

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Мартынова Галина Петровна
Савченко Андрей Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Мелехина Елена Валериевна

(Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии; профессор образовательного центра)

доктор медицинских наук, профессор

Цыбиков Намжил Нанзатович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2024 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/373>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются актуальной проблемой современной медицины (Тимченко В. Н., Хмилевская С. А., 2017; Егорова Н. Ю., 2018; Мелехина Е. В., Горелов А. В., 2023; Liu M., Wang X., 2022). Одной из наиболее частых клинических форм ГВИ является инфекционный мононуклеоз (ИМ), который, несмотря на полиэтиологичность, в большинстве случаев связывают с лимфотропным вирусом герпеса IV типа – вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) (Харченко Ю. П., Зарецкая А. В., 2018; Шульженко А. Е., Щубелко Р. В., 2022).

Инфекционный мононуклеоз рассматривается 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 (Симованьян Э. Н., 2015; Тимченко В. Н., 2017; Fevang B., Wyller V. B. B., 2021; Naughton P., Healy M., 2021; Desimio M. G., 2023). Установлено, что у части детей в результате нарушения иммунологической реактивности в последующем снижается резистентность организма (Симованьян Э. Н., Харсеева Г. Г., Ким М. А., 2015).

В настоящее время все большее внимание привлекают исследования, связанные с ролью клеток врожденного иммунитета в иммунопатогенезе вирусных инфекций. Доказано, что нейтрофилы первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной и противовирусной защиты организма (Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., 2020; Нестерова И. В., Чудилова Г. А., 2021; Larohelle B., Flamand L., Gourde P., 1983; Sollberger G., 2021; Dahdah A., 2022; Desimio M. G., Covino D. A., 2023). Особенности фенотипа нейтрофильных гранулоцитов (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 другое (Нестерова И. В., Швыдченко И. Н., 2008; Савченко А. А., Здзитовецкий Д. Э., 2013; Falcinelli E., Petito E., 2022). Отсутствие адекватного реагирования (гиперактивация или блокада функций) НГ приводит к вялотекущим инфекционно-воспалительным процессам, не отвечающим на традиционную терапию (Савченко А. А., Борисов А. Г., 2020; Нестерова И. В., Чудилова Г. А., 2021; Goretti Riça I., Joughin B. A., 2023). Также известно, что моноциты являются клетками врожденного иммунитета, которые осуществляют важные функции в иммунопатогенезе вирусных инфекций (Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., 2020; Moyano A., Ferradini Gerpe N. M., 2022; Zhang L., Liu M., Zhang M., 2022).

Разработка новых подходов к терапии ИМ является важным направлением современной медицины. Интересными в этой связи являются биологически активные регуляторные молекулы – цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками человека, обладающие выраженными плейотропными свойствами и участвующие в регуляции различных систем организма (Зурочка А. В., Гриценко В. А., 2021; Hamilton J. A., 2019). 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 (Зурочка А. В., Гриценко В. А., 2021;

Hamilton J. A., Whitty G. A. et al., 1993; Landero Figueroa J. A., 2013; Petrina M. et al., 2021).

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 исследования. Актуальность и значимость ГВИ в детском возрасте послужили основанием для проведения данного исследования. Анализ данных литературы свидетельствует о тесной взаимосвязи ВЭБ-инфекции с состоянием иммунного ответа и развитием вторичного ИДС (Боковой А. Г., 2016; Тимченко В. Н., 2019).

Данные о резком снижении показателей интерферонового звена иммунитета при ИМ представлены целым рядом российских авторов (Боковой А. Г., 2006; Куртасова Л. М., 2016; Тимченко В. Н., 2017), по мнению которых, нарушения в системе интерферона (ИНФ) свидетельствуют о снижении компенсаторных возможностей и являются основанием для проведения медикаментозной коррекции.

Рядом исследований выявлены дисфункции НГ при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях (ИВЗ), которые могут манифестировать как гиподисфункцию на фоне дефицита НГ при хронических упорно-рецидивирующих инфекционных процессах, 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 (Нестерова И. В., Колесникова Н. В., 2015; De Oliveira-Junior E. B., 2011; Winterbourn C. C., 2013; Klebanoff S. J., 2013).

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 Н. И. Мюкке (2006), А. Д. Музыка (2017), L. Flamand (2016), Н. Agut (2018), в то же время существует ряд исследований, свидетельствующих об эффективности препаратов с непрямым противовирусным действием у пациентов с ВЭБ и другими ГВИ (Савенкова М. С., 2012; Бортникова Ю. Ю., 2015; Вашура Л. И., 2016; Околышева Н. А., 2017; Притулина Ю. Г., 2019).

Таким образом, с нашей точки зрения, одной из важных задач оптимизации диагностических и лечебных мероприятий при ИМ у детей является изучение различных вариантов изменений функциональной активности НГ и моноцитов 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 исследования. 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 в острый период болезни.

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. Получена форма уведомления о приеме и регистрации заявки патента на изобретение «Способ лечения

инфекционного мононуклеоза у детей» (№ W23074027 от 18.12.2023 г.).

Методология и методы 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 исследования, 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., 2007) и пакета электронных таблиц MS Excel 2010.

