

ЗНАЧЕНИЕ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫХ АНТИГЕНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР, А ТАКЖЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.988.55–097–036:615.37+615.281.8

Поступила 19.04.2011 г.



Т.А. Свинцова, аспирант кафедры инфекционных болезней¹;
Д.М. Собчак, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней¹;
О.В. Корочкина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней¹;
Н.Е. Волский, ассистент кафедры инфекционных болезней¹;
Г.А. Кравченко, к.б.н., доцент кафедры молекулярной биологии²;
В.В. Новиков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского —

Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23

Цель исследования — оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, наличия ДНК вируса, а также определить их значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Материалы и методы. Показатели иммунного ответа изучались у 68 больных мононуклеозом, вызванным ВЭБ (35 мужчин, 33 женщины), в возрасте от 18 до 30 лет. Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54) изучалось методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных и поликлональных антител к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Заключение. Критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом является повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54). У больных с отрицательными результатами индикации ДНК ВЭБ в крови определяется более значительное повышение содержания sCD18, sCD50, sHLA-I, чем в случае положительных результатов. Это, вероятно, отражает формирование более сильного Т-клеточного ответа, образование антител и уменьшение репликативной активности вируса.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, ВЭБ-инфекционный мононуклеоз, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, тонзиллярный синдром, атипичные широкоплазменные мононуклеары, растворимые дифференцировочные антигены.

English

The importance of soluble forms of differentiation antigens in prognosis of infectious mononucleosis, caused by Epstein–Barr virus, as well as antiviral and immune correction therapy

T.A. Svintsova, Postgraduate, the Department of Infectious Diseases¹;
D.M. Sobchak, D.Med.Sc., Professor, the Department of Infectious Diseases¹;
O.V. Korochkina, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases¹;
N.E. Volsky, Tutor, the Department of Infectious Diseases¹;
G.A. Kravchenko, PhD, Associate Professor, the Department of Molecular Biology²;
V.V. Novikov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Molecular Biology²

Для контактов: Свинцова Татьяна Александровна, тел. раб. 8(831)433-44-46, тел. моб. +7920-041-72-99; e-mail: t.svintsova@yandex.ru

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky — National Research University, Gagarin Avenue, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

The aim of the investigation is to assess the content of soluble forms of differentiation antigens in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus (EBV) in relation to sex, age and severity of the disease, accompanying diseases, laboratory findings, the presence of DNA virus, and estimate their significance in the prognosis of the course of the disease and the efficacy of antiviral and immunocorrective therapy.

Materials and methods. Immune response was studied in 68 patients with mononucleosis caused by EBV (35 males, 33 females) aged 18–30 years. The content of soluble forms of differentiation antigens (CD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54) was studied by immunodeficiency analysis using monoclonal and polyclonal antibodies to mononuclear cell antigens of human peripheral blood.

Conclusion. The criterion of adequate immune system response in patients with EBV infectious mononucleosis is high concentration of soluble forms of differentiation antigens (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54). In patients with negative results of DNA indication of EBV in blood there is high concentration of sCD18, sCD50, sHLA-I compared to positive results. It is likely to show the formation of stronger T-cell response, antigens formation and the decrease of replication viral activity.

Key words: infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus, EBV infectious mononucleosis, hepatosplenomegaly, generalized lymphadenopathy, tonsillar syndrome, atypical broad plasma mononuclear cells, soluble differentiation antigens.

Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Это позволяет рассматривать герпетическую инфекцию как системное заболевание организма [1, 2].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов и относится к группе вирусов герпеса. Его капсид диаметром 120–150 нм окружен оболочкой, содержащей липиды. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков. Однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции, а именно:

1) EA (Early antigen) — ранний антиген, включает белки p54, p138;

2) EBNA-1 (Epstein–Barr nuclear antigen) — ядерный антиген, белок p72;

3) VCA (Viral capsid antigen) — капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; иммунодоминантными белками в этом комплексе являются p18 и p23;

4) LMP (Latent membrane protein) — латентный мембранный белок, gp125.

