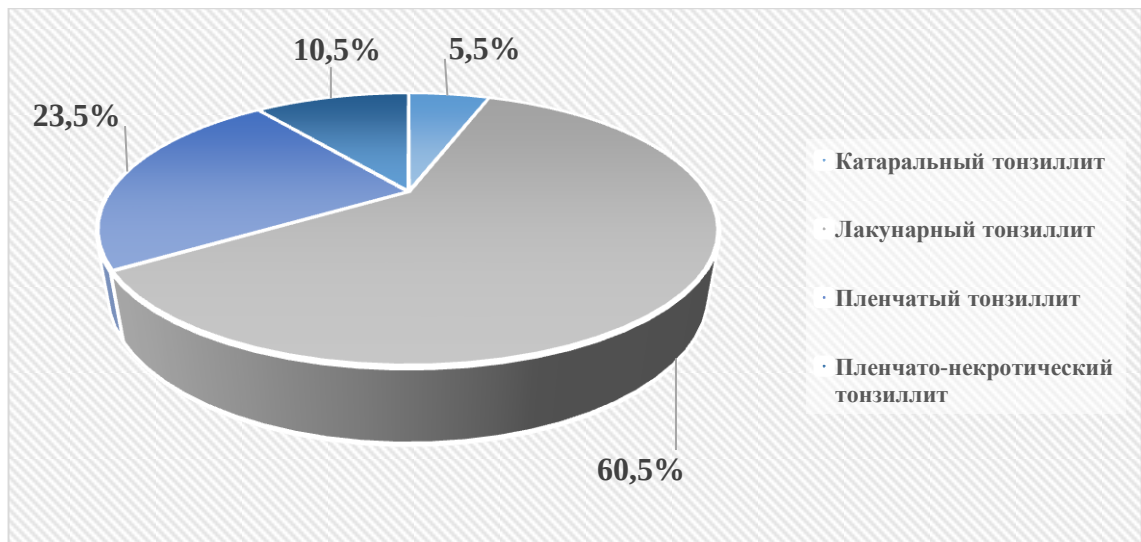


Рисунок 8 – Характер тонзиллита у наблюдаемых больных ИМ

В отличие от других видов ангин, тонзиллит при ИМ начинался с резкого отека слизистой оболочки и элементов лимфоидного кольца, что приводило к затруднению носового дыхания и сопровождалось «храпом» во сне, при этом отделяемого из носа в начале заболевания не было.

При объективном исследовании ротоглотки наиболее характерными симптомами были увеличение и отечность небных миндалин и язычка. Часто отек миндалин был таким выраженным, что они соприкасались между собой. Зачастую 91,5 % (183 / 200 чел.) на задней стенке глотки отмечалась гиперплазия лимфоидных фолликулов с формированием гранулезного фарингита. У 54,5 % (109 / 200 чел.) больных, при осмотре ротоглотки, особенно в первые дни болезни, удавалось выявить обильные слизисто-гнойные выделения, стекающие по задней стенке глотки, со слизистой оболочки задней носовой раковины и входа в носоглотку. Развитие заднего ринита было одним из характерных симптомов ИМ в начальном периоде болезни и только к концу первой недели у 48 % (96 / 200 чел.) больных на фоне восстановления носового дыхания появлялись слизисто-гнойные выделения из носа.

Характер наложений на миндалинах у пациентов с ИМ был различным. У 59 % (118 / 200 чел.) детей наблюдались наложения желтовато-белого или

грязно-серого цвета, в виде островков, полосок, зачастую они сплошь покрывали ткань миндалин. Наиболее часто (60,5 % – у 121 / 200 чел.) наложения были рыхлыми, шероховатыми и легко снимались шпателем. Однако у 23,5 % (47 / 200 чел.) больных регистрировался тяжелый пленчатый тонзиллит, при котором налеты были плотными, с трудом снимались при помощи шпателя, а в 10,5 % (21 / 200 чел.) случаев отмечались некрозы на поверхности миндалин (см. рисунок 8).

При бактериологическом исследовании мазков из ротоглотки на флору у 30,5 % (61 / 200 чел.) наблюдаемых больных обнаружен золотистый стафилококк, у 17,5 % (35 / 200 чел.) –  $\beta$ -гемолитический стрептококк, у 4,5 % (9 / 200 чел.) – грибы рода *Candida albicans*, у 46,5 % (93 / 200 чел.) – другие возбудители (цитробактер, синегнойная палочка, гемофильная палочка, пневмококк) (Рисунок 9).

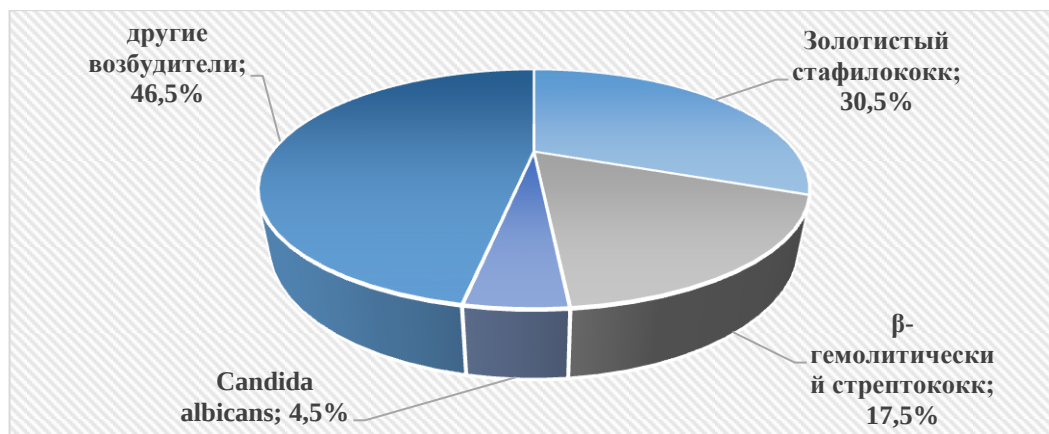


Рисунок 9 – Этиологическая структура тонзиллитов у наблюдаемых больных с ИМ

Лимфопролиферативный синдром как один из наиболее характерных признаков ИМ выявлен у всех госпитализированных детей. При этом у 28,5 % (57 / 200 чел.) установлено наличие генерализованной лимфаденопатии с вовлечением в патологический процесс 5-6 групп лимфатических узлов, наблюдалось поражение не только шейных, но и подмышечных, паховых и

локтевых групп. У 37 % (74 / 200 чел.) больных имело место увеличение размеров тонзиллярных лимфоузлов до 1,5–2,0 см, у 40,5 % (81 / 200 чел.) – до 3,0–4,0 см в диаметре, у 18 % (36 / 200 чел.) – до 5,0–6,0 см в диаметре. Заднешейные лимфоузлы увеличиваясь в размерах, образовывали так называемые «цепочки» или «пакеты» эластической консистенции, практически безболезненные при пальпации. Вокруг увеличенных лимфоузлов отмечалась отечность подкожной шейной клетчатки и пастозность прилежащих тканей, однако лимфоузлы не были спаяны с прилежащими тканями, и кожа над ними не изменялась.

Таким образом, у всех больных имело место значительное увеличение лимфатических узлов, заметное невооруженным глазом, с деформацией шеи. В большинстве случаев (73,5 % – 147 / 200 чел.) своих максимальных размеров они достигали через неделю от начала заболевания.

Практически у всех больных с ИМ (95 % – 190 / 200 чел.) выявлен гепатолиенальный синдром. При этом размеры печени достигали максимума на второй неделе заболевания, чаще к восьмому-десятому дню. Установлено, что увеличение размеров печени до 3,0 см имело место у 68,5 % (137 / 200 чел.), до 5 см – у 23 % (46 / 200 чел.), более 5 см – у 3,5 % (7 / 200 чел.) детей с ИМ. При пальпации печень сохраняла плотноэластическую консистенцию и, как правило, не была болезненной (Рисунок 10).

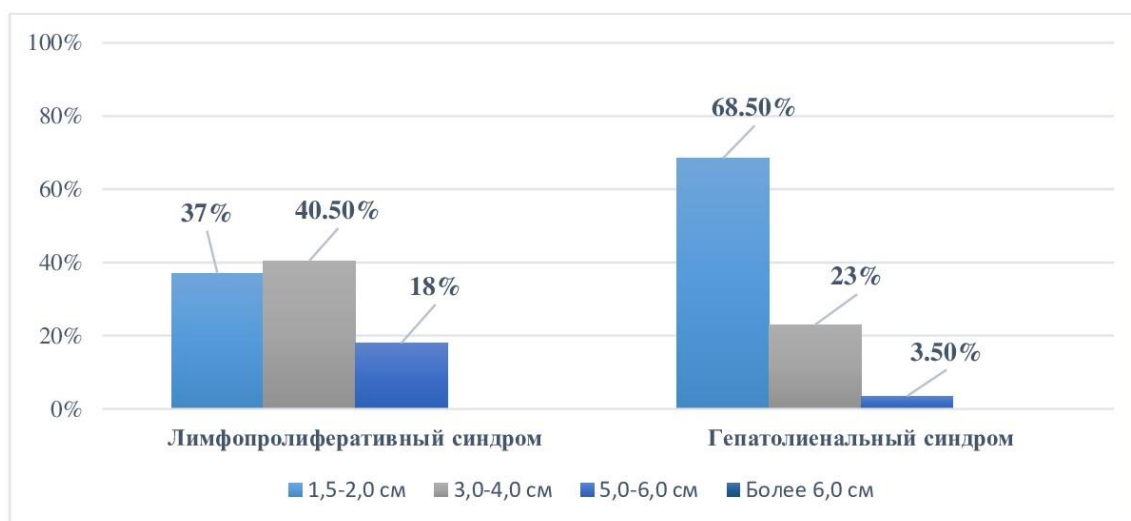


Рисунок 10 – Выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с ИМ

Спленомегалия так же являлась частым симптомом ИМ и была выявлена у 60,5 % больных (121 / 200 чел.). У 49 % (98 / 200 чел.) пациентов селезенка выступала из-под края реберной дуги на 1,0 см, у 9 % (18 / 200 чел.) – до 3,0 см, у остальных 2,5 % (5 / 200 чел.) – свыше 3,0 см. Своих максимальных размеров селезенка достигала уже к пятому-шестому дню болезни и выявлялась уже при поступлении детей в стационар. Пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки было подтверждено результатами УЗИ органов брюшной полости.

У 16,5 % (33 / 200 чел.) пациентов регистрировалась экзантема, при этом ее связь с приемом антибактериального препарата из группы защищенных пенициллинов (как правило, ампициллина и его аналогов) выявлена только у трети детей. Сыпь, как правило, носила полиморфный характер (пятнисто-папулезная, сливная, петехиальная), была склонна к слиянию, сопровождалась кожным зудом и наличием эозинофилии в анализе периферической крови. Продолжительность высыпаний составляла около недели, обратное развитие сыпи происходило длительно, иногда более недели, несмотря на проводимое лечение, в ряде случаях сопровождалось шелушением.

Обратная динамика клинических симптомов острого периода заболевания так же зависела от тяжести заболевания и характеризовалась купированием симптомов интоксикации, синдрома тонзиллита и лимфопролиферативного синдрома, восстановлением носового дыхания, уменьшением размеров печени и селезенки, а также нормализацией показателей гемограммы.

Обращает на себя внимания тот факт, что на момент выписки из инфекционного стационара только в 55,5 % (111 / 200 чел.) случаев не имели клинических проявлений заболевания, тогда как у 44,5 % (89 / 200 чел.) пациентов полного клинического выздоровления не произошло (Рисунок 11).

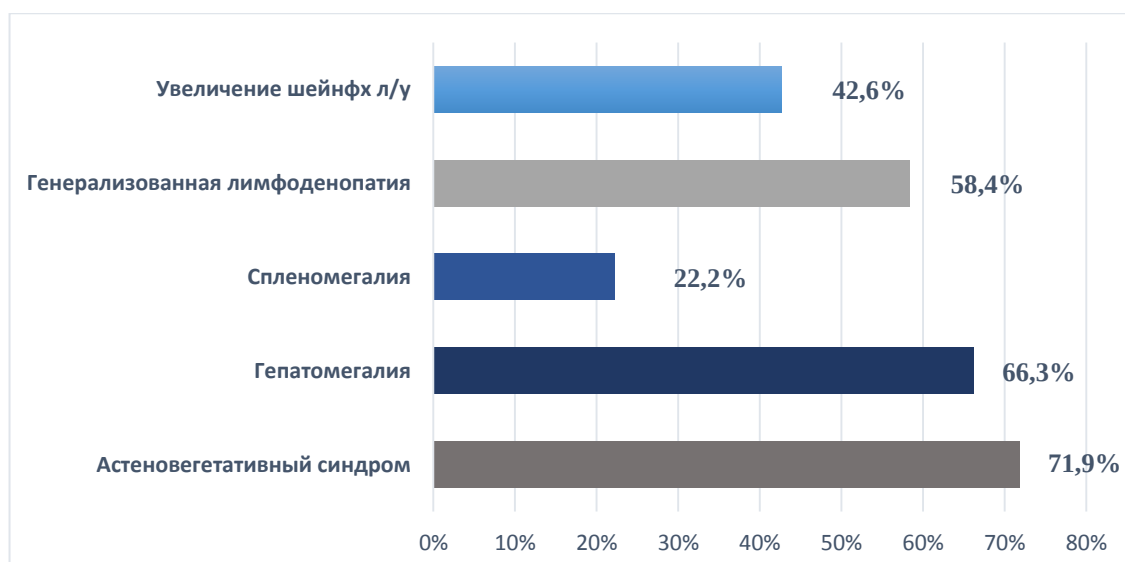


Рисунок 11 – Клинические симптомы ИМ у наблюдаемых больных на момент выписки из стационара

При этом отмечается явная зависимость длительности клинических проявлений и частоты клинического выздоровления к моменту выписки больного из стационара и степени тяжести ИМ. У реконвалесцентов ИМ средней степени тяжести астеновегетативный синдром выявлялся в 28,1 % (25 / 89 чел.), сохранялись гепатомегалия 24,7 % (22 / 89 чел.) и спленомегалия 7,8 % (7 / 89 чел.), тогда как у детей с тяжелой степенью ИМ данные параметры сохранялись статистически чаще: 43,8 % (39 / 89 чел.), 41,6 % (37 / 89 чел.) и 12,4 % (11 / 89 чел.) соответственно. Помимо этого, у 38,2 % (34 / 89 чел.) детей со среднетяжелой степенью ИМ сохранялись увеличенными только шейные лимфоузлы, тогда как у 58,4 % (52 / 89 чел.) реконвалесцентов тяжелой степени ИМ лимфоденопатия продолжала носить генерализованный характер (Рисунок 12).



Примечание: различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Рисунок 12 – Клинические симптомы ИМ у наблюдаемых больных на момент выписки из стационара

Таким образом, результаты динамического наблюдения за пациентами позволили установить, что ИМ у детей характеризуется набором таких ярких клинических симптомов как лихорадка, генерализованная лимфаденопатия с преобладанием увеличения шейных лимфоузлов, заложенность носа, «храпящее» дыхание, тонзиллофарингит, гепатоспленомегалия, выраженность и продолжительность которых в совокупности с гематологическими изменениями определяли тяжесть ИМ.

Тяжесть течения ИМ была тесно связана с выраженностью изменений в ротоглотке. Нами выявлен параллелизм между степенью поражения зева и увеличением регионарных, в первую очередь, тонзиллярных лимфатических узлов, в ряде случаев при обильных наложениях на миндалины отмечалось увеличение лимфатических узлов до 5-6 сантиметров в диаметре.

Статистически значимых различий между тяжестью ИМ и возрастом обнаружено не было, в то время как отягощенный преморбидный фон оказывал неблагоприятное влияние и предрасполагал к развитию более тяжелых вариантов болезни. Так же обращает внимание, что обратная динамика симптомов ИМ на фоне традиционной терапии у детей обеих возрастных групп часто происходила

медленно, зависела от степени тяжести, и сохранялась даже к моменту выписки из стационара более чем у половины наблюдаемых больных.

### 3.2 Характеристика лабораторных показателей у пациентов с инфекционным мононуклеозом

#### 3.2.1 Гематологические изменения у наблюдаемых больных

Анализ гемограммы в остром периоде ИМ позволил выявить лейкоцитоз до  $15 \times 10^9/\text{л}$  у 68 % (136 / 200 чел.), до  $30 \times 10^9/\text{л}$  – у 26,5 % (53 / 200 чел.) и свыше  $30 \times 10^9/\text{л}$  – у 5,5 % (11 / 200 чел.) наблюдаемых нами больных. При этом содержание палочкоядерных нейтрофилов составляло 3,0 (1,0; 8,0) %, а содержание сегментоядерных нейтрофилов – 22,00 (16,0; 29,0) %. Имело место повышение содержания лимфоцитов до 65,1 (35,5; 75,0) %. Содержание атипичных мононуклеаров колебалось от 2 до 52 %. Средний показатель СОЭ был на уровне  $(15,06 \pm 5,02)$  мм/час с максимальным повышением до 46 мм/час (Таблица 10).

Таблица 10 – Лабораторные показатели крови у больных ИМ при поступлении в зависимости от степени тяжести

| Показатели                                                             | Степень тяжести     | N   | M ± σ         | p по критерию Манна – Уитни |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------|-----------------------------|
| Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)                                         | среднетяжелая форма | 125 | 12,6 ± 3,4    | p < 0,05                    |
|                                                                        | тяжелая форма       | 75  | 15,01 ± 3,06  |                             |
| Сегментоядерные нейтрофилы (%)                                         | среднетяжелая форма | 125 | 28,9 ± 11,35  | p > 0,05                    |
|                                                                        | тяжелая форма       | 75  | 21,60 ± 6,61  |                             |
| Лимфоциты (%)                                                          | среднетяжелая форма | 125 | 54,09 ± 13,64 | p < 0,05                    |
|                                                                        | тяжелая форма       | 75  | 69,35 ± 18,70 |                             |
| Атипичные мононуклеары (%)                                             | среднетяжелая форма | 125 | 13,17 ± 9,71  | p < 0,05                    |
|                                                                        | тяжелая форма       | 75  | 24,7 ± 14,27  |                             |
| СОЭ (мм/час)                                                           | среднетяжела форма  | 125 | 11,25 ± 3,10  | p < 0,05                    |
|                                                                        | тяжелая форма       | 75  | 21,03 ± 5,1   |                             |
| Примечание: p – статистически достоверные различия между показателями. |                     |     |               |                             |

Гематологические исследования также показали достоверные различия увеличения абсолютного числа лейкоцитов периферической крови у детей со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания ( $p < 0,05$ ). Последние отличались максимально выраженными изменениями показателей гемограммы, где процент атипичных мононуклеаров и лимфоцитов были достоверно выше по сравнению со среднетяжелой формой ИМ ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу 10).

При исследовании биохимического анализа крови в остром периоде ИМ у 45,5 % (91 / 200 чел.) больных наблюдались изменения в виде повышения активности печеночно-клеточных ферментов АЛТ –  $(64,7 \pm 29,62)$  Ед/л, АСТ –  $(62,02 \pm 23,33)$  Ед/л на фоне нормального уровня билирубина  $(10,48 \pm 4,14)$  ммоль/л (Таблица 11).

Таблица 11 – Биохимический анализ крови больных ИМ при поступлении в зависимости от степени тяжести

| Показатели                                                                                  | Степень тяжести     | N   | M ± σ         | p по критерию Манна – Уитни |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------|-----------------------------|
| Общий билирубин (моль/л)                                                                    | среднетяжелая форма | 125 | 17,24 ± 4,17  | p > 0,05                    |
|                                                                                             | тяжелая форма       | 75  | 19,71 ± 5,03  |                             |
| АСТ (Ед/л), норма до 48 Ед/л                                                                | среднетяжелая форма | 125 | 45,27 ± 6,14  | p < 0,05                    |
|                                                                                             | тяжелая форма       | 75  | 68,11 ± 8,91  |                             |
| АЛТ (Ед/л), норма до 36 Ед/л                                                                | среднетяжелая форма | 125 | 43,09 ± 9,15  | p < 0,05                    |
|                                                                                             | тяжелая форма       | 75  | 79,92 ± 22,06 |                             |
| Примечание: p – статистически достоверные различия между среднетяжелыми и тяжелыми формами. |                     |     |               |                             |

### 3.2.2 Молекулярно-биологические методы исследования у наблюдаемых больных

В результате исследования у 66 % (132 / 200 чел.) пациентов обнаружены антитела острой фазы ВЭБ инфекции (IgM-VCA). Антитела класса IgM и G к

ЦМВ выявляли у 24,5 % (49 / 200 чел.), антитела класса IgG ВГЧ-6А (IgG) – у 9,5 % (19 / 200 чел.) больных детей (Рисунок 13).

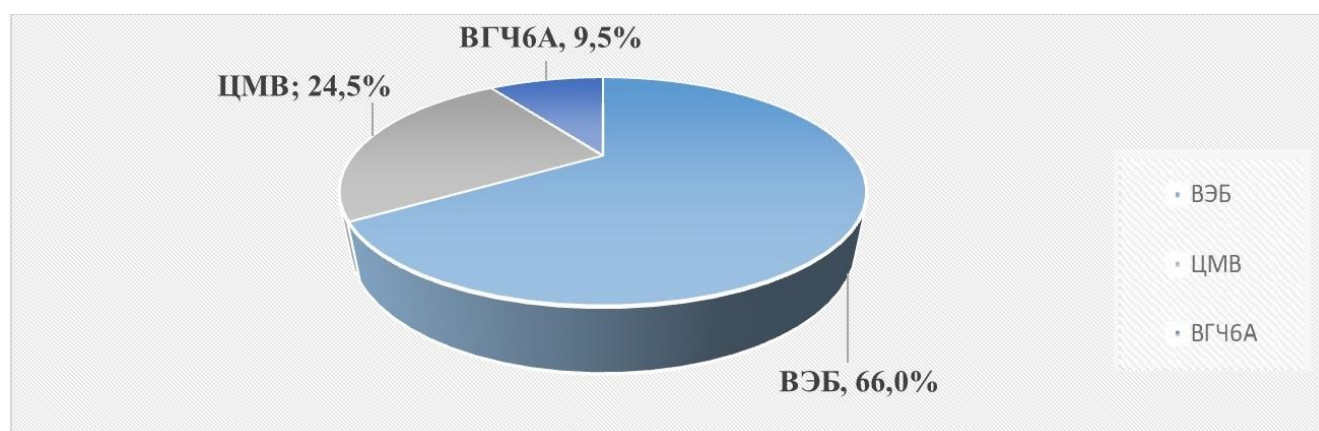


Рисунок 13 – Этиологическая структура ИМ у наблюдаемых больных, выявленная методом иммуноферментного анализа

При проведении молекулярно-генетического исследования в 60 % (120 / 200 чел.) случаев дети имели положительный тест на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови, у 21,5 % (43 / 200 чел.) определялось ДНК ВГЧ-6А, а ДНК ЦМВ – у 18,5 % (37 / 200 чел.).

При этом у детей в возрасте 3–6 лет ВЭБ-этиология отмечалась в 53,2 % (58 / 109 чел.), ЦМВ-этиология – в 14,7 % (16 / 109 чел.), ВГЧ-6А – в 11,9 %, (13 / 109 чел.), микст-инфекция – в 20,2 % (22 / 109 чел.), тогда как у пациентов 7–11 лет ВЭБ отмечался в 35,2 % (32 / 91 чел.), ЦМВ – в 6,6 % (6 / 109 чел.), ВГЧ-6А – в 4,4 % (4/109 чел.), сочетанная ГВ этиология – в 53,8 % (49/91 чел.) (Рисунок 14).

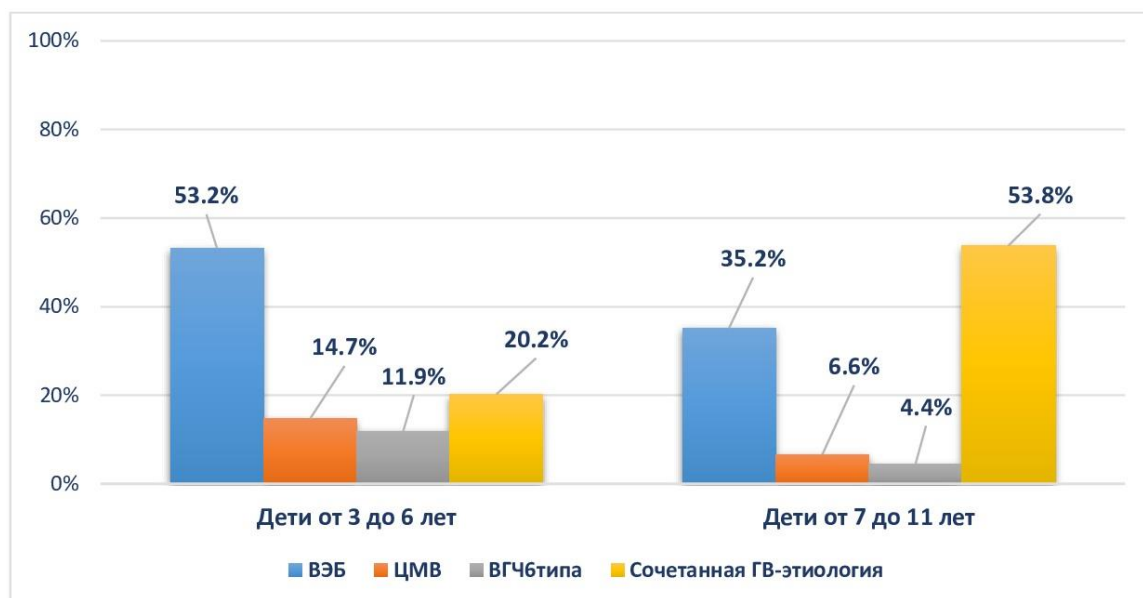


Рисунок 14 – Этиологическая структура ИМ у наблюдаемых больных в зависимости от возраста

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что на современном этапе ИМ сохраняет свои характерные изменения в гемограмме, в виде умеренного лейкоцитоза, повышения СОЭ, обнаружения АМ, а также снижения относительного числа нейтрофилов. При этом при позднем поступлении – в сроки с 6 по 10 дни болезни, – в общем анализе крови характерным лабораторным признаком ИМ в разгаре болезни являлся нейтрофилез, что не позволяло исключить бактериальное осложнение. Уровень нейтрофилов в общем анализе крови являлся дифференциальным лабораторным признаком формирования инфекционно-воспалительных осложнений.

Изучение этиологической структуры ИМ у наблюдаемых больных показывает полиэтиологичность заболевания, при этом возможно участие одного ГВ или различных сочетанных ГВИ. Стоит отметить, что наибольший удельный вес по-прежнему принадлежит ВЭБ.

### 3.3 Сравнительная характеристика пациентов с инфекционным мононуклеозом в зависимости от этиологии

По совокупности клинико-лабораторных данных у 36,5 % (62 / 170 чел.) больных диагностирована ВЭБ-этиология, у 25,3 % (43 / 170 чел.) – ИМ ЦМВ-этиологии, у 8,2 % (14 / 170 чел.) – обнаружен ВГЧ-6А, а в 30 % (51 / 170 чел.) случаев имела место микст-инфекция с сочетанием ВЭБ + ЦМВ, ВЭБ + ВГЧ-6А, ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6А (Рисунок15).

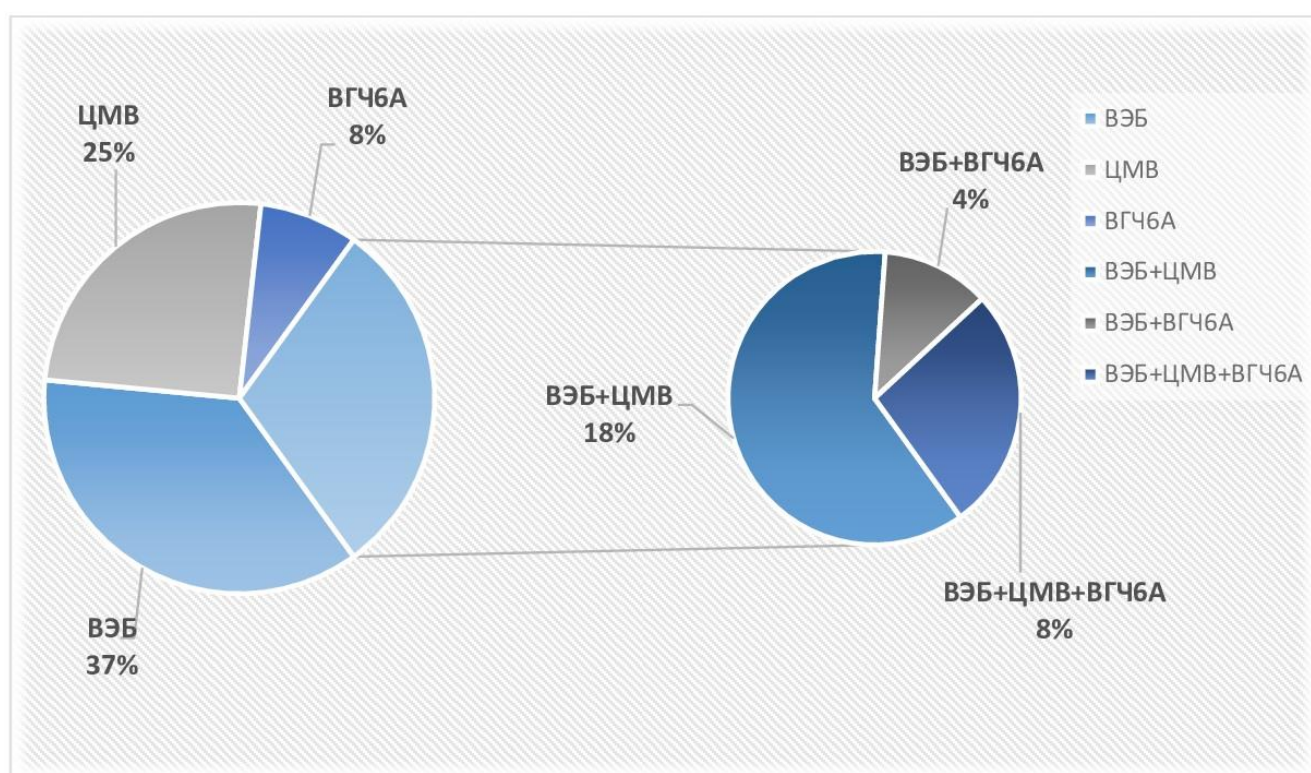


Рисунок 15 – Этиологическая структура ИМ у наблюдаемых детей

Анализ клинико-лабораторных проявлений ИМ, в зависимости от этиологического фактора позволил выявить следующие особенности.

Клинические проявления ИМ, ассоциированного с ВЭБ (36,5 % – 62 / 170 чел.), характеризовались лихорадкой у 93,5 % (58 / 62 чел.), интоксикацией – у 69,4 % (43 / 62 чел.), увеличением размеров всех периферических лимфоузлов, особенно шейной группы, – у 96,7 % (60 / 62 чел.),

заложенностью носа – у 95,2 % (59 / 62 чел.), а также поражением рото- и носоглотки – у всех 100 % (62 / 62 чел.) пациентов.

Поражение ротоглотки являлось наиболее ранним и постоянным симптомом ИМ ВЭБ-этиологии и характеризовалось разлитой гиперемией передних дужек, миндалин, малого язычка и задней стенки глотки различной степени выраженности, которая у большинства больных 96,7 % (60 / 62 чел.) сочеталась с зернистостью дужек и бугристостью задней стенки глотки в результате гиперплазии лимфоидных фолликулов с формированием гранулезного фарингита. Гипертрофия небных миндалин, как правило, носила выраженный характер, и соответствовала II и, даже, III степени. Уже через несколько дней от начала болезни у 59,7 % (37 / 62 чел.) больных с ВЭБ-инфекцией развивался лакунарный, у 27,4 % (17 / 62 чел.) – пленчатый, и у 12,9 % (8 / 62 чел.) – пленчато-некротический тонзиллит.

Увеличение размеров печени у 94 % (58 / 62 чел.) и селезенки у 69,4 % (43 / 62 чел.) в половине случаев сопровождалось повышением активности трансаминаз. Также стоит отметить, что у 29 % (18 / 62 чел.) пациентов вышеперечисленная симптоматика сочеталась с появлением полиморфных высыпаний на коже без специфической локализации. Морфологически выявлялись элементы точечной, пятнисто-папулезной, уртикарной сыпи, нередко с тенденцией к слиянию. В анамнезе таких пациентов имели место указания на назначение антибактериальных препаратов пенициллинового ряда.

Клиническая картина ИМ ВЭБ-этиологии сопровождалась характерными гематологическими изменениями в виде умеренного лейкоцитоза (до  $15\text{--}20 \times 10^9$  /л), лимфоцитоза, реже лимфопении, увеличением СОЭ (до 20–30 мм/час) у 95 % (59 / 62 чел.) пациентов, появление в периферической крови атипичных мононуклеаров более 10 % практически у всех детей – 96,7 % (60 / 67 чел.) (Таблица 12).