Апробация результатов исследования. Фрагменты научно-исследовательской работы были представлены на конференциях и конгрессах: на 11-м, 12-м ежегодных Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2019, 2022), на Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022, 2023), на Всероссийских научно-практических конференция «Инфекционные болезни у детей» (Красноярск, 2019, 2020, 2021, 2022, 20023).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании 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).

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

Теоретические и практические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, используются при чтении лекций клиническим ординаторам и курсантам факультета постдипломного образования по специальностям «Инфекционные болезни» и «Педиатрия». Материалы диссертации использованы в учебных пособиях «Инфекционные заболевания у детей: алгоритмы диагностики и терапии» (2020) и «Инфекционные заболевания у детей и их вакцинопрофилактика» (2022).

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 К1, 4 – в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, 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.

Личное участие автора в получении результатов. 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 осуществлена курация всех пациентов, интерпретация лабораторно-инструментальных данных, создана база данных. Проведены оценка полученных результатов и статический анализ, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации. Разработан алгоритм тактики ведения пациентов с ИМ, самостоятельно оформлен патент.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

С 2019 по 2021 год на базе инфекционного стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» (главный врач – А. А. Колодина) было проведено клиничко-лабораторное обследование 200 детей в возрасте от 3 до 11 лет с ИМ. Пациенты 3–7 лет – 54,5 % (109 / 200 чел.), 7–11 лет – 45,5 % (91 / 200 чел.). Критериями включения в исследования являлись пациенты мужского и женского пола в возрасте 3–11 лет с диагнозом ИМ средней и тяжелой степени тяжести, критериями исключения – больные с негладким течением ИМ (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение аминотрансфераз более 5 норм), пациенты в возрасте до 3 лет и старше 11 лет, использование противовирусных, антибактериальных, иммуномодулирующих лекарственных средств в течение последних 14 дней, предшествующих поступлению в стационар, наличие другого инфекционного заболевания, перенесенного в течение последнего месяца перед включением пациента в исследование; а также его отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании). В качестве контрольной группы обследовано 65 практически здоровых ребенка того же возрастного диапазона: дети 3–6 лет – 58,5 % (38 / 65 чел.), а 7–11 лет – 41,5 % (27 / 65 чел.). 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.

Всем пациентам был проведен анализ клинических данных по специально разработанной карте с подробным сбором анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, данных об особенностях развития ребенка. Все материалы для исследования отбирались из тех же образцов биологических жидкостей, которые необходимы для общепринятых лабораторных методов диагностики. Всем больным были выполнены общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования при госпитализации и в динамике заболевания. Объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Забор крови у обследуемых детей проводили утром натощак с 8–9 часов. Цельную периферическую кровь забирали из локтевой вены в 4 мл вакутейнер с K_2 ЭДТА. Изучение показателей моноцитарно-макрофагального звена у детей, больных ИМ, проводилось путем определения фенотипа, фагоцитарной активности и хемилюминесцентного ответа НГ и фенотипа, фагоцитарную активность моноцитов – на базе Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН (Рисунок 1).

Таблица 1 – Характеристика материала исследования и объема проведенных работ

Методы исследования	Больные ИМ	Контрольная группа	Количество исследований
Клинико-anamnestический	200	65	265
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	200	60	260
Молекулярно-биологический – ПЦР цельной крови	200	61	261
Исследование фенотипа НГ периферической крови	76	40	116
Исследование фагоцитарной активности НГ 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	1 859	463	2 322