Первичная репликация вируса происходит в эпителии слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки, протоках слюнных желез, а также в лимфоидных образованиях. Затем наблюдается гематогенная и лимфогенная диссеминация вируса. При этом в первую очередь инфицируются В-лимфоциты, которые начинают под влиянием митогенов вируса интенсивно пролиферировать, трансформируясь в плазматические клетки. В результате поликлональной стимуляции В-системы в крови нарастает уровень IgM, обладающих способностью агглютинировать чужеродные эритроциты. Этот феномен используют для диагностики инфекционного мононуклеоза. Пролiferация В-лимфоцитов приводит к активации Т-супрессоров, которые в свою очередь подавляют пролиферацию В-лимфоцитов. Молодые формы Т-лимфоцитов циркулируют в крови, они часто имеют вид атипичных широкоплазменных мононуклеаров. Пролiferация В-лимфоцитов подавляется также

естественными киллерами и путем антителозависимого цитолиза. В результате гибели инфицированных лимфоцитов вирус высвобождается и инактивируется антителами. Однако часть инфицированных В-лимфоцитов сохраняется и вирус персистирует в них пожизненно [1, 3, 4].

При Т-клеточном иммунодефиците возможна реактивация ВЭБ, возникновение В-клеточных лимфом, так как Т-система перестает контролировать пролиферацию В-лимфоцитов. С иммунодефицитом и реактивацией ВЭБ связывают также развитие лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы [3–5].

Механизмы уклонения вируса от иммунного ответа в целом могут быть разделены на три группы: 1) изменение иммунодоминантных эпитопов вируса; 2) препятствие клеточному иммунитету, подавление презентации вирусных пептидов и подавление активности натуральных киллеров (НК-клеток); 3) подавление реализации эффекторных функций, например синтеза цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток. Так вирусы кодируют гомологи цитокинов, хемокинов, растворимых форм мембранных антигенов — молекул, которые играют важную роль в контроле иммунного ответа [3–5].

Обнаружено, что у белков, присутствующих на мембране клеток иммунной системы, могут быть растворимые гомологи. Такие гомологи обнаруживаются в биологических жидкостях, и в том числе в крови, в разных концентрациях. Основной способ образования растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы — это протеолитическое отщепление внеклеточной части мембранных белков с поверхности клеток, называемое протеолитическим шеддингом (слущиванием, сходом), или кливджем (расщепление) [1, 6]. Шеддинг чаще всего является следствием активационных процессов, затрагивающих различные популяции клеток. Растворимые формы мембранных антигенов участвуют в регуляции иммунологических механизмов на разных этапах реализации иммунного ответа. Существует тесная связь между цитокиновой сетью и пулом растворимых антигенов. Механизмы регулирующего действия растворимых форм мембранных антигенов клеток довольно разнообразны. Растворимые

антигены исполняют роль клеточных коммуникаторов. При этом в клетку может передаваться сигнал, меняющий ее функциональное состояние. Изменение концентрации растворимых антигенов, по-видимому, может являться важной мониторинговой и прогностической информацией и при герпетической инфекции [1, 7, 8].

Различают три основные группы мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы. Первая из них — молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA). У человека установлено существование растворимых форм молекул HLA I и II классов [2, 7]. Вторая — рецепторы цитокинов. К этой обширной группе растворимых антигенов относятся растворимые рецепторы интерлейкинов — 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, рецептор интерферона α , фактор некроза опухоли. К третьей можно отнести обширную группу дифференцировочных антигенов, представленных разнообразными белками, принимающими участие в созревании клеток иммунной системы и выполнении ими своих эффекторных функций [2, 3, 7].

Наибольшее практическое значение имеют следующие растворимые дифференцировочные антигены:

sCD18 — принимает участие в механизмах адгезии лейкоцитов к ламинину, фибронектину, коллагену I и IV типов;

sCD50 — способствует презентации антигена T-лимфоцитам и активации T-лимфоцитов;

sCD54 — играет важную роль в механизмах адгезии и участвует в формировании иммунологического синапса;

sCD95 — один из клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз;

sHLA-I — обеспечивает распознавание иммунной системой чужеродных антигенов и аутоантигенов.