Таблица 12 – Лабораторные показатели крови у больных ИМ при поступлении в зависимости от этиологии

| Показатели                                                                             | Этиология      | N  | M ± σ         | р по критерию<br>Краскела – Уоллиса |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----|---------------|-------------------------------------|
| Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)                                                         | ВЭБИ           | 62 | 14,71 ± 4,21  | —                                   |
|                                                                                        | ЦМВИ           | 43 | 17,22 ± 6,03  |                                     |
|                                                                                        | ВГЧ-6А         | 14 | 4,02 ± 2,93   |                                     |
|                                                                                        | Микст-инфекция | 51 | 15,04 ± 4,15  |                                     |
| Сегментоядерные нейтрофилы (%)                                                         | ВЭБИ           | 62 | 23,15 ± 10,41 | —                                   |
|                                                                                        | ЦМВИ           | 43 | 25,82 ± 8,35  |                                     |
|                                                                                        | ВГЧ-6А         | 14 | 22,31 ± 11,02 |                                     |
|                                                                                        | Микст-инфекция | 51 | 20,55 ± 7,29  |                                     |
| Лимфоциты (%)                                                                          | ВЭБИ           | 62 | 56,18 ± 13,03 | —                                   |
|                                                                                        | ЦМВИ           | 43 | 52,11 ± 10,46 |                                     |
|                                                                                        | ВГЧ-6А         | 14 | 58,02 ± 14,21 |                                     |
|                                                                                        | Микст-инфекция | 51 | 69,35 ± 17,69 |                                     |
| Атипичные мононуклеары (%)                                                             | ВЭБИ           | 62 | 26,31 ± 13,04 | p < 0,05                            |
|                                                                                        | ЦМВИ           | 43 | 10,15 ± 4,21  |                                     |
|                                                                                        | ВГЧ-6А         | 14 | 12,06 ± 3,24  |                                     |
|                                                                                        | Микст-инфекция | 51 | 25,73 ± 10,48 |                                     |
| СОЭ (мм/час)                                                                           | ВЭБИ           | 62 | 11,25 ± 8,10  | p < 0,05                            |
|                                                                                        | ЦМВИ           | 43 | 9,42 ± 6,07   |                                     |
|                                                                                        | ВГЧ-6А         | 14 | 14,53 ± 9,27  |                                     |
|                                                                                        | Микст-инфекция | 51 | 17,82 ± 9,22  |                                     |
| Примечание: р – статистически достоверные различия между детьми с ИМ разной этиологии. |                |    |               |                                     |

У 25,3 % (43 / 170 чел.) больных диагностирован ИМ, вызываемый ЦМВ. Диагноз подтверждался наличием анти-ЦМВ IgM в крови и обнаружением ДНК ЦМВ в периферической крови у 39,5 % (17 / 43 чел.) больных (см. рисунок 15). Определение ДНК ЦМВ в сыворотке крови отмечено только у 39,5 % (17 / 43 чел.) больных.

Анализ клинических симптомов ИМ, ассоциированного с ЦМВ, показал, что заболевание характеризуется высокой лихорадкой до 39–40 °С у 88,4 % (38 / 43 чел.) больных, средняя продолжительность которой составляла более 2 недель, а также максимальным развитием клинико-лабораторных симптомов на 2-3 неделе заболевания. Повышение температуры тела часто сопровождалось ознобом 93 % (40 / 43 чел.), миалгией – 83,7 % (36 / 43 чел.), сонливостью – 65,1 % (28 / 43 чел.). В то же время лимфопролиферативный синдром, как и изменения в ротоглотке по типу лакунарного и пленчатого тонзиллита для детей с ИМ ЦМВ-этиологии были менее выражены в отличие от ИМ ВЭБ-этиологии ( $p \leq 0,01$ ) (Рисунок 16). Изменения в гемограмме характеризовались лейкоцитозом, нейтропенией и лимфоцитозом. Обнаружение атипичных мононуклеаров наблюдалось у 48,8 % (21 / 43 чел.) пациентов, СОЭ при ЦМВ-инфекции чаще соответствовала возрастной норме (см. таблицу 12). Несмотря на обычно бурное развитие заболевания, ЦМВ мононуклеоз отличался более медленным купированием клинических проявлений в отличие от ВЭБ-инфекции (Рисунок 16).

ВГЧ-6А как моноинфекция у больных встречался редко и составил всего 8,2 % (14 / 170 чел.). Клиническая картина ВГЧ-6-ИМ сходна с таковой при ВЭБ-инфекции, однако выявлены и некоторые различия. Такие симптомы как ангина и спленомегалия встречались с меньшей частотой, у 57,1 % (8 / 14 чел.) и в 42,8 % (6 / 14 чел.) пациентов соответственно (Рисунок 16). Гемограмма сопровождалась лейкопенией, нейтропенией, моноцитозом, повышением СОЭ, а также появлением атипичных мононуклеаров у 40 % (5 / 14 чел.) пациентов. В биохимическом анализе крови значительно реже определялось повышение активности печеночно-клеточных ферментов у 32 % (4 / 14 чел.) (см. таблицу 12).

Инфекционный мононуклеоз смешанной этиологии диагностирован у 30 % (51 / 170 чел.) наблюдавшихся нами больных. Результаты комплексного серологического обследования свидетельствовали о наличии маркеров нескольких герпетических вирусов у каждого больного (ВЭБ + ЦМВ – 18,4 % (31 / 170 чел.), ВЭБ + ВГЧ-6А – 3,6 % (6 / 170 чел.), ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6А – 8,1 % (31 / 170 чел.)

(см. рисунок 15). Клинические симптомы ИМ микст-этиологии характеризовались наличием у пациентов высокой частоты лихорадки – 91 % (46 / 51 чел.), лимфаденопатии – 85 % (43 / 51 чел.), затрудненным «храпящим» носовым дыханием – 95 % (48 / 51 чел.), развитием тяжелого (пленчатого и пленчато-некротического тонзиллита) – 91 % (46 / 51 чел.), гепатомегалией – 92 % (47 / 51 чел.) и спленомегалией – 69 % (35 / 51 чел.) (Рисунок 16). В биохимическом анализе крови повышение уровня трансаминаз выявлено у 22,8 % (11 / 51 чел.) пациентов. Изменения в гемограмме отличались выраженным лимфоцитозом в 76 % (38 / 51 чел.) случаев, появлением атипичных мононуклеаров более 10 % в 77 % (39 / 51 чел.) (см. таблицу 12).

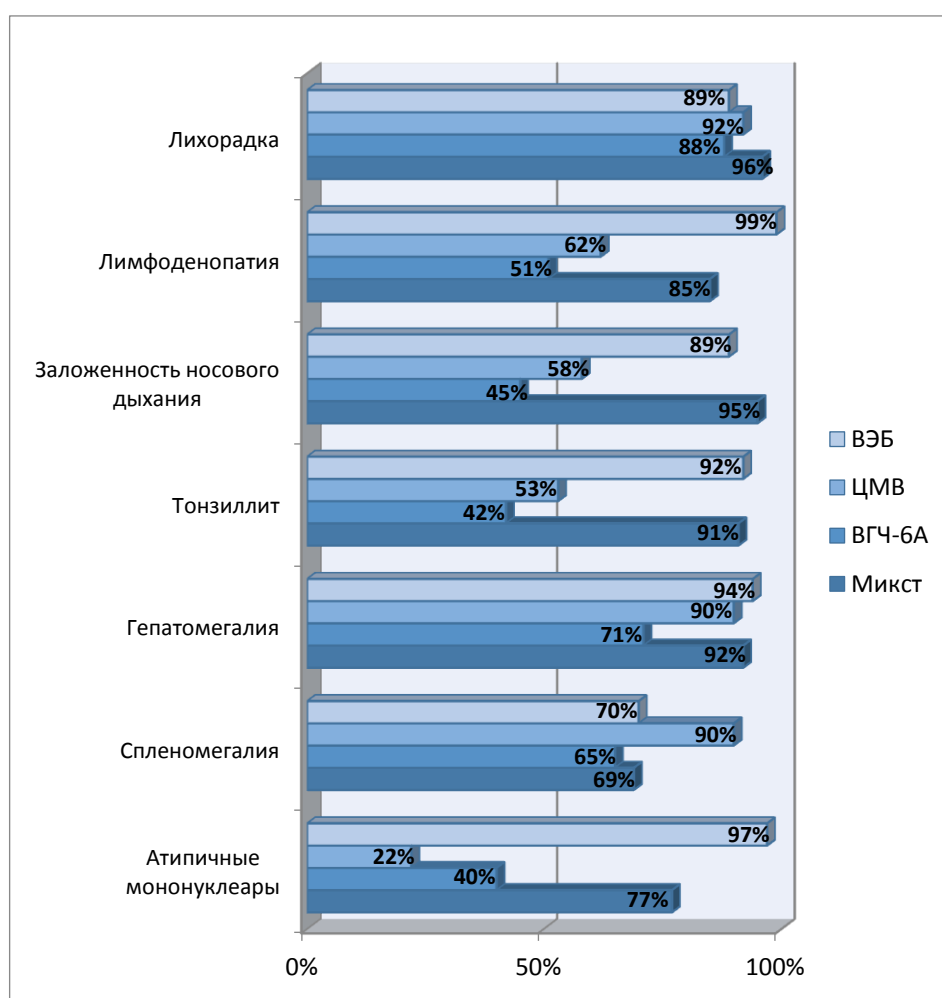


Рисунок 16. – Клинические особенности ИМ у наблюдаемых больных в зависимости от этиологического фактора

Как показал сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ИМ, вызванного различными представителями ГВ (IV, V и VI типов), наиболее постоянными признаками заболевания независимо от этиологического фактора являлись лихорадка, увеличение лимфоузлов, явления тонзиллита, гепато- и спленомегалия, что соответствовало диагнозу ИМ. В то же время существенные различия отмечены по частоте встречаемости, выраженности и продолжительности этих симптомов.

Несмотря на то, что лихорадка имела место у всех больных мононуклеозом, наибольшие ее значения (более 38,5 °C) отмечались при ЦМВ (92 %) и сочетанной этиологии (91 %) ИМ ( $p \leq 0,05$ ).

Изменения в ротоглотке у пациентов с ИМ также имели существенное различие в зависимости от этиологии. С наибольшей частотой явления тяжелого пленчатого и пленчато-некротического тонзиллита развивались у больных с ВЭБ-этиологией (93 %) и микст-ГВИ (91 %), в отличие от ЦМВ природы заболевания (38 %) ( $p \leq 0,001$ ).

Увеличение печени также отмечалось практически у всех больных ИМ, однако степень гепато- и спленомегалии при ЦМВ-этиологии была менее выраженной, в отличие от ИМ, ассоциированного с другими ГВ.

При анализе гемограммы с наибольшим постоянством у большинства больных определялось повышение уровня лимфоцитов и появление атипичных мононуклеаров. В то же время увеличение атипичных мононуклеаров более 10 % достоверно чаще отмечалось при ВЭБ (94 %) и микст-инфекции (77 %) и только у 40 % и 22 % при ВГЧ-6А и ЦМВ-этиологии соответственно.

Представляем два клинических случая ИМ у наблюдаемых пациентов, которые указывают на существенные различия клинико-лабораторных особенностей в зависимости от этиологического фактора.

Клинический пример 1. Больной В, 6 лет 2 мес. Поступил в инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ № 1» на 7-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, недомогание, увеличение тонзиллярных лимфоузлов, боль в горле.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое. Самочувствие страдает: ребенок вялый, капризный, негативно реагирует на осмотр. Температура тела –  $38,6^{\circ}\text{C}$ . Склерит, катаральный конъюнктивит умеренно выражены. Носовое дыхание затруднено незначительно, отделяемого нет. Легкая гнусавость голоса. Тонзиллярные лимфоузлы –  $2,5 \times 3,0$  см с двух сторон, эластичные, безболезненные при пальпации; лимфоузлы шейной группы, подмышечные и паховые не увеличены. В легких дыхание проводится по всем полям, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум над областью сердца. Живот мягкий, безболезненный. Печень  $1/3 \times 2,5 \times 2,0$  см, край ровный, эластичный, безболезненный. Селезенка не увеличена.

Status localis: Рот открывает свободно. Отека подкожной шейной клетчатки нет. В зеве умеренная разлитая гиперемия. Миндалины II степени, наложения белого цвета в виде островков до 4–5 мм, располагаются «—» ткань, шпателем снимаются, растираются, кровоточивости нет.

В общем анализе крови: Hb: 134 г/л, er:  $4,97 \times 10^{12}/\text{л}$ , tr:  $286 \times 10^9/\text{л}$ , L: 15,8 %, э: 1 %, п/я: 6 %, с/я: 21 %, л: 55 %, м: 1 %, СОЭ: 29 мм/ч, атипичные мононуклеары 16 %.

ПЦР крови – выделен ДНК ЦМВ. Также на 2-й неделе методом ИФА в сыворотке крови были обнаружены IgM-антитела к ЦМВИ.

Клиническое наблюдение пациента в динамике, а также результаты проведенного лабораторного исследования позволили подтвердить ЦМВ-этиологию ИМ у ребенка.

Наблюдение пациента в условиях стационара в динамике позволило отметить длительно сохраняющийся интоксикационный синдром, который купирован только на 13 день; фебрильная лихорадка стойко сохранялась в течение 5 дней с последующим длительным субфебрилитетом в течение 8–9 дней. Явления тонзиллита, восстановление носовое дыхание, уменьшение размеров тонзиллярных лимфатических узлов произошло к концу первой недели, гепатомегалия и астеновегетативный синдром сохранялись на момент выписки из стационара.

Представленный клинический случай ИМ ЦМВ-этиологии демонстрирует скудность катарального и лимфопролиферативного синдромов с преобладанием в клинической картине лихорадки и выраженной интоксикации, а также медленную обратную динамику на фоне проводимой терапии и сохранение симптомов заболевания к моменту выписки.

Клинический пример 2. Больной М, 5 лет 11 мес. поступил в инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ № 1» на 3 день болезни с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, недомогание, выраженную заложенность носового дыхания без отделяемого, изменение конфигурации шеи за счет видимого увеличения лимфатических узлов, боль в горле, гнусавость голоса.

При поступлении в стационар: состояние ребенка тяжелое, вялый, недомогает, температурит до  $38,1^{\circ}\text{C}$ . Кожные покровы бледноватые, умеренно влажные, чистые, отмечается пастозность лица, «тени» под глазами. Носовое дыхание значительно затруднено, отделяемого из носа нет, дышит открытым ртом, голос гнусавый. Лимфаденопатия генерализованного характера: лимфатические узлы шейной группы – в виде «пакетов» до 3,0 см, тонзиллярные справа –  $4,0 \times 3,5$  см, слева –  $3,5 \times 2,5$  см, слабо болезненные при пальпации и плотноэластической консистенции, подмышечные и паховые лимфоузлы – до 1,0 см. В легких дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень увеличена до  $2/3 \times 4,0 \times 3,5$  см, край ровный, чувствительный при пальпации, эластичный. Селезенка – на 1,0 см из-под края реберной дуги.

Status localis: Рот открывает свободно. Отека подкожной шейной клетчатки нет. В зеве яркая разлитая гиперемия, бугристость задней стенки глотки, зернистость дужек. Миндалины III степени, обильные наложения по лакунам белого цвета в виде островков до 6–7 мм, располагаются «—» ткань, шпателем снимаются, растираются, кровоточивости нет. На нижнем полюсе левой миндалины некроз 0,2–0,3 см.

В раз.анализе крови: Hb: 121 г/л, ег:  $4,03 \times 10^{12}/л$ , tr:  $218 \times 10^9/л$ , L: 17,2 %, э: 1 %, п/я: 9 %, с/я: 19 %, л: 36 %, м: 3 %, СОЭ: 32 мм/ч, атипичные мононуклеары 32 %.

Методом ПЦР в сыворотке крови был выделен ДНК Эпштейна – Барр вируса, методом ИФА обнаружены IgG-антитела к капсидному антигену ВЭБ и IgM к ядерному антигену.

Клиническо-лабораторные данные, полученные при наблюдении пациента в динамике, позволили установить Эпштейна – Барр вирусную этиологию ИМ у ребенка.

Только к концу недели на фоне проводимой терапии намечена положительная динамика, нормализация температуры тела произошла на 7 день с момента начала терапии, интоксикационный синдром купирован к 11-му дню, изменения в ротоглотке сохранялись в течение всей первой недели госпитализации. Даже к моменту выписки у больного еще сохранялись гепатомегалия до  $1/3 \times 1,0 \times 0,5$  см, затруднение носового дыхания, явления астеновегетативного синдрома, длительность пребывания ребенка в стационаре составила 14 койко-дней.

Данный клинический случай в отличие первого указывает на особенности ИМ ВЭБ-этиологии, характеризующегося сочетанием выраженности интоксикационного и лимфопролиферативного синдромов, гнойно-некротических изменений в ротоглотке, высоким содержанием атипичных мононуклеаров в гемограмме.

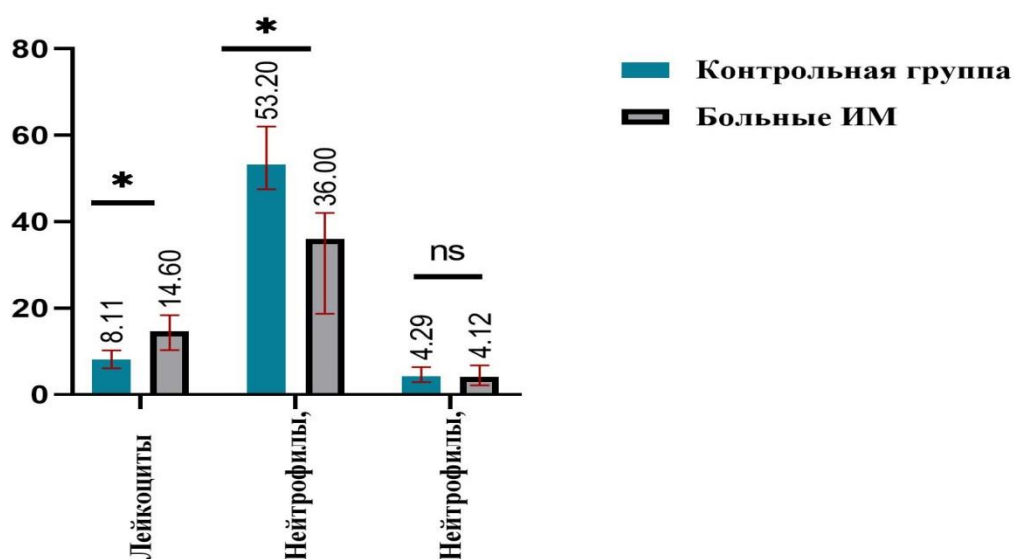
Таким образом, этот факт диктует необходимость проведения своевременной лабораторной диагностики, что облегчает назначение рациональной терапии и, в свою очередь, определяет благоприятный исход заболевания.

## ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ МАКРОФАГАЛЬНО-ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

### 4.1 Особенности фенотипического состава нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом

Нами проведено исследование фенотипического состава нейтрофилов крови у 76 наблюдаемых пациентов с ВЭБ-инфекцией в возрасте от 3 до 11 лет.

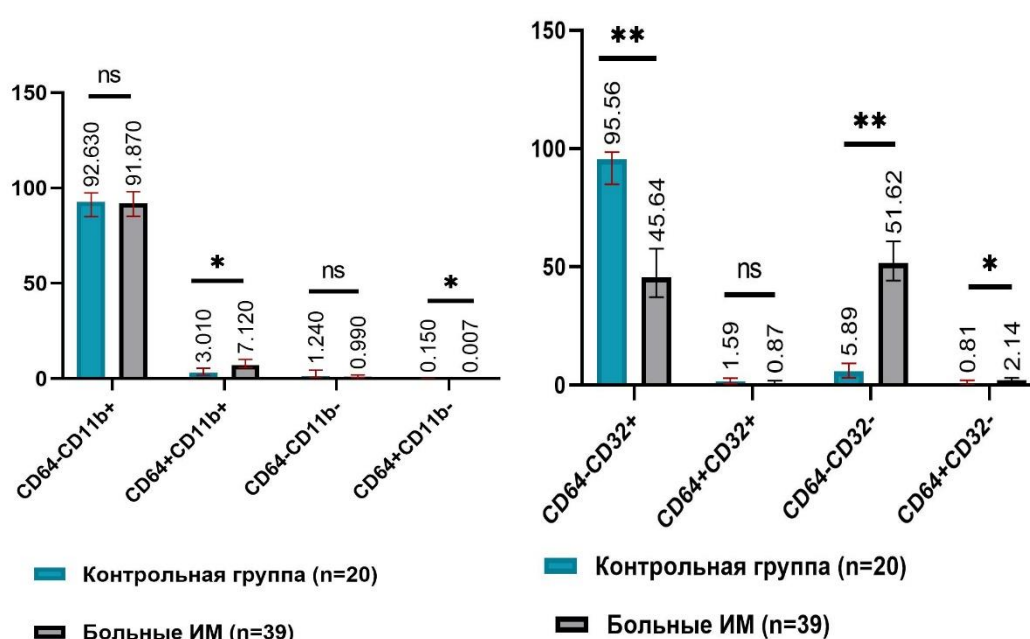
Исследование количества нейтрофилов в крови у детей больных ИМ позволило выявить, что у пациентов в возрасте 3–6 лет снижается процентное содержание общей фракции НГ на фоне повышения абсолютного уровня лейкоцитов (Рисунок 17).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 17 – Нейтрофилы крови у детей с инфекционным мононуклеозом  
1-й возрастной группы

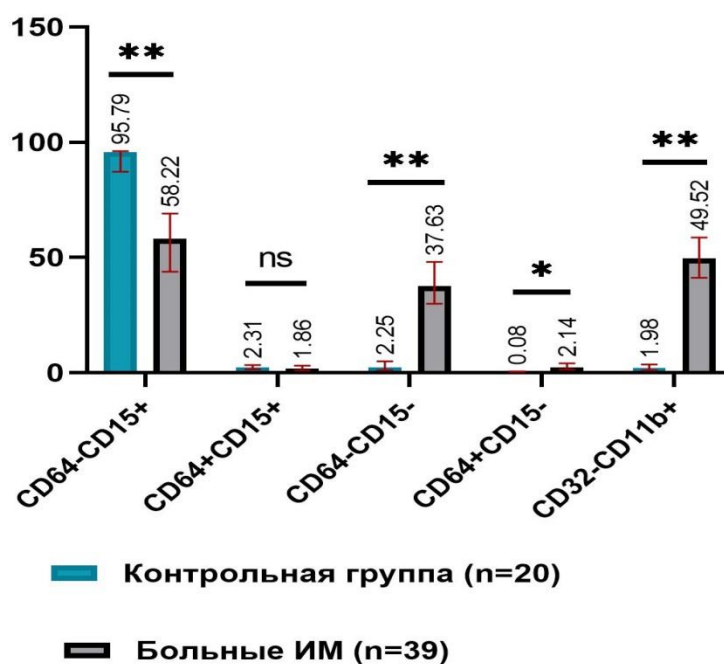
При исследовании количества нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих CD32 и CD64, установлено, что у детей в возрасте 3–6 лет с ИМ снижено относительное содержание  $CD64^-CD32^+$ -нейтрофилов, но повышено количество  $CD64^-CD32^-$  и  $CD64^+CD32^-$ -клеток. У детей с ИМ данной возрастной группы обнаружены изменения в содержании НГ в крови, экспрессирующих рецепторы CD64 и CD11b, относительно контрольных значений: повышение количества  $CD64^+CD11b^+$ -клеток, понижение уровня  $CD64^+CD11b^-$ -клеток (Рисунок 18).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 18 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы

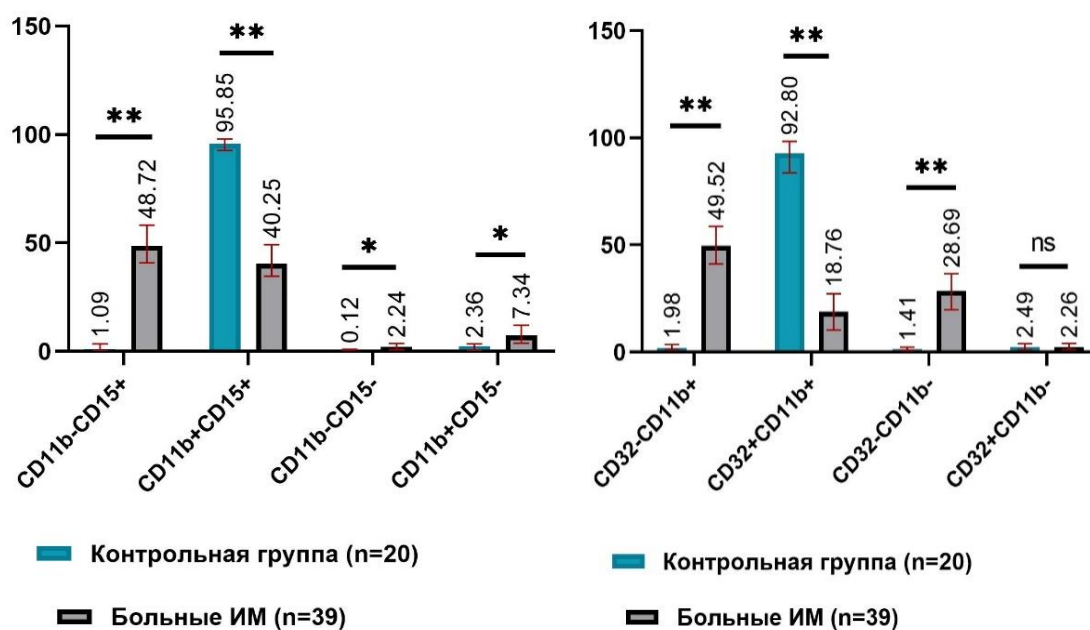
Проведение цитометрического анализа нейтрофилов, экспрессирующих пару рецепторов CD64 и CD15, позволило установить, что в первой возрастной группе больных ИМ снижается количество  $CD64^-CD15^+$ -нейтрофилов, но значительно увеличивается содержание клеток отрицательных по CD15:  $CD64^-CD15^-$  и  $CD64^+CD15^-$ -клеток (Рисунок 19).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 19 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы

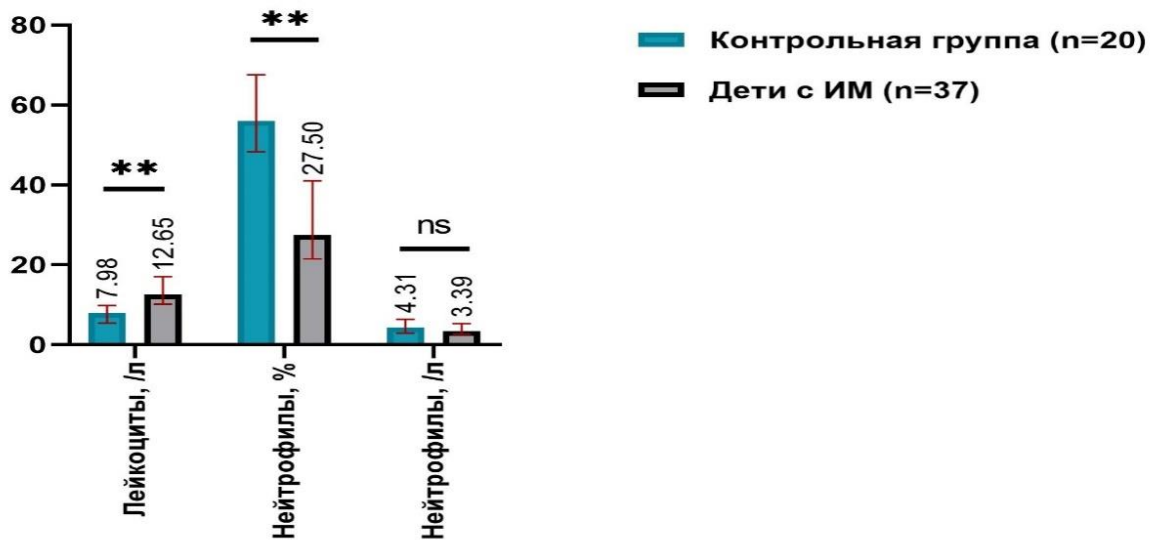
При исследовании клеток с экспрессией рецепторов CD32 и CD11b обнаружено, что при ИМ у детей в возрасте 3–6 лет значительно повышается содержание  $CD32^-CD11b^+$  и  $CD32^-CD11b^-$ -нейтрофилов, а также понижается уровень  $CD32^+CD11b^+$ -клеток. Кроме того, у детей в возрасте 3–6 лет с ИМ относительно контрольных значений в крови возрастает содержание  $CD11b^-CD15^+$ ,  $CD11b^-CD15^-$  и  $CD11b^+CD15^-$ -нейтрофилов, но снижается количество  $CD11b^+CD15^+$ -нейтрофилов (Рисунок 20).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 20 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы

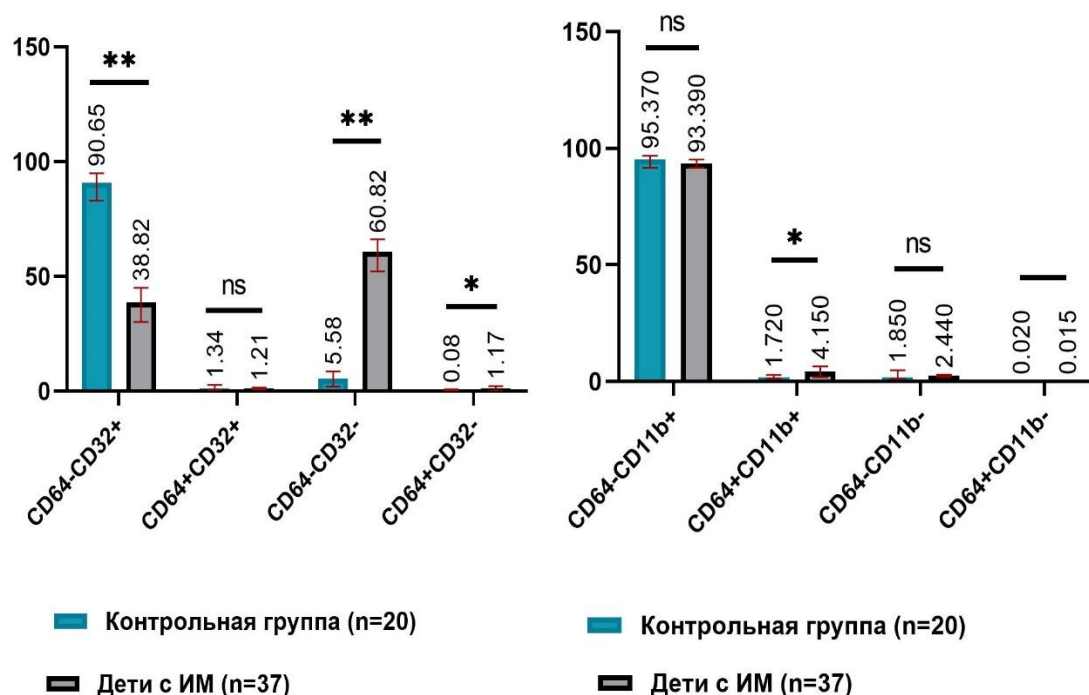
У детей больных ИМ в возрасте 7–11 лет так же, как и у младшей возрастной группы понижено процентное содержание нейтрофилов на фоне повышенного относительно контрольных значений абсолютного уровня лейкоцитов (Рисунок 21).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 21 – Нейтрофилы крови у детей с инфекционным мононуклеозом  
2-й возрастной группы

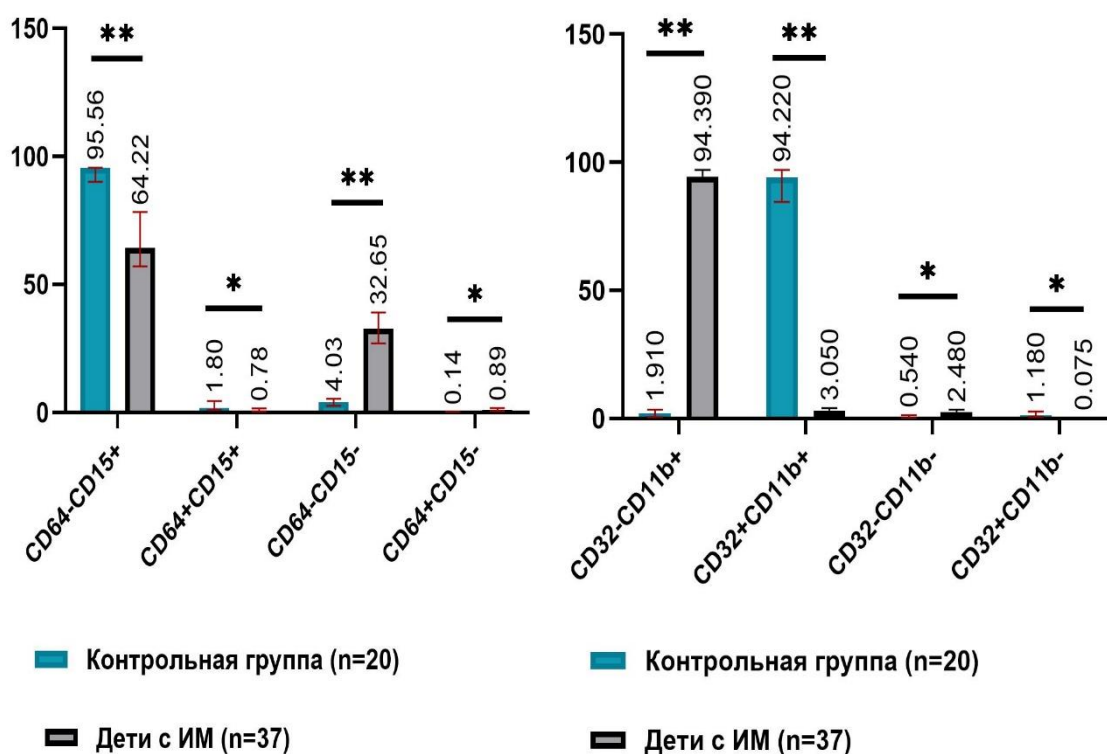
При исследовании особенностей фенотипа нейтрофилов у детей в возрасте 7–11 лет установлено, что при ИМ значительно снижено процентное количество  $CD64^-CD32^+$ -нейтрофилов, но при этом повышено содержания  $CD64^-CD32^-$ - и  $CD64^+CD32^-$ -клеток. Кроме того, у больных детей данной возрастной группы в периферической крови повышено количество  $CD64^+CD11b^+$ -нейтрофилов относительно контрольных значений (Рисунок 22).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 22 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы

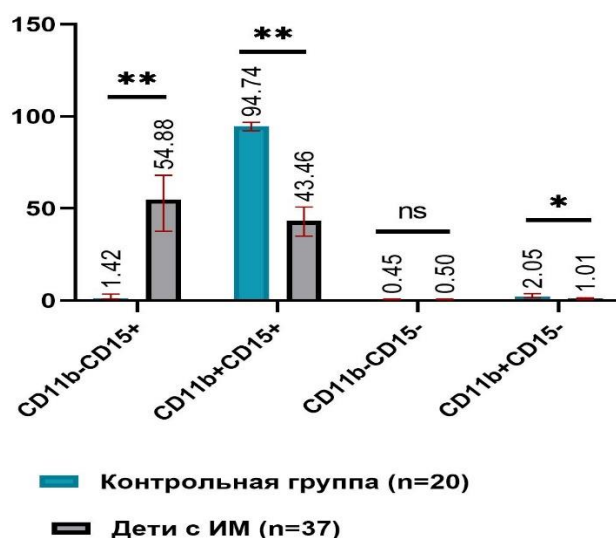
Выраженные изменения относительно контрольных показателей обнаружены у детей с ИМ в содержании нейтрофилов, экспрессирующих и/или не экспрессирующих CD64 и CD15: снижение уровней CD64<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>- и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>-клеток, но при увеличении количества CD64<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup>- и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>-клеток. Также выраженные изменения обнаружены у детей с ИМ старшей возрастной группы в перераспределении нейтрофилов с экспрессией CD32 и CD11b: увеличение относительно контрольных значений количества CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>- и CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>-клеток, понижение содержания CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>- и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>-клеток (Рисунок 23).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 23 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы

При исследовании клеток с экспрессией CD11b и CD15 обнаружено, что у детей в возрасте 7–11 лет с ИМ относительно контрольных показателей повышено количество CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>-нейтрофилов, но снижено содержание CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>- и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>-клеток (Рисунок 24).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 24 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы

При исследовании особенностей фенотипа нейтрофилов в зависимости от возраста детей установлено, что у здоровых детей в возрасте 7–11 лет в периферической крови снижено количество  $CD64^{+}CD32^{-}$  ( $p = 0,008$ ),  $CD64^{+}CD11b^{+}$  ( $p = 0,047$ ),  $CD64^{+}CD11b^{-}$  ( $p = 0,003$ ) и  $CD32^{-}CD11b^{-}$ -нейтрофилов ( $p = 0,038$ ) (см. рисунок 22). У детей с ИМ в возрасте 7–11 лет по сравнению с показателями, выявленными у больных детей 3–6 лет, повышено количество  $CD64^{-}CD11b^{-}$ -нейтрофилов ( $p = 0,048$ ), но понижено содержание  $CD64^{+}CD15^{-}$  ( $p = 0,042$ ),  $CD11b^{-}CD15^{-}$  ( $p = 0,016$ ) и  $CD11b^{+}CD15^{-}$ -клеток ( $p < 0,001$ ). Кроме того, при ИМ у детей двух возрастных групп выявлено выраженное перераспределение нейтрофилов, экспрессирующих и/или не экспрессирующих CD32 и CD11b. У детей старшей возрастной группы в крови увеличен уровень  $CD32^{-}CD11b^{+}$ -нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), но понижено содержание  $CD32^{+}CD11b^{+}$  ( $p < 0,001$ ),  $CD32^{-}CD11b^{-}$  ( $p < 0,001$ ) и  $CD32^{+}CD11b^{-}$ -клеток ( $p < 0,001$ ).