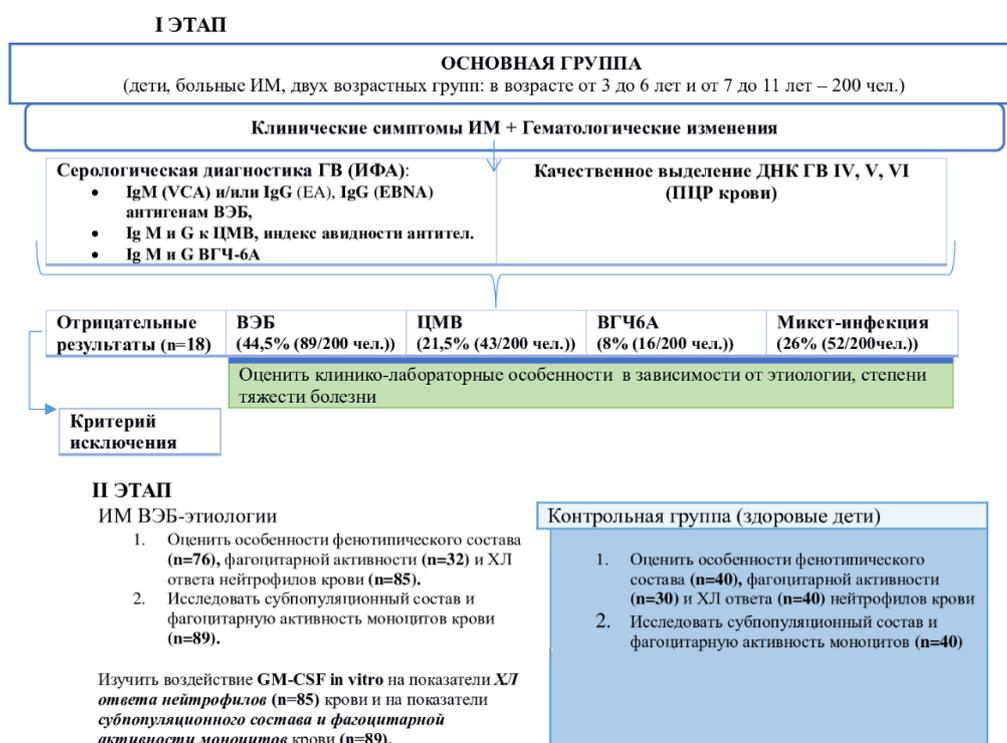


Рисунок 1 – Дизайн исследования

По результатам исследования в пакете электронных таблиц была сформирована база данных. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q_1 и Q_3). Достоверность различий между показателями независимых выборок (при сравнении показателей больных ИМ с контрольными значениями) оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Достоверность различий контрольных проб (без GM-CSF) с опытными пробами (с GM-CSF) определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный диагноз у наблюдаемых больных формировался с учетом анализа клинической картины заболевания, которая складывалась из общеинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, изменений в ротоглотке, гепатоспленомегалией и своеобразными показателями гемограммы. Среди обследуемых пациентов 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 44,5 % (89 / 200 чел.) детей, сочетанной этиологии – у 26 % (52 / 200 чел.). Анализ анамнестических данных обнаружил наличие неблагоприятного преморбидного фона у 71,5 % (143 / 200 чел.) пациентов: РРИ – 32 % (64 / 200 чел.), аллергические заболевания – 17 % (34 / 200 чел.), хроническая патология ЛОР-органов – 22,5 % (45 / 200 чел.). Статистической значимости 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 (Рисунок 2).



Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 2 – Частота встречаемости отягощенного преморбидного фона при среднетяжелой и тяжелой формах инфекционного мононуклеоза у наблюдаемых детей

Несмотря на то что лихорадка имела место, у всех больных наибольшие ее значения (более 38,5°C) отмечались при ЦМВ (92 %) и сочетанной этиологии (91 %) ИМ ($p \leq 0,05$). С наибольшей частотой явления тяжелого пленчатого и пленчато-некротического тонзиллита развивались у больных с ИМ ВЭБ-этиологии (93 %) и микст-герпетическим мононуклеозом (91 %) в отличие от ЦМВ этиологии заболевания (38 %) ($p \leq 0,001$). В свою очередь степень выраженности гепато- и спленомегалии при ЦМВ-этиологии ИМ была менее выраженной в

отличие от ИМ, ассоциированного с другими ГВ. При изучении гемограммы с наибольшим постоянством определялось повышение уровня лимфоцитов и появление атипичных мононуклеаров (АМ). В то же время увеличение АМ более 10 % достоверно чаще отмечалось при ВЭБ-этиологии (94 %) и микст-инфекции (77 %), а при ВГЧ-6А и ЦМВ-этиологии такие изменения отмечались только у 40 % и 22 % соответственно (Рисунок 3).