Результатом взаимодействия вируса и макроорганизма является активация механизмов апоптоза, адгезии, T-лимфоцитарных реакций, распознавание чужеродных антигенов, формирование иммунологического синапса. Медиаторы иммунного ответа и растворимые формы дифференцировочных антигенов способны характеризовать различные механизмы взаимодействия возбудителя и макроорганизма. Поэтому мы можем оценивать содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с герпетической инфекцией с целью прогнозирования течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии [1, 3, 8].

Цель исследования — оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, в зависимости от пола, возраста больного, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, наличия ДНК вируса, а также определить их значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Материалы и методы. Показатели иммунного ответа изучались у 68 больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом (35 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст — $24,3 \pm 2,8$ года). Была выделена группа больных с сопутствующими заболе-

ваниями (хронический холецистит, язвенная болезнь желудка, хронический бронхит, сахарный диабет, бронхиальная астма и др.), которая составила 40 человек. Среднетяжелая форма болезни отмечена у 56 пациентов, тяжелая форма — у 12.

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины (повышение температуры тела; тонзиллярный синдром; гепатоспленомегалия; генерализованная лимфаденопатия; наличие атипичных широкоплазменных мононуклеаров в крови). Методом ПЦР проводилась индикация ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови, методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись антитела к ВЭБ: анти-VCA IgM, анти-VCA IgG, анти-EA IgG, анти-EBNA IgG.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54) изучалось методом ИФА с применением моноклональных (ИКО 20) и поликлональных антител к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека (Нижегородский институт молекулярной биологии и региональной экологии ННГУ им. Н.И. Лобачевского). Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов определялся по результатам первичного обследования в первую неделю болезни.

В контрольную группу вошли 60 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Средние показатели sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54 в контрольной группе составили соответственно $374,5 \pm 23,4$; $120,1 \pm 10,6$; $57,7 \pm 6,7$; $74,1 \pm 5,9$ и $168,7 \pm 17,7$ U/ml.

Статистическая обработка фактического материала и анализ результатов, полученных при исследованиях, выполнялись с применением пакета программ Statistica 6.0 с использованием критериев Шапиро–Уилка, Левена, Стьюдента, Манна–Уитни, корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При изучении уровня растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза, адгезию лейкоцитов, активацию T-лимфоцитов, формирование иммунологического синапса, распознавание чужеродных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sCD54, sHLA-I), в зависимости от пола, возраста больных и тяжести заболевания (табл. 1) установлено, что содержание их было несколько выше у женщин и у пациентов моложе 25 лет, хотя различия были недостоверны.

У лиц со среднетяжелым течением болезни показатели, характеризующие распознавание чужеродных антигенов (sHLA-I) и формирование иммунологического синапса (sCD54), были значительно выше, чем у больных с тяжелой формой болезни. Содержание других исследуемых показателей у больных с разными формами тяжести отличалось несущественно.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями уровни sHLA-I и sCD54 были существенно ниже по сравнению с лицами, у которых сопутствующая патология отсутствовала (см. табл. 1).

Показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов изучались у больных ВЭБ-инфекцион-

Т а б л и ц а 1

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от пола, возраста, тяжести течения (данные первичного обследования), средние значения в U/ml