Нейтрофильные гранулоциты являются одними из наиболее высокореактивных клеток врожденного иммунитета. При этом функциональная и регуляторная активность нейтрофилов характеризуется комплексом экспрессированных на них рецепторов, кооперация которых может модулировать реактивность клеток при иммунопатологических процессах [61, 81, 146, 250]. Мы провели исследование содержания нейтрофилов с парной комбинацией экспрессии маркеров, характеризующих функциональные, регуляторные и адгезионные свойства клеток, у детей с ИМ в возрасте 3–6 и 7–11 лет. Как уже было установлено ранее, реализация широкого спектра функциональной активности, включающая эффекторные и регуляторные, у нейтрофилов определяется экспрессией рецепторов CD64 и CD32 [81, 250]. Рецептор CD64 (FcγRI) определяется как одноцепочечный гликопротеин типа I, относится суперсемейству иммуноглобулинов, является высокоаффинным рецептором IgG [146, 228, 250]. Доказано, что данный маркер принимает участие в механизмах антителозависимой клеточной цитотоксичности и практически не экспрессируется на нейтрофилах, находящихся в состоянии относительного покоя [80, 81]. Маркер CD32 (FcγRIIa) характеризуется как трансмембранный гликопротеин, является низкоаффинным рецептором IgG, запускает тирозинкиназный каскад, что приводит к активации NADPH-оксидазы, опосредует секреторную активность, цитотоксические процессы и иммуномодулирующие механизмы нейтрофилов [80, 96, 250]. При обследовании детей с ИМ было установлено, что на фоне лейкоцитоза происходит перераспределение соотношения НГ, экспрессирующих и не экспрессирующих CD64 и CD32. Независимо от возрастной группы обследуемых преобладающими при ИМ являются дубль-отрицательные нейтрофилы (CD64<sup>-</sup>CD32<sup>-</sup>), в то время как у здоровых детей – CD64<sup>-</sup>CD32<sup>+</sup>-клетки. Фракция CD64<sup>-</sup>CD32<sup>-</sup>-нейтрофилов у здоровых детей является минорной. В связи с тем, что данные клетки не экспрессируют оба функциональных маркера, их можно определить, как клетки с минимальной функциональной активностью. В то же время, количество CD64<sup>-</sup>CD32<sup>+</sup>-нейтрофилов у детей с ИМ в возрасте 3–6 и 7–11 лет уменьшается

относительно контрольных значений в 2,1 и 2,3 раза соответственно. Как отмечено в исследовании Нестеровой И. В. с соавт. (2021), фракция нейтрофилов отрицательная по CD64 и положительная по CD32 является «бдительным стражем», который при антигенном воздействии меняет репертуар своих рецепторов для активизации функционального потенциала [80, 96]. При этом минорными фракциями нейтрофилов у детей с ИМ являются клетки с фенотипами  $CD64^+CD32^+$  и  $CD64^+CD32^-$ . Следовательно, на фоне данной вирусной инфекции в крови у детей снижается количество нейтрофилов положительных по маркерам CD64 и CD32, что свидетельствует о снижении функциональной активности клеток. При сравнении содержания нейтрофилов в крови у детей с парной комбинацией рецепторов CD64 и CD32 обнаружено снижение уровня  $CD64^+CD32^-$ -клеток у здоровых детей, тогда как онтогенетических особенностей при ИМ не выявлено.

Следующей комбинацией было исследовано количество нейтрофилов, экспрессирующих и/или не экспрессирующих рецепторы CD64 и CD11b. Маркер CD11b является трансмембранным гликопротеином типа I и определяется как субъединица  $\alpha M$  интегрина, объединяется с антигеном CD18 (субъединица интегрин  $\beta 2$ ) для создания интегрин Mac-1 ( $CD11b/CD18$ ,  $\alpha M\beta 2$ , CR3, iC3bR, Mo-1) [194, 197]. Установлено, что в лейкоцитах крови Mac-1 экспрессируется в неактивной форме, но под влиянием хемокинов быстро активируется, обеспечивая адгезию к эндотелиальным клеткам [81, 218]. Кроме того, Mac-1 также является рецептором для 3-го компонента системы комплемента (iC3b) и способствует фагоцитозу опсонизированных бактерий [246, 147]. Обнаружено, что преобладающей фракцией нейтрофилов по комбинации рецепторов CD64 и CD11b у детей явились  $CD64^-CD11b^+$ -клетки, причем это проявляется как у здоровых детей двух возрастных групп, так и у больных ИМ. Также независимо от возраста и вирусной инфекции минорными фракциями являются  $CD64^+CD11b^-$ ,  $CD64^-CD11b^-$  и  $CD64^+CD11b^-$ -нейтрофилы. Исходя из функциональной значимости рецепторов CD64 и CD11b можно заключить, что наиболее функционально активными клетками являются дубль-положительные нейтрофилы

(CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>), которые определяются как клетки с высоким уровнем функциональной активности (в связи с экспрессией CD64) и способные к быстрой миграции в ткань (CD11b<sup>+</sup>) [81, 96, 217]. При этом, количество нейтрофилов с данным фенотипом повышается при ИМ независимо от возраста больных детей: в 2,3 раза у детей в 1-й возрастной группе, и в 2,4 раза – во второй возрастной группе. Кроме того, у детей с ИМ в возрасте 3–6 лет снижается уровень CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>-нейтрофилов. Следовательно, при вирусной инфекции отсутствует значимое перераспределение фракций нейтрофилов у детей с экспрессией и/или отсутствием экспрессии маркеров CD64 и CD11b. Повышение количества функционально активных и способных проявлять высокий уровень миграционной активности нейтрофилов при ИМ определяется развитием защитной реакции организма на вирусную инфекцию. Также обнаружены онтогенетические особенности в распределении CD64<sup>+/-</sup>CD11b<sup>+/-</sup>-нейтрофилов у детей. Так, у здоровых детей с возрастом снижается количество CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>- и CD64<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>-клеток, тогда как при ИМ повышается уровень CD64<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>-нейтрофилов. Следовательно, у больных детей наблюдается нарушение нормального онтогенетического перераспределения нейтрофилов с парной комбинацией антигенов CD64 и CD11b, что, безусловно, связано с особенностью иммунопатогенеза ИМ.

Антиген CD15 (3-фукозил-N-ацетиллактозамин, Lewis X) представляет собой углеводную молекулу адгезии, которая синтезируется фукозилтрансферазами FUT4 и FUT9, принимает активное участие в процессах миграции клеток [141, 231]. Также, в исследовании Nan J. et al. (2017) показано, что рецептор CD15 экспрессируется на миелоидных супрессорных клетках (MDSC, myeloid-derived suppressor cells) и является сигнальной молекулой, инициирующей провоспалительные функции [168]. Мажорной фракцией нейтрофилов в крови у детей являются клетки с фенотипом CD64<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>, независимо от возрастной группы и наличия инфекционного заболевания. Однако, у больных детей количество CD64<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>-нейтрофилов значительно снижается (в 1,6 и 1,5 раза у детей в возрасте 3–6 и 7–11 лет соответственно), но увеличивается

содержание CD64<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup>-клеток (в 16,7 и 8,1 раза для младшей и старшей возрастных групп соответственно), тем самым определяя дубль-отрицательные клетки по CD64 и CD15 как вторые по количеству в крови при ИМ. Соответственно, независимо от возраста, в крови у здоровых детей к минорным фракциям нейтрофилов относятся клетки с фенотипами CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, CD64<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>, при ИМ – CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>. При этом у детей с ИМ в крови, независимо от возраста, повышается уровень CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>-нейтрофилов, и только у больных в возрасте 7–11 лет относительно контрольных значений снижается количество CD64<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>-клеток. Следовательно, перераспределение количества нейтрофилов при ИМ реализуется в направлении минимальной функциональной активности, включая стимуляцию провоспалительных процессов. Причем у детей старшей возрастной группы снижение провоспалительной активности нейтрофилов более выражено, чем у детей младшего возрастного диапазона. Возрастные особенности в перераспределении рецепторов CD64 и CD15 обнаружены только при ИМ – снижение количества CD64<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>-нейтрофилов.

При анализе распределения парной комбинации антигенов CD32 и CD11b обнаружено, что если у здоровых детей, независимо от возраста, основной фракцией нейтрофилов являются клетки с фенотипом CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, то у детей с ИМ, также независимо от возраста, в крови преобладают клетки с фенотипом CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>. При этом количество CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>-нейтрофилов при ИМ повышается у детей в возрасте 3–6 лет в 25 раз и у детей в возрасте 7–11 лет в 49,4 раза. Содержание CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>-нейтрофилов у больных детей младшей возрастной группы снижается почти в 5 раз, а у больных старшей возрастной группы – в 30,9 раза. Минорными фракциями нейтрофилов по комбинации рецепторов CD32 и CD11b у здоровых детей независимо от возраста являются клетки с фенотипами CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>. В то же время у детей с ИМ в возрасте 3–6 лет к минорной фракции можно отнести только клетки с фенотипом CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>, тогда как минорными фракциями у детей с ИМ в возрасте 7–11 лет являются CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>-, CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>- и

CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>-нейтрофилы. В связи с тем, что основное перераспределение нейтрофилов при ИМ произошло в направлении увеличения содержания клеток с фенотипом CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>, можно заключить, что при ИМ повышается уровень клеток способных к миграции, но с низкой функциональной активностью. При этом по данной комбинации антигенов выявляются значительные возрастные изменения, особенно при ИМ. Так, если у здоровых детей старшей возрастной группы по сравнению с показателями, выявленными у детей младшей возрастной группы, уменьшается только количество CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>-нейтрофилов, то у больных детей выявляется полное перераспределение содержания клеток по данным маркерам: повышение количества CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>-нейтрофилов и снижение уровней CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>-, CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> и CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>-нейтрофилов. Соответственно, подобное перераспределение количества нейтрофилов с указанными фенотипами, преимущественно, определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции.

У пациентов с ИМ в обеих возрастных группах выявляется перераспределение количества нейтрофилов по комбинации антигенов CD11b и CD15. По данным маркерам основной фракцией нейтрофилов у здоровых детей в обеих возрастных группах являются клетки с фенотипом CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, минорными – клетки с фенотипами CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>, CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>. По сравнению с контрольными значениями содержание CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>-нейтрофилов у детей с ИМ в возрасте 3–6 лет уменьшается почти в 2,4 раза, а у больных в возрасте 7–11 лет – почти в 2,2 раза. При этом уровень CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>-нейтрофилов у больных младшего возраста увеличивается в 44,7 раза, тогда как у детей старшей возрастной группы – 38,6 раза. Соответственно, у детей с ИМ основными фракциями нейтрофилов являются клетки с фенотипами CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, а минорными – CD11b<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>-клетки. Подобное перераспределение характеризует снижение миграционной активности нейтрофилов, осуществляющих провоспалительные функции. При этом у детей младшего возраста увеличивается содержание дубль-отрицательных

по данным антигенам клеток, то есть нейтрофилов с низким уровнем функциональной и миграционной активности. Подобного у детей старшей возрастной группы не обнаружено, но выявляется понижение количества  $CD11b^+CD15^-$ -нейтрофилов – клеток способных к миграции, но со сниженной провоспалительной активностью. Зависимые от возраста изменения выявляются только при ИМ: у детей старшей возрастной группы снижается количество  $CD11b^-CD15^-$ - и  $CD11b^+CD15^-$ -нейтрофилов.

Таким образом, у детей с ИМ на фоне лейкоцитоза значительно меняется фенотип нейтрофилов крови. Соответственно, изменение фенотипа, безусловно, определяет нарушения функциональной и миграционной активности клеток. Так, при исследовании фенотипа нейтрофилов по комбинации двух функциональных антигенов CD64 и CD32 обнаружено, что у детей с ИМ независимо от возраста основной фракцией нейтрофилов крови являются дубль-отрицательные клетки, тогда как у здоровых детей –  $CD64^-CD32^+$ -нейтрофилы. Основная фракция нейтрофилов в парной комбинации антигенов CD64 и CD11b у больных детей 3–6 и 7–11 лет определяется такая же, как и у здоровых ( $CD64^-CD11b^+$ ), но при изменении содержания минорных фракций клеток. Количество  $CD64^-CD15^+$ -нейтрофилов (основная фракция клеток у здоровых детей) у больных обеих возрастных группах значительно снижается, но при этом наблюдается выраженное увеличение уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам CD64 и CD15, что характеризует снижение провоспалительных функций нейтрофилов в острую стадию данной вирусной инфекции. По экспрессии рецепторов CD32 и CD11b у детей с ИМ, независимо от возраста, в качестве основной фракции нейтрофилов выявляются клетки с фенотипом  $CD32^-CD11b^+$ , тогда как у здоровых детей –  $CD32^+CD11b^+$ . При этом в обеих возрастных группах больных детей также повышается содержание дубль-отрицательных нейтрофилов по данным маркерам. В качестве основных фракций нейтрофилов по парной комбинации антигенов CD11b и CD15 при ИМ выявляются клетки с фенотипами  $CD11b^-CD15^+$  и  $CD11b^+CD15^+$ , у здоровых детей – только  $CD11b^+CD15^+$ -нейтрофилы. Подобное перераспределение

характеризует снижение миграционной способности нейтрофилов с высокой активностью провоспалительных функций. При сравнении распределения нейтрофилов по парным комбинациям антигенов у детей разных возрастных групп обнаружены онтогенетические особенности (у здоровых детей), которые значительно изменяются у детей с ИМ, что, по-видимому, определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции.

Выявленные нами изменения в фенотипическом составе нейтрофилов при ИМ могут определяться как особенностью защитной реакции клеток врожденного иммунитета, так и патогенным действием самого вируса на нейтрофилы, и должны быть учтены при разработке новой иммунотерапевтической стратегии лечения ИМ.

#### **4.2 Хемилюминесцентный ответ нейтрофилов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro***

В ходе проведенного исследования нами изучены особенности синтеза АФК нейтрофилами крови при воздействии GM-CSF *in vitro* у 85 детей с ИМ в возрасте от 3 до 11 лет.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона.

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей в возрасте 3–6 лет обнаружено, что все показатели спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции у детей с ИМ соответствуют контрольным значениям (Таблица 13). В то же время, при ИМ повышается  $T_{max}$ , но при снижении  $I_{max}$ ,  $S$  и индекса активации зимозан-индуцированной хемилюминесценции. При анализе люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF выявлено понижение  $T_{max}$  и увеличение значений  $I_{max}$ ,  $S$  и индекса GM-CSF-модуляции. При этом инкубация нейтрофилов с GM-CSF *in vitro* у детей контрольной группы вызывала повышение  $T_{max}$  по сравнению с исходными значениями (показатели спонтанной хемилюминесценции), тогда как у детей с ИМ – снижение  $T_{max}$ , но при увеличении значений  $I_{max}$  и  $S$ .

Таблица 13 – Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом (Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Контрольная группа<br>n = 20  | Больные ИМ<br>n = 49            | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|
| Спонтанная хемилюминесценция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |                                 |         |
| Tmax, сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 860 (307–1 821)               | 1 335 (860–1 950)               | —       |
| Imax, о. е. × 10 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,24 (0,72–2,71)              | 1,27 (0,53–3,09)                | —       |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3,98 (2,43–5,68)              | 4,08 (1,98–6,75)                | —       |
| Зимозан-индуцированная хемилюминесценция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |                                 |         |
| Tmax, сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 785 (278–1385)                | 1 144 (1 068–2 017)             | 0,029   |
| Imax, о. е. × 10 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3,93 (1,18–6,87)              | 2,21 (0,62–3,57)                | 0,031   |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9,10 (3,56–19,77)             | 5,34 (2,43–11,09)               | 0,018   |
| Синд./Ссп.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2,58 (1,18–3,43)              | 1,43 (1,01– ,25)                | 0,040   |
| Хемилюминесценция с GM-CSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |                                 |         |
| Tmax, сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1516 (1102–2142)<br>p = 0,048 | 769 (283–1 206)<br>p = 0,045    | 0,008   |
| Imax, о. е. × 10 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,30 (0,97–2,09)              | 4,08 (2,69–9,14)<br>p = 0,022   | < 0,001 |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4,14 (2,45–6,37)              | 11,25 (8,36–15,61)<br>p < 0,001 | < 0,001 |
| S <sub>GM-CSF</sub> /S <sub>сп.</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,19 (0,42–1,62)              | 2,80 (1,72–5,48)                | < 0,001 |
| Примечание: значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). |                               |                                 |         |

У детей 3–6 лет с ИМ снижены значения Tmax и Imax спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов (Таблица 14). Также выявляется снижение Imax зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Особенности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у детей с ИМ при инкубации клеток с GM-CSF является понижение величины Tmax и увеличение S

и индекса GM-CSF-модуляции относительно контрольных значений. Инкубация нейтрофилов с GM-CSF вызывала изменения показателей люминол-зависимой хемилюминесценции только у больных детей: повышение значений  $I_{\max}$  и  $S$ .

Таблица 14 – Активность люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом (Me ( $C_{25}$ – $C_{75}$ ))

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Контрольная группа<br>n = 20 | Больные ИМ<br>n = 49              | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Спонтанная хемилюминесценция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |                                   |         |
| T <sub>max</sub> , сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 565 (1 149–2 013)          | 467 (224–805)                     | < 0,001 |
| I <sub>max</sub> , о. е. $\times 10^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11,50 (5,89–17,46)           | 6,85 (4,03–8,22)                  | 0,024   |
| S, о. е. $\times$ сек. $\times 10^6$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17,87 (10,65–30,88)          | 20,41 (11,28–36,21)               | —       |
| Зимозан-индуцированная хемилюминесценция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |                                   |         |
| T <sub>max</sub> , сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 008 (969–1 351)            | 1 085 (643–1 546)                 | —       |
| I <sub>max</sub> , о. е. $\times 10^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 30,89 (18,52–62,45)          | 14,99 (9,38–29,03)                | 0,010   |
| S, о. е. $\times$ сек. $\times 10^6$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 39,62 (21,88–70,08)          | 59,52 (30,06–118,35)              | —       |
| Синд./Ссп.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2,47 (1,96–3,74)             | 3,61 (2,22–4,67)                  | —       |
| Хемилюминесценция с GM-CSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                   |         |
| T <sub>max</sub> , сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1432 (1 158–1 827)           | 643 (341–1 215)                   | 0,003   |
| I <sub>max</sub> , о. е. $\times 10^3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10,82 (5,93–20,01)           | 52,42 (34,78–111,33)<br>p < 0,001 | 0,001   |
| S, о. е. $\times$ сек. $\times 10^6$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 29,34 (17,36–61,72)          | 64,28 (40,49–119,62)<br>p = 0,006 | 0,011   |
| S <sub>GM-CSF</sub> /S <sub>сп.</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,10 (0,89–2,78)             | 3,22 (2,06–5,82)                  | 0,002   |
| Примечание: значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). |                              |                                   |         |

У детей 7–11 лет с ИМ по сравнению с контрольными показателями снижены значения спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов: T<sub>max</sub>, I<sub>max</sub> и S (Таблица 15). Также у больных детей данной

возрастной группы понижены значения  $I_{\max}$  и  $S$  зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. При анализе люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF установлено снижение величины  $T_{\max}$ , но при увеличении значений  $I_{\max}$ ,  $S$  и  $S_{\text{GM-CSF}}/S_{\text{сп.}}$  у больных по сравнению с показателями контрольного диапазона. В то же время, инкубация нейтрофилов с GM-CSF у детей контрольной группы не приводила к изменению величин хемилюминесцентных показателей по сравнению с исходными значениями, тогда как у больных ИМ обнаружено понижение величины  $T_{\max}$  и повышение значений  $I_{\max}$  и  $S$ .

Таблица 15 – Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом (Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))

| Показатели                               | Контрольная группа<br>n = 20 | Больные ИМ<br>n = 36          | p       |
|------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|
| Спонтанная хемилюминесценция             |                              |                               |         |
| $T_{\max}$ , сек.                        | 1 969 (1 415–2 523)          | 1 260 (1 057–1630)            | 0,036   |
| $I_{\max}$ , о. е. $\times 10^3$         | 1,69 (1,08–3,02)             | 0,93 (0,50–1,45)              | 0,025   |
| $S$ , о. е. $\times$ сек. $\times 10^6$  | 5,41 (1,41–10,17)            | 2,74 (1,17–4,12)              | 0,011   |
| Зимозан-индуцированная хемилюминесценция |                              |                               |         |
| $T_{\max}$ , сек.                        | 989 (848–1 554)              | 1 281 (1 112–1 823)           | —       |
| $I_{\max}$ , о. е. $\times 10^3$         | 4,33 (2,42–6,22)             | 1,64 (0,66–2,29)              | 0,009   |
| $S$ , о. е. $\times$ сек. $\times 10^6$  | 9,83 (7,34–14,81)            | 6,20 (1,70–7,45)              | 0,039   |
| Синд./Ссп.                               | 1,49 (1,17–3,01)             | 1,53 (1,01–2,17)              | —       |
| Хемилюминесценция с GM-CSF               |                              |                               |         |
| $T_{\max}$ , сек.                        | 2 280 (1 600–2 779)          | 682 (344–1 102)<br>p = 0,038  | < 0,001 |
| $I_{\max}$ , о. е. $\times 10^3$         | 1,71 (1,15–2,69)             | 3,58 (2,41–7,63)<br>p < 0,001 | 0,010   |

Продолжение таблицы 15

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Контрольная группа<br>n = 20 | Больные ИМ<br>n = 36           | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------|
| Хемилюминесценция с GM-CSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                |         |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5,08 (2,09–11,17)            | 8,96 (7,14–15,22)<br>p < 0,001 | 0,011   |
| S <sub>GM-CSF</sub> /S <sub>сп.</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,89 (0,63–1,76)             | 2,83 (1,95–7,24)               | < 0,001 |
| Примечание: значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). |                              |                                |         |

У детей с ИМ в возрасте 7–11 лет также выявляются особенности в показателях люминол-зависимой хемилюминесценции. Так, при ИМ значительно ниже (по сравнению с контрольным диапазоном) значения I<sub>max</sub> и S спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции (Таблица 16). При сравнении показателей люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов после инкубации нейтрофилов с GM-CSF *in vitro* обнаружено, что у больных детей 7–11 лет по сравнению с показателями контрольной группы повышены значения I<sub>max</sub>, S и S<sub>GM-CSF</sub>/S<sub>сп.</sub>. При этом отсутствуют изменения в величинах люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов при инкубации нейтрофилов *in vitro* с GM-CSF у детей контрольной группы (в сравнении с исходными значениями), тогда как у больных детей повышаются величины T<sub>max</sub>, I<sub>max</sub> и S.

Таблица 16 – Активность люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом (Me (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>))

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Контрольная группа<br>n = 20 | Больные ИМ<br>n = 36              | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Спонтанная хемилюминесценция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |                                   |         |
| T <sub>max</sub> , сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 798 (246–2 744)              | 312 (279–1 274)                   | —       |
| I <sub>max</sub> , о. е. × 10 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13,63 (7,12–24,56)           | 5,05 (1,59–8,76)                  | 0,008   |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 26,33 (14,30–50,51)          | 8,16 (3,91–15,36)                 | 0,002   |
| Зимозан-индуцированная хемилюминесценция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |                                   |         |
| T <sub>max</sub> , сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 594 (431–1130)               | 932 (502–1 455)                   | —       |
| I <sub>max</sub> , о. е. × 10 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 32,57 (14,17–69,84)          | 11,36 (7,18–22,15)                | 0,010   |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 60,08 (38,25–127,90)         | 35,32 (28,92–50,16)               | 0,023   |
| Синд./Ссп.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2,51 (2,10–3,81)             | 4,02 (2,07–5,13)                  | —       |
| Хемилюминесценция с GM-CSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                   |         |
| T <sub>max</sub> , сек.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 913 (1 425–2 339)          | 1 864 (1 337–2 355)<br>p < 0,001  | —       |
| I <sub>max</sub> , о. е. × 10 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12,88 (7,09–20,04)           | 48,08 (30,42–71,39)<br>p < 0,001  | < 0,001 |
| S, о. е. × сек. × 10 <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 21,29 (15,92–40,19)          | 72,80 (49,64–115,50)<br>p < 0,001 | < 0,001 |
| S <sub>GM-CSF</sub> /S <sub>сп.</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,98 (0,67–1,59)             | 8,68 (5,12–11,03)                 | < 0,001 |
| Примечание: значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). |                              |                                   |         |

При сравнении хемилюминесцентной активности нейтрофилов в зависимости от возрастной группы детей установлено, что у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет выявляются более высокие значения T<sub>max</sub> спонтанной (p = 0,002) и с GM-CSF (p = 0,010) люцигенин-зависимой хемилюминесценции, а также величины T<sub>max</sub> (p = 0,021) при инкубации клеток с GM-CSF люминол-зависимой хемилюминесценции (Таблицы 15, 16, 17 и 18). В старшей возрастной группе детей с ИМ выявляются более высокие значения (по сравнению с показателями младшей возрастной группы) T<sub>max</sub> (p < 0,001)

и  $S_{\text{GM-CSF}}/S_{\text{сп.}}$  ( $p = 0,024$ ) в хемилюминесценции нейтрофилов при инкубации с GM-CSF *in vitro*.

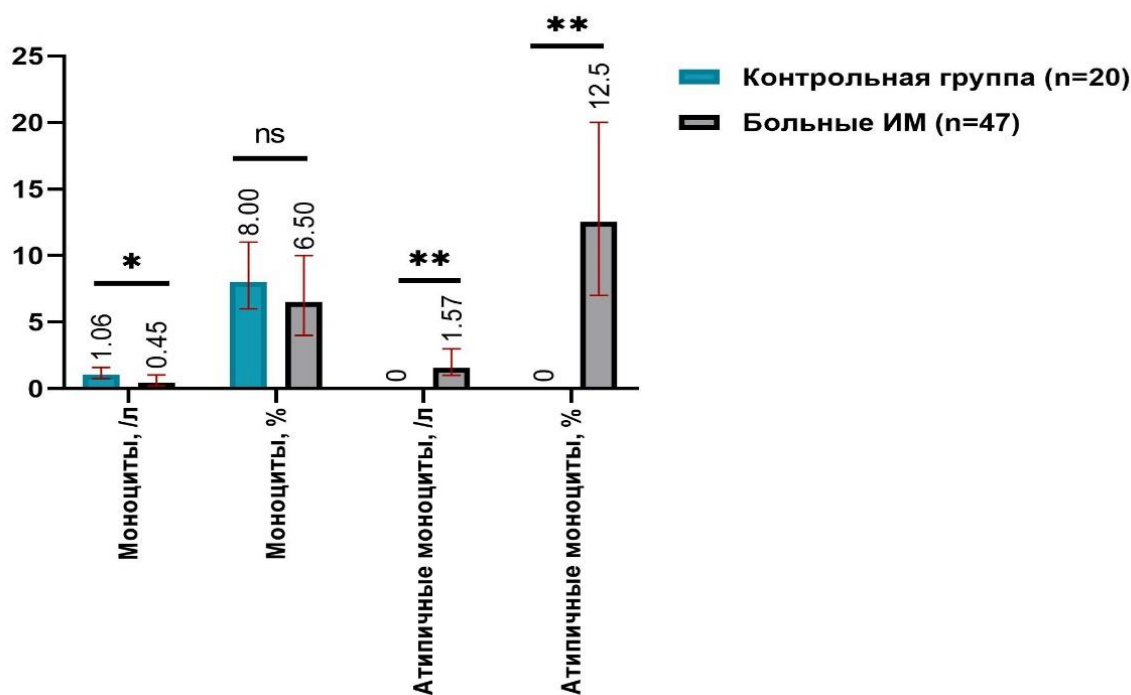
Полученные данные уточняют особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у детей с ИМ и свидетельствуют о способности GM-CSF не только увеличивать количество нейтрофилов в периферической крови, но и усиливать их хемотаксическую активность.

#### **4.3 Особенности субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro***

Изучение особенностей изменения субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности при воздействии GM-CSF *in vitro* проведено у 89 наблюдаемых пациентов с ВЭБ-инфекцией в возрасте от 3 до 11 лет.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона.