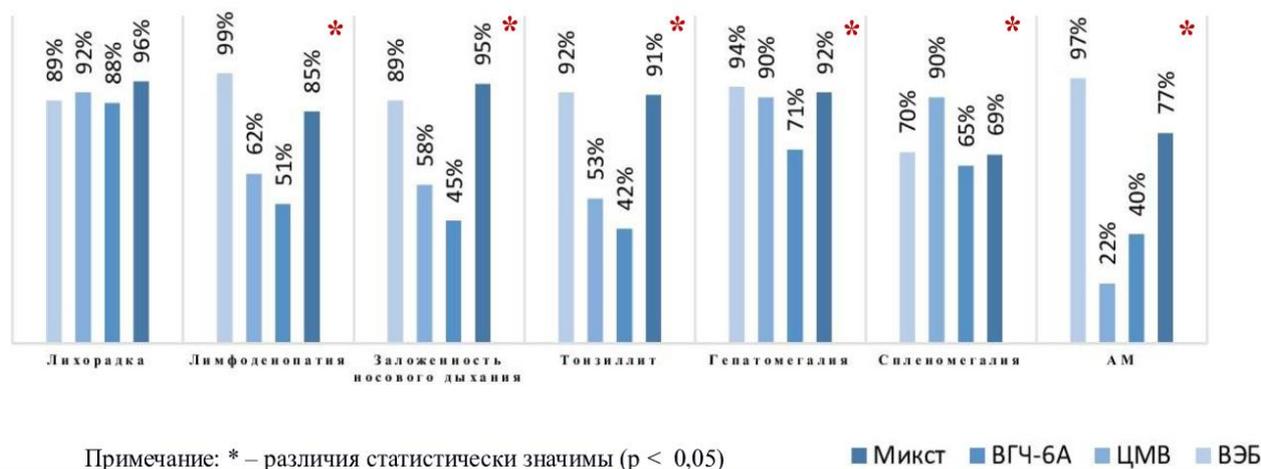


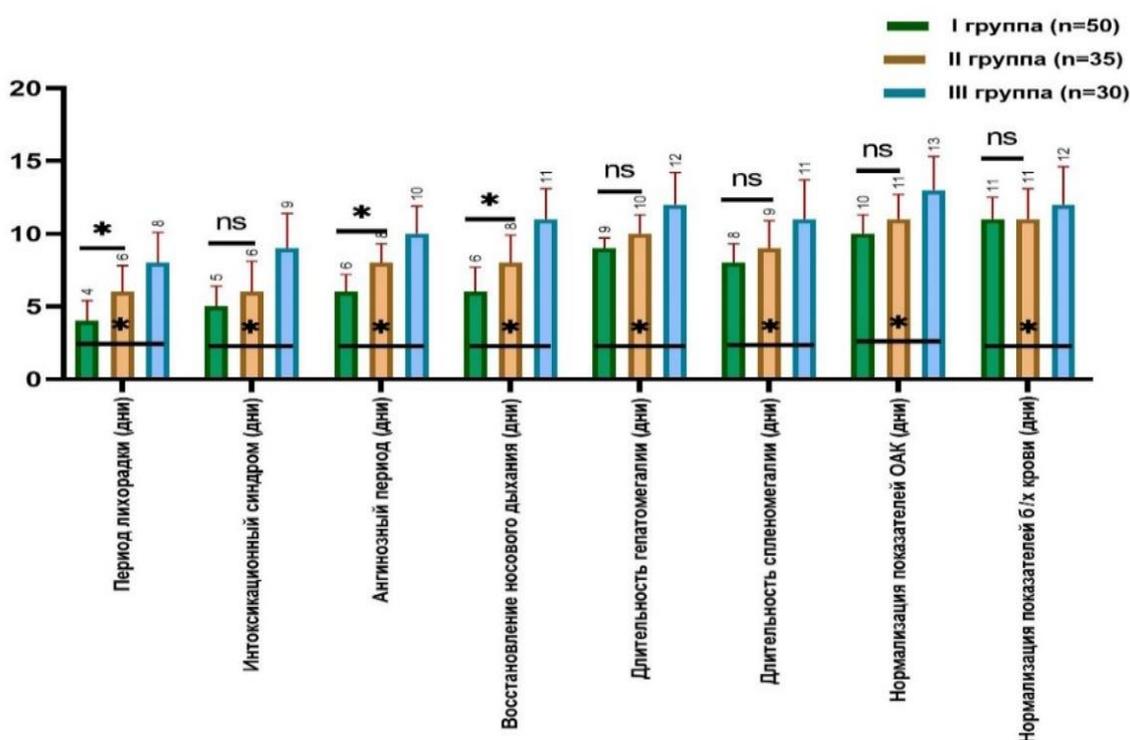
Рисунок 3 – Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у наблюдаемых больных в зависимости от этиологического фактора

Все наблюдаемые пациенты с манифестной формой ИМ с момента госпитализации в стационар получали традиционную терапию, по показаниям назначались антибактериальные, десенсибилизирующие препараты. В качестве средства этиотропной терапии назначался препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b (ИФН-α-2b), с высокоактивными антиоксидантами – альфа-токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой (витамин С) в соответствии с инструкцией производителя. Изучена эффективность комбинированной терапии препаратами рекомбинантного ИФН-α-2b в зависимости от схемы назначения (Рисунок 4).

Комбинированная терапия препаратами рекомбинантного ИФН-α-2b					
1 группа (n = 50): ректальные суппозитории + гель		2 группа (n = 35): ректальные суппозитории		3 группа (n = 30): группа сравнения – базисная терапия	
Оценка эффективности терапии					
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 4 – Комбинированная терапия препаратами рекомбинантного ИФН-α-2b

У больных ИМ, получавших комбинированную терапию препаратом рекомбинантного ИФН-α2b с антиоксидантами витаминами Е и С (основная группа 1), и пациентов основной группы 2 продолжительность всех клинических симптомов заболевания была достоверно короче при сравнении с детьми, которым назначалась только стандартная терапия (группа сравнения) (Рисунок 5).



Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 5 – Динамика клинических проявлений в зависимости от получаемой терапии

Полученные результаты свидетельствуют о эффективности комбинированной терапии препаратами рекомбинантного ИНФ- $\alpha 2b$ с антиоксидантами при лечении ИМ у детей.

Особенности фенотипического состава нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом. Анализ периферической крови у наблюдаемых пациентов в разгар ИМ выявил характерные для ИМ изменения: нарушение соотношений мононуклеарных и гранулоцитарных клеток и появление АМ в общем анализе крови. В противоположность повышения содержания лимфоцитов крови до 65,1 (35,5; 75,0) % у большей части больных имело место снижение количества гранулоцитарных клеток: абсолютного и относительного числа нейтрофилов до 22,00 (16,0; 29,0) %. С учетом выше сказанного мы определяли содержание НГ с парной комбинацией экспрессии маркеров, характеризующих функциональные, регуляторные и адгезионные свойства клеток.

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 у детей контрольной группы, при ИМ 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 (Рисунок 6).