| Показатели | sCD95 | sCD18 | sCD50 | sHLA-I | sCD54 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Женщины (n=33) | 289,0±18,3 | 266,2±16,5 | 327,4±23,4 | 66,3±4,2 | 597,9±41,4 |
| Мужчины (n=35) | 239,0±19,8 p=0,124 | 219,0±13,6 p=0,215 | 363,0±23,5 p=0,118 | 76,2±5,2 p=0,307 | 503,2±42,8 p=0,213 |
| Возраст: >25 лет (n=25) | 315,3±25,4 | 112,8±10,3 | 287,5±23,1 | 107,3±5,3 | 495,4±23,4 |
| <25 лет (n=43) | 378,5±27,8 p=0,112 | 156,5±10,8 p=0,326 | 315,3±28,8 p=0,108 | 115,2±7,5 p=0,213 | 513,6±38,6 p=0,103 |
| Течение заболевания: средней тяжести (n=56) | 384,3±21,5 | 205,5±15,4 | 368,3±28,4 | 145,3±8,3 | 568,4±42,3 |
| тяжелое (n=12) | 365,2±23,8 p=0,113 | 185,3±13,4 p=0,207 | 325,5±21,3 p=0,213 | 72,4±6,4 p=0,022 | 412,3±36,2 p=0,018 |
| Сопутствующие заболевания (n=40) | 315,2±21,2 | 194,3±11,4 | 315,4±22,8 | 84,4±8,3 | 402,3±33,2 |
| Отсутствие сопутствующих заболеваний (n=28) | 356,3±20,3 p=0,103 | 225,5±12,2 p=0,117 | 354,3±26,4 p=0,153 | 165,3±9,3 p=0,012 | 588,4±47,4 p=0,015 |
| Контрольная группа (n=60) | 374,5±23,4 | 120,1±10,6 | 57,7±6,7 | 74,1±5,9 | 168,7±17,7 |

П р и м е ч а н и е: p — статистическая значимость различий значений в основной и контрольной группах.

Т а б л и ц а 2

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при различных клинических симптомах (данные первичного обследования), средние значения в U/ml

| Показатели | sCD95 | sCD18 | sCD50 | sHLA-I | sCD54 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Лихорадка более 5 дней (n=25) | 395,6±28,9 | 185,6±15,3 | 215,4±15,6 | 118,2±7,8 | 418,5±32,4 |
| Лихорадка менее 3 дней (n=43) | 372,3±25,4 p=0,133 | 163,8±10,2 p=0,218 | 185,2±11,4 p=0,207 | 107,4±5,8 p=0,322 | 385,6±25,7 p=0,158 |
| Экзантема (n=20) | 398,6±22,4 | 215,4±16,3 | 235,4±16,3 | 121,4±8,7 | 322,4±25,5 |
| Отсутствие экзантемы (n=48) | 275,5±19,8 p=0,012 | 115,6±10,2 p=0,018 | 205,6±15,7 p=0,312 | 115,8±7,2 p=0,124 | 285,6±22,1 p=0,208 |
| Тонзиллярный синдром (n=58) | 385,3±22,8 | 218,5±18,5 | 145,5±5,3 | 125,3±7,8 | 215,3±19,1 |
| Отсутствие тонзиллярного синдрома (n=10) | 365,3±28,5 p=0,214 | 185,3±8,3 p=0,139 | 72,4±5,2 p=0,022 | 107,8±8,2 p=0,308 | 112,4±7,2 p=0,025 |
| Гепатоспленомегалия (n=55) | 345,2±26,5 | 173,5±4,5 | 118,3±8,2 | 182,3±11,2 | 153,4±10,3 |
| Отсутствие гепатоспленомегалии (n=13) | 320,4±28,4 p=0,187 | 125,6±7,5 p=0,335 | 115,7±7,5 p=0,213 | 165,8±12,3 p=0,318 | 132,5±7,2 p=0,215 |
| Контрольная группа (n=60) | 374,5±23,4 | 120,1±10,6 | 57,7±6,7 | 74,1±5,9 | 168,7±17,7 |

П р и м е ч а н и е: p — статистическая значимость различий значений в основной и контрольной группах.

ным мононуклеозом в зависимости от преобладания различных клинических симптомов (табл. 2). У больных с длительной лихорадкой и гепатоспленомегалией определялся несколько более высокий уровень всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов по сравнению с лицами, у которых такие симптомы отсутствовали, однако эти различия были недостоверны. У больных с экзантемой содержание sCD95 и sCD18 было значительно выше по сравнению с лицами, у которых эти симптомы отсутствовали. Выявлено, что у больных с выраженным тонзиллярным синдромом определялось существенное повышение уровня sCD50 и sCD54 по сравнению с лицами, у которых эти симптомы отсутствовали.

Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов определялся у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом также в зависимости от спектра

маркеров ВЭБ. Отмечено, что содержание sCD50 и sHLA-I существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (анти-VCA IgM) по сравнению с лицами, у которых они отсутствуют (табл. 3).

Противоположная тенденция отмечалась при изучении содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с положительными результатами индикации ДНК ВЭБ. У таких пациентов определялись значительно более низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих адгезию лейкоцитов, активность Т-лимфоцитов, распознавание чужеродных антигенов, чем у лиц с отрицательными результатами индикации (см. табл. 3, рис. 1).

У больных, у которых выявлялись антитела к раннему антигену (анти-EA IgG) и ядерному антигену (анти-EBNA), отмечено некоторое повышение содержания

Таблица 3

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в зависимости от результатов индикации вируса ДНК ВЭБ и спектра антител (данные первичного обследования), средние значения в U/ml

| Показатели | sCD95 | sCD18 | sCD50 | sHLA-I | sCD54 |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| VCA IgM пол. (n=40) | 385,5±25,3 | 175,6±12,4 | 198,5±14,1 | 146,5±10,3 | 342,7±21,7 |
| VCA IgM отр. (n=28) | 348,3±25,6 | 134,3±10,1 | 96,4±7,3 | 72,8±3,6 | 312,4±28,7 |
| | p=0,207 | p=0,305 | p=0,012 | p=0,018 | p=0,213 |
| EA IgG пол. (n=38) | 368,4±26,2 | 165,4±10,6 | 142,5±12,3 | 125,3±10,7 | 131,8±11,8 |
| EA IgG отр. (n=30) | 325,8±28,3 | 148,2±12,5 | 124,7±10,3 | 114,5±10,5 | 125,2±11,7 |
| | p=0,135 | p=0,108 | p=0,204 | p=0,147 | p=0,203 |
| EBNA IgG пол. (n=25) | 318,5±28,5 | 152,6±13,4 | 128,7±10,5 | 134,5±12,7 | 178,3±15,6 |
| EBNA IgG отр. (n=43) | 292,8±22,5 | 142,3±12,7 | 112,6±10,4 | 118,9±9,8 | 152,8±13,2 |
| | p=0,314 | p=0,176 | p=0,207 | p=0,112 | p=0,248 |
| ДНК ВЭБ пол. (n=48) | 318,4±20,7 | 91,2±4,2 | 83,1±5,4 | 71,3±4,1 | 208,2±15,7 |
| | p=0,146 | p=0,025 | p=0,014 | p=0,021 | p=0,132 |
| ДНК ВЭБ отр. (n=20) | 358,3±23,8 | 182,4±12,5 | 178,5±13,1 | 148,2±12,9 | 215,3±18,3 |
| Контрольная группа (n=60) | 374,5±23,4 | 120,1±10,6 | 57,7±6,7 | 74,1±5,9 | 168,7±17,7 |

Примечание: p — статистическая значимость различий значений в основной и контрольной группах.

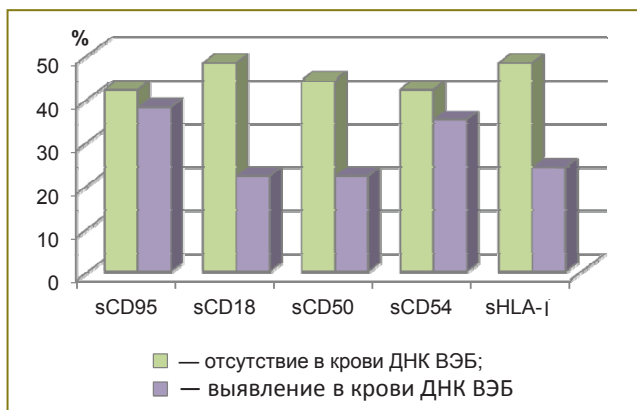


Рис. 1. Частота повышения содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекцией в зависимости от результатов индикации ДНК ВЭБ

всех исследуемых растворимых форм дифференцировочных антигенов (см. табл. 3), однако эти отличия были несущественны.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом было изучено в процессе динамического наблюдения при лечении циклофероном и при базисной терапии. Установлено, что при лечении циклофероном содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих активность апоптоза (sCD95), адгезии лейкоцитов (sCD18), формирование Т-лимфоцитарной реакции (sCD50), распознавание чужеродных агентов (sHLA-I), формирование иммунологического синапса (sCD54), имело тенденцию к повышению. Однако не отмечено существенного возрастания показателей к концу терапии (рис. 2).

Содержание всех изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных, получающих базисную терапию, оставалось прежним.

Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов был изучен также у больных с циклическим течением болезни (отсутствие реактивации болезни в первые 6 мес после выписки из стационара) при лечении циклофероном. Установлено, что в процессе терапии содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов sCD95, sCD18, sCD50 изменялось незначительно по сравнению с показателями до лечения. Однако показатели sHLA-I и sCD54 возрастали у 66,6% больных в 1,5–2 раза по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов при лечении циклофероном изучено и у больных с реактивацией ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, у которых выявлено обострение в течение 6 мес после выписки из стационара. Результаты показали, что содержание всех изучаемых растворимых форм

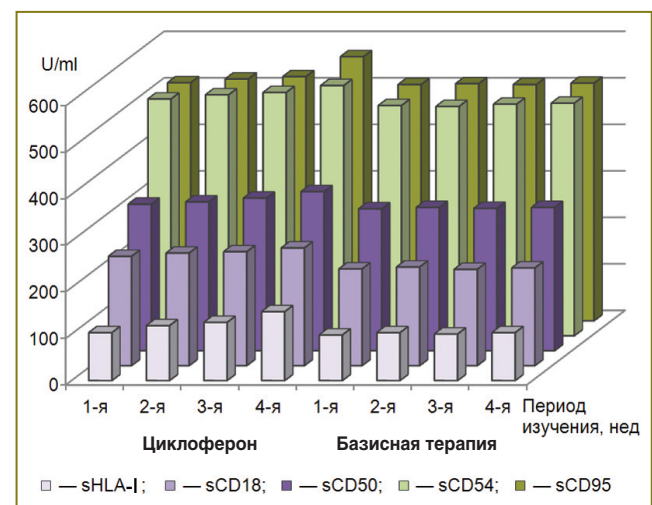


Рис. 2. Динамика растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом при лечении циклофероном и при базисной терапии

дифференцировочных антигенов практически оставались на прежнем уровне (сохранялись монотонно-низкие показатели на протяжении 4 нед наблюдения за пациентами).

Обсуждение. Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных агентов (sHLA-I) и формирование иммунологического синапса (sCD54), было выше у больных со среднетяжелым течением болезни, чем у лиц с тяжелым. Это, по-видимому, характеризует формирование адекватного иммунного ответа при средне-тяжелом течении инфекции.

У больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с экзантемой и тонзиллярным синдромом содержание sCD95, sCD18, sCD50 и sCD54 было значительно выше по сравнению с больными, у которых отсутствовали данные симптомы. Это свидетельствует о том, что изучаемые антигены, вероятно, способствуют формированию более сильного иммунного ответа, повышению проницаемости сосудов и появлению токсико-аллергических симптомов.

Наибольший интерес представляет изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ВЭБ-инфекцией в зависимости от спектра маркеров ВЭБ. Отмечено, что уровень sCD50 и sHLA-I существенно выше у пациентов с наличием антител к капсидному антигену (анти-VCA IgM) по сравнению с больными, у которых их не было. У пациентов с отсутствием ДНК ВЭБ, напротив, определялось значительно более высокое содержание sCD18, sCD50 и sHLA-I, чем у лиц с положительными результатами индикации. Это, вероятно, характеризует формирование адекватного Т-клеточного ответа и образование антител.

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов при лечении циклофероном изучено у больных с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, у которых отсутствует реактивация болезни в течение 6 мес после выписки из стационара. Установлено, что при циклическом течении инфекции показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих распознавание чужеродных антигенов (sHLA-I) и формирование иммунологического синапса (sCD54), возросли у 66% пациентов.

У больных с реактивацией ВЭБ-инфекционного мононуклеоза при лечении циклофероном сохранялись монотонно-низкие показатели изучаемых растворимых форм дифференцировочных антигенов на протяжении 4 нед наблюдения за пациентами.

Заключение. Критерием адекватной ответной реакции иммунной системы у пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом является повышение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54). У больных с отрицательными результатами индикации ДНК ВЭБ в крови определяется более значительное повышение содержания sCD18, sCD50, sHLA-I, чем в случае положительных результатов. Это, вероятно, отражает формирование более сильного Т-клеточного ответа,

образование антител и уменьшение репликативной активности вируса.

При терапии циклофероном у пациентов с циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза содержание sHLA-I и sCD54 на 2–4-й неделе лечения возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со значениями до начала терапии. У больных с реактивацией болезни сохраняются монотонно-низкие показатели всех изучаемых растворимых форм на протяжении 4 нед наблюдения. Следовательно, у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом динамика значений sHLA-I и sCD54 через 2–4 нед лечения служит дополнительным критерием эффективности противовирусной, иммуномодулирующей терапии и формирования циклического течения болезни.

Литература

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Москва: Медицина; 1998; 192 с.
2. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. Мед информ агентство; 2008; 249 с.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпетические инфекции человека. Санкт-Петербург: «СпецЛит»; 2006; 301 с.
4. Ross J.D., Smith J.W., Elton R.A. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infections of the genital tract in Edinburgh 1978–1991. Department of Genitourinary Medicine Edinburgh Royal Infirmary, UK. *Genitourin Med* 2003; 65(9): 381–383.
5. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with and without HIV infection. Building international congress. *IHMF* 2006; p. 67.
6. Бабаев А.А., Новиков В.В., Ежова Г.П., Добротина Н.А. Белки. Ч. 2. Мембранные белки адгезии. Н. Новгород: ННГУ; 2004; 60 с.
7. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы при вирусных инфекциях. Вестник Нижегород. ун-та им. Лобачевского 2001; с. 208–217.
8. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. Москва: Медицина; 1996; 239 с.

References

1. Ershov F.I. *Antivirusnye preparaty* [Antivirals]. Moscow: Meditsina; 1998; 192 p.
2. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu. *Rastvorimye formy membrannykh antigenov kletok immunoj sistemy* [Soluble forms of membrane antigens of immune system cells]. Moscow: Med inform agentstvo; 2008; 249 p.
3. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Gerpeticheskie infektsii cheloveka* [Herpes infections of human]. Saint Petersburg: "SpetsLit"; 2006; 301 p.
4. Ross J.D., Smith J.W., Elton R.A. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infections of the genital tract in Edinburgh 1978–1991. Department of Genitourinary Medicine Edinburgh Royal Infirmary, UK. *Genitourin Med* 2003; 65(9): 381–383.
5. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with and without HIV infection. Building international congress. *IHMF* 2006; p. 67.
6. Babaev A.A., Novikov V.V., Ezhova G.P., Dobrotina N.A. Belki. Ch. 2: *Membrannye belki adgezii* [Membrane proteins of adhesion]. Nizhny Novgorod: NNGU; 2004; 60 p.
7. Novikov V.V. *Vestnik nizhegorodskogo universiteta im N.I. Lobachevskogo* 2001; 1: 208–217.
8. Ershov F.I. *Sistema interferona v norme i patologii* [System of interferon in norm and pathology]. Moscow: Meditsina; 1996; 239 p.