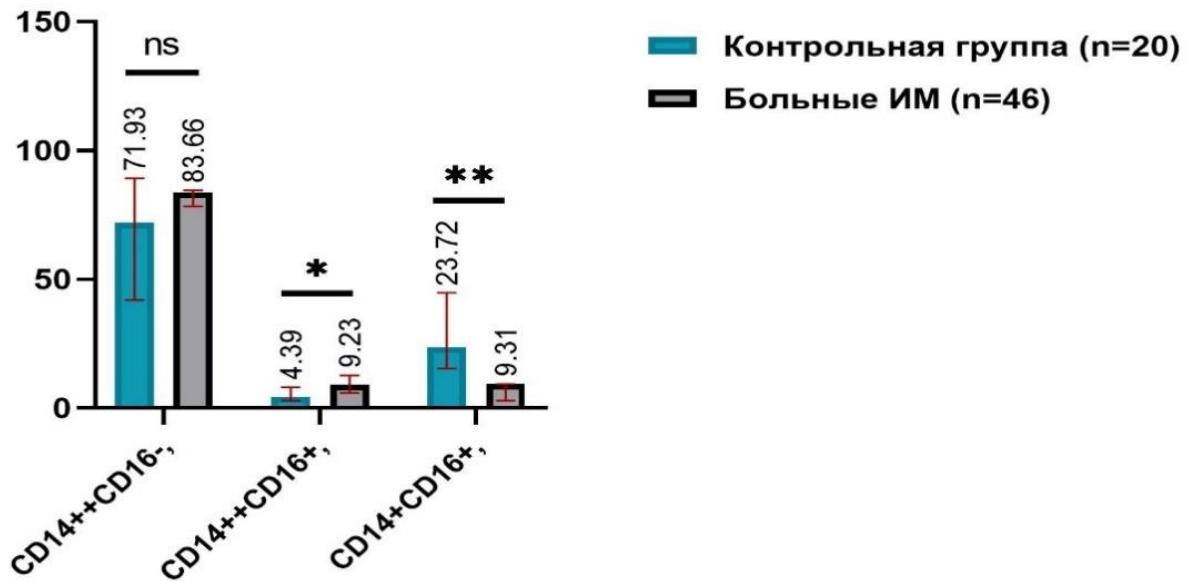
У больных ИМ в возрасте 3–6 лет на фоне снижения абсолютного количества моноцитов в крови выявляется появление атипичных моноцитов (Рисунок 25).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 25 – Моноциты крови у детей с инфекционным мононуклеозом  
1-й возрастной группы

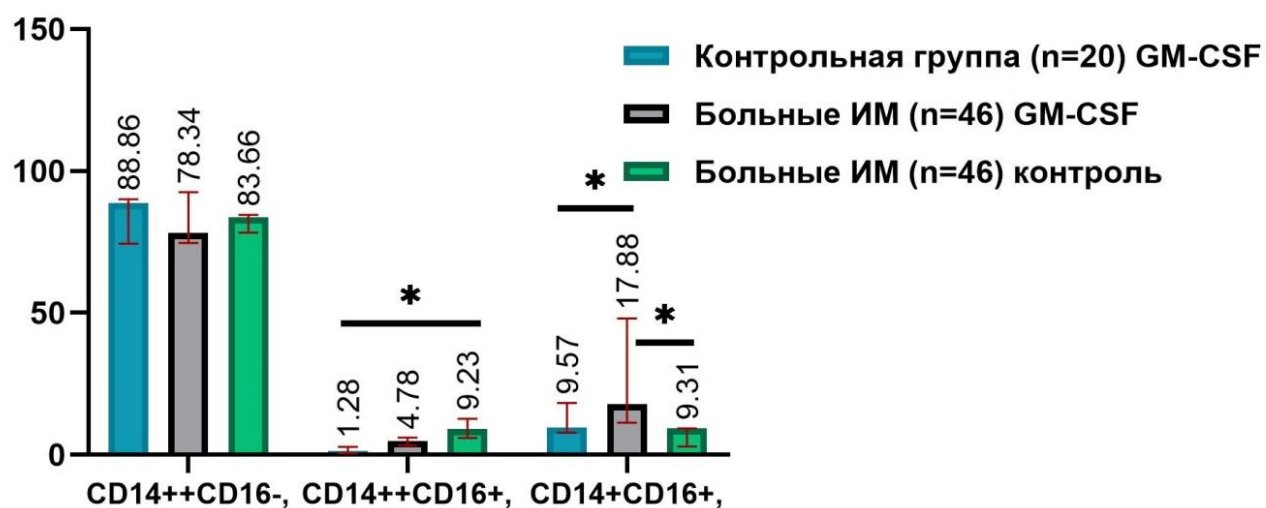
При этом обнаружены изменения субпопуляционного состава моноцитов, которые выражаются в увеличении процентного содержания  $CD14^{++}CD16^{+}$  клеток, но при снижении количества  $CD14^{+}CD16^{+}$ -моноцитов по сравнению с контрольными значениями (Рисунок 26).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 26 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 1 возрастной группы

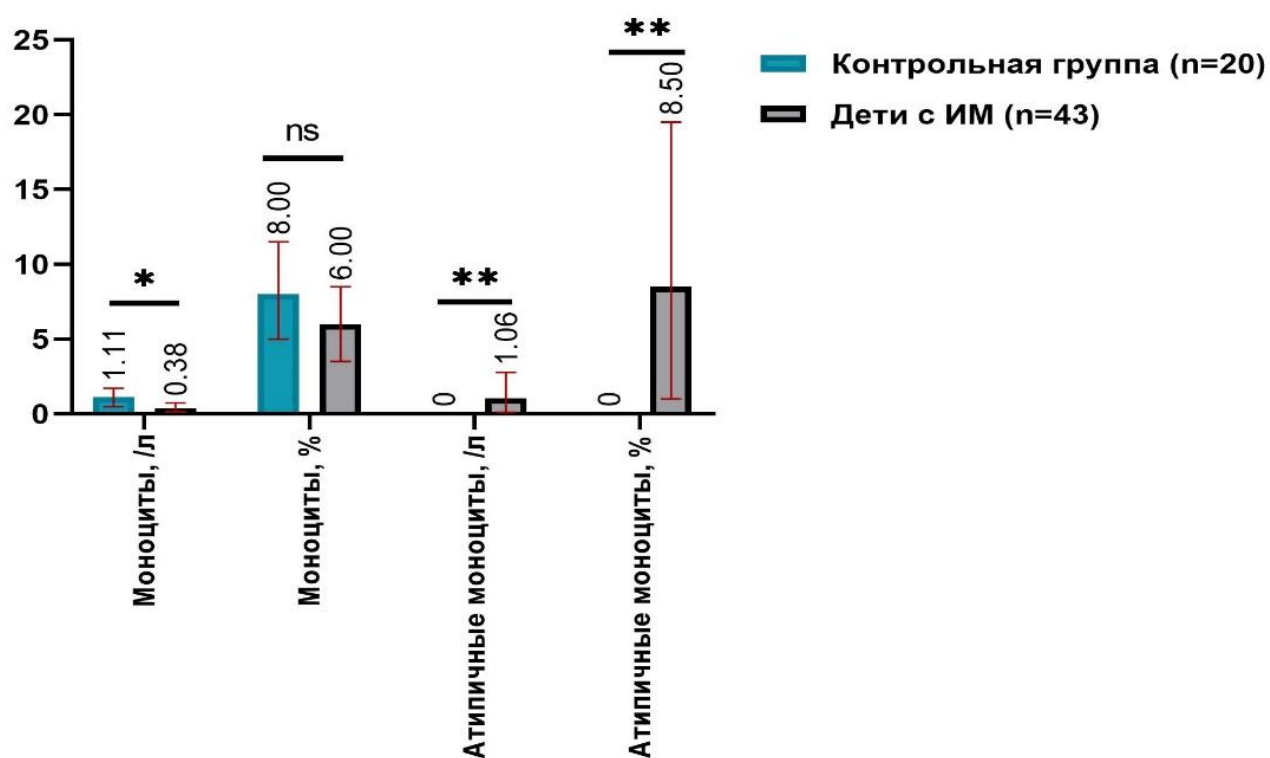
После воздействия GM-CSF и в группе здоровых детей, и у детей больных ИМ наблюдается понижение процентного уровня  $CD14^{++}CD16^{-}$ -клеток. Причем, у больных детей содержание моноцитов с данным фенотипом остается значительно выше по сравнению с уровнем, выявленным у детей контрольной группы. Кроме того, у детей с ИМ в возрасте 3–6 лет под влиянием GM-CSF отмечается повышение процентного количества  $CD14^{+}CD16^{+}$ -моноцитов относительно исходного уровня, что привело к увеличению содержания этих клеток и относительно контрольных значений (Рисунок 27).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 27 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы под влиянием GM-CSF

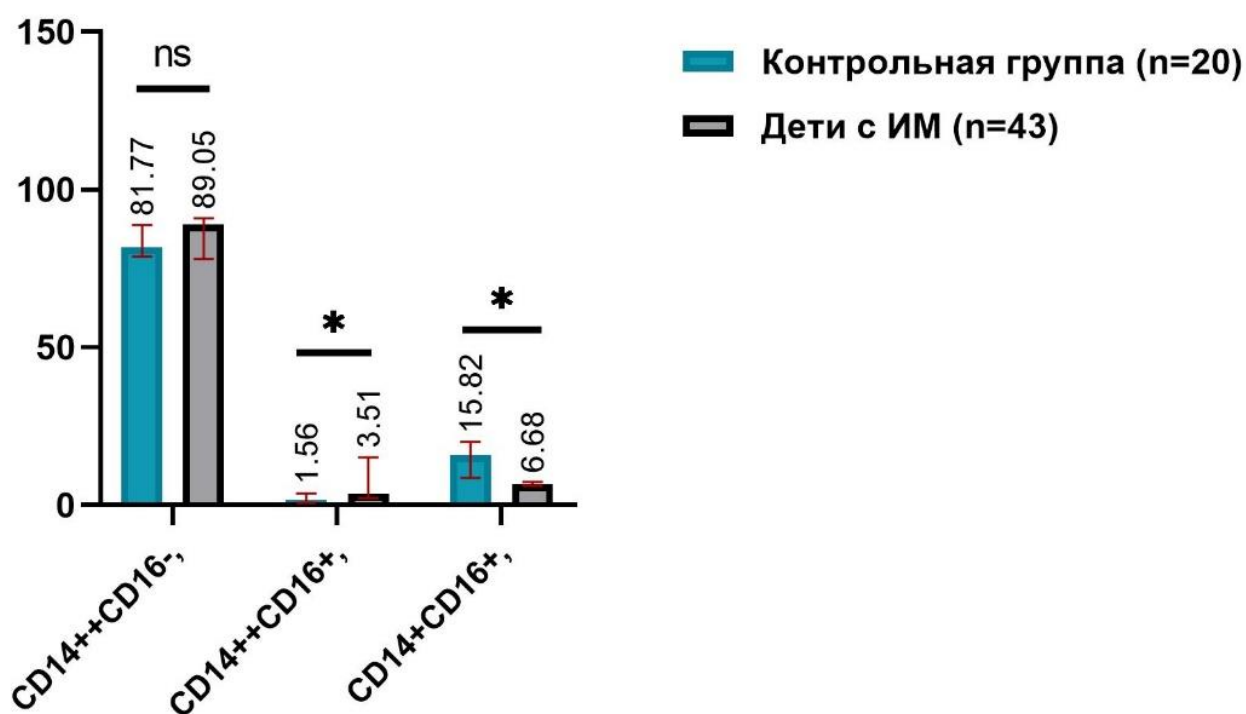
Абсолютное количество моноцитов в крови у детей с ИМ в возрасте 7–11 лет также понижено по сравнению с контрольными показателями. При этом в крови у больных данной возрастной группы обнаружены атипичные моноциты (Рисунок 28).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 28 – Моноциты крови у детей с инфекционным мононуклеозом  
2-й возрастной группы

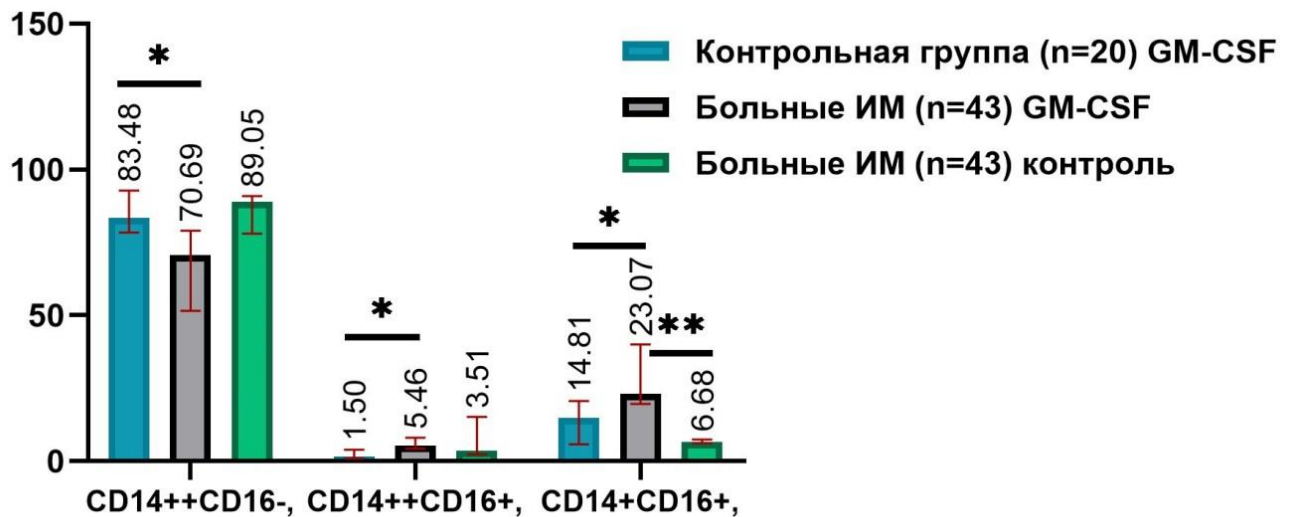
Особенности субпопуляционного состава моноцитов у детей с ИМ характеризуются в увеличении процентного содержания  $CD14^{++}CD16^{+}$ -клеток, но при повышении уровня  $CD14^{+}CD16^{+}$ -моноцитов по сравнению с контрольными значениями (Рисунок 29).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 29 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы

После инкубации моноцитов с GM-CSF у больных ИМ в возрасте 7–11 лет выявляется пониженный уровень CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>-клеток и более высокое содержание CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>- и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-моноцитов по сравнению с контрольными значениями. Причем, количество CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-клеток у детей с ИМ значительно повышается под влиянием GM-CSF и по сравнению с исходными значениями (Рисунок 30).

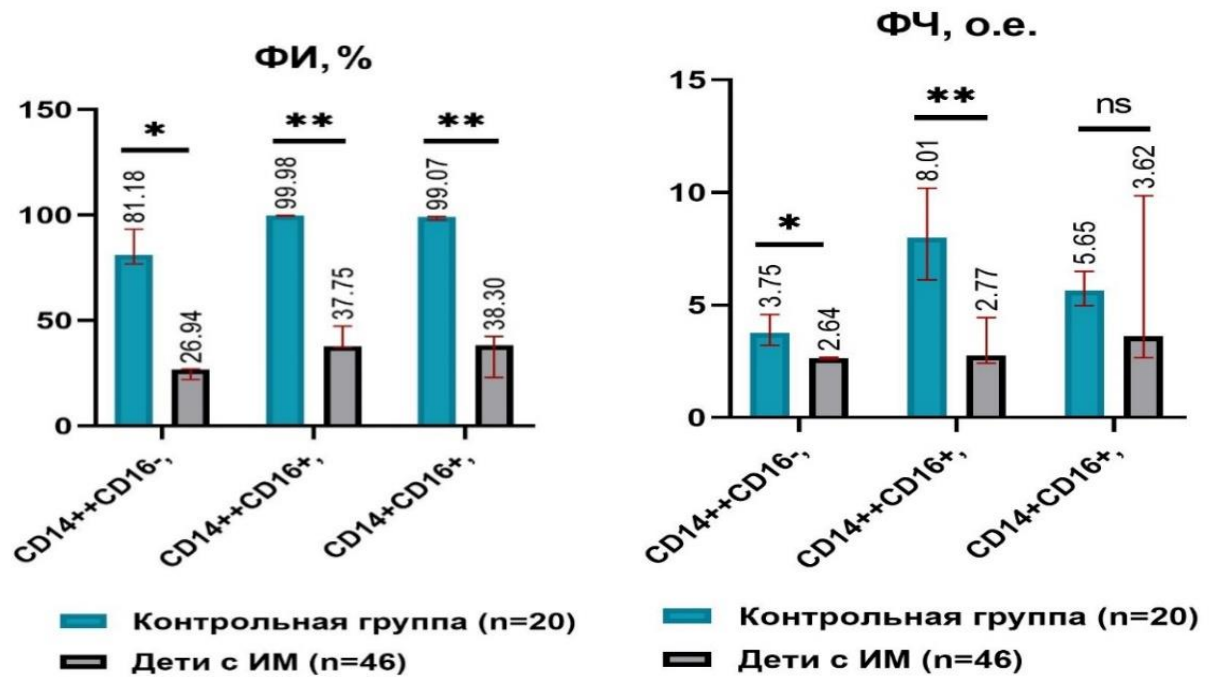


Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 30 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы под влиянием GM-CSF

При сравнении величин показателей количества моноцитов и их субпопуляционного состава в двух возрастных группах обнаружено, что у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет снижено процентное содержание CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-моноцитов без GM-CSF ( $p = 0,018$  и  $p = 0,034$  соответственно) (см. рисунки 27 и 30). Различий в величинах данных показателей у детей с ИМ в зависимости от возраста не обнаружено.

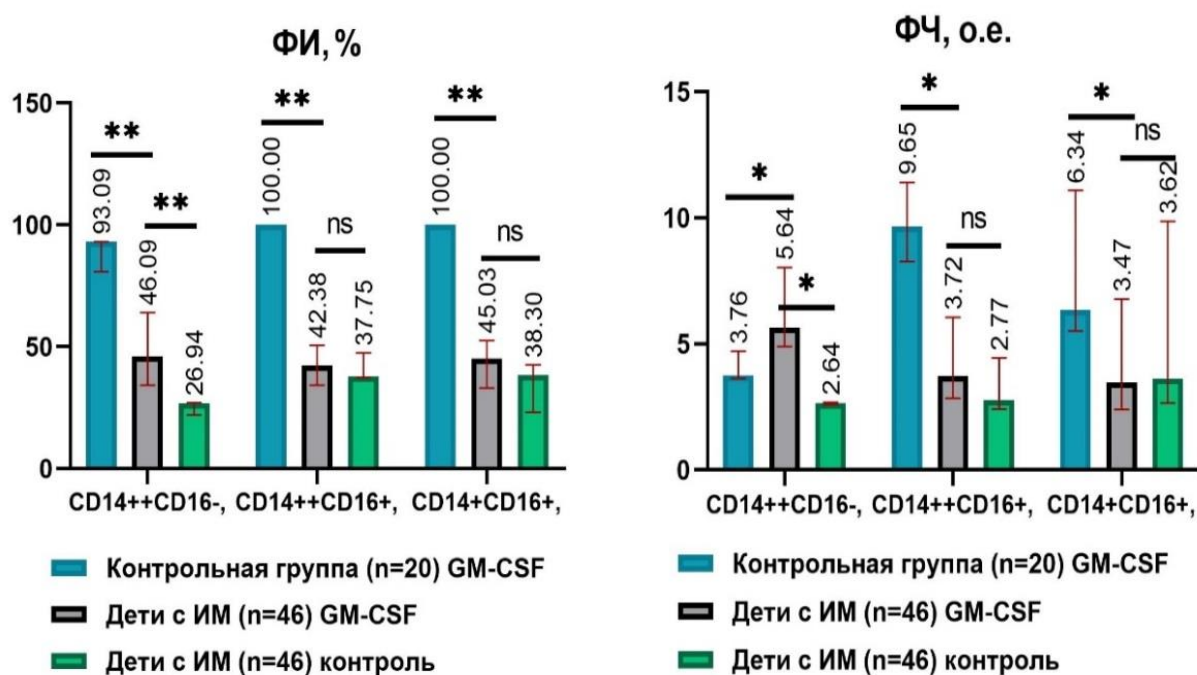
При исследовании фагоцитарной активности моноцитов у больных ИМ 3–6 лет при отсутствии регуляторного воздействия для клеток с фенотипами CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> и CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> характерно снижение ФИ и ФЧ по сравнению с контрольными значениями. Кроме того, для моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> выявляется пониженный уровень ФИ относительно значений, выявленных у детей контрольной группы (Рисунок 31).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 31 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы

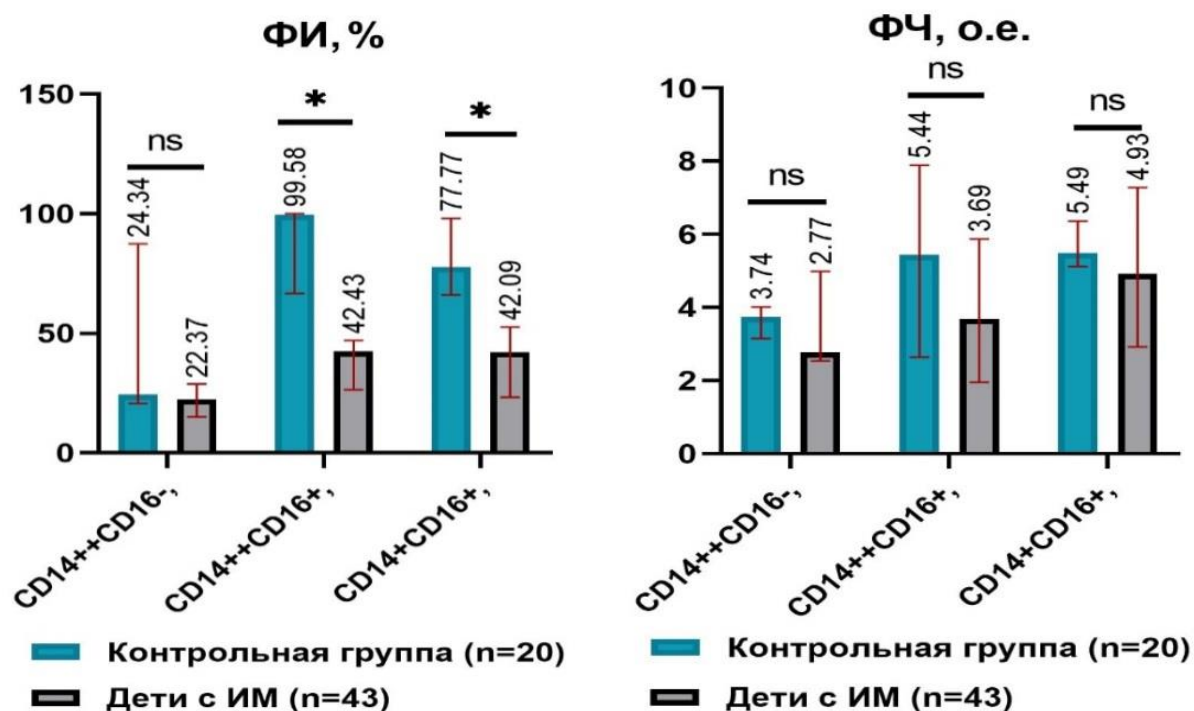
После воздействия GM-CSF на моноциты обнаружено повышение значений ФИ и ФЧ для клеток с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> у детей контрольной группы и для CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>-моноцитов у детей с ИМ. При этом, если после воздействия GM-CSF уровень ФИ для CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>-клеток у больных детей 3–6 лет остается пониженным по сравнению с контрольными значениями, то величина ФЧ для моноцитов с данным фенотипом при ИМ повышается относительно контрольного диапазона. Уровни ФИ и ФЧ у больных детей после инкубации с GM-CSF для клеток с фенотипами CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> снижены относительно контрольных значений (Рисунок 32).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 32 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы под влиянием GM-CSF

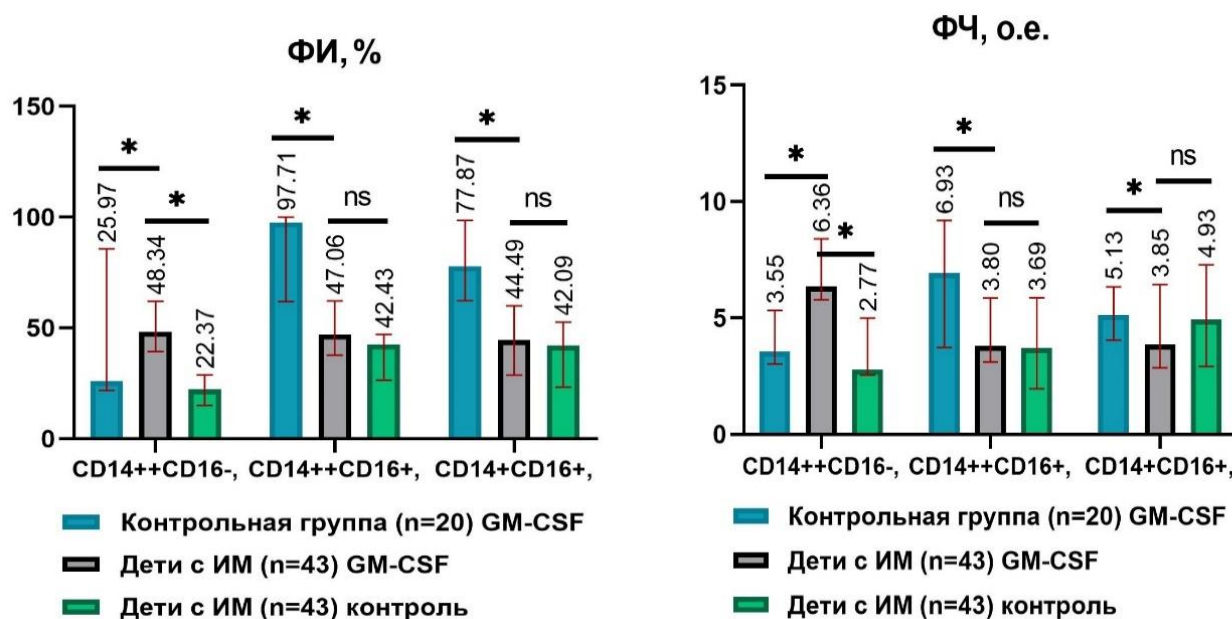
У больных ИМ в возрасте 7–11 лет в контрольных пробах наблюдается снижение величин ФИ для моноцитов с фенотипами  $CD14^{++}CD16^{+}$  и  $CD14^{+}CD16^{+}$  относительно контрольных значений (Рисунок 33).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 33 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы

При инкубации с GM-CSF только у больных детей выявляется повышение уровней ФИ и ФЧ для CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>-клеток. При этом у детей с ИМ для клеток с фенотипом CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> наблюдается увеличение ФЧ относительно контрольных значений, тогда как для моноцитарных фракций с фенотипами CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> установлено понижение величин ФИ и ФЧ (Рисунок 34).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 34 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы под влиянием GM-CSF

При сравнении показателей фагоцитарной активности у детей в зависимости от возраста обнаружено, что у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет понижена величина ФИ в контрольных пробах для моноцитов с фенотипами  $CD14^{++}CD16^{-}$  ( $p = 0,007$ ) и  $CD14^{+}CD16^{+}$  ( $p = 0,045$ ) (см. рисунки 33 и 34). Кроме того, у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет после инкубации с GM-CSF, по сравнению с показателями детей 3–6 лет, снижены величины ФИ для всех трех фракций моноцитов: для  $CD14^{++}CD16^{-}$ -клеток ( $p = 0,006$ ), для  $CD14^{++}CD16^{+}$ -клеток ( $p = 0,048$ ) и для  $CD14^{+}CD16^{+}$  ( $p = 0,001$ ). У детей с ИМ различий в показателях фагоцитарной активности моноцитов в зависимости от возрастной группы не обнаружено (см. рисунки 32 и 34).

Нами установлено, что абсолютное количество моноцитов в крови у детей с ИМ снижено в возрастных группах 3–6 и 7–11 лет. Изменения субпопуляционного состава моноцитов при ИМ также не зависят от возрастной группы больных детей

и определяются повышением процентного содержания промежуточных моноцитов ( $CD14^{++}CD16^{+}$ ) и снижением относительного количества неклассических ( $CD14^{+}CD16^{+}$ ). Именно промежуточные моноциты активно экспрессируют антигены МНС II класса, при инфекции синтезируют и секретируют IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а также интенсивно экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR2 и CXCR4, что обеспечивает им миграцию в ткань, где они дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки с высоким уровнем функциональной активности [219, 227, 229, 234]. Неклассические моноциты определяются как противовоспалительные клетки, усиливают мобилизацию и активность регуляторных Т-лимфоцитов, но слабее дифференцируются в макрофаги [14, 156, 234,]. Выявленная особенность перераспределения субпопуляционного состава моноцитов в направлении фракции промежуточных в острый период ИМ у детей характеризует повышение роли провоспалительных процессов, стимулируемых промежуточными моноцитами, и снижение активности противовоспалительных реакций, опосредованных функцией неклассических моноцитов. Также необходимо отметить, что если у здоровых детей в процессе онтогенеза выявляются особенности в субпопуляционном составе моноцитов (снижение процентного количества промежуточных и неклассических моноцитов), то на фоне острого ИМ подобные различия отсутствуют.

На фоне изменения субпопуляционного состава моноцитов выявляется и нарушение их фагоцитарной активности. Однако функциональная активность моноцитов при ИМ зависит от возраста больных детей. Так, у детей 3–6 лет с ИМ снижены уровни ФИ и ФЧ для классических и промежуточных моноцитов, тогда как для фракции неклассических моноцитов определяется понижение величины ФЧ. Следовательно, у больных данной возрастной группы снижено количество провоспалительных клеток, вступающих в процесс фагоцитоза, и снижена реактивность самих моноцитов. В то же время, как отмечено выше, для неклассических моноцитов более характерна регуляторная функция, соответственно, у больных 3–6 лет в процесс фагоцитоза вступает меньшее

количество клеток данной фракции, но их фагоцитарная активность остается на уровне нормы. У детей с ИМ 7–11 лет фагоцитарная активность классических моноцитов находится на уровне возрастной нормы, тогда как для субпопуляций промежуточных и неклассических моноцитов выявляется снижение количества клеток, вступающих в процесс фагоцитоза. Подобные различия в функциональной реакции моноцитов у детей с ИМ двух возрастных групп, по-видимому, связаны с онтогенетическими процессами в иммунной системе. В частности, в обзоре Moraes-Pinto M. I. et al. (2021) отмечено, что фагоцитирующие клетки у детей раннего возраста слабее экспрессируют адгезионные молекулы и обладают пониженной фагоцитарной активностью [214].

После инкубации с GM-CSF *in vitro* выявляется изменение субпопуляционного состава моноцитов как у здоровых детей, так и у больных ИМ. Так, у детей в возрасте 3–6 лет независимо от наличия/отсутствия ИМ в результате воздействия гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора снижается количество промежуточных моноцитов по сравнению с исходными значениями, относительное содержание которых, тем не менее, остается повышенным у больных детей. Кроме того, в обеих возрастных группах у детей с ИМ после инкубации с GM-CSF повышалось процентное количество неклассических моноцитов, что привело к превышению их содержания у больных относительно контрольных значений. Кроме того, у больных детей 7–11 лет после инкубации с GM-CSF обнаружено снижение количества классических и сохранение повышенного уровня промежуточных моноцитов относительно контрольных значений. Необходимо отметить, что в настоящее время основной концепцией формирования субпопуляций моноцитов является линейная дифференцировка: классические моноциты → промежуточные → неклассические [149, 208, 210]. Следовательно, механизм воздействия GM-CSF на моноциты реализуется в перераспределении субпопуляционного состава при стимуляции их дифференцировки.

Часовая инкубация моноцитов с GM-CSF также повлияла и на их фагоцитарную активность. Так, у здоровых детей 3–6 лет после инкубации моноцитов с GM-CSF повысилась фагоцитарная активность неклассических

моноцитов (по показателям ФИ и ФЧ). В то же время у детей с ИМ обеих возрастных групп инкубация с колониестимулирующим фактором привела к увеличению функциональной активности классических моноцитов (также по показателям ФИ и ФЧ). Причем, если у больных 3–6 лет ФИ классических моноцитов после воздействия GM-CSF также остается пониженным относительно контрольных значений (как и в контрольных пробах), то ФЧ данной фракции клеток у больных 3–6 и 7–11 лет значительно превышает контрольные уровни. Фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов у детей обеих возрастных групп после инкубации с GM-CSF остается пониженной.

Можно заключить, что GM-CSF влияет и на фагоцитарную активность моноцитов у детей. Известно, что среди клеток крови именно неклассические моноциты являются основными продуцентами GM-CSF [57, 61]. Однако реакция на фактически аутокринную стимуляцию функциональной активности выявлена только у здоровых детей 3–6 лет, что, по-видимому, связано с онтогенетическими особенностями иммунной системы. В то же время, у детей с ИМ независимо от возрастной группы реакция на GM-CSF выявляется только для классических моноцитов, то есть наименее зрелой фракции моноцитов крови, но реализующих провоспалительные функции и фагоцитарную активность.

Кроме того, выявляются онтогенетические особенности изменения фагоцитарной активности моноцитов у детей. У детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет в контрольных пробах снижено количество  $CD14^{++}CD16^{-}$ - и  $CD14^{+}CD16^{+}$ -моноцитов, вступающих в фагоцитоз. В то же время после инкубации с GM-CSF у здоровых детей старшей возрастной группы, по сравнению с показателями здоровых детей младшей возрастной группы, снижено количество всех трех субпопуляций моноцитов, вступающих в процесс фагоцитоза. При этом каких-либо онтогенетических изменений у больных ИМ не обнаружено. Исходя из онтогенетических и иммунопатофизиологических особенностей субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности у детей в возрасте 3–6 и 7–11 лет, можно предположить, что симптоматика ИМ (прежде всего, связанная с иммуновоспалительными

процессами), в большей степени определяется исходным состоянием в иммунной системе, тогда как при инфекционном заболевании онтогенетические особенности нивелируются за счет реакции иммунной системы на возбудитель.