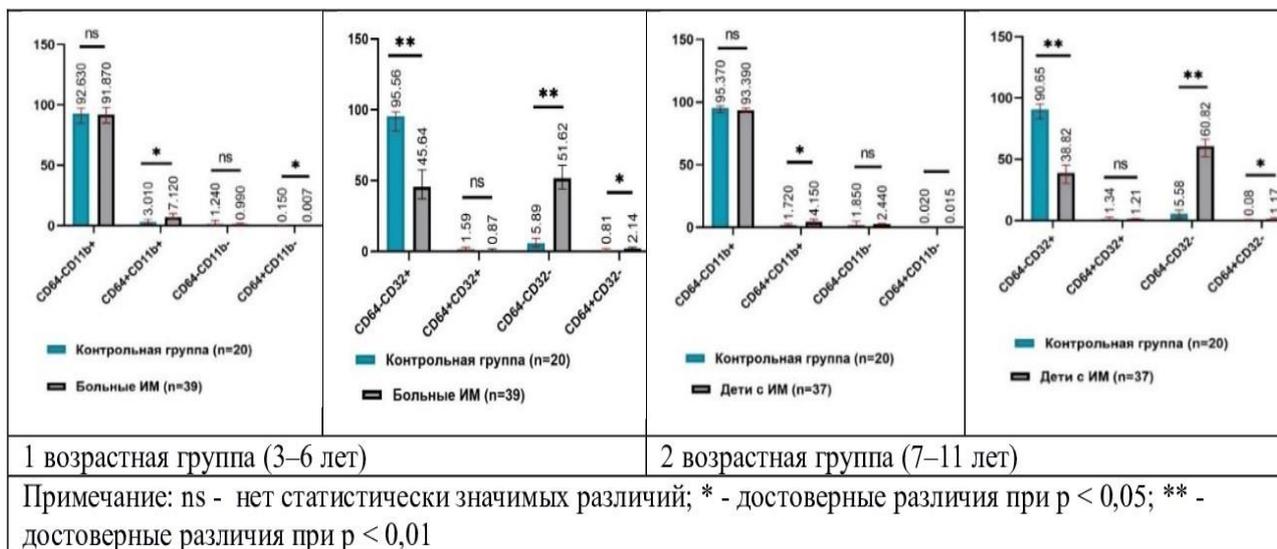


Рисунок 6 – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом

По экспрессии рецепторов CD32 и CD11b у детей с ИМ независимо от возраста в качестве основной фракции нейтрофилов выявляются клетки с фенотипом CD32⁻CD11b⁺, у здоровых детей – CD32⁺CD11b⁺. 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 (Рисунки 7а и 7б).

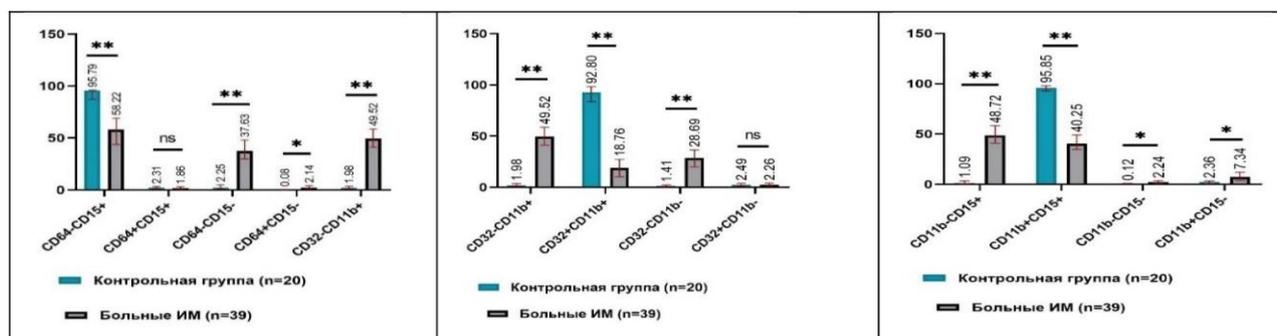


Рисунок 7а – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 1 возрастной группы

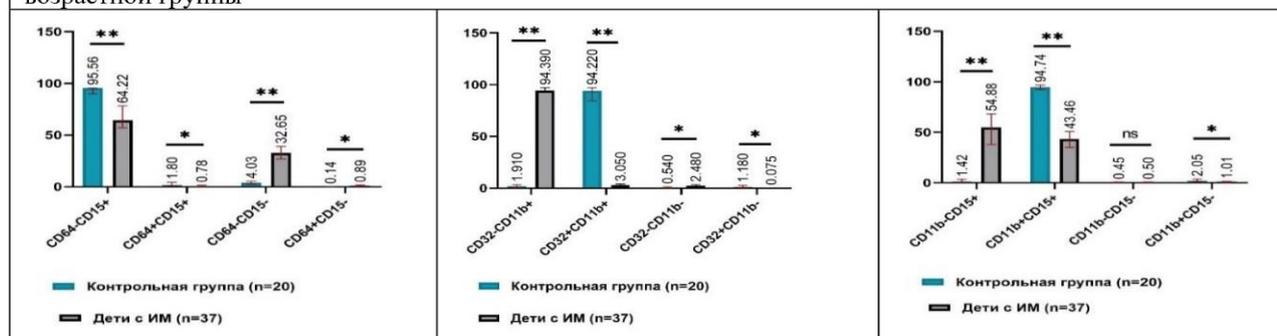


Рисунок 7б – Фенотипический состав нейтрофилов крови (в %) у детей с инфекционным мононуклеозом 2 возрастной группы

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

Подобное перераспределение определяет нарушение функциональной и миграционной способности клеток с высокой активностью провоспалительных функций.

Хемилюминесцентный ответ нейтрофилов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro*. Нами изучены особенности синтеза АФК нейтрофилами крови при воздействии GM-CSF *in vitro* у детей с ИМ в возрасте от 3 до 6 лет и от 7 до 11 лет (Таблицы 2 и 3). Исследование спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей с ИМ выявило снижение значений Tmax и Imax, по мимо этого снижение Imax зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Инкубации клеток с GM-CSF показала особенности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у наблюдаемых пациентов с понижением величины Tmax и увеличением S и индекса GM-CSF-модуляции относительно контрольных значений ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом (Me (C₂₅–C₇₅))

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Больные ИМ, n = 49	p
Спонтанная хемилюминесценция			
Tmax, сек.	860 (307–1821)	1 335 (860–1 950)	—
Imax, о. е. × 10 ³	1,24 (0,72–2,71)	1,27 (0,53–3,09)	—
S, о. е. × сек. × 10 ⁶	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 ³	3,93 (1,18–6,87)	2,21 (0,62–3,57)	0,031
S, о. е. × сек. × 10 ⁶	9,10 (3,56–19,77)	5,34 (2,43–11,09)	0,018
Синд./Ссп.	2,58 (1,18–3,43)	1,43 (1,01–2,25)	0,040
Хемилюминесценция с GM-CSF			
Tmax, сек.	1 516 (1 102–2 142), p = 0,048	769 (283–1 206), p = 0,045	0,008
Imax, о. е. × 10 ³	1,30 (0,97–2,09)	4,08 (2,69–9,14), p = 0,022	< 0,001
S, о. е. × сек. × 10 ⁶	4,14 (2,45–6,37)	11,25 (8,36–15,61), p < 0,001	< 0,001
S _{GM-CSF} /S _{сп.}	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).			

Таблица 3 – Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом (Me (C₂₅–C₇₅))

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Больные ИМ, n = 36	p
Спонтанная хемилюминесценция			
Tmax, сек.	1 969 (1 415–2 523)	1 260 (1 057–1 630)	0,036
Imax, о. е. × 10 ³	1,69 (1,08–3,02)	0,93 (0,50–1,45)	0,025
S, о. е. × сек. × 10 ⁶	5,41 (1,41–10,17)	2,74 (1,17–4,12)	0,011
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция			
Tmax, сек.	989 (848–1 554)	1 281 (1 112–1 823)	—
Imax, о. е. × 10 ³	4,33 (2,42–6,22)	1,64 (0,66–2,29)	0,009
S, о. е. × сек. × 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)	—