Таким образом, у детей на фоне развития ИМ меняется субпопуляционный состав моноцитов в крови и изменяется их фагоцитарная активность. Изменения субпопуляционного состава моноцитов на фоне острого ИМ не зависят от возраста (3–6 и 7–11 лет) и характеризуются повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов. Особенности нарушения фагоцитарной активности моноцитов у детей с ИМ зависят от возраста. У больных 3–6 лет снижена фагоцитарная активность всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей с ИМ 7–11 лет понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов. При воздействии GM-CSF *in vitro* на моноциты у больных ИМ независимо от возраста значительно повышается уровень противовоспалительных моноцитов, в то время как фагоцитарная активность клеток меняется слабее. У детей 3–6 лет после инкубации с GM-CSF повышается фагоцитарной число для классических моноцитов, тогда как фагоцитарный индекс данной фракции моноцитов остается без изменений. У больных ИМ 7–11 лет также только у классических моноцитов повышается уровень фагоцитарного индекса.

Таким образом, изучение макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета позволило выявить изменение функциональной и миграционной активности НГ периферической крови у детей с ИМ с высокой активностью провоспалительных функций, а также изменения их хемилюминесцентного ответа, что влияет на развитие полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилов в отношении микроорганизмов. Помимо этого у детей с ИМ выявлены изменения субпопуляционного состава моноцитов в крови и нарушается их фагоцитарная активность.

При воздействии GM-CSF *in vitro* на НГ может не только увеличивать количество нейтрофилов в периферической крови, но и усиливать их хемотаксическую активность.

## **ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ**

### **5.1 Опыт применения комбинированной терапии препаратами рекомбинантного интерферона $\alpha$ -2b у детей с инфекционным мононуклеозом**

Проведенные нами исследования по изучению клинической картины ИМ, а также гранулоцитарно-макрофагальной системы послужило основанием для сравнительного изучения эффективности разных лекарственных препаратов для оценки традиционных методов лечения и поиска новых подходов и рациональных схем терапии ИМ у детей.

Оценка терапевтической эффективности противовирусного и иммуностропного препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha$ 2b в лекарственной форме суппозитории ректальные 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ и геля рекомбинантного ИНФ- $\alpha$ 2b 36 тыс. МЕ/г для наружного и местного применения изучена нами у 115 детей в возрасте от 3 до 11 лет госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз».

При поступлении в стационар всем больным назначалась комплексная терапия, включающая в себя постельный режим на период лихорадки, а также течение двух-трех дней нормальной температуры тела, щадящая диета, препараты патогенетической и симптоматической направленности. По показаниям назначалась антибактериальная, дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия, жаропонижающие средства и местное лечение. Пациенты не получали дополнительно стимуляторов интерферона и глюкокортикоидов.

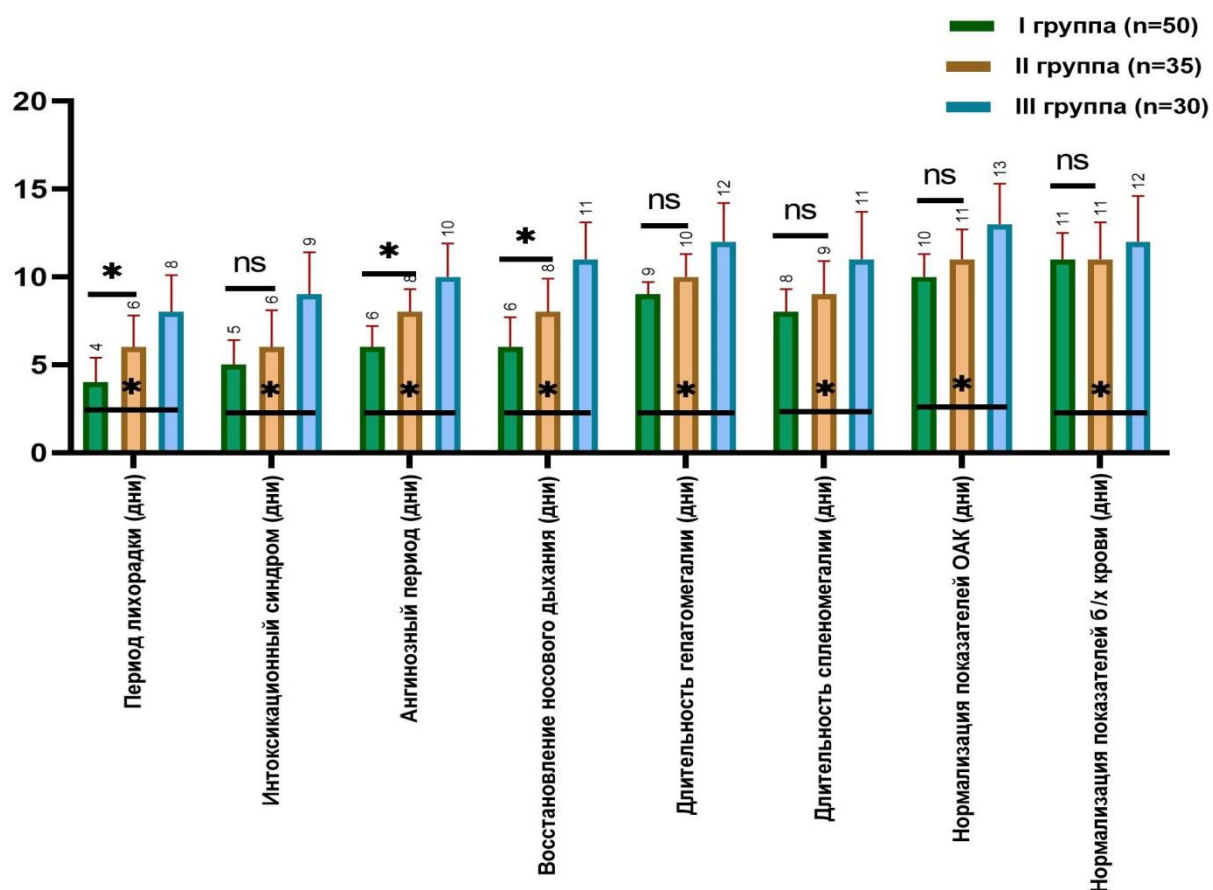
С целью определения сравнительной эффективности комбинированной противовирусной терапии препаратами человеческого рекомбинантного ИНФ- $\alpha$ 2b с антиоксидантами витаминами Е и С, пациенты были разделены на три группы наблюдения. Больные I группы (основная 1 – 50 чел.) в дополнение к базисной терапии получали комбинированную терапию препаратом человеческого рекомбинантного ИНФ- $\alpha$ 2b с антиоксидантами (витаминами Е и С) суппозитории

ректальные: в возрасте от 3 до 6 лет в дозе 500 тыс. МЕ, от 7 до 11 лет – по 1 млн МЕ два раза в день через 12 часов, – в сочетании с назначением геля рекомбинантного ИНФ- $\alpha$ 2b 36 тыс. МЕ/г для наружного и местного применения 5 раз в сутки в дозе 4 000 МЕ (полоска геля длиной не более 0,5 см), который наносился на слизистые оболочки миндалин и носовых ходов курсом 10 дней.

Пациентам II группы (основная 2 – 35 чел.) назначался человеческий рекомбинантный ИНФ- $\alpha$ 2b с антиоксидантами только в виде ректальных суппозиторий 500 тыс. МЕ и 1 млн МЕ в зависимости от возраста. Тогда как 30 человек III группы (сравнения) получали только базисную терапию (патогенетическую, симптоматическую), назначаемую также и пациентам первых двух групп. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, преморбидному фону, срокам госпитализации и форме тяжести заболевания.

Оценка клинической эффективности комбинированной терапии проводилась на основании анализа продолжительности основных симптомов заболевания, частоты и выраженности остаточных явлений, сроков нормализации гематологических и биохимических показателей.

У больных ИМ, получавших комбинированную терапию препаратом рекомбинантного ИНФ- $\alpha$ 2b с антиоксидантами (витаминами Е и С) суппозитории ректальные в сочетании с гелем (основная группа 1), и у больных, получающих только рекомбинантный ИНФ- $\alpha$ 2b с антиоксидантами (витаминами Е и С) суппозитории ректальные (основная группа 2), при сравнении с детьми, получающими только базисную терапию (группа сравнения), продолжительность всех клинических симптомов заболевания была достоверно короче (Рисунок 35).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 35 – Динамика клинических проявлений в зависимости от получаемой терапии

У пациентов I группы, получавших комбинированную терапию рекомбинантным ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами (витаминами Е и С), температура тела нормализовалась на 2 дня раньше, чем во II группе, и на 4 дня раньше, чем в III группе ( $p < 0,05$ ).

У детей двух основных групп, получающих как комбинированную, так и монотерапию препаратом рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами (витаминами Е и С) суппозитории ректальные, уже на 3–4 сутки болезни улучшилось самочувствие, появился аппетит, тогда как в группе сравнения эти симптомы наблюдались достоверно позднее ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 35).

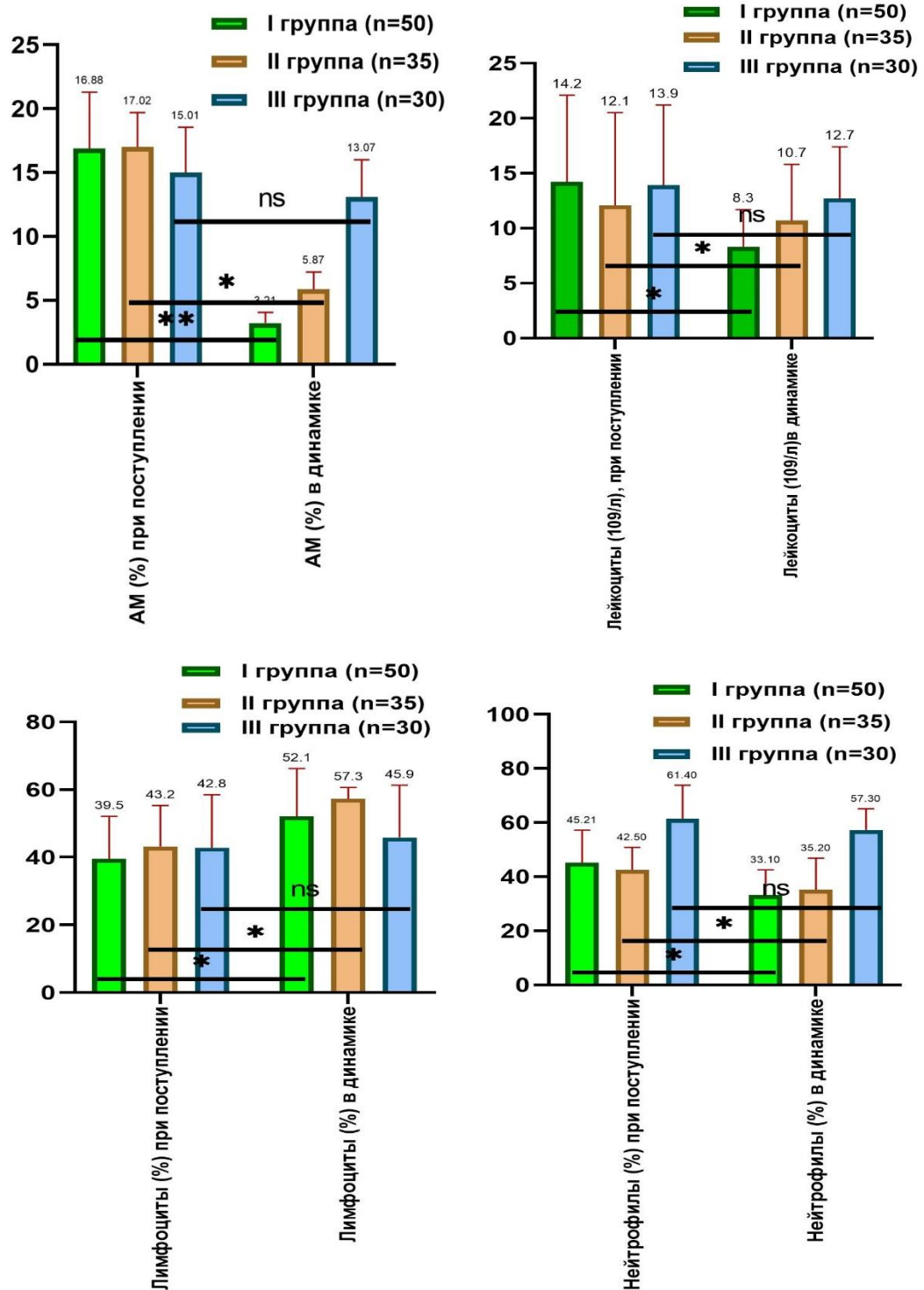
Статистически значимым было восстановление носового дыхания: на 5 и 2 дня раньше в I и во II группах по сравнению с III группой пациентов, получавших только базисную терапию ( $11 \pm 1,8$ ) ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 35).

Продолжительность синдрома острого тонзиллита также достоверно сократилась у пациентов, получавших рекомбинантный ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами (витаминами E и C). При этом у больных I группы длительность ангинозного периода составила ( $6,0 \pm 1,2$ ) дней, во II группе – ( $8,0 \pm 1,8$ ) дней ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных III группы (сравнения) на фоне базисной терапии явления острого тонзиллита сохранялись достоверно дольше – ( $10,0 \pm 1,7$ ) дней ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 35).

У детей, получавших комбинированную терапию препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные и гель, спленомегалия сохранялась до ( $8,0 \pm 2,1$ ) дня, во II группе – ( $9,0 \pm 1,3$ ) дня, а у пациентов III группы увеличение селезенки отмечалось до ( $11,0 \pm 1,6$ ) дней (см. рисунок 35).

Гепатомегалия отмечалась практически у всех пациентов при поступлении в стационар. Сокращение размеров печени произошло на ( $9,0 \pm 1,3$ ) день в I группе и на ( $10,0 \pm 1,4$ ) день во II группе, тогда как у больных группы сравнения – только к ( $11,0 \pm 2,09$ ) дню. Из этого следует, что у больных двух основных групп продолжительность синдрома гепатомегалии была в 1,5–2,0 раза короче, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 35). При выписке из стационара у 25,21 % (29 / 115 чел.) пациентов с ИМ сохранялось увеличение размеров печени, при этом 18,26 % (21 / 115 чел.) детей входили в состав III группы и не получали терапию препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$ .

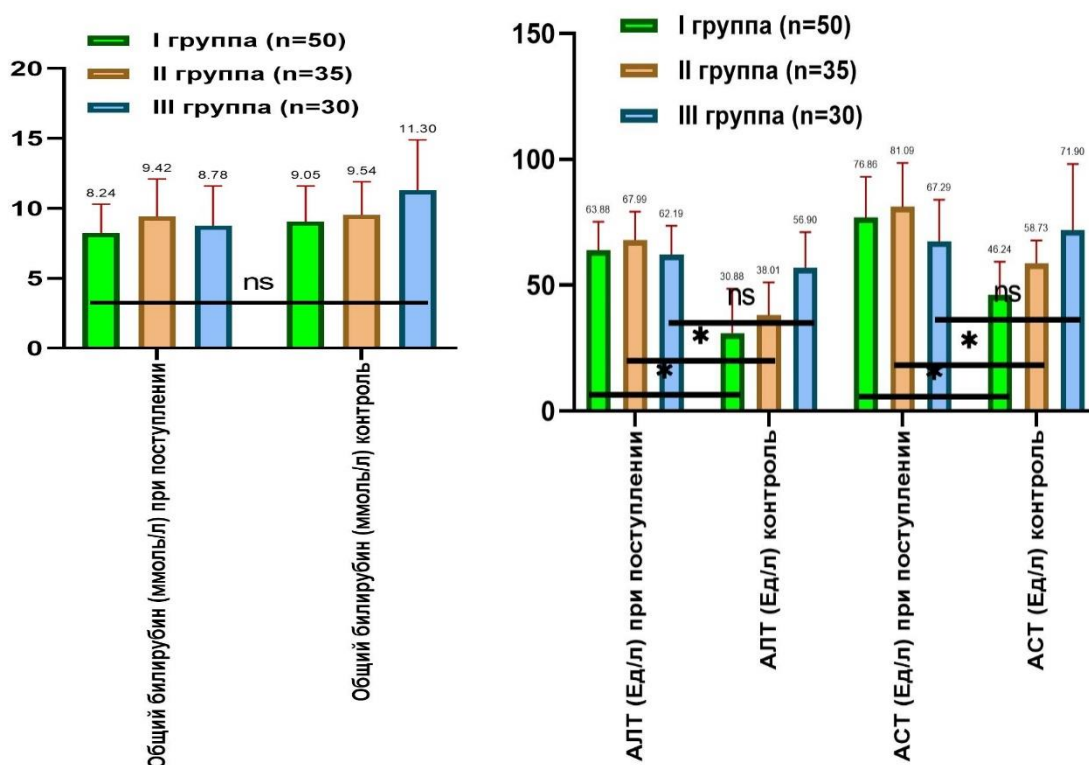
Изучение динамики нормализации результатов лабораторного исследования у пациентов с ИМ также выявило зависимость от объема проводимой терапии (Рисунок 36).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные различия при  $p < 0,01$ .

Рисунок 36 – Показатели анализа периферической крови у больных ИМ в динамике заболевания

Из рисунка 36 видно, что абсолютное количество лейкоцитов достоверно нормализовалось у детей I и II групп ( $p < 0,05$ ) в отличие от больных, получавших только патогенетическую терапию. Установлено, что у детей III группы более длительно сохранялись лимфоцитоз и моноцитоз, даже к моменту выписки из стационара в крови этих пациентов продолжали определяться атипичные мононуклеары – 22,6 % (26 / 115 чел.).



Примечание: ns – нет статистически значимых различий; \* – достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Рисунок 37 – Показатели биохимического анализа крови у больных инфекционным мононуклеозом в динамике заболевания

При анализе биохимических показателей крови на момент госпитализации у больных всех групп отмечалось умеренное повышение активности печеночно-клеточных ферментов (АЛТ, АСТ). При выписке из стационара повышенные значения АЛТ сохранялись у 3,47 % (4 / 115 чел.) пациентов

I группы, 7,8 % (9 / 115 чел.) больных II группы и 14,7 % (17 / 115 чел.) детей группы сравнения, что указывает на статистически значимые различия между группами в зависимости от проводимой терапии ( $p < 0,05$ ). Повышенные значения АСТ при выписке регистрировались достоверно чаще у больных III группы –  $(71,9 \pm 14,06)$  Ед/л по сравнению с детьми I группы, где средний показатель составил  $(46,24 \pm 21,32)$  Ед/л, и пациентов II группы –  $(58,73 \pm 19,7)$  Ед/л, что подтверждает выраженные различия в показателях ( $p < 0,05$ ). В процентном соотношении повышенное значение активности печеночно-клеточных ферментов у пациентов I группы составили 5,21 % (6 / 115 чел.), во II группе – 9,56 % (11 / 115 чел.) детей, тогда как 20,8 % (24 / 115 чел.) реконвалесцентов III группы к моменту выписки сохраняли повышенную активность трансаминаз (см. рисунок 37).

Таким образом, сравнительный анализ обратной динамики клинико-лабораторных проявлений ИМ в зависимости от проводимой терапии показал различия. Установлено, что у детей 3–6 и 7–11 лет, получавших комплексную терапию препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные в сочетании с гелем для наружного и местного использования, отмечен регресс основных клинических проявлений ИМ (нормализация температуры тела, снижение интоксикации, положительная динамика лимфопролиферативного синдрома, купирование явлений острого тонзиллита, синдрома гепатомегалии), а также нормализация показателей общего анализа крови на  $(9,0 \pm 2,1)$  день и биохимического анализа крови на  $(10,0 \pm 5,1)$  день, что в свою очередь сократило время пребывания пациентов в условиях стационара в сравнении с детьми, получавшими монотерапию препаратом рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  в виде ректальных суппозиторий, и больными, которым назначалась только базисная терапия.

В результате проведенного исследования доказана эффективность комбинированной терапии препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные и гель 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения при лечении ИМ у детей. Назначение комбинированной терапии препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами способствует

сокращению лихорадочного периода, купированию лимфаденопатии. Продолжительность синдрома острого тонзиллита также сократилась в 2,0–4,5 раза у пациентов, получавших рекомбинантный ИНФ- $\alpha 2b$  не только в виде ректальных суппозиторий, но и при нанесении геля на миндалины и носовые ходы. При этом у больных I группы длительность ангинозного периода составила  $(5,0 \pm 2,2)$  дней, во II группе –  $(7,0 \pm 1,8)$  дней ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных III группы явления острого тонзиллита сохранялись достоверно дольше –  $(9,5 \pm 1,7)$  дней ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что у пациентов II группы длительность лихорадочного периода, лимфаденопатия, гепатомегалия, сроки пребывания в стационаре были достоверно короче в сравнении с детьми III группы ( $p < 0,005$ ). У детей, получавших рекомбинантный ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные в сочетании с наружным гелем, средний койко-день составил  $(9,42 \pm 2,09)$  дней, в группе пациентов получающих монотерапию рекомбинантным ИНФ- $\alpha 2b$  суппозитории ректальные –  $(10,94 \pm 1,57)$  койко-дней, тогда как длительность пребывания в стационаре больных группы сравнения была достоверно больше и составила  $(12,61 \pm 2,14)$  дней ( $p < 0,05$ ).

## **5.2 Оценка эффективности препаратов иммуномодулирующего действия в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей**

У 48,7 % (38 чел.) наблюдаемых нами больных ИМ при бактериологическом исследовании мазков из ротоглотки на флору обнаружен золотистый стафилококк, у 19,2 % (15 чел.) –  $\beta$ -гемолитический стрептококк, у 2,5 % (2 чел.) – грибы рода *Candida albicans*, у 29,5 % (23 чел.) – другие возбудители (цитробактер, синегнойная палочка, гемофильная палочка, пневмококк).

В этой ситуации, свидетельствующей об убедительном бактериальном процессе, а именно: гнойных наложениях на нёбных миндалинах, воспалительных изменениях в анализах периферической крови, повышении С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), – оправдано назначение антибактериальной терапии [114, 245].

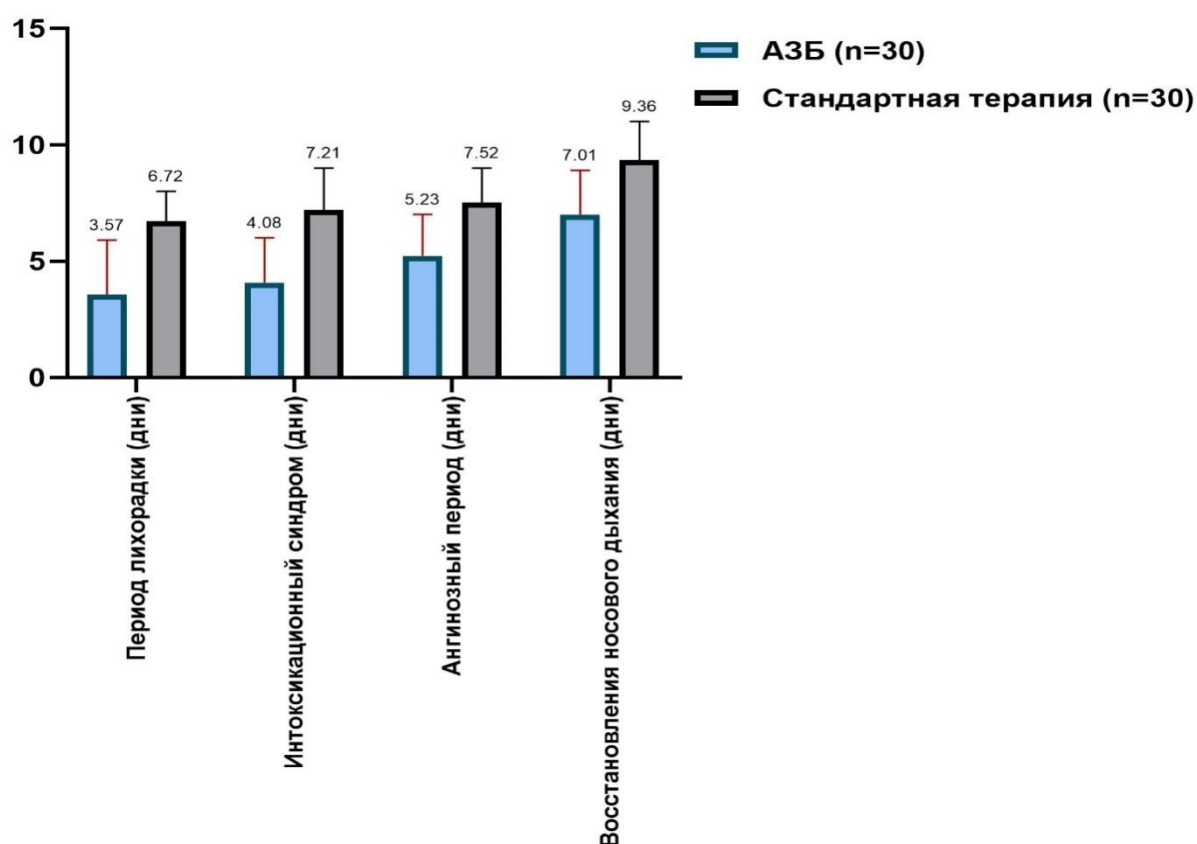
Авторами, изучающими хемилюминесцентный ответ НГ периферической крови у детей больных ИМ, выявлены нарушения внутриклеточного соотношения первичных и вторичных высокоэнергетических оксидантов, что доказывает влияние на развитие полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилов в отношении микроорганизмов [19, 45, 95, 118]. Исходя из этого, с целью воздействия на фагоцитарное звено иммунитета мы использовали препарат азоксимера бромида (АЗБ), иммуномодулирующее действие которого связано с повышением фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, ускорением созревания дендритных клеток и их миграцией в лимфоидные органы с последующим развитием адаптивного иммунного ответа, повышением активности натуральных киллеров, снижением образования НВЛ [81, 177]. Детоксицирующие свойства АЗБ обусловлены его высокой абсорбционной способностью, благодаря которой он способен связывать токсины и выводить их из организма. Противовоспалительное действие препарата связано с нормализацией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, снижением синтеза IL-6 [79, 247].

В составе комплексной терапии препарат АЗБ был назначен 30 пациентам с ИМ в возрасте от 3 до 11 лет (3–6 лет – 46,7 % (14 / 30 чел.) и 7–11 лет – 53,3 % (16 / 30 чел.) интраназально/сублингвально ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг, по 1–3 капли 2–4 раза в сутки в течение 10 дней. Побочных реакций на введение препарата у наблюдаемых больных не отмечалось.

Группой сравнения явились 30 детей с ВЭБ-инфекцией, получавших только противовирусную и патогенетическую терапии. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, преморбидному фону, тяжести и исходным иммунологическим параметрам. Клинико-иммунологическое обследование включало изучение показателей фагоцитарной активности и спонтанной и индуцированной хемилюминесценции НГ периферической крови у больных дважды – до начала терапии и на момент ее окончания.

Наши наблюдения показали, что схема лечения, в состав которой был включен АЗБ была более эффективной, чем использование только противовирусной и патогенетической терапии (Рисунок 38).

У 74,1 % (20 / 27 чел.) наблюдаемых больных с первых дней лечения отмечалась хорошая обратная динамика клинических симптомов, и только у 25,9 % (7 / 27 чел.) симптомы заболевания носили более стойкий характер. Средняя продолжительность синдрома интоксикации ( $4,08 \pm 0,22$  дня), ангинозного периода ( $5,23 \pm 1,89$  дня) и восстановления носового дыхания ( $7,01 \pm 1,13$  дня) была достоверно короче по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 38).



Примечание. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Рисунок 38 – Динамика клинических проявлений в зависимости от получаемой терапии

Так, температура тела у детей, получавших АЗБ сохранялась ( $3,57 \pm 1,25$ ) дней, тогда как длительность лихорадки во II группе отмечалась до ( $6,72 \pm 0,98$ ) дней ( $p < 0,05$ ).

Восстановление носового дыхания у пациентов, получавших АЗБ, наблюдалось достоверно быстрее и составило ( $7,01 \pm 1,13$ ) дней, тогда как в группе сравнения купирование аденоидита происходила к ( $9,36 \pm 1,88$ ) дню ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 38).

Статистически значимой была продолжительность синдрома острого тонзиллита, которая сократилась в 2,0–2,5 раза у детей основной группы, получавших АЗБ, и составила ( $5,23 \pm 1,89$ ) дней, а наибольшая длительность наложений на миндалины наблюдалась у больных в группе сравнения – ( $7,52 \pm 1,64$ ) дней ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок 38).

При анализе гематологических показателей в сравниваемых группах, нами установлено, что у детей с ИМ в остром периоде заболевания на фоне высокого содержания лейкоцитов периферической крови имеет место увеличение лимфоцитов по сравнению с параметрами контрольной группы. При изучении фагоцитарной активности НГ в I и II группах детей с ВЭБ-инфекцией в остром периоде заболевания обнаружено статистически значимое уменьшение количества «активно» работающих НГ периферической крови и снижение их поглотительной способности относительно параметров группы контроля (Таблица 17).

Таблица 17 – Динамика лабораторных показателей в зависимости от получаемой терапии

| Показатели     | Контрольная группа<br>(n = 30) | Больные дети                      |                                   |                                       |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
|                |                                | острый период<br>(n = 30)         | период реконвалесценции           |                                       |
|                |                                |                                   | стандартная терапия<br>(n = 23)   | АЗБ<br>(n = 27)                       |
| Лейкоциты      | $9,01 \pm 0,12$                | $14,01 \pm 0,65$<br>$p_1 < 0,001$ | $7,61 \pm 0,51$<br>$p_2 < 0,001$  | $6,27 \pm 0,46$<br>$p_3 < 0,001$      |
| Лимфоциты, (%) | $39,08 \pm 2,01$               | $52,74 \pm 3,21$<br>$p_1 < 0,001$ | $55,04 \pm 2,30$<br>$p_2 < 0,001$ | $41,22 \pm 1,81$<br>$p_{3,4} < 0,001$ |

## Продолжение таблицы 17

| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Контрольная группа<br>(n = 30) | Больные дети                            |                                         |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                | острый период<br>(n = 30)               | период реконвалесценции                 |                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                |                                         | стандартная терапия<br>(n = 23)         | АЗБ<br>(n = 27)                               |
| CD3+ - клетки, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 61,04 ± 0,19                   | 72,24 ± 1,81<br>$p_1 < 0,001$           | 71,02 ± 1,89<br>$p_2 < 0,05/p_2 < 0,05$ | 64,13 ± 1,78<br>$p_3 < 0,001/p_4 < 0,05$      |
| CD8+ - клетки, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16,97 ± 1,22                   | 47,13 ± 2,06<br>$p_1 < 0,001$           | 34,9 ± 2,58<br>$p_2 < 0,001$            | 23,02 ± 2,32<br>$p_{3,4} < 0,001$             |
| CD4/CD8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2,86 ± 0,32                    | 1,05 ± 0,12<br>$p_1 < 0,001$            | 1,02 ± 0,06<br>$p_2 < 0,001$            | 1,87 ± 0,10<br>$p_{3,4} < 0,05$               |
| CD19+ - клетки, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16,17 ± 1,36                   | 18,61 ± 2,01<br>$p_1 < 0,001$           | 11,0 ± 1,8<br>$p_2 < 0,001$             | 14,55 ± 1,91<br>$p_3 < 0,001/p_4 < 0,05$      |
| CD16+/CD56+ - клетки, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14,31 ± 1,31                   | 12,26 ± 1,04                            | 13,19 ± 0,7                             | 13,82 ± 1,06                                  |
| ФИ, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 89,80<br>(67,45–91,06)         | 26,82<br>(16,56–30,54)<br>$p_1 < 0,001$ | 48,72<br>(31,16–57,06)<br>$p_2 < 0,001$ | ↑ 60,30<br>(53,57–67,08)<br>$p_{3,4} < 0,001$ |
| ФЧ, (о. е.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,16<br>(5,64–8,32)            | 4,09<br>(3,08–5,01)<br>$p_1 < 0,001$    | 5,23<br>(3,74–6,51)<br>$p_2 < 0,001$    | ↑ 6,01<br>(5,04–7,29)<br>$p_{3,4} < 0,001$    |
| Примечание: $p_1$ – статистически достоверные различия между показателями у пациентов основной и контрольной групп в острый период заболевания; $p_2$ – статистически достоверные различия между показателями у пациентов основной и контрольной групп в периоде реконвалесценции на фоне стандартной терапии; $p_3$ – статистически достоверные различия между показателями у пациентов основной группы в остром периоде и периоде реконвалесценции на фоне приема АЗБ; $p_4$ – статистически достоверные различия между показателями у пациентов основной группы в периоде реконвалесценции на фоне приема стандартной терапии и АЗБ; |                                |                                         |                                         |                                               |

Сравнительный анализ средней продолжительности клиничко-лабораторных проявлений ИМ в зависимости от проводимой терапии показал существенные различия. У большей части больных I группы (77,8 % – 21 / 27 чел.) к моменту выписки из стационара можно было говорить о «клиническом выздоровлении»:

дети были эмоционально активными, отмечался регресс основных клинических проявлений ИМ и показателей общего анализа крови уже на  $(8,0 \pm 1,89)$  день и биохимического анализа крови на  $(9,0 \pm 4,88)$  день, что привело к сокращению времени пребывания пациентов в условиях стационара.

К моменту выписки из стационара у пациентов II группы, получавших стандартную терапию, также отмечалась обратная динамика клинических проявлений ИМ. Однако для детей II группы был характерен длительный субфебрилитет, а также наибольшая длительность периода наложений на миндалины. Поражение лимфоидного аппарата на фоне стандартной терапии характеризовалось большей длительностью по сравнению с детьми I группы, получающими АЗБ ( $p < 0,05$ ).

При исследовании лабораторных параметров в периоде реконвалесценции ИМ в сравниваемых группах в зависимости от проводимой терапии установлено, что содержание лейкоцитов в периферической крови у больных, получающих АЗБ, находилось на уровне, достоверно более низком, чем в остром периоде заболевания ( $p < 0,05$ ).

К моменту выписки из стационара у пациентов II группы выявлено, что фагоцитарная активность НГ периферической крови не восстанавливалось до уровня контрольной группы: ФИ –  $48,72 (31,16; 57,06) \%$  и ФЧ –  $5,23 (3,74; 6,51)$  о. е. (см. таблицу 17). Тогда как при приеме препарата АЗБ в периоде реконвалесценции ИМ показатель ФИ ( $60,30 (53,57; 67,08) \%$ ) и ФЧ ( $6,01 (5,04; 7,29)$  о. е.) достигали уровня близкого к контрольной группе, а также были достоверно выше, чем у детей на фоне стандартной терапии (см. таблицу 17) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, нами установлено, что включение в комплексную терапию ИМ препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие на гранулоцитарно-макрофагальное звено иммунитета, несомненно, имеет важное клиническое значение и способствует благоприятному течению острого периода заболевания с более быстрой обратной динамикой основных симптомов болезни.

Клинический пример 3. Больная С., 5 лет 4 месяца, поступила в I инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ № 1» на 5 день болезни с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, заложенность носа при отсутствии отделяемого, гнусавость голоса, недомогание, изменение конфигурации шеи, боли в горле.

Объективно на момент госпитализации: состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает, вялая, капризная, негативно реагирует на осмотр, явления склерита, катарально-фолликулярного конъюнктивита, носовое дыхание значительно затруднено при отсутствии отделяемого. Дыхание открытым ртом постоянно, голос гнусавый. Отмечается лимфоденопатия генерализованного характера: пальпируются лимфатические узлы шейной группы в виде «пакетов» 4,5 см в диаметре, тонзиллярные лимфоузлы размером до 4,0 см слабо болезненные при пальпации, плотно-эластической консистенции; подмышечные, паховые лимфоузлы – до 1–1,5 см в диаметре. В легких дыхание проходится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум над областью сердца умеренной интенсивности. Живот мягкий, безболезненный. Печень  $2/3 \times 5,0 \times 4,0$  см, край ровный, эластичный. Селезенка на 2,5 см выступает из-под края реберной дуги.

Status localis. Рот открывает свободно. Отека подкожной шейной клетчатки нет. В ротоглотке умеренная разлитая гиперемия, миндалины II-III, обильные желтовато-белые наложения в виде островков и полосок, располагаются «±» ткань, с трудом снимаются шпателем, растираются, после отделения пленки поверхность не кровоточит. На нижнем полюсе миндалины справа отмечается некроз 0,3–0,4 см.

В анализ крови при поступлении: умеренный лейкоцитоз ( $15,3 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилёз (71 %) со сдвигом формулы влево (п/я – 15 %; с/я – 56 %), л – 12 %, атипичные мононуклеары – 15 %, СОЭ – 23 мм/час.

При исследовании фагоцитарной активности НГ в остром периоде заболевания обнаружено уменьшение количества «активно» работающих нейтрофилов периферической крови, где ФИ составил 28,31 %, а ФЧ – 4,01 о. е.

Изучение продукции активных форм кислорода при индукции хемилюминесцентной реакции НГ периферической крови показало пониженные резервные метаболические возможности нейтрофилов и характеризовалось сокращением времени реагирования на стимул (528,9 сек.), повышение максимального уровня свечения ( $19,2 \text{ о. е.} \times 10^3$ ) и значительное уменьшение площади хемилюминесцентной кривой ( $5,21 \text{ о. е.} \times 10^5$ ) по сравнению с параметрами контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Больная получала традиционную терапию: препараты рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки, антибактериальную и симптоматическую терапии.

За время пребывания в стационаре состояние ребенка улучшилось: купированы интоксикационный синдром, явления тонзиллита, восстановилось носовое дыхание, уменьшились размеры «пакетов» лимфатических узлов. При этом длительность лихорадочного периода составила 9 дней. Явления тонзиллита сохранялись 10 дней. Нормализация размеров селезенки произошла через 8 дней, а гепатомегалия сохранялась на момент выписки, как и легкая заложенность носового дыхания и астеновегетативный синдром.

В периоде реконвалесценции ИМ ФЧ не восстанавливалось до уровня контрольной группы и составило 4,95 о. е., а поглотительная способность (ФИ = 49,21 %) сохранялась сниженной ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, приведенный клинический пример показывает значительное снижение цитопатогенного эффекта нейтрофилов периферической крови в отношении микроорганизмов, помимо этого выявленные нарушения гранулоцитарно-макрофагального звена иммунитета в динамике инфекционного процесса носили стойкий характер, не восстанавливались в периоде реконвалесценции, что повлияло на характер течения заболевания и сроки выздоровления. Необходимо отметить что, несмотря на улучшение состояния ребенка на фоне проводимой терапии, к моменту выписки из стационара отмечались остаточные явления.

Следовательно, полученные данные диктуют целесообразность включения иммунокорректирующих препаратов в состав комплексного лечения ИМ уже в остром периоде заболевания.

Клинический пример 4. Больная М., 5 лет 1 месяц, поступила в I инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ № 1» на 5 день болезни с жабами на повышение температуры до фебрильных цифр, заложенность носа без отделяемого, гнусавый голос, недомогание, изменение конфигурации шеи, боли в горле, усиливающиеся при глотании.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает, девочка недомогает, капризная, на осмотр реагирует негативно. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые, отмечается пастозность лица, дыхание открытым ртом, голос гнусавый. Выраженный лимфопролиферативный синдром: пальпируются лимфатические узлы шейной группы в виде «пакетов» 4,0 см в диаметре, тонзиллярные лимфоузлы –  $3,5 \times 4,0$  см с 2 сторон, при пальпации слабо болезненные и плотно-эластической консистенции; подмышечные, паховые лимфоузлы – до 1,0 см в диаметре. В легких дыхание проходится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум над областью сердца умеренной интенсивности. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена до  $1/2 \times 4,5 \times 4,0$  см, при пальпации край ровный, эластичный, безболезненный. Селезенка на 2,0 см выступает из-под края реберной дуги.

Status localis. Рот открывает свободно. Отека подкожной шейной клетчатки нет. В ротоглотке умеренная разлитая гиперемия, миндалины II-III, обильные желтовато-белые наложения в виде островков и полосок, располагаются «±» ткань, с трудом снимаются шпателем, растираются, после отделения пленки поверхность не кровоточит. На верхнем полюсе обеих миндалин отмечается некроз 0,2–0,3 см.

В анализ крови: лейкоциты –  $16,4 \times 10^9/\text{л}$ , э. – 1 %, п/я – 14 %, с/я – 59 %, л – 10 %, атипичные мононуклеары – 16 %, СОЭ – 22 мм/час.

При изучении параметров фагоцитарной активности НГ в остром периоде заболевания выявлено снижение ФЧ до 4,53 о. е. и ФИ до 27,92 % по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Исследование продукции активных форм

кислорода при индукции хемилюминесцентной реакции НГ периферической крови показало пониженные резервные метаболические возможности НГ: сокращение времени реагирования на стимул (532,1 сек.), повышение максимального уровня свечения ( $18,9 \text{ о. е.} \times 10^3$ ) и уменьшение площади хемилюминесцентной кривой ( $4,97 \text{ о. е.} \times 10^5$ ) по сравнению с параметрами контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Наряду с назначением препаратов рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами ректальные суппозитории 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки, а также антибактериальной и симптоматической терапии, больной был назначен АЗБ интраназально/сублингвально ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг, по 1–3 капли 2–4 раза в сутки в течение 10 дней.

К концу недели на фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: интоксикационный синдром купирован к 8-му дню, нормализация температуры тела произошла к 6-му дню терапии, восстановление носового дыхания – к 8-му дню, явления лакунарного тонзиллита купировались к 5-му дню. Нормализация размеров селезенки произошла через 8 дней, а незначительная гепатомегалия до  $1/3\text{--}1/4 \times 1,0 \times 1,0$  см сохранялась на момент выписки, что также подтверждалось результатами УЗИ органов брюшной полости. При этом длительность пребывания ребенка в стационаре составила 9 койко-дней.

В периоде реконвалесценции ИМ ФЧ и ФИ восстанавливались до уровня близкого к контрольной группе и составили 6,15 о. е. и 64,20 % соответственно, что также является достоверно выше показателей ребенка на фоне стандартной терапии ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, включение препарата АЗБ в комплексную терапию детей с ИМ, отягощенных воспалительными процессами ротоглотки (включая тонзиллит, аденоидит), позволяет добиться более быстрой положительной динамики клинических показателей, в том числе сокращения сроков ангинозного периода и нормализации носового дыхания, в результате местного иммунокорректирующего и противовоспалительного действия. Стоит отметить, что применение препарата АЗБ позволяет уменьшить длительность антибактериальной терапии (в среднем на 2 дня) и уменьшить койко-день в среднем на  $(1,2 \pm 0,09)$  дня.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность проблемы ИМ определяется убиквитарным распространением ГВ, их уникальным действием на иммунную систему и развитием множества клинических форм [13, 14, 53, 127, 244]. Несмотря на полиэтиологичность заболевания, этиологию ИМ у большинства больных связывают с ВЭБ-инфекцией [6, 18, 70, 114, 244]. Между тем нередко развитие инфекции обусловлено его сочетанием с ЦМВ, HHV6, HSV-1,2, что в свою очередь негативно влияет на характер течения и исход заболевания [6, 114, 169, 212,]. На современном этапе развития медицинской науки доказан факт длительной персистенции ВЭБ-инфекции со способностью ускользать от иммунного ответа посредством синтеза специфических белков, подавляющих Т-клеточный иммунитет, ингибиторов апоптоза, создавая в организме условия для формирования вторичного ИДС [13, 17, 24, 70, 114, 167]. В условиях иммуносупрессии повышенная адгезивная активность некоторых видов и штаммов условно-патогенных микроорганизмов к клеткам, пораженным ВЭБ, может явиться причиной присоединения инфекционного процесса бактериальной этиологии [16, 105]. Вирус Эпштейна – Барр способен ингибировать функциональную активность макрофагов по распознаванию бактериальных агентов [208]. Также снижение местного иммунитета под воздействием ВЭБ достигается за счет угнетения продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для адекватного локального иммунного ответа. Это, в свою очередь, способствует множественной адсорбции и массивной бактериальной колонизации небных миндалин различными микроорганизмами. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции протекают тяжелее, чем моно-вирусные или бактериальные [16, 24, 105, 126, 148, 169].

Также известно, что мишенью ВЭБ являются не только лимфоидные клетки, но и нейтрофилы. С этой точки зрения при исследовании механизмов иммунной защиты при ИМ ВЭБ-этиологии важную роль играют не только показатели клеточного и гуморального звена иммунитета, но и параметры

макрофагально-фагоцитарной системы. Несмотря на это, большая часть научных работ посвящена изучению клеток лимфоидного ряда, в то время как изучение перераспределения субпопуляционного состава моноцитов и нейтрофилов исследователями не проводилось.

Для решения поставленных задач обследованы дети в возрасте от 3 до 11 лет (200 чел.), госпитализированные в детское инфекционное отделение с клиническими проявлениями ИМ. Предварительный диагноз формировался с учетом анализа клинической картины заболевания, которая характеризовалась полиорганностью поражений и складывалась из общеинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, тонзиллита, гепатоспленомегалии, в ряде случаев – экзантемы и своеобразными изменениями гемограммы. Среди наблюдаемых больных преобладали среднетяжелые формы 62,5 % (125 / 200 чел.) ИМ, тяжелые формы заболевания составили 37,5 % (75 / 200 чел.) ( $p < 0,001$ ).

По результатам молекулярно-генетического и серологического методов исследований определяли этиологическую структуру ИМ. Моно-ВЭБ-инфекция имела место у 56 % (112 / 200 чел.) детей, микст – у 20,5 % (41 / 200 чел.). Анализ результатов обследования осуществляли с учетом возраста больных, форм тяжести и периода заболевания. Пациенты 3–7 лет составили 54,5 % (109 / 200 чел.), 7–11 лет – 45,5 % (91 / 200 чел.).

Анализ анамнестических данных обнаружил наличие неблагоприятного преморбидного фона у более половины больных с ИМ 71,5 % (143 / 200 чел.): частые ОРВИ – у 32 % (64 / 200 чел.), аллергические заболевания – у 17 % (34 / 200 чел.), хроническая патология ЛОР-органов – у 22,5 % (45 / 200 чел.).

Изучение преморбидного фона в зависимости от формы тяжести заболевания свидетельствует, что среди пациентов с тяжелой степенью ИМ отягощенный преморбидный анамнез встречался достоверно чаще (78,6 % – 59 / 75 чел.), чем при среднетяжелой (67,2 % – 84 / 125 чел.) ( $p \leq 0,05$ ).

Анализ клинической картины ИМ у наблюдаемых нами пациентов показал, что основные патогномоничные симптомы в типичных случаях не претерпевали существенных изменений по сравнению с данными ранее проведенных

наблюдений [1, 5, 18, 51, 114, 130].

Одним из наиболее ранних и частых симптомов ИМ, является поражение ротоглотки с развитием различных форм тонзиллита. Известно, что острый тонзиллит при ИМ является результатом вирусно-микробного процесса при ведущей роли вирусов [5, 16, 18, 84, 105, 114]. Тропность ВЭБ к клеткам эпителия носо- и ротоглотки приводит к снижению реактогенности местного иммунитета, в результате чего развивается дисбиоз ротоглотки, выражающийся в подавлении собственной микрофлоры, активации грибковой флоры и патологической колонизации слизистой ротовой полости золотистым стафилококком,  $\beta$ -гемолитическим и эпидермальным стрептококками, гемофильной палочкой, пневмококком и другими патогенами [26, 62, 103, 114].

Анализ периферической крови у наблюдаемых пациентов в разгар ИМ также показал характерные для ИМ изменения, в значительной мере являющиеся ориентиром для постановки диагноза – нарушение соотношений мононуклеарных и гранулоцитарных клеток и появление атипичных мононуклеаров в общем анализе крови, – что согласуется с данными большинства авторов [5, 59, 114, 129]. У наблюдаемых больных отмечались умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ до  $(15,06 \pm 5,02)$  мм/час с максимальным значением 46 мм/час, обнаружения АМ от 2 до 64 %, а также снижение абсолютного и относительного числа нейтрофилов до 22,00 (16,0; 29,0) %. В противоположность снижению количества гранулоцитарных клеток имело место повышенное содержание лимфоцитов крови до 65,1 (35,5; 75,0) %.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли эффекторной и регуляторной активности НГ в формировании особенностей реагирования иммунной системы, обуславливающие течение и исходы ИМ у детей. С учетом вышесказанного мы определяли содержание НГ с парной комбинацией экспрессии маркеров, характеризующих функциональные, регуляторные и адгезионные свойства клеток, у детей с ИМ в возрасте 3–6 и 7–11 лет. Известно, что реализация широкого спектра функциональной активности, в том числе эффекторной и регуляторной, у нейтрофилов определяется экспрессией

рецепторов CD64 и CD32 [60, 147, 194, 217, 226]. Исследование фенотипического состава нейтрофилов крови у наблюдаемых пациентов с ВЭБ-инфекцией позволило выявить снижение процентного содержания общей фракции НГ на фоне повышения абсолютного уровня лейкоцитов у детей двух возрастных групп. Также обнаружено, что у пациентов с ИМ независимо от возраста основной фракцией нейтрофилов крови являются дубль-отрицательные клетки ( $CD64^-CD32^-$ ), тогда как у здоровых детей –  $CD64^-CD32^+$ -нейтрофилы. Основная фракция нейтрофилов в парной комбинации антигенов CD64 и CD11b у больных ИМ возраста 3–6 и 7–11 лет определяется такая же, как и у здоровых ( $CD64^-CD11b^+$ ), но при изменении содержания минорных фракций клеток. Количество  $CD64^-CD15^+$ -нейтрофилов, которые являются основной фракцией у детей контрольной группы, при ИМ в обеих возрастных группах значительно снижается, но при этом наблюдается выраженное увеличение уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам CD64 и CD15, что характеризует снижение провоспалительных функций нейтрофилов в острую стадию ИМ.

По экспрессии рецепторов CD32 и CD11b у детей с ИМ независимо от возраста в качестве основной фракции нейтрофилов выявляются клетки с фенотипом  $CD32^-CD11b^+$ , тогда как у здоровых детей –  $CD32^+CD11b^+$ . При этом также отмечается повышенное содержание дубль-отрицательных нейтрофилов по данным маркерам. В качестве основных фракций нейтрофилов по парной комбинации антигенов CD11b и CD15 при ИМ выявляются клетки с фенотипами  $CD11b^-CD15^+$  и  $CD11b^+CD15^+$ , у здоровых детей – только  $CD11b^+CD15^+$ -нейтрофилы. Соответственно, подобное перераспределение показывает изменение функциональной и миграционной способности клеток с высокой активностью провоспалительных функций. При сравнении распределения нейтрофилов по парным комбинациям антигенов у детей разных возрастных групп обнаружены онтогенетические особенности (у здоровых детей), которые значительно изменяются у детей, больных ИМ, что, по-видимому, определяется иммунопатогенезом вирусной инфекции.

На сегодняшний день накоплено много новых данных, указывающих на

значение GM-CSF в развитии воспалительного процесса, поскольку данный ростовой фактор способствует активации и пролонгированному выживанию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, увеличивает пул провоспалительных цитокинов, выделяемых этими клетками, и содействует фагоцитозу и санации/клиренсу поврежденных тканей от инфекционных агентов [22, 163, 183]. Так же GM-CSF увеличивает функциональную активность (окислительный метаболизм, цитотоксичность, антитело-зависимый фагоцитоз и др.) нейтрофилов, моноцитов и макрофагов и является одним из самых мощных хемотаксических и хемокинетических агентов для человеческих нейтрофилов [22, 183].

С целью оценить цитокин-регулирующее действие на нейтрофилы нами изучены особенности синтеза АФК нейтрофилами при воздействии GM-CSF *in vitro* у детей с ИМ в возрасте от 3 до 6 лет, в результате которого анализ люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF показал понижение T<sub>max</sub> и увеличение значений I<sub>max</sub>, S и индекса GM-CSF-модуляции. При этом у детей контрольной группы инкубация нейтрофилов с GM-CSF *in vitro* вызывала повышение T<sub>max</sub> по сравнению с исходными значениями, а у больных ИМ – снижение T<sub>max</sub>, но при увеличении значений I<sub>max</sub> и S.

Исследование спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей с ИМ выявило снижение значений T<sub>max</sub> и I<sub>max</sub>, помимо этого – снижение I<sub>max</sub> зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Инкубация клеток с GM-CSF показала особенности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у наблюдаемых пациентов с понижением величины T<sub>max</sub> и увеличением S и индекса GM-CSF-модуляции относительно контрольных значений ( $p < 0,001$ ).

Изучение спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей второй возрастной группы с ИМ позволило выявить снижение значений T<sub>max</sub>, I<sub>max</sub> и S по сравнению с контрольными показателями, помимо этого понижены значения I<sub>max</sub> и S зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Анализ люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF установил

снижение величины  $T_{max}$ , но при увеличении значений  $I_{max}$ ,  $S$  и  $S_{GM-CSF}/S_{сп.}$  у больных по сравнению с показателями контрольного диапазона.

Выявленные особенности синтеза АФК нейтрофилами крови при воздействии GM-CSF *in vitro* свидетельствует о его способности усиливать хемилюминесцентную активность, что может предотвращать развитие вторичной бактериальной инфекции и снижать необходимость назначения антибактериальных препаратов.

Ряд авторов считают, что иммунологические эффекты GM-CSF также связаны с его влиянием на клетки моноцит/макрофагального ряда. В литературе доминирует мнение, что GM-CSF является провоспалительным цитокином, который способствует миграции макрофагальных клеток на периферию и поддерживает активацию M1-макрофагов [22, 229].

Также известно, что важным фактором иммунопатогенеза вирусных инфекций является миграция моноцитов в ткань с дальнейшей дифференциацией на макрофаги и дендритные клетки, которые помимо эффекторных функций являются регуляторными и антигенпрезентирующими клетками и способны индуцировать развитие адаптивного иммунного ответа [60, 93, 208]. В то же время, на фоне вирусных инфекций может меняться количество моноцитов, их субпопуляционный состав и функциональная активность [60, 208, 214].

Изучение особенностей изменения субпопуляционного состава моноцитов по уровню экспрессии молекул CD14 и CD16 и их фагоцитарной активности при воздействии GM-CSF *in vitro* у наблюдаемых пациентов в возрасте 3–6 и 7–11 лет с ВЭБ-инфекцией показало снижение абсолютного количества моноцитов в крови по сравнению с контрольными показателями. При этом обнаружены изменения субпопуляционного состава моноцитов: увеличение процентного содержания  $CD14^{++}CD16^{+}$ -клеток при снижении количества  $CD14^{+}CD16^{+}$ -моноцитов по сравнению с контрольными значениями. После воздействия GM-CSF и в группе здоровых детей, и у детей больных ИМ 1-й возрастной группы отмечается понижение процентного уровня  $CD14^{++}CD16^{+}$ -клеток. Тогда как у детей с ИМ в возрасте 7–11 лет наблюдается

понижение уровня  $CD14^{++}CD16^{-}$ -клеток и более высокое содержание  $CD14^{++}CD16^{+}$ - и  $CD14^{+}CD16^{+}$ -моноцитов по сравнению с контрольными значениями. Причем количество  $CD14^{+}CD16^{+}$ -клеток у детей с ИМ значительно повышается под влиянием GM-CSF по сравнению с исходными значениями.

Помимо изменения субпопуляционного состава наблюдается и нарушение фагоцитарной активности моноцитов. У детей с ИМ в возрасте 3–6 лет определяется снижение количества провоспалительных клеток и реактивности самих моноцитов, т. е. понижены уровни ФИ и ФЧ для классических и промежуточных моноцитов, тогда как для неклассических моноцитов – снижение величины ФЧ, но их фагоцитарная активность не нарушается. У детей с ИМ в возрасте 7–11 лет фагоцитарная активность классических моноцитов не отклоняется от возрастной нормы, тогда как для субпопуляций промежуточных и неклассических моноцитов характеризуется снижение количества клеток, вступающих в процесс фагоцитоза.

Инкубация с GM-CSF *in vitro* приводит к изменению субпопуляционного состава моноцитов у здоровых и больных ИМ детей. У пациентов в возрасте 3–6 лет под воздействием GM-CSF снижается количество промежуточных моноцитов относительно исходных значений, относительное содержание которых тем не менее остается повышенным у больных детей. У больных детей второй возрастной группы после инкубации с GM-CSF обнаружено снижение количества классических и сохранение повышенного уровня промежуточных моноцитов относительно контрольных значений. Кроме того, в обеих возрастных группах детей с ИМ после инкубации с GM-CSF повышалось процентное количество неклассических моноцитов, что привело к превышению их содержания у больных относительно контрольных значений.

Инкубация моноцитов с GM-CSF у детей с ИМ обеих возрастных групп привела к увеличению функциональной активности классических моноцитов. Так, ФЧ данной фракции классических моноцитов у больных 3–6 и 7–11 лет значительно превышает контрольные уровни, тогда как у больных 3–6 лет ФИ после воздействия GM-CSF также остается пониженным относительно

контрольных значений. Фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов у детей обеих возрастных групп после инкубации с GM-CSF остается пониженной.

Можно заключить, что GM-CSF также влияет и на фагоцитарную активность моноцитов у больных с ИМ независимо от возраста пациентов, однако реакция на GM-CSF выявляется только для классических моноцитов, то есть наименее зрелой фракции, реализующей провоспалительные функции и фагоцитарную активность.

Всем известно, что от своевременной и адекватно проводимой терапии зависит длительность и исход заболевания. При этом до настоящего времени разработанные подходы к терапии пациентов с ИМ неоднозначны, не всегда эффективны и требуют дальнейшего изучения. Известно, что после перенесенной ГВИ в раннем возрасте, отмечается снижение уровня эндогенных интерферонов в сыворотке крови, результаты ряда исследователей свидетельствуют о нарушении интерферонового звена иммунной системы при ВЭБ-инфекции у детей за счет снижения спонтанной продукции ИНФ- $\alpha$  мононуклеарами крови [28, 94, 101, 114]. Это подчеркивает целесообразность применения препаратов ИНФ- $\alpha$  в комплексной терапии ИМ у детей [98, 99, 114]. Данные многочисленных научных работ подтверждают клинко-иммунологическую эффективность препарата рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные в терапии инфекционных заболеваний у детей [98, 110, 114, 125, 131]. Отмечено положительное его воздействие на показатели интерферонового статуса и уровень секреторного IgA: под влиянием препарата значительно увеличивалась способность к продукции как IFN- $\alpha$ , так и IFN- $\gamma$  иммунокомпетентными клетками *in vitro*, повышалась концентрация sIgA в назальном секрете [64].

В результате проведенного нами исследования доказана эффективность комбинированной терапии препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные в дозе 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ и гель 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения при лечении ИМ у детей. Наблюдаемые пациенты со среднетяжелой формой ИМ в зависимости от

проводимой терапии были разделены на три группы. Пациентам основной I группы ( $n = 50$ ) в составе комплексного лечения назначалась комбинированная терапия препаратами суппозитории ректальные в сочетании с гелем 36 000 МЕ/г, больные основной II группы ( $n = 35$ ) в составе комплексной терапии получали только суппозитории ректальные, тогда как пациентам контрольной III группы ( $n = 30$ ) назначалась только стандартная терапия.

Сравнительный анализ обратной динамики клинико-лабораторных проявлений ИМ в зависимости от проводимой терапии показал, что у больных, получавших комбинированную терапию препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные в сочетании с гелем 36 000 МЕ/г для наружного и местного использования, отмечен регресс основных клинических проявлений ИМ. Это способствовало сокращению лихорадочного периода, купированию лимфаденопатии, сокращению периода острого тонзиллита. У больных ИМ I группы длительность ангинозного периода составила ( $5,0 \pm 2,2$ ) дней, у детей, получающих препарат рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами только в виде ректальных суппозиторий (II группа) – ( $7,0 \pm 1,8$ ) дней ( $p < 0,05$ ), тогда как у пациентов с ИМ, принимающих только базисную терапию (III группа) явления острого тонзиллита сохранялись достоверно дольше – ( $9,5 \pm 1,7$ ) дней ( $p < 0,05$ ). У детей, получавших рекомбинантный ИНФ- $\alpha 2b$  с антиоксидантами суппозитории ректальные в сочетании с наружным гелем, средний койко-день составил ( $9,42 \pm 2,09$ ) дней, в группе пациентов получающих монотерапию рекомбинантным ИНФ- $\alpha 2b$  суппозитории ректальные – ( $10,94 \pm 1,57$ ) койко-дней, тогда как длительность пребывания в стационаре больных группы сравнения была достоверно больше и составила ( $12,61 \pm 2,14$ ) дней ( $p < 0,05$ ).

Доказано, что при первичном контакте вируса со слизистой оболочкой носоглотки, ВЭБ локализуется в ринофарингеальной ткани, что клинически проявляется гиперемией слизистой ротоглотки, увеличением размеров глоточной и небных миндалин. При контакте вируса с эпителием слизистой носо- и ротоглотки происходит модуляция локальных и системных механизмов защиты [5,

56, 114, 129]. Способность ВЭБ поражать эпителий ротоглотки с развитием иммуносупрессии вызывает присоединение и/или активацию бактериальной инфекции. А массивная бактериальная колонизация слизистых оболочек, наоборот, способствует реактивации вирусной инфекции.

Инфицированные клетки миндалин вызывают местную секрецию провоспалительных цитокинов, вследствие чего, к очагу поражения мигрируют нейтрофилы и моноциты, инициируя воспалительный процесс с последующим формированием системного иммунного ответа [56, 114]. Таким образом, в рамках инфекционного процесса активированные нейтрофилы выступают в качестве регуляторных и эффекторных механизмов, обеспечивающих удаление инфекта путем фагоцитоза, секреции различных цитотоксических молекул и синтеза широкого спектра регуляторных биологически активных веществ [60, 80, 81,]. При этом доказано, что при ВЭБ-инфекции у детей может нарушаться функция клеток иммунной системы: Т-лимфоцитов, НК-клеток, нейтрофилов [81, 200, 233, 248]. В частности у детей с ВЭБ-инфекцией в нейтрофилах крови нарушаются механизмы синтеза первичных и вторичных АФК, что влияет на развитие полноценной функциональной активности клеток [174, 182, 200]. Помимо этого, ВЭБ ингибирует функциональную способность макрофагов к распознаванию бактериальных агентов, тем самым обеспечивая возможность микроорганизмам реализовать свой патогенный потенциал в развитии заболевания.

Исходя из выявленных нами иммунологических нарушений у детей с ИМ, с целью иммуномодулирующего влияния на гранулоцитарно-макрофагальное звено иммунитета была проведена оптимизации терапии с включением АЗБ. В результате клинико-лабораторного наблюдения отмечена более быстрая обратная динамика основных симптомов заболевания, где синдром интоксикации сохранялся до  $(4,08 \pm 0,22)$  дня, ангинозный период – до  $(5,23 \pm 1,89)$  дня, восстановление носового дыхания – до  $(7,01 \pm 1,13)$  дня по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию ( $p < 0,05$ ). Также выявлено, что у пациентов с ИМ на фоне стандартной терапии фагоцитарная активность НГ периферической крови не восстанавливалась до уровня контрольной группы: ФИ – 48,72 (31,16;

57,06) % и ФЧ – 5,23 (3,74; 6,51) о. е. При приеме препарата АЗБ показатели ФИ (60,30 (53,57; 67,08) %) и ФЧ (6,01 (5,04; 7,29) о. е.) приближались к показателям здоровых детей и были достоверно выше, чем у больных на фоне стандартной терапии ( $p < 0,001$ ).

В заключении следует отметить, что изучение макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета позволило выявить изменения функциональной и миграционной активности НГ периферической крови у детей с ИМ с высокой активностью провоспалительных функций и снижением их хемилюминесцентного ответа. Это доказывает влияние на развитие полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилов в отношении микроорганизмов. Также установлены изменения субпопуляционного состава моноцитов в периферической крови и нарушения их фагоцитарной активности у детей, больных ИМ.

Для решения этой проблемы целесообразным является поиск новых подходов к клинико-лабораторному обследованию больных, что позволит своевременно выявить нарушения макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета и дифференцированно подойти к составлению программы терапии.

С учетом проведенного исследования нами разработан алгоритм тактики ведения пациента с ИМ в зависимости от клинико-лабораторных проявлений и нарушений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, позволяющий дифференцированно подойти к составлению программы терапии (Рисунок 39).

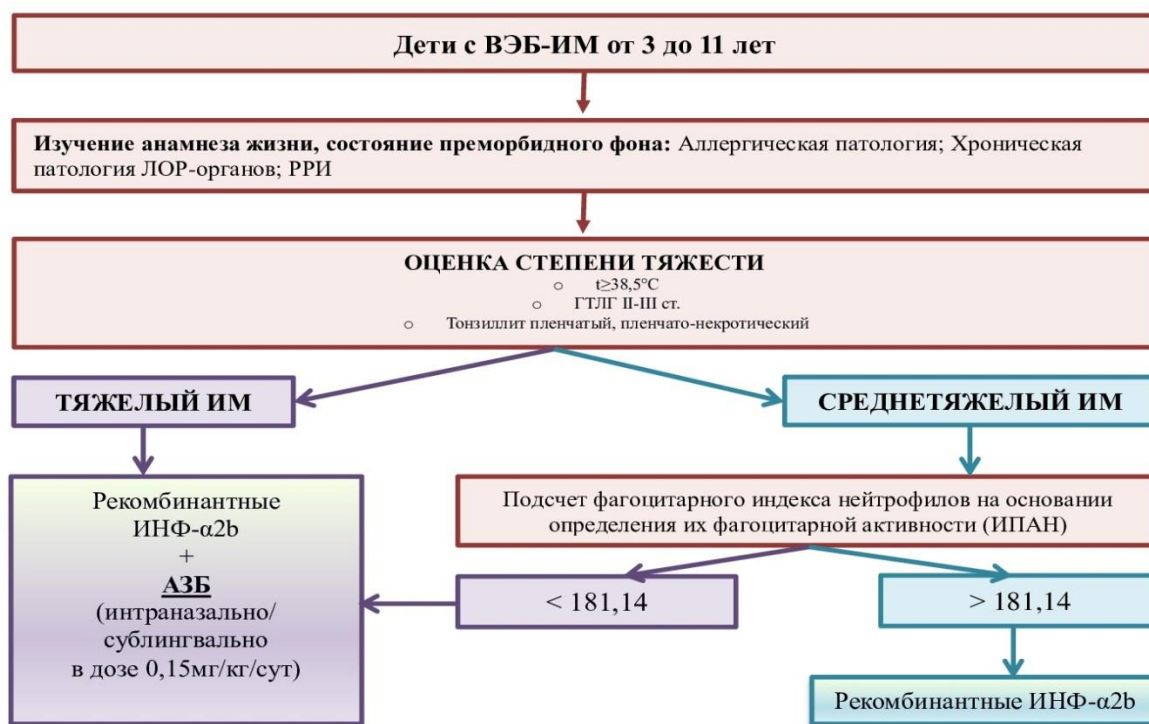


Рисунок 39 – Алгоритм тактики ведения пациента с ИМ

Разработана программа для ЭВМ «Алгоритм тактики ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом» (ведется делопроизводство по заявке на государственную регистрацию программы для ЭВМ).

Выявленные изменения в фенотипическом составе нейтрофилов и особенности их хемилюминесцентного ответа, а также характер трансформации субпопуляционного состава моноцитов у детей с ВЭБ-инфекцией определяются патогенным действием самого вируса на фагоцитарные клетки и должны быть учтены при выборе иммунотерапевтической стратегии лечения ИМ.

В ходе проведенного исследования нами изучены особенности синтеза АФК нейтрофилами крови при воздействии GM-CSF *in vitro* и выявлены особенности изменения субпопуляционного состава моноцитов и их фагоцитарной активности при воздействии GM-CSF *in vitro* у детей с ИМ ВЭБ-этиологии.

Полученные данные свидетельствуют о способности GM-CSF усиливать их хемотаксическую активность и повышать уровень противовоспалительных моноцитов у детей, больных ИМ ВЭБ-этиологии, независимо от возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Манифестная форма инфекционного мононуклеоза характеризуется полиэтиологичностью с преобладанием ВЭБ-этиологии (36,5 % – 62 / 170 чел.), полиморфизмом клинико-лабораторных проявлений и протекает в виде лихорадочного заболевания с развитием лимфопролиферативного синдрома (100 %), поражением органов ретикуло-эндотелиальной системы (95 % – 190 / 200 чел.), изменениями в ротоглотке (94,5 % – 189 / 200 чел.) и разнонаправленными изменениями в анализах периферической крови от лейкоцитоза до лейкопении с нередким развитием нейтропении (59,5 % – 119 / 200 чел.). На выраженность и длительность клинических проявлений ИМ в значительной степени влияют этиологический фактор и состояние преморбидного фона ребенка, определяющие характер течения и исход заболевания.

2. У пациентов с инфекционным мононуклеозом изменение фенотипа нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, характеризующиеся уменьшением количества основной фракции клеток здоровых детей CD64<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>-нейтрофилов, но с увеличением уровня дубль-отрицательных клеток по антигенам CD64 и CD15, что подтверждает снижение функциональной и миграционной активности клеток с высокой активностью провоспалительных функций.

3. У детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте 3–6 и 7–11 лет в остром периоде заболевания отмечаются нарушения хемилюминесценции ответа нейтрофильных гранулоцитов периферической крови – выявлены изменения механизмов, ответственных за реализацию респираторного взрыва, а также за нарушение соотношения первичных и вторичных высокоэнергетических оксидантов, что влияет на развитие полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилов в отношении микроорганизмов. При этом отмечается зависимость хемилюминесценции нейтрофилов при инкубации с GM-CSF *in vitro* от возраста, где в старшей возрастной группе выявлены более высокие значения по сравнению с показателями детей младшей возрастной группы.

4. При инфекционном мононуклеозе у детей обеих возрастных групп изменяется субпопуляционный состав моноцитов крови с повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов. При этом у больных 3–6 лет наблюдается снижение фагоцитарной активности всех субпопуляций моноцитов, а у пациентов с инфекционным мононуклеозом 7–11 лет понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов.

5. Выявлена способность GM-CSF *in vitro* усиливать хемотаксическую активность нейтрофилов и моноцитов. При воздействии GM-CSF *in vitro* на моноциты у пациентов с инфекционным мононуклеозом независимо от возраста повышается уровень противовоспалительных моноцитов, тогда как фагоцитарная активность клеток меняется слабее. У больных инфекционным мононуклеозом в возрасте 3–6 лет после инкубации с GM-CSF повышается фагоцитарное число для классических моноцитов, но фагоцитарный индекс данной фракции моноцитов не изменяется. У детей с инфекционным мононуклеозом 7–11 лет повышается уровень фагоцитарного индекса только у классических моноцитов.

6. Назначение комбинированной терапии препаратами рекомбинантного INF- $\alpha$ 2b с антиоксидантами пациентам с инфекционным мононуклеозом способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания по сравнению с больными контрольной группы: лихорадочного периода – на 2 дня (средняя продолжительность  $(4,0 \pm 2,58)$  дня); купирования лимфопролиферативного синдрома и синдрома острого тонзиллита – на 2,5 (средняя продолжительность  $(7,0 \pm 3,2)$  дней) и 4,5 дня (средняя продолжительность  $(5,0 \pm 2,2)$  дней) соответственно; сокращения размеров печени – на 2,0 дня (средняя продолжительность  $(8,0 \pm 1,6)$  дней). Нормализация результатов лабораторных показателей также зависела от объема проводимой терапии.

7. Включение в комплексную терапию больных с инфекционным мононуклеозом препарата азоксимера бромид приводит к восстановлению

показателей фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови до уровня контрольной группы обеспечивая сокращение основных симптомов заболевания: средняя продолжительность синдрома интоксикации составила  $(4,08 \pm 0,22)$  дня, ангинозного периода –  $(5,23 \pm 1,89)$  дней и восстановления носового дыхания –  $(7,01 \pm 1,13)$  дней, что свидетельствует в пользу высокой клинической эффективности препарата и является основанием для использования его в педиатрической практике.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплекс лабораторного обследования детей с тяжелой и среднетяжелой формами инфекционного мононуклеоза при развитии нейтропении в клинический анализ крови рекомендовано включение определения показателей фенотипического состава, фагоцитарной активности и хемилюминесцентного ответа нейтрофилов крови. Выявление нарушений является основанием для назначения в составе комплексной терапии препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие на гранулоцитарно-макрофагальное звено иммунитета, в частности азоксимера бромид.

Применение разработанного алгоритма тактики ведения пациента с инфекционным мононуклеозом и ЭВМ-программы для лечения заболевания в зависимости от клинико-лабораторных проявлений и нарушений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета позволит практическим врачам дифференцированно подойти к составлению программы терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|               |                                        |
|---------------|----------------------------------------|
| АЗБ           | азоксимера бромид                      |
| АЛТ           | Аланинаминотрансфераза                 |
| АСТ           | Аспарататаминотрансфераза              |
| АФК           | активные формы кислорода               |
| ВГЧ-6         | вирус герпеса человека 6               |
| ВГЧ 4,5,6     | вирусы герпеса человека 4,5,6 типа     |
| ВЭБ           | вирус Эпштейна – Барр                  |
| ГВ            | герпесвирусы                           |
| ГВИ           | герпесвирусные инфекции                |
| ГКС           | глюокортикостероиды                    |
| ДНК           | дезоксирибонуклеиновая кислота         |
| ИМ            | инфекционный мононуклеоз               |
| ИФА           | иммуноферментный анализ                |
| ИФН           | интерферон                             |
| ИФН- $\alpha$ | интерферон альфа                       |
| ИФН- $\gamma$ | интерферон гамма                       |
| НГ            | нейтрофильные гранулоциты              |
| ОРВИ          | острая респираторная вирусная инфекция |
| ПКТ           | прокальцитонин                         |
| ПЦР           | полимеразная цепная реакция            |
| СРБ           | С-реактивный белок                     |
| СОЭ           | скорость оседания эритроцитов          |
| УЗИ           | ультразвуковое исследование            |
| ФИ            | фагоцитарный индекс                    |
| ФЧ            | фагоцитарное число                     |
| ХЛ            | хемилюминесценция                      |
| ЦМВ           | цитомегаловирус                        |
| IgG           | иммуноглобулин G                       |

|        |                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------|
| IgA    | иммуноглобулин А                                             |
| IgM    | иммуноглобулин М                                             |
| IgE    | иммуноглобулин Е                                             |
| IL     | интерлейкин                                                  |
| GM-CSF | гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий<br>фактор |
| NETs   | нейтрофильные внеклеточные ловушки                           |
| NK     | натуральные киллеры                                          |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста / Н. Ю. Егорова, О. В. Молочкова, Л. Н. Гусева [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 22–28.
2. Апоптоз и иммунный ответ у детей, переносящих острый инфекционный мононуклеоз / Г. Ф. Железникова, Л. И. Васякина, Н. Е. Монахова [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94.
3. Баранова, И. П. Роль инфекционного мононуклеоза в формировании частых заболеваний у детей / И. П. Баранова, О. Н. Лесина, Д. Ю. Курмаева // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 36.
4. Белозеров, Е. С. Болезни герпесвирусной группы: учебное пособие / Е. С. Белозеров. – Элита : Джангар, 2005. – 64 с.
5. Боковой, А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: учебное пособие для врачей педиатров, инфекционистов, иммунологов / А. Г. Боковой, А. И. Егоров. – Хабаровск : Полиграф – Партнер, 2016. – 275 с.
6. Боковой, А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А. Г. Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34–38.
7. Борисов, А. Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях / А. Г. Борисов // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 1002–1011.
8. Борисов, А. Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А. Г. Борисов // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 45–50.
9. Борисов, А. Г. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях / А. Г. Борисов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 148–156.
10. Бортникова, Ю. Ю. Клинико-иммунологическое обоснование применения индуктора интерферона в комплексной терапии острой пневмонии у

детей : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бортникова Юлия Юрьевна ; – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Москва, 2015. – 25 с. : ил. – Библиогр.: с. 24–25. – Место защиты: : Центральный НИИ эпидемиологии. – Текст : непосредственный.

11. Взаимосвязь фенотипа и метаболизма нейтрофилов крови у больных раком почки / А. А. Савченко, А. Г. Борисов, И. В. Кудрявцев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 887–896.

12. Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц / Е. В. Гончарова, Н. Б. Сенюта, К. В. Смирнова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 11–17.

13. Вирусные болезни человека / Ю. В. Лобзин, Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, В. М. Волжанин. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 215 с.

14. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф. С. Харламова, Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 3–10.

15. Влияние циклоферона на клеточную чувствительность к интерферону-альфа2 *in vivo* у больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр / Л. М. Куртасова, Н. А. Шакина, А. Р. Шмидт [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 865–870.

16. Возможность снижения носительства патогенных микроорганизмов в ротоглотке у часто болеющих детей / Т. И. Гаращенко, Л. И. Ильенко, М. В. Гаращенко [и др.] // Детские инфекции. – 2004. – № 2. – С. 38–42.

17. Вторичные иммунодефицитные состояния – междисциплинарная проблема. Дискуссия продолжается // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 6 – С. 78–90.

18. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) : учебное пособие / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина, О. Л. Хряева [и др.]. – Нижний Новгород : НижГМА, 2010. – 72 с.

19. Галкин, А. А. Роль внутриклеточного рН в модуляции функций нейтрофилов / А. А. Галкин, В. С. Демидова // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 4. – С. 355–369.
20. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. – 670 с.
21. Горейко, Т. В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр / Т. В. Горейко // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 121–130.
22. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: иммунобиологические эффекты и клиническое применение / А. В. Зурочка, В. А. Гриценко, В. А. Зурочка [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2021. – 288 с.
23. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор: перспективы использования у детей с инфекционным мононуклеозом / Л. А. Иккес, А. А. Савченко, Г. П. Мартынова, И. И. Гвоздев // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 5. – С. 43–51.
24. Диагностическое значение цитокинового профиля крови при остром инфекционном мононуклеозе у детей, ассоциированном с вирусом Эпштейна-Барр / Э. Н. Симованьян, Г. Г. Харсеева, М. А. Ким, И. Л. Егоренкова // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 9.
25. Динамика микросимбиозов верхних дыхательных путей в норме и при патологии / Ю. В. Соболева, Б. Я. Усвятцов, Ю. А. Хлопко, О. В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 3. – С. 55–61.
26. Дисбиотические нарушения микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки и их роль в этиопатогенезе инфекционного мононуклеоза / П. С. Адеишвили, О. В. Шамшева, И. В. Полеско, Г. А. Осипов // Вестник РГМУ. – 2013. – № 3. – С. 44–47.
27. Дифференциальная диагностика кори и инфекционного мононуклеоза / Л. П. Черенова, Е. В. Мирекина, О. А. Лисина, Г. К. Иргазиева // Инфекционные

болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 64–68.

28. Дрыганова, М. Б. Оценка эффективности иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у детей с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону- $\alpha 2$  / М. Б. Дрыганова, Г. П. Мартынова, Л. М. Куртасова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 93–96.

29. Ершов, Ф. И. Интерфероны и их индукторы / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005 – 368 с.

30. Железникова, Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г. Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10–17.

31. Змушко, Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 576 с.

32. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей / Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас, П. А. Савинков [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 10–19.

33. Зубченко, С. А. Респираторная аллергия и герпесвирусные инфекции 4-го и 6-го типов/ С. А. Зубченко, М. П. Ломиковская, В. В. Чопяк // Российский Аллергологический Журнал. – 2018. – № 2. – С. 69–70.

34. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro* / А. А. Савченко, Г. П. Мартынова, Л. А. Иккес [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 446–456.

35. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей / В. Осидак, В. В. Зарубаев, Е. В. Образцова [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – № 4. – С. 35–41.

36. Иккес, Л. А. Клиническая эффективность комбинированной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и

профилактика : материалы 13-го Всероссийского ежегодного конгресса, Санкт-Петербург 10–11 октября 2022 г. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4, S2. – С. 31.

37. Иккес, Л. А. Влияние циклоферона на показатели хемилюминесцентного ответа нейтрофилов периферической крови у больных при вирусной Эпштейна – Барр инфекции / Л. А. Иккес, А. А. Андреева // Современные достижения онкологии в клинической практике : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Красноярск, 2019. – С. 41–47.

38. Иккес, Л. А. Влияние циклоферона на показатели хемилюминесцентного ответа нейтрофильных гранулоцитов периферической крови при вирусной Эпштейна – Барр инфекции / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, Т. С. Картель // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : материалы 12-го ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2020. – С. 86–87.

39. Иккес, Л. А. Дисфункция нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных при вирусной Эпштейна – Барр инфекции / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, А. А. Савченко // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 21–25.

40. Иккес, Л. А. Изменение фенотипического состава нейтрофильных гранулоцитов периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы 18-го конгресса детских инфекционистов России, Москва, 2019 // Детские инфекции. Спецвыпуск. – 2019. – С. 61–62.

41. Иккес, Л. А. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторные критерии оценки тяжести / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 28–33.

42. Иккес, Л. А. Оценка параметров хемилюминесцентного ответа нейтрофилов периферической крови больных инфекционным мононуклеозом,

вызванным вирусом Эпштейна – Барр / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, А. А. Савченко // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы 20-го юбилейного конгресса детских инфекционистов России, Москва, 16–17 декабря 2021 г. // Детские инфекции. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 44–45.

43. Иккес, Л. А. Показатели нейтрофилов крови у больных лимфогранулематозом и инфекционным мононуклеозом, ассоциированным с вирусом Эпштейна – Барр / Л. А. Иккес, Л. М. Куртасова, Г. П. Мартынова // 6-й конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням : материалы конгресса // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. Приложение 1. – С. 55–56.

44. Иккес, Л. А. Сравнительная оценка параметров хемилюминесцентного ответа нейтрофилов крови у больных инфекционным мононуклеозом и лимфогранулематозом / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы 12-го Всероссийского ежегодного конгресса // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. Приложение 1. – С. 49.

45. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции / Д. М. Собчак, Н. Е. Волский, Т. А. Свинцова [и др.] // СМ. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 118–127.

46. Иммунология и аллергология / под ред. А. А. Воробьева [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2006. – 296 с

47. Иммунопатогенетические аспекты хронических герпесвирусных инфекций у детей и методы иммунокорригирующей терапии / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев, В. Б. Денисенко // Актуальные проблемы клинической иммунологии и аллергологии : материалы науч.-практ. конференции. – Пятигорск, 2004. – С. 36–37.

48. Иммуноterapia. Руководство для врачей / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Аталлаханова. – Москва : Геотар-Медиа, 2011. – 768 с.

49. Инфекционные болезни у детей / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, В. В. Тимченко – 4-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2012. –

623 с.

50. Инфекционный мононуклеоз у детей: возможности использования препаратов иммуномоделирующего действия / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, Ю. Е. Зими́на, О. А. Гура // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : тезисы 15-го ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2023. – С. 93.

51. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-иммунологическая характеристика / Г. О. Леженко, О. В. Усачова, Э. А. Силина, Т. М. Пахольчук // Актуальная инфектология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 56–60.

52. Инфекционный мононуклеоз у детей: нарушения гранулоцитарно-макрофагального звена иммунитета / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, А. А. Колодина [и др.] // Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2023 // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 1, S1. – С. 58.

53. Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии / З. А. Хохлова, О. А. Попова, К. И. Чуйкова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 67–73.

54. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2006. – 303 с.

55. Использование иммуномодулирующей терапии в лечении пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с вирус Эпштейна-Барр инфекцией / Е. В. Маркелова, А. С. Красницкая, Н. А. Боровская, А. С. Шитихина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С. 324–327.

56. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом / П. С. Адеишвили, И. В. Полеско, Г. А. Осипов [и др.] // Детские инфекции. – 2012.

– № 1. – С. 12–16.

57. Кетлинский, С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С. А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77–79.

58. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей в современных условиях / В. Н. Тимченко, О. И. Эпштейн, С. А. Сергеева [и др.]. – Санкт-Петербург : «Балтийский Берег», 2010. – 31 с.

59. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей / В. Н. Тимченко, С. Л. Баннова, А. В. Федорова [и др.]. // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 147–153.

60. Клиническая иммунология / В. А. Козлов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2020. – 386 с.

61. Клиническая иммунология: практическое пособие для инфекционистов / В. А. Козлов, Е. П. Тихонова, А. А. Савченко [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2021. – 563 с.

62. Клинические формы хронической Эпштейн – Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38.

63. Количественные и функциональные показатели нейтрофилов крови у больных лимфогранулематозом и инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр / Л. А. Иккес, Н. А. Шакина, А. А., Андреева, Д. В. Лошкарева // Современные достижения онкологии в клинической практике : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Красноярск, 2018. – С. 86–89.

64. Косенкова, Т. В. Эффективность и безопасность использования препарата на основе рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в комплексе с антиоксидантами (витаминами Е и С) у новорожденных, в том числе недоношенных

детей, для лечения и профилактики инфекций вирусной и бактериальной этиологии (результаты мета-анализа) / Т. В. Косенкова, И. А. Кельмансон. – DOI: 10.20953/1817-7646-2021-5-84-107. – Текст : электронный // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 5. – С. 84–107. – URL: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/00c/00ce8e1e9c10c7510d733c8a73bcc473.pdf> (дата обращения: 10.09.2022).

65. Котлова, В. Б. Оптимизация лечения Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Трушкина // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 43–48.

66. Краснова, Е. И. Инфекционный мононуклеоз у детей : руководство / Е. И. Краснова, А. В. Васюнин. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2007. – 96 с.

67. Кудрявцев, И. В. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа / И. В. Кудрявцев, А. И. Субботовская // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 19–26.

68. Куртасова, Л. М. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии / Л. М. Куртасова, А. А. Савченко, Е. А. Шкапова. – Новосибирск : Наука, 2009. – 184 с.

69. Лекарственные препараты в России : справочник Видаль. – Москва : АстраФармСервис, 2016. – 1240 с.

70. Лобзин, Ю. В. Вирусные болезни человека / Ю. В. Лобзин, Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 400 с.

71. Мальцев, Д. В. Показания к применению колониестимулирующих факторов в клинической практике / Д. В. Мальцев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2018. – № 1. – С. 5–12.

72. Мартынова, Г. П. Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене, Л. А. Иккес // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 54–61.

73. Мартынова, Г. П. Клиническая эффективность комплексного

использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Г. П. Мартынова, Л. А. Иккес, Я. А. Богвилене // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 42–47.

74. Мартынова, Г. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора / Г. П. Мартынова, Л. А. Иккес, Я. А. Богвилене // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 70–73.

75. Мартынова, Г. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей, ассоциированного с ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа / Г. П. Мартынова, Л. А. Иккес // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : тезисы 14-го ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2022. – С. 110–111.

76. Маянский, А. Н. Очерки о нейтофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск : Наука, 1989. – 344 с.

77. Мелехина, Е. В. Инфекция, вызванная вирусом герпеса 6А/В, у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия) / Е. В. Мелехина, А. В. Горелов – Москва : Издательство «Династия», 2023. – 224 с.

78. Молекулярно-биологические свойства гена LMP1 вируса: структура, функции и полиморфизм / К. В. Смирнова, С. В. Дидук, Н. Б. Сенюта [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 5–13.

79. Морозова, С. В. Применение иммунокоригирующего препарата Полиоксидоний при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов/ С. В. Морозова // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 24. – С. 1453–1456.

80. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко, В. А. Роменская [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 432–435.

81. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 35, № 4. – С. 257–265.

82. Нестерова, И. В. Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации пациентов с постинфекционным синдромом хронической усталости и иммунной дисфункции : учебно-методическое пособие / И. В. Нестерова, И. П. Балмасова. – Москва : «Capricorn Publishing», 2012. – 28 с.

83. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца / В. П. Вавилова, О. С. Чернюк, Т. А. Караульнова, Н. И. Тарасов // Лечащий врач. – 2011. – Т. 6. – С. 99–102.

84. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году : государственный доклад // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : [сайт]. – URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf> (дата обращения: 21.12.18). – Текст : электронный.

85. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году : государственный доклад // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : [сайт]. – URL: [http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd\\_2017\\_seb.pdf](http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf) (дата обращения: 21.12.18). – Текст : электронный.

86. Овсянников, Д. Ю. Дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных экзантем в детском возрасте / Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2016. – № 2. – С. 160–167.

87. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка, А. Тотолян Арег, В. А. Черешнев // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2–3. – С. 227–238.

88. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода / А. А. Савченко, И. И. Гвоздев, А. Г. Борисов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 51–60.

89. Особенности фенотипа нейтрофильных гранулоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей / А. А. Савченко, Г. П. Мартынова, Л. А. Иккес [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 217–228.

90. Патент 2639593 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ оценки активности инфекции, вызванной вирусами 4,5, и 6 типа у детей : № 2016147268 : заявл. 01.12.2016 : опубл. 21.12.2017 / А. В. Дерюшева, И. И. Львова, Н. С. Леготина ; заявитель и патентообладатель Пермская гос. мед. академия им. акад. Е. А. Вагнера – 10 с.

91. Перспективы использования гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора при инфекционном мононуклеозе у детей / Л. А. Иккес, А. А. Савченко, Г. П. Мартынова, А. Б. Белкина // Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2023 // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 1, S1. – С. 58–59.

92. Пирогов, Н. Н. Эффективность противовирусной терапии при хроническом фаринготонзиллите на фоне персистирующей герпетической инфекции ротоглотки / Н. Н. Пирогов // Российская оториноларингология. – 2018. – № 1 (92). – С. 93–97.

93. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В. А. Козлов, А. Г. Борисов, С. В. Смирнова, А. А. Савченко. – Новосибирск : Наука, 2009. – 274 с.

94. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В. А. Козлов, А. Г. Борисов, С. В. Смирнова, А. А. Савченко. – Новосибирск : Наука, 2009. – 274 с.

95. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова / О. В. Шамшева, Ф. С. Харламова, Н. Ю. Егорова [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 5–12.

96. Ремоделинг фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов

CD64-CD32+CD16+CD11B+Hr CD64+CD32+CD16+CD11B+Hr в созданной *de novo* экспериментальной модели вирусно-бактериальной инфекции в системе *in vitro* / И. В. Нестерова, Г. А. Чудилова, Т. В. Русинова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 101–110.

97. Российская Федерация. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 № 876н. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях : [зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 1 февраля 2013 г.]. – Москва, 2013. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

98. Руженцова, Т. А. Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами Е и С на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты мета-анализа / Т. А. Руженцова, Н. А. Мешкова, Д. А. Хавкина. – DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-68-78. – Текст : электронный // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 68–78. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_43826466\\_23834206.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_43826466_23834206.pdf) (дата обращения: 23.09.2022).

99. Руженцова, Т. А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты мета-анализа / Т. А. Руженцова, Д. С. Левицкая // Лечащий врач. – 2020. – № 3. – С. 52–56.

100. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетики и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) : [в 2 томах] / А. А. Михайленко, В. И. Коненков, Г. А. Базанов, В. И. Покровский. – Тверь : Триада, 2005. – 511 с.; 560 с.

101. Савенкова, М. С. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов / М. С. Савенкова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 70–77.

102. Савченко, А. А. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний / А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 4. –

С. 327–340.

103. Симованьян, Э. Н. Влияние микробной флоры на клинико-иммунологические проявления инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии / Э. Н. Симованьян, М. А. Ким, О. В. Тимошенко // Современные концепции теории и практики: новые пути исследований и развития в медицине, филологии, философии, социологии, математике, технике, физике, информатике, градостроительстве : материалы междунар. науч.-практ. конф., 30–31 мая 2014 г. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 113–116.

104. Симованьян, Э. Н. Инфекционные болезни у детей / Э. Н. Симованьян. – 2-е изд., перераб. и доп. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2011. – 630 с.

105. Симованьян, Э. Н. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии и микробиота ротоглотки: этиопатогенетические аспекты, клинико-иммунологические особенности / Э. Н. Симованьян, Г. Г. Харсеева, М. А. Ким // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 193–195.

106. Симованьян, Э. Н. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 31–45.

107. Симованьян, Э. Н. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической эпштейна-барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 16–21.

108. Система цитокинов / под ред. В. А. Козлова, С. В. Сенникова. – Новосибирск : Наука, 2004. – 324 с.

109. Сологуб, Т. В. Интерферон гамма в терапии герпес-вирусных инфекций / Т. В. Сологуб, Г. С. Голобоков, В. В. Цветков // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 32. – С. 16–18.

110. Спиридович, В. И. Оценка эффективности разных методов терапии инфекционного мононуклеоза у детей / В. И. Спиридович, С. В. Кастусик, А. П. Кудин // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 148–151.

111. Сравнительная оценка параметров хемилюминесцентного ответа нейтрофилов крови с лимфогранулематозом и больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр / Л. А. Иккес, Н. А. Шакина, А. А., Андреева, Д. В. Лошкарева // Современные достижения онкологии в клинической практике : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Красноярск, 2018. – С. 82–86.

112. Сравнительная характеристика показателей кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов при некоторых ревматологических заболеваниях / М. В. Ильин, Д. В. Розанов, В. В. Чмырь [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 267–269.

113. Структурнометаболический статус мононуклеаров периферической крови при инфекционном мононуклеозе / О. И. Уразова, В. В. Новицкий, А. П. Помогаева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2001. – Т. 131, № 5. – С. 571–573.

114. Тимченко, В. Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ – мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей / В. Н. Тимченко, С. А. Хмилевская. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 527 с.

115. Тимченко, В. Н. Особенности иммунного статуса детей, перенесших острую Эпштейна – Барр вирусную инфекцию / В. Н. Тимченко, Н. М. Калинина, С. Л. Баннова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : материалы XII конгресса детских инфекционистов России, 11–13 дек. 2013 г. – Москва, 2014. – 69 с.

116. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург : Наука, 2000. – 231 с.

117. Феномен НЕТоза как функциональная особенность нейтрофилов периферической крови и его возможная роль в патогенезе инфекционных и онкологических заболеваний / А. Е. Глухарева, Г. В. Афонин, А. А. Мельникова

[и др.]. – DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201786. – Текст : электронный // Современная Онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 487–493. – URL: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/109094/pdf> (дата обращения: 21.12.18).

118. Филина, Ю. В. Малые G-белки RAS, RAC и RHO в регуляции респираторного ответа нейтрофилов, вызванного формируемым пептидом / Ю. В. Филина, В. Г. Сафронова, А. Г. Габдулхакова // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2011. – Т. 28, № 6. – С. 507–514.

119. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 352 с.

120. Характеристика дисфункции нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с Эпштейн-Барр инфекцией / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене, А. Б. Белкина // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы Всероссийского ежегодного конгресса, Санкт-Петербург, 2019 // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4, S 1. – С. 70.

121. Характеристика фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов при инфекционном мононуклеозе, ассоциированным с вирусом эпштейна-барр / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, А. Б. Белкина, А. А. Колодина // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы 11-го Всероссийского ежегодного конгресса // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4. Приложение 1. – С. 62–63.

122. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом / А. А. Савченко, Д. Э. Здзитовецкий, А. Г. Борисов, Н. А. Лузан // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2. – С. 115–119.

123. Хмилевская, С. А. Использование иммуотропных препаратов в терапии больных с реактивацией Эпштейна – Барр вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева // Вестник

новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 142–145.

124. Черешнев, В. А. Избранные труды. Иммунология / В. А. Черешнев, К. В. Шмагель. – Москва : Издательский дом «Магистр-пресс», 2011. – 421 с.

125. Шестакова, И. В. Лечить или не лечить Эпштейна – Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик / И. В. Шестакова // Инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 12–21.

126. Шульженко, А. Е. Герпесвирусные инфекции: современный взгляд на проблему / А. Е. Шульженко, Р. В. Щубелко, И. Н. Зуйкова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 344 с.

127. Щубелко, Р. В. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии / Р. В. Щубелко, И. Н. Зуйкова, А. Е. Шульженко // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 8-1. – С. 39–45.

128. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / Ю. П. Харченко, А. В. Зарецкая, И. В. Юрченко [и др.] // Современная педиатрия. – 2018. – Т. 4, № 92. – С. 60–64.

129. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 15–24.

130. Этиология, иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза и способ их коррекции / А. В. Гордеев, О. Г. Савина, С. Н. Бениова, А. А. Черникова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 11. – С. 29–32.

131. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией / Н. В. Околышева, Л. Б. Кистенева, Е. Н. Выжлова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 78–86.

132. Эффективность применения циклоферона у часто болеющих детей, имеющих маркеры активности герпесвирусных инфекций / В. В. Краснов, А. А. Кулова, В. В. Воробьева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1. –

C. 148–153.

133. A critical role of interferon-induced protein IFP35 in the type I interferon response in cells induced by foot-and-mouth disease virus (FMDV) protein 2C / W. Zheng, X. Li, J. Wang [et al.] // *Arch Virol.* – 2014. – Vol. 159 (11). – P. 2925–2935. DOI: 10.1007/s00705-014-2147-7.

134. A temporal proteomic map of Epstein-Barr virus lytic replication in B cells / I. Ersing, L. Nobre, L. W. Wang [et al.] // *Cell Reports.* – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 1479–1493. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.062.

135. Abreu, A. Eosinophilia in amoxicillin-induced rash in infectious mononucleosis / A. Abreu, S. Nunes, C. Botelho // *Cureus.* – 2023 Vol. 15 (1). – P. e33504. DOI: 10.7759/cureus.33504.

136. Akiyama, Y. Epstein-Barr virus induced skin rash in infectious mononucleosis / Y. Akiyama, M. Ishikane, N. Ohmagari // *IDCases.* – 2021. – Vol. 26. – P. e01298. – DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01298.

137. Amulic, B. Neutrophil extracellular traps / B. Amulic, G. Hayes // *Curr. Biol.* – 2011. – Vol. 21 (9). – P. R297–R298. DOI: 10.1016/j.cub.2011.03.021.

138. Antibody-dependent NK cell activation differentially targets EBV-Infected cells in lytic cycle and bystander b lymphocytes bound to viral antigen-containing particles / M. Lopez-Montanes, E. Alari-Pahissa, J. Sintes [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2017. – Vol. 199 (2). – P. 656-665. DOI: 10.4049/jimmunol.1601574.

139. Architecture of the NADPH oxidase family of enzymes / B. C. Ogboo, U. V. Grabovyy, A. Maini [et al.] // *Redox Biol.* – 2022. – Vol. 52. – P. 102298. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102298.

140. Arruda, M. A. NADPH oxidase activity: In the crossroad of neutrophil life and death / M. A. Arruda, C. Barja-Fidalgo // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 4546–4556. DOI: 10.2741/3547.

141. Author Correction: GZMK<sup>high</sup> CD8<sup>+</sup> T effector memory cells are associated with CD15<sup>high</sup> neutrophil abundance in non-metastatic colorectal tumors and predict poor clinical outcome / S. Tiberti, C. Catozzi, O. Croci [et al.] – *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13 (1). – P. 7380.

142. Bonavita, R. Common signal transduction molecules activated by bacterial entry into a host cell and by reactive oxygen species / R. Bonavita, M. O. Laukkanen // *Antioxid Redox Signal.* – 2021. – Vol. 34 (6). – P. 486–503. DOI: 10.1089/ars.2019.7968.

143. Brown, P. M. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity / P. M. Brown, D. L. Schneeberger, G. Piedimonte // *Paediatr Respir Rev.* – 2015. – Vol. 16 (4). – P. 232–40. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.05.005.