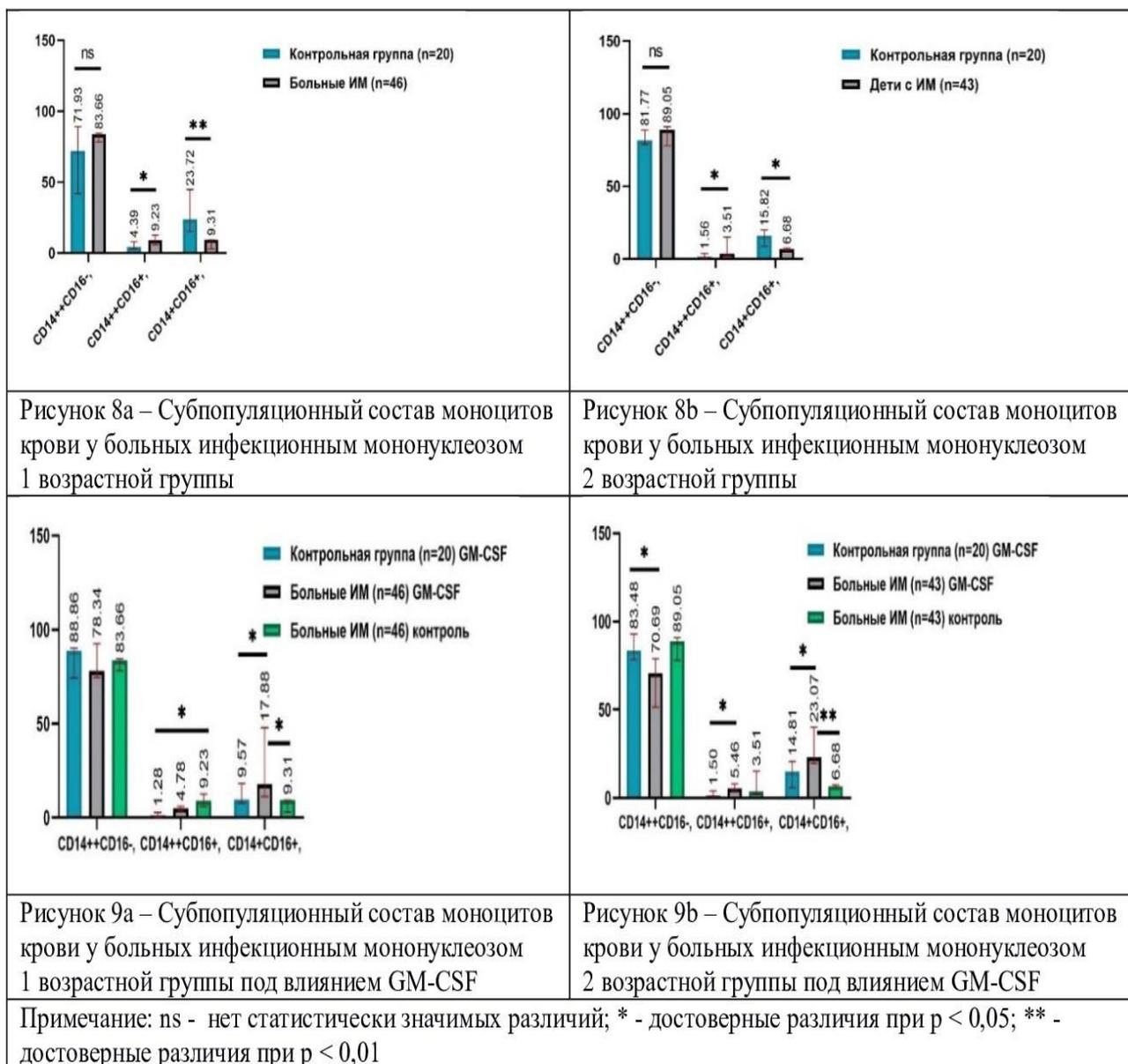
Продолжение таблицы 3

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Больные ИМ, n = 36	p
Хемилюминесценция с GM-CSF			
Tmax, сек.	2 280 (1 600–2 779)	682 (344–1 102), p = 0,038	< 0,001
I _{max} , о. е. × 10 ³	1,71 (1,15–2,69)	3,58 (2,41–7,63), p < 0,001	0,010
S, о. е. × сек. × 10 ⁶	5,08 (2,09–11,17)	8,96 (7,14–15,22), p < 0,001	0,011
S _{GM-CSF} /S _{сп.}	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).			

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 значительно снизит необходимость назначения антибактериальных препаратов.

Особенности субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом при воздействии GM-CSF *in vitro*. Изучение особенностей изменения субпопуляционного состава моноцитов по уровню экспрессии молекул CD14 и CD16 и их фагоцитарной активности у наблюдаемых пациентов в возрасте от 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 (Рисунки 8а и 8б).

После воздействия GM-CSF и в группе здоровых детей и у детей больных ИМ 1 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 и по сравнению с исходными значениями (Рисунки 9а и 9б).



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 (Рисунок 10а). 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 снижением количества клеток, вступающих в процесс фагоцитоза (Рисунок 10б).

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 (Рисунки 11а и 11б).

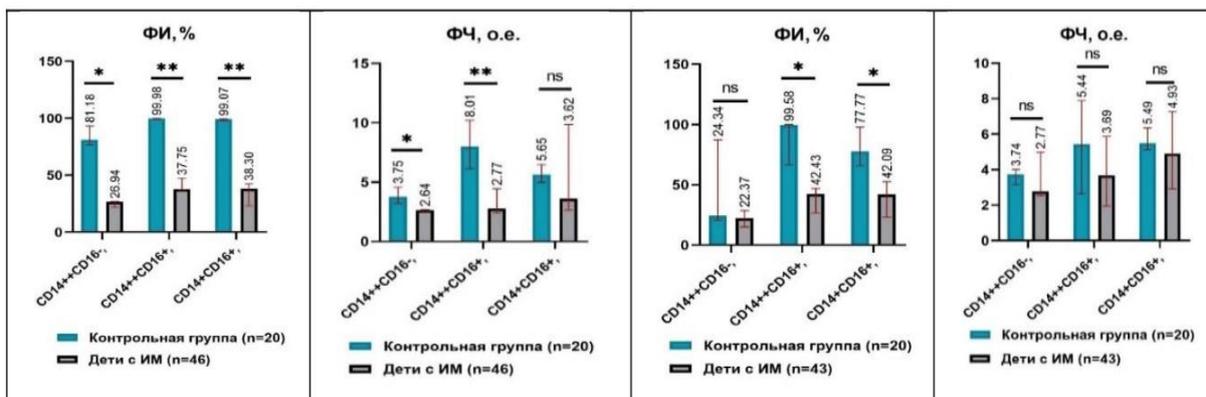


Рисунок 10а – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1 возрастной группы

Рисунок 10б – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2 возрастной группы