144. Burton, E. M. Epstein-Barr virus oncoprotein-driven B cell metabolism remodeling / E. M. Burton, B. E. Gewurz // *PLoS Pathog.* – 2022. – Vol. 18 (2). – P. e1010254. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010254.

145. Can Luminol Be a Fluorophore? / M. F. Barroso, R. J. A. Silva, S. F. Moreira [et al.] // *J Fluoresc.* – 2019. – Vol. 29 (2). – P. 343–346. DOI: 10.1007/s10895-019-02362-8.

146. Case report: primary indolent epstein-barr virus-positive t-cell lymphoproliferative disease involving the central nervous system / K. Wang, J. Li, X. Zhou [et al.] // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P. 775185. DOI: 10.3389/fsurg.2022.775185.

147. CD11b Deficiency Exacerbates Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Induced Sepsis by Upregulating Inflammatory Responses of Macrophages / H. Sim, D. Jeong, H. I. Kim [et al.] // *Immune Netw.* – 2021. – Vol. 21 (2). – P. e13. DOI: 10.4110/in.2021.21.e13.

148. Characteristics of immunological events in Epstein-Barr virus infection in children with infectious mononucleosis / Y. Zhang, C. Huang, H. Zhang [et al.] // *Front Pediatr.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1060053. DOI: 10.3389/fped.2023.1060053.

149. Coillard, A. In vivo differentiation of human monocytes / A. Coillard, E. Segura // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 13 (10). – P. 1907. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01907.

150. Damania, B. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease / B. Damania, S. C. Kenney, N. Raab-Traub // *Cell.* – 2022. – Vol. 185 (20). – P. 3652–3670. DOI:

10.1016/j.cell.2022.08.026.

151. De Sole, P. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxygen-dependent microbial activity of granulocytes / P. De Sole, S. Lipa, G. I. Lixxaru // Clin. Lab. Autom. – 1983. – Vol. 33. – P. 391–400.

152. Decreased classical monocytes and CD163 expression in TB patients: an indicator of drug resistance / F. Shahzad, N. Bashir, A. Ali [et al.] // Braz J Microbiol. – 2021. – Vol. 52 (2). – P. 607–617. DOI: 10.1007/s42770-021-00454-x.

153. Defective Leukocyte  $\beta$ 2 Integrin Expression and Reactive Oxygen Species Production in Neonates / I. Capolupo, D. U. De Rose, R. Pascone [et al.] // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9 (4). – P. 494. DOI: 10.3390/children9040494.

154. Delayed Blood Processing Leads to Rapid Deterioration in the Measurement of the Neutrophil Respiratory Burst by the Dihydrorhodamine-123 Reduction Assay / A. Quach, S. Glowik, T. Putty, A. Ferrante // Cytometry B Clin Cytom. – 2019. – Vol. 96 (5). – P. 389–396. DOI: 10.1002/cyto.b.21767.

155. Demonstration of a specific sensitization in children with amoxicillin clavulanic acid-induced cutaneous adverse reactions within infectious mononucleosis / F. Mori, L. Fili, S. Barni [et al.] // Allergy. – 2017. – Vol. 72. – P. 121–121.

156. Dengue NS1 induces phospholipase A2 enzyme activity, prostaglandins, and inflammatory cytokines in monocytes / T. Silva, L. Gomes, C. Jeewandara [et al.] // Antiviral Res. – 2022. – Vol. 202. – P. 105312. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105312.

157. Dengue virus infection induces expansion of a CD14(+)CD16(+) monocyte population that stimulates plasmablast differentiation / M. Kwissa, H. I. Nakaya, N. Onlamoon [et al.] // Cell Host Microbe. – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 115–270. DOI: 10.1016/j.chom.2014.06.001

158. Detection of reactive oxygen species in human neutrophils under various conditions of exposure to galectin / L. C. Rodrigues, D. G. Cerri, C. M. Marzocchi-Machado [et al.] // Methods Mol Biol. – 2022. – Vol. 2442. – P. 549–564. DOI: 10.1007/978-1-0716-2055-7\_29.

159. Development of a robust, higher throughput green fluorescent protein (GFP)-based Epstein-Barr Virus (EBV) micro-neutralization assay / R. Lin, D. Heeke,

H. Liu [et al.] // Journal of Virological Methods. – 2017. – Vol. 247. – P. 15–21. DOI: 10.1016/j.jviromet.2017.04.012.

160. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease / T. Shi, L. Huang, L. Luo [et al.] // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93 (6). –P. 3824–3834. DOI: 10.1002/jmv.26558.

161. Difference between acyclovir and ganciclovir in the treatment of children with Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis / S. Zhang, Y. Zhu, Y. Jin [et al.] // Evid Based Complement Alternat Med. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8996934. DOI: 10.1155/2021/8996934.

162. Dryganova, M. B. An evaluation of the effectiveness of immunotherapy of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus in children, taking into account individual cell sensitivity to interferon-alpha2 / M. B. Dryganova, G. P. Martynova, L. M. Kurtasova // Infektsionnye bolezni. – 2011. – Vol. 9 (2). – P. 93–96.

163. Effects of macrophage-colony stimulating factor on human monocytes: induction of expression of urokinase-type plasminogen activator, but not of secreted prostaglandin E2, interleukin-6, interleukin-1, ortumour necrosis factor-alpha / J. A. Hamilton, G. A. Whitty, H. Stanton, A. Meager// J. Leukoc. Biol. – 1993. – Vol. 53. – P. 707–714. DOI: 10.1002/jlb.53.6.707.

164. Effects of neutrophil extracellular traps during human respiratory syncytial virus infection in vitro / LFA Diniz, BK Matsuba, PSS Souza [et al.] // Braz J Biol. – 2021. – Vol. 83. – P. e248717. DOI: 10.1590/1519-6984.248717.

165. Effects of venoms on neutrophil respiratory burst: a major inflammatory function / J. El-Benna, M. Hurtado-Nedelec, M. A. Gougerot-Pocidalo, P. M. Dang // J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. – 2021. – Vol. 27. – P. e20200179. DOI: 10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0179.

166. El Kebir, D. Role of neutrophil apoptosis in the resolution of inflammation / D. El Kebir, J. G. Filep // Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P. 1731–1748. DOI: 10.1100/tsw.2010.169.

167. El-Benna, J. Priming of the neutrophil NADPH oxidase activation: role of p47phox phosphorylation and NOX2 mobilization to the plasma membrane / J. El-Benna, P. M. Dang, M. A. Gougerot-Pocidalo // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30 (3). – P. 279–289. DOI: 10.1007/s00281-008-0118-3.

168. Endoplasmic reticulum stress induced LOX-1+ CD15+ polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma / J. Nan, Y. F. Xing, B. Hu [et al.] // *Immunology.* – 2018. – Vol. 154 (1). – P. 144–155. DOI: 10.1111/imm.12876.

169. Epidemiological characteristics and disease burden of infectious mononucleosis in hospitalized children in China: A nationwide retrospective study / M. Liu, X. Wang, L. Zhang [et al.] // *Virol Sin.* – 2022. – Vol. 37 (5). – P. 637–645. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.007.

170. Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity / K. Kikuchi, H. Inoue, Y. Miyazaki [et al.] // *The Japanese dental science review.* – 2017. – Vol. 53 (3). – P. 95–109. DOI: 10.1016/j.jdsr.2017.01.002.

171. Epstein-Barr virus genome deletions in epstein-barr virus-positive T/NK cell lymphoproliferative diseases / W. Wongwiwat, B. Fournier, I. Bassano [et al.] // *J Virol.* – 2022. – Vol. 96 (12). – P. e0039422. DOI: 10.1128/jvi.00394-22.

172. Epstein-Barr virus lytic infection promotes activation of Toll-like receptor 8 innate immune response in systemic sclerosis monocytes / A. Farina, G. Peruzzi, V. Lacconi [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 39. DOI: 10.1186/s13075-017-1237-9.

173. Falcinelli, E. The role of platelets, neutrophils and endothelium in COVID-19 infection // E. Falcinelli, E. Petito, P. Gresele // *Expert Rev Hematol.* – 2022. – Vol. 15 (8). – P. 727–745. DOI: 10.1080/17474086.2022.2110061.

174. Fcγ receptors on aging neutrophils / T. H. Gasparoto, T. M. Dalboni, N. G. Amôr [et al.] // *J Appl Oral Sci.* – 2021. – Vol. 29. – P. e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.

175. Features state of hemostasis and immunopathological reactions in Epstein-Barr virus infection in children / S. A. Hmilevskaya, I. A. Zaitseva, N. I. Zryachkin,

I. A. Berezhnova // Zhurnal infektologii. – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 75–82.

176. Flamand, L. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6 / L. Flamand, J. Menezes // J. Virol. – 1996. – Vol. 70. – P. 1784–1791.

177. Fontoura, M. A. Neutrophil Recruitment and Participation in Severe Diseases Caused by Flavivirus Infection / M. A. Fontoura, R. F. Rocha, R. E. Marques // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11 (7). – P. 717. DOI: 10.3390/life11070717.

178. Georgiou, C. D. Oxidative stress and NADPH oxidase: connecting electromagnetic fields, cation channels and biological effects / C. D. Georgiou, L. H. Margaritis // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22 (18). – P. 10041. DOI: 10.3390/ijms221810041.

179. GM-CSF production by non-classical monocytes controls antagonistic LPS-driven functions in allergic inflammation / K. Kaur, H. Bachus, C. Lewis [et al.] // Cell Rep. – 2021. – Vol. 37 (13). – P. 110178. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110178.

180. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival / K. Subramanian Vignesh, J. A. Landero Figueroa, A. Porollo [et al.] // Jr. Immunity. – 2013. – Vol. 39 (4). – P. 697–710. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.006.

181. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo / M. P. Murphy, H. Bayir, V. Belousov [et al.] // Nat Metab – 2022. – Vol. 4 (6). – P. 651–662. DOI: 10.1038/s42255-022-00591-z.

182. Häger, M. Neutrophil granules in health and disease / M. Häger, J. B. Cowland, N. Borregaard // J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 268 (1). – P. 25–34. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02237.x.

183. Hamilton, J. A. GM-CSF-Dependent Inflammatory Pathways / J. A. Hamilton // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2055. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02055.

184. Hidalgo, A. Dimensions of neutrophil life and fate / A. Hidalgo, M. Casanova-Acebes // Semin Immunol. – 2021. – Vol. 25. – P. 101506. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101506.

185. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms / D. R. Sutherland, F. Ortiz, G. Quest [et al.] // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2018. – Vol. 94 (4). – P. 637–651. DOI: 10.1002/cyto.b.21626.

186. HLA-DR expression level in CD8<sup>+</sup> T cells correlates with the severity of children with acute infectious mononucleosis / Y. Wang, Y. Luo, G. Tang [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 753290. DOI: 10.3389/fimmu.2021.753290.

187. Humam, N. A. A. Bacterial phagocytosis and reactive oxygen species production by camel neutrophils and monocytes are influenced by the type of anticoagulation agent / N. A. A. Humam // *Vet World.* – 2021. – Vol. 14 (7). – P. 1888–1893. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1888-1893.

188. Human herpesvirus 6 variant A, but not variant B, infects EBV-positive B lymphoid cells, activating the latent EBV genome through a BZLF-1-dependent mechanism / L. Cuomo, A. Angeloni, C. Zompetta [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 1995. – Vol. 11. – P. 1241–1245. DOI: 10.1089/aid.1995.11.1241.

189. Human neutrophils activated by TLR8 agonists, with or without IFN $\gamma$ , synthesize and release EBI3, but not IL-12, IL-27, IL-35, or IL-39 / M. A. Cassatella, E. Gardiman, F. Arruda-Silva [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2020. – Vol. 108 (5). – P. 1515–1526. DOI: 10.1002/JLB.3MA0520-054R.

190. Human neutrophils activated via TLR8 promote Th17 polarization through IL-23 / N. Tamassia, F. Arruda-Silva, H. L. Wright [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2019. – Vol. 105 (6). – P. 1155–1165. DOI: 10.1002/JLB.MA0818-308R.

191. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation / P. Naughton, M. Healy, F. Enright, B. Lucey // *Br J Biomed Sci.* – 2021. – Vol. 78 (3). – P. 107–116. DOI: 10.1080/09674845.2021.1903683.

192. Influence of vitamins on secondary reactive oxygen species production in sera of patients with resectable NSCLC / T. Patrice, B. Rozec, A. Sidoroff [et al.] // *Diseases.* – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 25. DOI: 10.3390/diseases4030025.

193. Innate immune recognition, integrated stress response, infection, and tumorigenesis / K. Kubelkova, V. Bostik, L. Joshi, A. Macela // *Biology.* – 2023. – Vol. 12. – P. 499. DOI: 10.3390/biology12040499.

194. Integrin CD11b activation drives anti-tumor innate immunity / M. C. Schmid, S. Q. Khan, M. M. Kaneda [et al.] // Nat Commun. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 5379. DOI: 10.1038/s41467-018-07387-4.
195. Interferon- $\alpha$  and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro / A. Majewska, W. Lasek, M. Przybylski [et al.] // Med Dosw Mikrobiol. – 2016. – Vol. 68 (1). – P. 64–71.
196. Interferon- $\gamma$  induces interleukin-6 production by neutrophils via the Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway / S. Yoshida, S. Yamada, K. Yokose [et al.] // BMC Res Notes. – 2021. – Vol. 14 (1). – P. 447. DOI: 10.1186/s13104-021-05860-w.
197. Kabanov, D. S. Monoclonal Antibody to CD14, TLR4, or CD11b: Impact of Epitope and Isotype Specificity on ROS Generation by Human Granulocytes and Monocytes / D. S. Kabanov, S. V. Grachev, I. R. Prokhorenko // Oxid Med Cell Longev. – 2020. – Vol. 20. – P. 5708692. DOI: 10.1155/2020/5708692.
198. Kapoor, D. Neutrophil extracellular traps and their possible implications in ocular herpes infection // D. Kapoor, D. Shukla // Pathogens. – 2023. – Vol. 12 (2). – P. 209. DOI: 10.3390/pathogens12020209.
199. Khmilevskaya, S. A. Using interferon inducers in therapy of pre-school-age patients with reactivated Epstein–Barr virus infection / S. A. Khmilevskaya, I. A. Zaitseva // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2016. – Vol. 79 (6). – P. 24–29.
200. Larohelle, B. Epstein-Barr virus infects and induced apoptosis in human neutrophils / B Larohelle, L Flamand, P.Gourde // Blood. – 1983. – Vol. 92 (1). – P. 291–299.
201. Lasting immunological imprint of primary Epstein-Barr virus infection with associations to chronic low-grade inflammation and fatigue / B. Fevang, V. B. B. Wyller, T. E. Mollnes [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 715102. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715102.
202. Leung, A. K. C. Infectious Mononucleosis: An Updated Review / A. K. C. Leung, J. M. Lam, B. Barankin // Curr Pediatr Rev. – 2023. – Vol. 1. DOI:

10.2174/1573396320666230801091558.

203. Li, C. Interferon-gamma (IFN-gamma) regulates production of IL-10 and IL-12 in human herpesvirus-6 (HHV-6)-infected monocyte / macrophage lineage / C. Li, J. M. Goodrich, X. Yang // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 109 (3). – P. 421–425. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1997.4661362.x

204. Li, Y. Gamma globulin combined with acyclovir for children with infectious mononucleosis and their effect on immune function / Y. Li, B. Chen // Am J Transl Res. – 2023. – Vol. 15 (6). – P. 4399–4407.

205. Li, Y. Therapeutic effect of intravenous acyclovir in children with infectious mononucleosis and immune function / Y. Li, B. Chen // Am J Transl Res. – 2023. – Vol. 15 (8). – P. 5258–5266.

206. Long, H. M. The T-cell response to Epstein-Barr virus-new tricks from an old dog / H. M. Long, B. J. Meckiff, G. S. Taylor // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2193. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02193.

207. Lucigenin-Tris(2-carboxyethyl)phosphine chemiluminescence for selective and sensitive detection of TCEP, superoxide dismutase, mercury(II), and dopamine / M. Saqib, S. Bashir, H. Li [et al.] // Anal Chem. – 2019. – Vol. 91 (4). – P. 3070–3077. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b05486.

208. M1 macrophage polarization prevails in Epstein-Barr virus-infected children in an immunoregulatory environment / A. Moyano, N. M. Ferressini Gerpe, E. De Matteo [et al.] // J Virol. – 2022 – Vol. 96 (1). – P. e0143421. DOI: 10.1128/JVI.01434-21.

209. Mergoum, A. M. Amoxicillin Rash in Infectious Mononucleosis / A. M. Mergoum // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385 (11). – P. 1033. DOI: 10.1056/NEJMicm2104358.

210. Mimicking of blood flow results in a distinct functional phenotype in human non-adherent classical monocytes / E. Wirthgen, M. Hornschuh, I. M. Wrobel [et al.] // Biology (Basel). – 2021. – Vol. 10 (8). – P. 748. DOI: 10.3390/biology10080748.

211. Molecular tests in diagnosis of Cytomegalovirus (CMV), human

herpesvirus 6(HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) using real-time PCR in HIV positive and HIV-negative pregnant women in Ouagadougou, Burkina Faso / A. R. Ouedraogo, M. Kabre, C. Bisseye [et al.] // J Pan Afr Med J. – 2016. – Vol. 12 (24). – P. 223–232. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.223.9406.

212. Monocytes are the main source of STING-mediated IFN- $\alpha$  production / N. Congy-Jolivet, C. Cenac, J. Dellacasagrande [et al.] // EBioMedicine. – 2022. – Vol. 80. – P. 104047. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104047.

213. Montenarh, M. Protein kinase CK2 and Epstein-Barr virus / M. Montenarh, F. A. Grässer, C. Götz // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11 (2). – P. 358. DOI: 10.3390/biomedicines11020358. PMID: 36830895.

214. Moraes-Pinto, M. I. Immune system: development and acquisition of immunological competence / M. I. Moraes-Pinto, F. Suano-Souza, C. S. Aranda // J Pediatr (Rio J). – 2021. – Vol. 97 (1). – P. S59–S66. DOI: 10.1016/j.jped.2020.10.006.

215. Myeloid colony-stimulating factors as regulators of macrophage polarization / T. A. Hamilton, C. Zhao, P. G. Pavicic Jr, S. Datta // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 554. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00554.

216. Napolitano, G. Mitochondrial management of reactive oxygen species / G. Napolitano, G. Fasciolo, P. Venditti // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10 (11). – P. 1824. DOI: 10.3390/antiox10111824.

217. Neutrophil CD11b, CD64 and Lipocalin-2: early diagnostic markers of neonatal sepsis / A. Sheneef, T. Mohamed, N. F. Boraey, M. A. Mohammed // Egypt J Immunol. – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 29–36.

218. Neutrophil heterogeneity and emergence of a distinct population of CD11b/CD18-activated low-density neutrophils after trauma / I. Goretti Riça, B. A. Joughin, M. E. Teke [et al.] // J Trauma Acute Care Surg. – 2023. – Vol. 94 (2). – P. 187–196. DOI: 10.1097/TA.0000000000003823

219. Neutrophil migratory patterns: implications for cardiovascular disease / A. Dahdah, J. Johnson, S. Gopalkrishna [et al.] // Front Cell Dev Biol. – 2022. – Vol. 10. – P. 795784. DOI: 10.3389/fcell.2022.795784.

220. Neutrophil-Dependent Immunity During Pulmonary Infections and

Inflammations / C. Y. Effah, E. K. Drokow, C. Agboyibor [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 689866. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689866.

221. Neutrophils' extracellular trap mechanisms: from physiology to pathology / J. Schoen, M. Euler, C. Schauer [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23 (21). – P. 12855. DOI: 10.3390/ijms232112855.

222. Non-classical monocytes and its potential in diagnosing sepsis post cardiac surgery / A. Sebastian, S. Sanju, P. Jain [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2021. – Vol. 99. – P. 108037. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108037.

223. Nonimmediate reactions to amoxicillin in infectious mononucleosis: three case reports / M. Aranzabal, M. Echenagusia, A. Joral [et al.] // Allergy. – 2017. – Vol. 72. – P. 693–694.

224. Noonan, T. P. Epstein-Barr virus reactivation induced myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis / T. P. Noonan, K. N. Konstantinov, L. Echevarria // BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14 (10). – P. e245059. DOI: 10.1136/bcr-2021-245059.

225. Nordenfelt, P. The role of calcium in neutrophil granulephagosome fusion / P. Nordenfelt, H. Tapper // Commun. Integr. Biol. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 224–226. DOI: 10.4161/cib.3.3.11168

226. Nuutila, J. The novel applications of the quantitative analysis of neutrophil cell surface FcγRI (CD64) to the diagnosis of infectious and inflammatory diseases / J. Nuutila // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 268–274. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32833939b0.

227. Ożańska, A. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease / A. Ożańska, D. Szymczak, J. Rybka // Scand J Immunol. – 2020. – Vol. 92 (1). – P. e12883. DOI: 10.1111/sji.12883.

228. Patnaik, R. Neutrophil CD64 a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: a brief review / R. Patnaik, A. Azim, V. Agarwal // Indian J Crit Care Med. – 2020. – Vol. 24 (12). – P. 1242–1250. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23558.

229. Petrina, M. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor has come of

age: From a vaccine adjuvant to antiviral immunotherapy / M. Petrina, M. Jacqueline, B. Sameh // Cytokine and Growth Factor Reviews. – 2021. – Vol. 59. – P. 101–110. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.001.

230. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer / C. Alexia, M. Cren, P. Louis-Pence [et al.] // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693.

231. Prognostic and therapeutic role of CD15 and CD15s in cancer / W. Szlasa, K. Wilk, K. Knecht-Gurwin [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14 (9). – P. 2203. DOI: 10.3390/cancers14092203.

232. Reactive oxygen species induced pathways in heart failure pathogenesis and potential therapeutic strategies / A. Mongirdienė, L. Skrodenis, L. Varoneckaitė [et al.] // J. Biomedicines. – 2022. – Vol. 10 (3). – P. 602. DOI: 10.3390/biomedicines10030602.

233. Regulatory network analysis of Epstein-Barr virus identifies functional modules and hub genes involved in infectious mononucleosis / M. Poorebrahim, A. Salarian, S. Najafi [et al.] // Archives of Virology. – 2017. Vol. 162 (5). – P. 1299–1309. DOI: 10.1007/s00705-017-3242-3.

234. Richardson, I. M. Microphysiological systems for studying cellular crosstalk during the neutrophil response to infection / I. M. Richardson, C. J. Calo, L. E. Hind // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 661537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661537.

235. Role of CD95 and DR3 receptors in naïve T-lymphocytes apoptosis in children with infectious mononucleosis during convalescence / E. N. Filatova, E. V. Anisenkova, N. B. Presnyakova [et al.] // Infektsiya I Immunitet. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 141–150.

236. Saeed, B. Analysis of immunity-related oxidative bursts by a luminol-based assay / B. Saeed, M. Trujillo // Methods Mol Biol. – 2022. – Vol. 2494. – P. 339–346. DOI: 10.1007/978-1-0716-2297-1\_24.

237. Saljoughian, M. Diagnosing and treating mononucleosis / M. Saljoughian //

Us Pharmacist. – 2017. – Vol. 42 (5). – P. 7–10.

238. Separation of immune cell subpopulations in peripheral blood samples from children with infectious mononucleosis / L. Zhang, M. Liu, M. Zhang [et al.] // J Vis Exp. – 2022. – Vol. 187. DOI: 10.3791/64212.

239. Sies, H. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents / H. Sies, D. P. Jones // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2020. – Vol. 21 (7). – P. 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.

240. Sollberger, G. Approaching Neutrophil Pyroptosis / G. Sollberger // J Mol Biol. – 2022. – Vol. 434 (4). – P. 167335. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167335.

241. Stahlman, S Infectious mononucleosis, active component, U.S. Armed Forces, 2002-2018 / S. Stahlman, V. F. Williams, S. Ying // MSMR – 2019. – Vol. 26 (7). – P. 28–33.

242. Standardizing flow cytometry immunophenotyping analysis from the human immuno phenotyping consortium / G. Finak, M. Langweiler, M. Jaimes [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 20686. DOI: 10.1038/srep20686.

243. Suppression of COX-2/PGE2 levels by carbazole-linked triazoles via modulating methylglyoxal-AGEs and glucose-AGEs - induced ROS/NF- $\kappa$ B signaling in monocytes / H. Jahan, N. N. Siddiqui, S. Iqbal [et al.] // Cell Signal. – 2022. – Vol. 97. – P. 110372. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110372.

244. Sylvester, J. E. Infectious mononucleosis: rapid evidence review / J. E. Sylvester, B. K. Buchanan, T. W. Silva // Am Fam Physician. – 2023. – Vol. 107 (1). – P. 71–78.

245. Takács, A. Exudative tonsillitis in children. How can we reduce the unnecessary antibiotic consumption? / A. Takács, D. Szűcs, G. Terhes // Orv Hetil. – 2020. – Vol. 161 (2). – P. 50–55. DOI: 10.1556/650.2020.31618.

246. The complement receptor 3 (CD11b/CD18) agonist Leukadherin-1 suppresses human innate inflammatory signalling / A. L. Roberts, B. G. Fürnrohr, T. J. Vyse, B. Rhodes // Clin Exp Immunol. – 2016. – Vol. 185 (3). – P. 361–71. DOI: 10.1111/cei.12803.

247. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized

with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study / S. V. Efimov, N. V. Matsiyeuskaya, O. V. Boytsova [et al.] // *Drugs Context*. – 2021. – Vol. 10. – P. 2020–11–1. DOI: 10.7573/dic.2020-11-1.

248. The role of NK cells in EBV infection and related diseases: current understanding and hints for novel therapies / M. G. Desimio, D. A. Covino, B. Rivalta [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15 (6). – P. 1914. DOI: 10.3390/cancers15061914.

249. Transcriptional changes in CD16<sup>+</sup> monocytes may contribute to the pathogenesis of COVID-19 / V. Chilunda, P. Martinez-Aguado, L. C. Xia [et al.] // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 24 (12). – P. 665773. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665773.

250. Wang, Y. Expression, role, and regulation of neutrophil Fc $\gamma$  receptors / Y. Wang, F. Jönsson // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1958. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01958.

251. Zhang, L. A common mechanism links Epstein-Barr virus infections and autoimmune diseases / L. Zhang // *J Med Virol*. – 2023. – Vol. 95 (1). – P. e28363. DOI: 10.1002/jmv.28363.

252. Zhou, J. Risk factors for persistent fever in children with infectious mononucleosis / J. Zhou, J. Cao, B. Deng // *Pediatr Int*. – 2023. – Vol. 65 (1). – P. e15476. DOI: 10.1111/ped.15476.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|     |                                                                                                                                   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.  | Рисунок 1 – Дизайн исследования: А – I этап; Б – II этап; В – III этап. ....                                                      | С. 48 |
| 2.  | Рисунок 2 – Распределение наблюдаемых больных по степени тяжести заболевания. ....                                                | С. 63 |
| 3.  | Рисунок 3 – Распределение наблюдаемых больных между тяжестью ИМ и возрастом. ....                                                 | С. 64 |
| 4.  | Рисунок 4 – Характеристика преморбидного фона наблюдаемых детей. ....                                                             | С. 64 |
| 5.  | Рисунок 5 – Частота встречаемости отягощенного преморбидного фона при среднетяжелой и тяжелой формах ИМ у наблюдаемых детей. .... | С. 66 |
| 6.  | Рисунок 6 – Сроки госпитализации больных ИМ в стационар . . . . .                                                                 | С. 68 |
| 7.  | Рисунок 7 – Жалобы при поступлении в стационар в зависимости от возраста больных с ИМ. ....                                       | С. 69 |
| 8.  | Рисунок 8 – Характер тонзиллита у наблюдаемых больных ИМ. . . .                                                                   | С. 72 |
| 9.  | Рисунок 9 – Этиологическая структура тонзиллитов у наблюдаемых больных с ИМ. ....                                                 | С. 73 |
| 10. | Рисунок 10 – Выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с ИМ. ....                                                       | С. 74 |
| 11. | Рисунок 11 – Клинические симптомы ИМ у наблюдаемых больных на момент выписки из стационара. ....                                  | С. 76 |
| 12. | Рисунок 12 – Клинические симптомы ИМ у наблюдаемых больных на момент выписки из стационара. ....                                  | С. 77 |
| 13. | Рисунок 13 – Этиологическая структура ИМ у наблюдаемых больных, выявленная методом иммуноферментного анализа. ....                | С. 80 |
| 14. | Рисунок 14 – Этиологическая структура ИМ у наблюдаемых больных в зависимости от возраста. ....                                    | С. 81 |
| 15. | Рисунок 15 – Этиологическая структура ИМ у наблюдаемых детей                                                                      | С. 84 |

16. Рисунок 16. Клинические особенности ИМ у наблюдаемых больных в зависимости от этиологического фактора. . . . . С. 86
17. Рисунок 17 – Нейтрофилы крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы . . . . . С. 91
18. Рисунок 18 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы . . . . С. 92
19. Рисунок 19 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы. . . . . С. 93
20. Рисунок 20 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы. . . . . С. 94
21. Рисунок 21 – Нейтрофилы крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы . . . . . С. 95
22. Рисунок 22 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы. . . . . С. 96
23. Рисунок 23 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы. . . . С. 97
24. Рисунок 24 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы . . . . С. 98
25. Рисунок 25 – Моноциты крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы . . . . . С. 112
26. Рисунок 26 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 1 возрастной группы. . . . . С. 113
27. Рисунок 27 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы под влиянием GM-CSF. . . . . С. 114
28. Рисунок 28 – Моноциты крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы . . . . . С. 115
29. Рисунок 29 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы . . . С. 116
30. Рисунок 30 – Субпопуляционный состав моноцитов крови у

|     |                                                                                                                                           |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     | больных инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы под влиянием GM-CSF .....                                                        | C. 117 |
| 31. | Рисунок 31 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы .....                     | C. 118 |
| 32. | Рисунок 32 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1-й возрастной группы под влиянием GM-CSF. .... | C. 119 |
| 33. | Рисунок 33 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы. ....                     | C. 120 |
| 34. | Рисунок 34 – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2-й возрастной группы под влиянием GM-CSF ..... | C. 121 |
| 35. | Рисунок 35 – Динамика клинических проявлений в зависимости от получаемой терапии. ....                                                    | C. 128 |
| 36. | Рисунок 36 – Показатели анализа периферической крови у больных ИМ в динамике заболевания. ....                                            | C. 130 |
| 37. | Рисунок 37 – Показатели биохимического анализа крови у больных инфекционным мононуклеозом в динамике заболевания. ....                    | C. 131 |
| 38. | Рисунок 38 – Динамика клинических проявлений в зависимости от получаемой терапии. ....                                                    | C. 135 |
| 39. | Рисунок 39 – Алгоритм тактики ведения пациента с ИМ. ....                                                                                 | C. 154 |
| 40. | Таблица 1 – Распределение детей больных ИМ по полу и возрасту в основной группе (n = 200) .....                                           | C. 44  |
| 41. | Таблица 2 – Распределение здоровых детей по полу и возрасту в контрольной группе (n = 65) .....                                           | C. 44  |
| 42. | Таблица 3 – Характеристика материала исследования и объема проведенных работ. ....                                                        | C. 49  |
| 43. | Таблица 4 – Клон белка, изотип, флуорохром и производитель моноклональных антител, используемых в исследовании. ....                      | C. 56  |
| 44. | Таблица 5 – Направительный диагноз при поступлении в стационар                                                                            | C. 61  |

|     |                                                                                                                                                            |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 45. | Таблица 6 – Половозрастная структура наблюдаемых больных. . . . .                                                                                          | С. 62  |
| 46. | Таблица 7 – Влияние преморбидного фона детей на формы тяжести ИМ ( $P \pm m$ ) . . . . .                                                                   | С. 65  |
| 47. | Таблица 8 – Выраженность клинических симптомов заболевания в зависимости от формы тяжести ИМ ( $M \pm m$ ) . . . . .                                       | С. 67  |
| 48. | Таблица 9 – Сроки появления основных клинических симптомов ИМ у больных ( $n = 200$ ) . . . . .                                                            | С. 70  |
| 49. | Таблица 10 – Лабораторные показатели крови у больных ИМ при поступлении в зависимости от степени тяжести. . . . .                                          | С. 78  |
| 50. | Таблица 11 – Биохимический анализ крови больных ИМ при поступлении в зависимости от степени тяжести. . . . .                                               | С. 79  |
| 51. | Таблица 12 – Лабораторные показатели крови у больных ИМ при поступлении в зависимости от этиологии. . . . .                                                | С. 84  |
| 52. | Таблица 13 – Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом (Ме ( $C_{25}-C_{75}$ )) . . . . .  | С. 106 |
| 53. | Таблица 14 – Активность люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом (Ме ( $C_{25}-C_{75}$ )) . . . . .    | С. 107 |
| 54. | Таблица 15 – Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом (Ме ( $C_{25}-C_{75}$ )) . . . . . | С. 108 |
| 55. | Таблица 16 – Активность люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом (Ме ( $C_{25}-C_{75}$ )). . . . .    | С. 110 |
| 56. | Таблица 17 – Динамика лабораторных показателей в зависимости от получаемой терапии . . . . .                                                               | С. 136 |