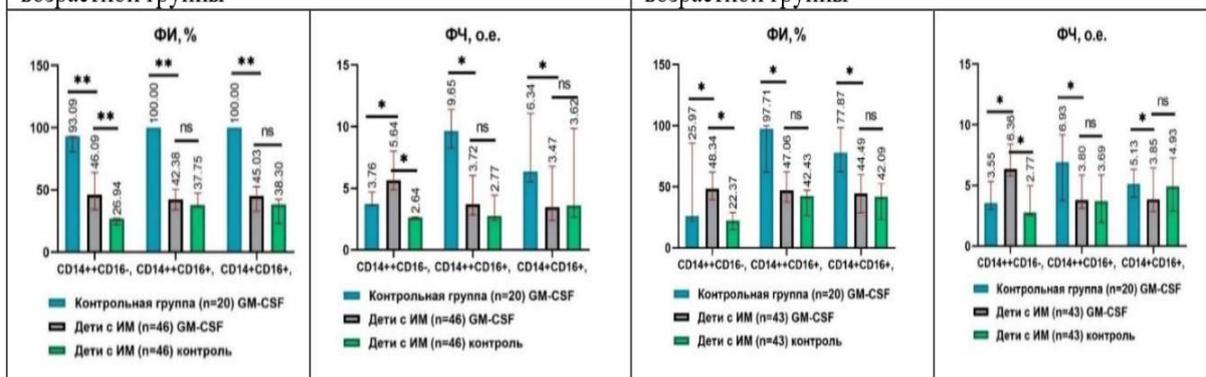


Рисунок 11а – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 1 возрастной группы под влиянием GM-CSF

Рисунок 11б – Фагоцитарная активность моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом 2 возрастной группы под влиянием GM-CSF

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

Можно заключить, что GM-CSF 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.

В настоящее время в клинической практике 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 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.) (Зурочка А. В., Зурочка В. А., Добрынина М. А., 2021).

Оценка эффективности препаратов иммуномодулирующего действия в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Исходя из выявленных нами иммунологических изменений у больных с манифестной формой с ИМ, с целью

иммуномодулирующего влияния на фагоцитарное звено иммунитета, была проведена оптимизация терапии с включением препарата азоксимера бромида (Рисунок 12).

В результате клинко-лабораторного наблюдения у больных, получающих в составе комплексной терапии АЗБ, отмечена более быстрая обратная динамика основных симптомов заболевания, где синдром интоксикации сохранялся до $(4,08 \pm 0,22)$ дня, ангинозный период – $(5,23 \pm 1,89)$ дня, восстановление носового дыхания – $(7,01 \pm 1,13)$ дня по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию ($p < 0,05$).

У пациентов 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. Тогда как 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 ($p < 0,001$).



Рисунок 12 – Алгоритм ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии в зависимости от изменений фагоцитарного звена иммунитета.

Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать персонализированный алгоритм ведения пациентов с манифестной формой ИМ ВЭБ-этиологии на основании изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета. С учетом проведенного исследования в зависимости от клинко-лабораторных проявлений и изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, создана программа для ЭВМ «Алгоритм ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр» (ведется делопроизводство по заявке на государственную регистрацию программы для ЭВМ). Получена форма уведомления о приеме и регистрации заявки патента на изобретение «Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей» (№W23074027 от 18.12.2023).

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 инфекционного мононуклеоза в значительной степени влияют этиологический фактор и состояние преморбидного фона ребенка, определяющие характер течения и исход заболевания.

2. У пациентов с инфекционным мононуклеозом изменения фенотипа нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, характеризующиеся уменьшением количества основной фракции клеток здоровых детей CD64⁻CD15⁺-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- α 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 дня (средняя продолжительность $(7,0 \pm 3,2)$ дня) и 4,5 дня (средняя продолжительность $(5,0 \pm 2,2)$ дня) соответственно; сокращения размеров печени – на 2,0 дня (средняя продолжительность $(8,0 \pm 1,6)$ дня). 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 – $(5,23 \pm 1,89)$ дня и восстановления носового дыхания – $(7,01 \pm 1,13)$ дня, 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 ВЭБ-этиологии при развитии нейтропении в клиническом анализе 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 ведения пациента с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии и ЭВМ-программы для лечения заболевания в зависимости от клинико-лабораторных проявлений и нарушений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета позволяет практическим врачам дифференцированно подойти к составлению программы терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мартынова, Г. П. Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона а-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.

2. Мартынова, Г. П. Клиническая эффективность комплексного использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона а-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.

3. **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.

4. 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.

5. **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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. **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, № S. – С. 44–45.

11. **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.

12. Инфекционный мононуклеоз у детей: возможности использования препаратов иммуномоделирующего действия / **Л. А. Иккес**, Г. П. Мартынова, Ю. Е. Зимина, 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.

13. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗБ	– азоксимера бромид
АМ	– атипичные мононуклеары
АФК	– активные формы кислорода
ВГЧ-6	– вирус герпеса человека 6
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
ГВ	– герпесвирусы
ГВИ	– герпесвирусные инфекции
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЗ	– инфекционно-воспалительные заболевания
ИМ	– инфекционный мононуклеоз
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
ИФН-6	– интерферон альфа
НГ	– нейтрофильные гранулоциты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФЧ	– фагоцитарное число
ХЛ	– хемилюминесценция
ЦМВ	– цитомегаловирус
IgM, G	– иммуноглобулин M, G
GM-CSF	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор