

*А.П. Кудин, Т.Р. Романовская, М.В. Белевцев*

## **Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей**

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Международный государственный экологический университет им.  
А.Д.Сахарова,  
Республиканский научно-практический центр детской онкологии и  
гематологии, Минск*

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадочным состоянием, ангиной, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки, появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови и гетерофильных антител. ИМ хотя и является полиэтиологичным заболеванием, чаще всего ассоциируется врачами с вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) или иначе – герпесвирусом 4-го типа. Этот вирус относится к семейству *Herpesvirinae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*. Кроме того, ВЭБ является типичным представителем лимфотропных вирусов приматов (*Lymphocryptovirus*).

ВЭБ обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2 – рецептор для C3d компонента системы комплемента) [14, 21, 32, 39, 52]. Кроме В-лимфоцитов, могут поражаться Т-лимфоциты и НК-клетки [16, 32, 40, 46, 50], моноциты/макрофаги [15, 54], нейтрофилы [34, 54], эпителий слизистой носоглотки [30, 32] и протоков слюнных желез [44, 48, 51]. Как и при других инфекционных заболеваниях, вызываемых лимфотропными вирусами, исходы острой ВЭБ-инфекции (ВЭБИ) могут быть разными и являются интегративным показателем взаимодействия различных факторов.

Считается, что в острую фазу ВЭБИ поражается до 20 % всех циркулирующих в периферической крови В-лимфоцитов [1, 4]. По мере выздоровления количество ВЭБ-инфицированных (ВЭБ+) В-лимфоцитов уменьшается [55], однако и через год после перенесенного ИМ, как одного наиболее частых проявлений острой ВЭБИ, они сохраняются в периферической крови [27].

Важной особенностью ВЭБ является его способность повышать выживаемость ВЭБ(+) В-лимфоцитов за счет подавления их гибели [24, 40]. При отсутствии адекватного контроля со стороны основных факторов противовирусного иммунитета (цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, Th1-зависимые механизмы иммунного ответа) возможна неконтролируемая пролиферация ВЭБ(+) В-лимфоцитов (т.е. клеток, несущих чужеродную генетическую информацию). Потенциально это может привести к развитию В-клеточной лимфопролиферативной болезни (нередко проявляющейся малигнизацией, особенно у людей с исходным иммунодефицитом) [21, 40, 41, 42]. Однако разные авторы описывают различные изменения содержания

В-лимфоцитов в периферической крови человека с острой ВЭБИ. Так [4] отмечают отсутствие достоверных изменений уровня лимфоцитов с фенотипом CD20+ у детей с ИМ разной степени тяжести по сравнению со здоровыми детьми и между собой. В других исследованиях [3, 5] авторы отмечали повышение концентрации CD21+ клеток в первые 3 недели болезни у детей с более тяжелым течением ИМ. Об увеличении количества В-лимфоцитов (с фенотипом CD72+) в эти же сроки говорится и в других работах [10, 13]. Однако в литературе есть данные о снижении содержания в периферической крови клеток с фенотипом CD19+ (В-лимфоциты) и CD19+CD23+ (зрелые В-лимфоциты) в острую фазу ИМ и в периоде ранней реконвалесценции. Причем, степень выраженности этого уменьшения и его продолжительность прямо коррелировали с тяжестью течения заболевания [36].

Контроль за распространением ВЭБ в организме человека, как и при большинстве других вирусных инфекциях, осуществляется вначале (на доиммунном этапе) в основном системой интерферонов и НК-клетками, а затем – в первую очередь, CD8+ цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) [17, 31, 33, 40, 49]. Кроме того, CD4+ клетки также участвуют в элиминации ВЭБ [41, 45].

Как и любую лимфотропную инфекцию, ВЭБИ следует считать иммуносупрессивным заболеванием, приводящим, как минимум, к транзиторному иммунодефициту. При острой ВЭБИ наряду с В-лимфоцитами происходят существенные изменения в содержании и уровне функциональной активности Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эти сдвиги, по данным разных авторов, носят разнонаправленный характер. Так в ряде работ указывается на повышение при острой ВЭБИ относительного и/или абсолютного уровня Т-лимфоцитов (CD3+ клеток) [2, 6, 12, 13, 20, 59]. Другие же отмечают некоторое снижение содержания клеток с данным фенотипом в острый период ИМ [10, 35].

Изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов также описываются по-разному. Повышенное содержание (или тенденция к повышению содержания) CD4+ клеток в острый период ИМ и в периоде ранней реконвалесценции (через 2-3 недели от начала заболевания) показано в ряде работ [3, 4, 6, 11]. Однако есть исследования, в которых обнаружено, что уровень этих клеток при остром ИМ не изменяется [28] или даже снижается [2, 59].

В отношении содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+ данные различных исследователей также противоречивы. Большинство авторов указывает на повышение уровня этих клеток в острую фазу ИМ [2, 6, 13, 19, 28, 37, 59]. При этом отмечается увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+CD38+ [2, 37, 59] и CD8+HLA-DR+ [37, 58]. Причем, если инфекция переходит в хроническую форму, маркеры активности CD8+ клеток сохраняются и через 4 месяца от начала острой ВЭБИ [37].

Однако существуют работы, в которых отмечается тенденция к уменьшению содержания CD8+ клеток при острой ВЭБИ [11] или зависимость этого показателя от тяжести течения острого ИМ: при легком течении ИМ уровень CD8+ клеток повышен, а при тяжелом – снижен [3, 5].

Разбалансированность в работе клеточного иммунитета проявляется также повышением в крови клеток-предшественников кортикальных тимоцитов (CD3+CD4+CD8+) в острую фазу ИМ [56], различным соотношением среди Т-лимфоцитов клеток с фенотипом CD45RO+ (клетки памяти) и CD45RA+ (зрелые неиммунные, или «наивные», лимфоциты) [22, 23, 25, 28, 35, 38]. Интересной представляется способность ВЭБ поражать Т-лимфоциты на ранних этапах Т-лимфопоэза, еще в тимусе. Оказалось, что популяция больших незрелых тимоцитов (с фенотипом CD3+CD4+CD8+) экспрессирует рецептор CD21+. Очевидно, это способствует инфицированию этих клеток вирусом [43, 53].

По содержанию еще одних эффекторных клеток – естественных киллеров или NK-клеток (CD16+) – также существуют противоречивые данные. В некоторых исследованиях указывается на повышение (абсолютное и/или относительное) уровня этих клеток в острый период ИМ [6, 10, 13]. Другие авторы констатировали снижение содержания NK-клеток в тот же период заболевания [3, 5, 11], причем более выраженное при тяжелом течении ИМ [3, 5].

Кроме естественных киллеров ВЭБ способен поражать и другие клетки, определяющие естественную цитотоксичность: моноциты/макрофаги и нейтрофилы. Роль нейтрофилов в патогенезе ВЭБИ недостаточно ясна, но существуют данные, свидетельствующие о том, что функционирование этого фактора системы естественной цитотоксичности существенно изменяется на фоне данной инфекции. Хорошо известно, что при остром ИМ отмечается относительная и, нередко, абсолютная нейтропения (вплоть до агранулоцитоза). Наряду с количественными нарушениями, ВЭБ вызывает изменение функциональной активности нейтрофилов. Так под действием вируса индуцируется синтез нейтрофилами как интерлейкина-1b (ИЛ-1b) [18], так и растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) [18, 47], причем последний синтезируется в значительно большем количестве, чем ИЛ-1a и ИЛ-1b [47]. Таким образом, подавляя активность одного из основных провоспалительных цитокинов, ВЭБ модулирует функционирование как системы естественной цитотоксичности, так и иммуногенез, что может помогать вирусу избегать действия защитных факторов организма человека.

Как видно из представленных данных (далеко не полностью характеризующих те изменения иммунитета, которые происходят в организме человека на фоне ВЭБИ), исход острой инфекции зависит от действия различных факторов. Таким образом, транзиторное иммунодефицитное состояние после перенесенной острой ВЭБИ затрагивает как адаптивный иммунитет (содержание и функциональную активность Т- и

В-лимфоцитов), так и факторы естественной цитотоксичности (NK-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы).

Целью работы было оценить состояние адаптивного иммунитета у детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза и в периоде раннего катамнеза.

Под нашим наблюдением находилось 25 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с инфекционным мононуклеозом, проходившими лечение в ДИКБ в период с декабря 2004 г. по февраль 2005 г. С учетом хорошо известных особенностей лейкоцитограммы у детей, все пациенты были разбиты на две группы. В первую вошли 9 детей в возрасте 1-5 лет (средний возраст —  $2,9 \pm 0,3$  года), 2 девочки и 7 мальчиков. Вторую группу составили 16 детей в возрасте 6-17 лет (средний возраст —  $10,3 \pm 1,1$  лет), из них 10 девочек и 6 мальчиков. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания, обнаружения в периферической крови атипичных мононуклеаров (в количестве не менее 10%). У 8 детей первой и у 13 детей второй групп проводилось серологическое обследование на ВЭБ-инфекцию: определение IgM к VCA (viral capsid antigen — вирусному капсидному антигену) и IgG к EBЕА (Epstein-Barr early antigen — раннему антигену) с помощью иммуно-ферментного анализа («ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Не удалось обнаружить серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции у 2 детей первой группы и у 1 ребенка из второй группы. Отрицательные результаты серологического обследования могут быть связаны с чувствительностью метода (она далека от абсолютной [8]), отсутствием сероконверсии у части детей (особенно младшего возраста [8, 30]), существованием ИМ другой этиологии. У всех детей констатирована средняя степень тяжести заболевания. Лечение включало назначение антибиотиков (при наличии лакунарной ангины), глюкокортикостероидов на 1-5 дней (в основном, при выраженном лимфопролиферативном синдроме) и симптоматической терапии.

Исследование иммунного статуса включало определение следующих популяций лимфоцитов с помощью проточной цитофлуорометрии (ПЦФМ): CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические лимфоциты), CD19+ (В-лимфоциты), CD56+ (естественные киллеры или NK-клетки), CD3+CD56+ (Т-NK-клетки), CD45RA+ (зрелые неиммунные или «наивные» лимфоциты), CD45RO+ (клетки памяти). Рассчитывался иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Содержание в крови иммуноглобулинов классов G (IgG), IgM и IgA у пациентов с ИМ определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [7]. Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом преципитации 3,5% полиэтиленгликолем 6000 («Sigma», США) с последующим измерением оптической плотности с помощью спектрофотометрии.

Контрольную группу составили 46 детей детской деревни «SOS-kinder» в возрасте от 3 до 17 лет (25 девочек и 21 мальчик), из них до 5 лет — 6 детей (3 мальчика и 3 девочки) и в возрасте 6-17 лет — 40 человек (18 мальчиков и 22 девочки). Обследование детей проводилось в рамках ежегодного

диспансерного наблюдения этих детей с согласия попечительского совета и комитета по этике. Фенотипирование лимфоцитов проводилось путем маркировки с помощью моноклональных АТ («Becton Dickinson») и последующего учета результатов с помощью ПЦФМ на аппарате FACScan («Becton Dickinson»).

Исследования концентраций иммуноглобулинов G, M, A у детей контрольной группы проводили турбидиметрическим методом с использованием тест-системы «Turbiquant» (Behring, Германия) с учетом результатов на анализаторе «Turbitimer» (Behring, Германия) и тест-системой для определения на анализаторе Hitachi 912 (Roche, Австрия). Показатель концентрации иммуноглобулинов (в г/л) рассчитывался на основании градиента величины оптической плотности автоматически.

В острый период ИМ у детей в возрасте 1-5 лет отмечаются характерные признаки активации противовирусных механизмов защиты (табл. 1). Достоверно, по сравнению с контрольной группой, повышен общий уровень лейкоцитов (за счет относительного и абсолютного увеличения содержания лимфоцитов). В первую очередь, это связано с периферической экспансией CD3+ клеток (Т-лимфоциты) прежде всего за счет пула ЦТЛ (CD8+) и естественных киллеров (CD56+ клетки или НК-клетки), которые, как известно, вносят основной вклад в противовирусную защиту организма. Относительная концентрация Т-хелперов (CD4+) достоверно уменьшается в этот период болезни по сравнению с контролем, однако при этом абсолютный уровень этих клеток имеет тенденцию к увеличению. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) имеет тенденцию к снижению (при этом, все же, достоверно не отличается от аналогичного показателя контрольной группы).

Таблица 1

Показатели иммунограммы у детей до 5 лет с ИМ в разные периоды заболевания

| Показатели                            | Дети с ИМ       |                 | Контрольная группа, n=6 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
|                                       | ≤ 2 нед, n=8    | 1,5-4 мес, n=4  |                         |
| Срок обследования                     | ≤ 2 нед, n=8    | 1,5-4 мес, n=4  | Контрольная группа, n=6 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$     | 12987,5±1149,4* | 7200,0±1262,3** | 7900,0±364,2            |
| Лимфоциты, %                          | 62,4±3,1*       | 59,8±4,1*       | 40,8±4,1                |
| Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$     | 8126,6±789,6*   | 4325,3±858,6**  | 3181,7±293,4            |
| CD3+, %                               | 67,5±4,4        | 55,5±12,9**     | 71,5±2,8                |
| CD3+, $\times 10^6/\text{л}$          | 5890,2±902,6*   | 1851,2±570,7**  | 2275,2±208,7            |
| CD4+, %                               | 20,3±2,8*       | 31,8±4,0**      | 39,2±2,9                |
| CD4+, $\times 10^6/\text{л}$          | 1665,3±260,0    | 969,5±66,5**    | 1274,2±186,7            |
| CD8+, %                               | 42,8±6,6        | 23,8±5,7**      | 29,5±1,9                |
| CD8+, $\times 10^6/\text{л}$          | 3882,7±949,1*   | 816,2±285,3**   | 917,1±32,1              |
| CD4 / CD8                             | 0,70±0,23       | 1,69±0,52       | 1,37±0,16               |
| CD19+, %                              | 14,5±3,1        | 25,0±8,9        | 16,7±2,3                |
| CD19+, $\times 10^6/\text{л}$         | 1040,7±192,4*   | 745,0±224,8     | 534,3±103,4             |
| CD56+, %                              | 8,0±1,0         | 9,5±1,2         | 9,0±1,5                 |
| CD56+, $\times 10^6/\text{л}$         | 663,0±151,2*    | 296,5±40,5**    | 296,7±51,8              |
| CD3+CD56+, %                          | 4,29±1,46       | 2,25±1,44       | 1,58±0,36               |
| CD3+CD56+, $\times 10^6/\text{л}$     | 375,4±115,3*    | 63,8±39,5       | 48,6±8,2                |
| CD45RA+, %                            | 48,8±8,0        | 76,8±5,3*,**    | 60,98±2,18              |
| CD45RA+, $\times 10^6/\text{л}$       | 3685,5±651,2*   | 2423,5±336,7    | 1512,9±394,7            |
| CD45RO+, %                            | 37,6±8,5        | 13,5±4,9**      | 19,48±1,63              |
| CD45RO+, $\times 10^6/\text{л}$       | 3546,9±1015,4*  | 436,0±160,0**   | 501,1±161,8             |
| CD45RA+CD45RO+ %                      | 9,5±2,1         | 5,3±0,9         | 10,38±2,36              |
| CD45RA+CD45RO+ $\times 10^6/\text{л}$ | 844,8±214,3*    | 165,0±32,0**    | 258,0±89,0              |
| IgG, г/л                              | 15,29±4,36      | —               | 10,01±0,91              |
| IgM, г/л                              | 2,34±0,59*      | —               | 0,70±0,06               |
| IgA, г/л                              | 1,27±0,37       | —               | 0,69±0,07               |

\*-достоверное отличие по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), \*\* - достоверное отличие по сравнению с началом заболевания ( $p < 0,05$ ), р - достоверное отличие показателей у детей разного возраста в одни сроки исследования.

В острый период ИМ у детей этого возраста повышается концентрация Т-НК-клеток (CD3+CD56+ клетки или Т-киллеры с признаками естественных киллеров). Эти клетки участвуют в распознавании антигенов непептидной природы (например, бактериальных липополи-или липоолигосахаридов) в комплексе с молекулами CD1, вырабатывают ИЛ-4 (и, следовательно, через стимуляцию дифференцировки Th0 в Th2 активируют гуморальный иммунный ответ [14]). Но для патогенеза ИМ, по-видимому, наиболее важной является способность этих клеток экспрессировать много Fas-лиганда (CD95+), который связывается с Fas-рецептором на активированных Т-лимфоцитах и запускает тем самым апоптоз последних, т.е Т-НК-клетки выполняют функцию аутокиллеров [14]. По такому механизму CD3+CD56+ клетки, вероятно, вносят свой вклад в угасание резко активированного в острый период ИМ клеточного иммунного ответа.

Показатели гуморального иммунитета у детей данной возрастной группы также изменяются. Достоверно увеличивается абсолютное содержание В-лимфоцитов (CD19+) при сохранении нормального относительного уровня этих клеток и достоверно повышается концентрация IgM. Концентрация ( $0,05 \pm 0,01$  г/л при норме до 0,07 г/л) и размер ( $1,22 \pm 0,04$  при норме 0,9 – 1,5)

циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в начальный период заболевания не выходили за пределы нормальных возрастных показателей.

Спустя 1,5-4 месяца у детей 1-5 лет, перенесших ИМ, изменения, практически, всех исследованных показателей нивелировались и достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Исключение составило только относительное содержание лимфоцитов, которое оставалось повышенным. Из исследованных показателей, только концентрация В-клеток сохранялась на повышенном уровне, что, возможно, является косвенным подтверждением повышения жизнеспособности и увеличения устойчивости к апоптозу ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов.

У детей более старшего возраста (6-17 лет) большинство иммунологических показателей изменялось аналогично (табл. 2). Отличия касались относительного содержания естественных киллеров (их уровень достоверно снижался по сравнению с контрольной группой). Коэффициент CD4/CD8 также уменьшался достоверно.

Таблица 2

Показатели иммунограммы у детей 6-17 лет с ИМ в разные периоды заболевания

| Показатели                            | Дети с ИМ            |                        |                       | Контрольная группа, n=40 |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                       | ≤ 2 нед, n=12        | 1,5-4 мес, n=19        | 4-6 мес, n=5          |                          |
| Срок обследования                     |                      |                        |                       |                          |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$     | 9796,4 $\pm$ 713,4*  | 6242,1 $\pm$ 484,3**   | 6160,0 $\pm$ 385,5**  | 6277,5 $\pm$ 254,1       |
| Лимфоциты, %                          | 62,6 $\pm$ 3,9*      | 52,7 $\pm$ 3,4*,**     | 33,2 $\pm$ 4,5*,**    | 41,0 $\pm$ 1,7           |
| Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$     | 6469,3 $\pm$ 725,2*  | 3284,9 $\pm$ 358,9*,** | 1979,6 $\pm$ 151,9**  | 2444,1 $\pm$ 108,3       |
| CD3+, %                               | 73,3 $\pm$ 6,9       | 63,5 $\pm$ 4,7         | 46,8 $\pm$ 8,1*,**    | 70,2 $\pm$ 0,8           |
| CD3+, $\times 10^6/\text{л}$          | 5321,3 $\pm$ 1008,6* | 2041,5 $\pm$ 263,8**   | 937,8 $\pm$ 200,5*,** | 1712,5 $\pm$ 74,6        |
| CD4+, %                               | 21,0 $\pm$ 4,0*      | 27,1 $\pm$ 2,9*        | 22,0 $\pm$ 6,1*       | 37,0 $\pm$ 1,2           |
| CD4+, $\times 10^6/\text{л}$          | 1071,2 $\pm$ 94,1    | 876,5 $\pm$ 142,0      | 446,2 $\pm$ 140,0*,** | 894,6 $\pm$ 43,3         |
| CD8+, %                               | 52,5 $\pm$ 6,5*      | 31,1 $\pm$ 3,0**       | 23,0 $\pm$ 1,4*,**    | 28,3 $\pm$ 0,8           |
| CD8+, $\times 10^6/\text{л}$          | 4123,4 $\pm$ 820,7*  | 1019,0 $\pm$ 150,2*,** | 455,6 $\pm$ 48,5*,**  | 691,8 $\pm$ 35,8         |
| CD4 / CD8                             | 0,67 $\pm$ 0,21*     | 0,99 $\pm$ 0,14*       | 0,92 $\pm$ 0,23       | 1,37 $\pm$ 0,07          |
| CD19+, %                              | 8,3 $\pm$ 1,8*       | 16,2 $\pm$ 2,8**       | 29,8 $\pm$ 5,3*,**    | 12,4 $\pm$ 0,6           |
| CD19+, $\times 10^6/\text{л}$         | 399,2 $\pm$ 48,2□    | 478,1 $\pm$ 80,5       | 585,3 $\pm$ 110,9*    | 329,1 $\pm$ 30,1         |
| CD56+, %                              | 9,0 $\pm$ 1,6*       | 14,5 $\pm$ 1,8**□      | 16,2 $\pm$ 2,2**      | 13,1 $\pm$ 0,8           |
| CD56+, $\times 10^6/\text{л}$         | 557,3 $\pm$ 100,6*   | 442,4 $\pm$ 75,4       | 316,7 $\pm$ 40,9**    | 322,1 $\pm$ 28,3         |
| CD3+CD56+, %                          | 3,92 $\pm$ 1,51      | 1,43 $\pm$ 0,44        | 3,00 $\pm$ 0,77       | 2,19 $\pm$ 0,24          |
| CD3+CD56+, $\times 10^6/\text{л}$     | 317,3 $\pm$ 137,1    | 37,6 $\pm$ 10,7        | 61,9 $\pm$ 20,1       | 48,8 $\pm$ 4,4           |
| CD45RA+, %                            | 40,1 $\pm$ 7,5       | 59,6 $\pm$ 3,8*,**□    | 69,2 $\pm$ 2,9*,**    | 51,03 $\pm$ 1,90         |
| CD45RA+, $\times 10^6/\text{л}$       | 2062,2 $\pm$ 217,2*□ | 1827,1 $\pm$ 187,2*    | 1379,6 $\pm$ 142,1**  | 1187,2 $\pm$ 113,0       |
| CD45RO+, %                            | 47,3 $\pm$ 7,2*      | 28,1 $\pm$ 3,6**□      | 19,0 $\pm$ 2,9**      | 25,14 $\pm$ 1,67         |
| CD45RO+, $\times 10^6/\text{л}$       | 3824,3 $\pm$ 832,6*  | 910,4 $\pm$ 153,1**□□  | 368,2 $\pm$ 55,3*,**  | 614,7 $\pm$ 80,3         |
| CD45RA+CD45RO+ %                      | 9,6 $\pm$ 1,8        | 9,0 $\pm$ 1,2□         | 15,6 $\pm$ 7,2        | 10,72 $\pm$ 1,34         |
| CD45RA+CD45RO+ $\times 10^6/\text{л}$ | 687,7 $\pm$ 199,0*   | 289,4 $\pm$ 45,5□      | 290,0 $\pm$ 121,7     | 253,6 $\pm$ 44,6         |
| IgG, г/л                              | 19,73 $\pm$ 3,70*    | —                      | —                     | 9,88 $\pm$ 0,33          |
| IgM, г/л                              | 2,75 $\pm$ 0,44*     | —                      | —                     | 1,09 $\pm$ 0,08          |
| IgA, г/л                              | 2,23 $\pm$ 0,42*     | —                      | —                     | 1,08 $\pm$ 0,06          |

\*-достоверное отличие по сравнению с контрольной группой (p<0,05), \*\*-достоверное отличие по сравнению с началом заболевания (p<0,05), □-достоверное отличие показателей у детей разного возраста в одни сроки исследования.

Показатели гуморального иммунитета изменялись несколько иначе. Во-первых, выявлено достоверное увеличение уровня иммуноглобулинов всех трех исследованных классов. Во-вторых, относительное содержание В-лимфоцитов было достоверно снижено при неизменном абсолютном уровне этих клеток. При этом последний показатель был достоверно ниже по сравнению с аналогичным у детей 1-5 лет. Подобное соотношение (нормальное абсолютное содержание В-клеток и повышенная концентрация иммуноглобулинов), по-видимому, отражает поликлональную стимуляцию этого типа клеток. Уровень ( $0,04 \pm 0,01$  г/л) и размеры ( $1,11 \pm 0,06$ ) ЦИК соответствовали норме.

Относительное содержание CD45RA+ клеток (зрелых неиммунных или «наивных» лимфоцитов) в первые 2 недели ИМ в обеих опытных группах имело тенденцию к уменьшению по сравнению с контрольной группой, а их абсолютный уровень при этом был достоверно повышен. По мере выздоровления относительная концентрация лимфоцитов с данным фенотипом постепенно увеличивается и достоверно превышает аналогичный показатель контрольной группы в периоде раннего катамнеза (у детей 1-5 лет через 1,5-4 месяца от начала заболевания, у детей 6-17 лет – через 4-6 месяцев). При этом абсолютный уровень остается повышенным (хотя и не достоверно).

По сравнению с периодом реконвалесценции содержание CD45RA+ лимфоцитов было достоверно снижено у пациентов обеих возрастных групп в острый период заболевания. Этот показатель у детей 6-17 лет повышался более постепенно и через 1,5-4 месяца был еще достоверно ниже, чем у более младших пациентов. Аналогичного уровня концентрация CD45RA+ клеток у старших детей достигала спустя 4-6 месяцев. Абсолютный же уровень этих клеток имел тенденцию к снижению через 1,5-4 месяца от начала заболевания и достоверно уменьшался у детей 6-17 лет спустя 4-6 месяцев.

Обратная динамика выявлена в относительном и абсолютном содержании клеток с фенотипом CD45RO+ (клетки памяти). У всех детей в первые 2 недели ИМ уровень этих клеток был достоверно выше, чем в последующие сроки наблюдения и по сравнению с контрольной группой. Причем последующее снижение концентрации CD45RO+ лимфоцитов у детей 6-17 лет происходило более медленно и через 1,5-4 месяцев уровень этих клеток был еще достоверно выше, чем у детей младшей возрастной группы. По сравнению же с контрольной группой можно констатировать тенденцию к снижению относительного и абсолютного содержания клеток памяти в периоде выздоровления (для абсолютного содержания CD45RO+ лимфоцитов у детей 6-17 лет через 4-6 месяцев от начала заболевания отличия носят достоверный характер).

Относительный уровень стимулированных лимфоцитов (CD45RA+RO45+) в острый период ИМ не изменялся по сравнению с контролем в обеих опытных группах пациентов. А в периоде реконвалесценции изменения этого показателя у детей разных возрастных групп носили разнонаправленный характер: имел тенденцию к снижению у младших детей и к повышению — у



старших. Абсолютная концентрация этого типа лимфоцитов в первые 2 недели ИМ достоверно повышена, а в периоде реконвалесценции снижается, практически, до нормы (и даже с тенденцией к снижению по сравнению с контролем у детей 1-5 лет).

Относительное содержание CD45RA+RO45+ лимфоцитов у детей обеих возрастных групп в острый период ИМ достоверно не отличалось. Однако если у пациентов в возрасте 1-5 лет через 1,5-4 месяца от начала заболевания выявлена тенденция к снижению этого показателя, то у старших детей в этот же период наблюдения относительная концентрация стимулированных лимфоцитов не изменялась и была достоверно выше, чем у младших пациентов. Более того, спустя 4-6 месяцев у детей 6-17 лет обнаружена тенденция к повышению этого показателя.

Динамика иммунологических показателей у детей 6-17 лет была более инертной по сравнению с детьми 1-5 лет. Так, при обследовании детей старшей возрастной группы через 1,5-4 месяца после перенесенного ИМ по сравнению с контрольной группой все еще остаются достоверно повышенными относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, абсолютное содержание ЦТЛ (CD8+) и достоверно сниженными относительный уровень CD4+ клеток и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. При этом по сравнению с острым периодом ИМ достоверно снижалась концентрация лейкоцитов, лимфоцитов, содержание Т-клеток, в основном, за счет ЦТЛ (что отражает естественную динамику угасания противовирусного иммунного ответа по мере выздоровления).

При обследовании детей 6-17 лет спустя 4-6 месяцев от начала заболевания продолжали выявляться существенные сдвиги многих из исследованных показателей, которые, очевидно, свидетельствовали в пользу формирования вторичного иммунодефицита (ВИД). Сформировавшийся ВИД характеризовался Т-клеточной иммунной недостаточностью (достоверно ниже относительная концентрация лимфоцитов и тенденция к уменьшению абсолютного содержания этих клеток за счет снижения относительного и абсолютного уровня CD3+, CD4+ и CD8+ клеток). При этом относительная и абсолютная концентрация В-лимфоцитов компенсаторно повышалась. Учитывая небольшое количество обследованных в эти сроки больных, нельзя утверждать, что подобные изменения характерны для всех детей, перенесших ИМ (тем более что для контрольного обследования родители, возможно, приводили только детей, у которых отмечались какие-либо проблемы со здоровьем). Однако простые подсчеты показывают, что, как минимум, у 26,3% детей (5 из 19, обследованных соответственно через 4-6 и 1,5-4 месяца после ИМ) спустя 4-6 месяцев после острого периода заболевания сохраняются выраженные отклонения в иммунологическом статусе. А это означает, что существует острая необходимость иммунологического тестирования детей, перенесших ИМ, спустя 6 месяцев после заболевания (и в последующем – по показаниям). Это позволит своевременно выявлять затяжной инфекционный процесс с угрозой перехода заболевания в активную хроническую инфекцию и даст основания для попыток активного

вмешательства в течение хронической ВЭБ-инфекции. В свою очередь, это может помочь уберечь человека от различной инфекционной, иммунной и онкологической патологии, вероятность развития которой заметно увеличивается на фоне хронической ВЭБ-инфекции [9, 26, 57].

Сказанное, прежде всего, относится к детям старше 15 лет (и взрослым). Накопленное к этому возрасту количество клонов лимфоцитов в последующем не увеличивается, а только поддерживается на достигнутом уровне за счет “фоновой” пролиферации и расходуется в процессе продуктивного иммунного ответа. Если же произойдет полная элиминация каких-то клонов, они уже не восстановятся [14]. Такое может происходить при действии суперантигенов (у ВЭБ они есть) и при инфекциях, вызванных лимфотропными вирусами, к которым относится и ВЭБ. Поэтому когда аутоиммунные заболевания (или опухоли) развиваются спустя 10-15 лет после острой ВЭБИ, никто обычно не связывает это с перенесенной когда-то инфекцией.

Трактовка полученных результатов исследования сложна и должна носить индивидуальный характер, но можно попытаться дать к ним некоторые комментарии.

Повышение численности Т-лимфоцитов в острый период ИМ (первые 2 недели заболевания), очевидно, происходит за счет периферической экспансии ЦТЛ (CD8+ клеток), уровень которых также повышается в эти сроки. Уменьшение содержания CD3+ клеток в динамике заболевания до нормального происходит, в основном, за счет выведения значительного количества ЦТЛ из циркулирующего пула лимфоцитов, что наиболее характерно для окончания эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа. Однако если при выздоровлении на фоне естественного снижения уровня ЦТЛ имеет место одновременное абсолютное снижение количества CD3+ лимфоцитов, это говорит о замедлении процессов Т-лимфопоэза в тимусе. При этом восполнение (относительное и, возможно, абсолютное) содержания лимфоцитов в периферической крови происходит за счет клеток костно-мозгового происхождения: НК-клеток и В-лимфоцитов (костно-мозговой лимфопоэз). Такая тенденция прослеживалась у многих наших пациентов. По-видимому, эта та группа больных, у которых при стойком сохранении указанных изменений при необходимости проведения иммунокоррекции целесообразно использовать аналоги гормонов тимуса (иммунофан и др.).

При выраженном вторичном Т-клеточном иммунодефиците дополнительная антигенная нагрузка может привести к активации антиген-неспецифических механизмов иммунитета (например, связанных с НК-клетками или двойными негативными лимфоцитами), что малоэффективно для элиминации антигенов и, с другой стороны, является основой формирования аутоиммунных реакций и лимфопролиферативных заболеваний.

Снижение процентного содержания CD4+ клеток и уровня иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в острый период ИМ очень напоминает изменения этих показателей у больных со СПИД-ом, носит

относительный характер и, во многом, определяется резким увеличением относительной и абсолютной концентрации CD8+ лимфоцитов. Абсолютный же уровень Т-хелперов был максимальным в первые 2 недели заболевания и в последующие сроки наблюдения постепенно снижался. По этому показателю пациенты с ИМ отличаются от больных со СПИД-ом, что еще раз подчеркивает необходимость одновременной оценки относительного и абсолютного уровня иммунологических показателей.

Снижение относительного содержания В-лимфоцитов в острый период ИМ может быть компенсаторно-перераспределительным или, с другой стороны, может быть следствием активной элиминации ВЭБ-инфицированных (ВЭБ+) В-клеток под действием различных факторов противовирусного иммунитета (в первую очередь, ЦТЛ). Последующее увеличение уровня CD19+ клеток является, по-видимому, интегративным показателем действия различных факторов: снижения активности факторов противовирусной защиты, возрастания устойчивости ВЭБ+ В-лимфоцитов к апоптозу и повышения продолжительности их жизни. Кроме того, повышение содержания В-клеток у части больных может быть связано с активацией гуморальных механизмов иммунитета (в условиях недостаточности клеточного) за счет увеличения продукции интерлейкина-4 (например, двойными негативными лимфоцитами).

Изменение соотношения CD45RA+ (наивных лимфоцитов) и CD45RO+ (клеток памяти) в острый период заболевания, что проявилось примерным выравниванием их содержания, может быть отражением поликлональной активации лимфоцитов (например, на действие суперантигена возбудителя). Подобные сдвиги, сохраняющиеся у некоторых больных в периоде реконвалесценции, вероятнее всего, обусловлены значительным угнетением функции тимуса и замедлением Т-лимфопоэза. Восстановление нормального для детей соотношения CD45RA+ и CD45RO+ клеток (с преобладанием первых) в периоде реконвалесценции, сопровождающееся одновременным снижением уровня CD8+ является подтверждением окончания эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа.

Содержание стимулированных лимфоцитов (CD45RA+RO45+) отражает интенсивность иммунного ответа: повышение количества этих клеток соответствует высокой активности иммунного ответа и, обычно, имеет место в острую стадию инфекционного процесса. По мере выздоровления и угасания инфекционного воспаления уменьшается и уровень стимулированных лимфоцитов. У части пациентов при катamnестическом наблюдении (через 1,5-4 месяца и 4-6 месяцев) сохранялось некоторое увеличение численности CD45RA+RO45+ клеток, что указывало на пролонгацию иммунного ответа и, соответственно, инфекционного процесса. Подобная динамика может быть одним из косвенных подтверждений вероятного перехода инфекции в хроническую форму.

Таким образом, подводя итог, можно сделать следующие выводы. Динамика иммунологических показателей у детей 1-5 лет и 6-17 лет была во многом сходной. В острый период ИМ отмечается активация факторов

противовирусной защиты: повышается общий уровень лейкоцитов, в первую очередь, за счет CD3+ клеток (Т-лимфоцитов, а из них прежде всего — за счет пула CD8+ клеток), естественных киллеров (CD56+ клетки или NK-клетки) и Т-NK-клеток. Относительная концентрация Т-хелперов (CD4+) достоверно уменьшается, однако при этом абсолютный уровень этих клеток увеличивается. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) снижается.

Показатели гуморального иммунитета в острый период ИМ изменялись у детей разных возрастных групп по-разному. У пациентов в возрасте 1-5 лет достоверно увеличивается абсолютное содержание В-лимфоцитов (CD19+) при сохранении нормального относительного уровня этих клеток и достоверно повышается концентрация только IgM. У детей старшего возраста выявлено достоверное увеличение уровня иммуноглобулинов всех трех исследованных классов (IgM, IgA и IgG). Относительное содержание В-лимфоцитов было достоверно снижено при неизменном абсолютном уровне этих клеток. При этом последний показатель был достоверно ниже по сравнению с аналогичным у детей 1-5 лет. Нормальное абсолютное содержание В-клеток и повышенная концентрация иммуноглобулинов, по-видимому, отражают поликлональную стимуляцию этого типа клеток.

Спустя 1,5-4 месяца у детей 1-5 лет, перенесших ИМ, изменения, практически, всех исследованных показателей нивелировались и достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

Динамика иммунологических показателей у детей 6-17 лет была более инертной по сравнению с детьми 1-5 лет. Через 1,5-4 месяца после перенесенного ИМ по сравнению с началом заболевания достоверно снижалась концентрация лейкоцитов, лимфоцитов, содержание Т-клеток, в основном, за счет ЦТЛ (что отражает естественную динамику угасания противовирусного иммунного ответа по мере выздоровления). Однако при этом по сравнению с контролем все еще остаются повышенными относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, абсолютное содержание ЦТЛ (CD8+) и сниженными — относительный уровень CD4+ клеток и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8.

По крайней мере, у части детей 6-17 лет спустя 4-6 месяцев от начала заболевания продолжают выявляться существенные сдвиги многих из исследованных показателей, которые свидетельствуют в пользу формирования вторичного иммунодефицита (ВИД) с преимущественным нарушением клеточного иммунитета: снижено содержание лимфоцитов за счет CD3+, CD4+ и CD8+ клеток. Это указывает на необходимость контроля иммунного статуса детей, перенесших ИМ, через 6 месяцев от начала заболевания (а при необходимости — и в последующем). Выявление в эти сроки признаков ВИД и, возможно, маркеров активной ВЭБИ требует проведения активных мероприятий, направленных на подавление инфекционного процесса и восстановление функций иммунной системы.

Литература

1. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 4. Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. – М., Медицина. – 1994. – с. 101-109.
2. Давидович, Г.М., Карпов, И.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с острой (Эпштейн-Барр) вирусной инфекцией // БМЖ-2004.-№ 1.-с. 41-43.
3. Железникова, Г.Ф., Васекина, Л.И., Мочакова П.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология.-2000.-№ 4.-с. 87-94.
4. Иванова, В.В., Железникова, Г.Ф., Аксенов, О.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии // Инфекционные болезни.-2004.-т.2, № 4.-с. 5-12.
5. Иванова, В.В., Родионова, О.В., Железникова, Г.Ф. и др. Пролонгированная иммуносупрессия и возможная хронизация инфекции у детей с инфекционным мононуклеозом // -Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2003. № 4.-с. 50-54.
6. Кельцев, В.А., Гребенкина, Л.И., Петрова, Е.В. и др. Функциональное состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у больных Эпштейна-Барра вирусным мононуклеозом // -Детские инфекции.-2005.-№ 1.-с. 29-32.
7. Кетлинский, С.А., Калинина, Н.М. Иммунология для врача / Санкт-Петербург, 1998. – 156 с.
8. Краснова, Е.И., Васюнин, А.В., Никифорова, Н.А. и др. Ранняя диагностика инфекционного мононуклеоза у детей // -Российский педиатрический журнал.-2004.-с.57-59.
9. Малашенкова, И.К., Дидковский, Н.А., Сарсания, Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // -Лечащий врач.-2003.-№ 9.-с.32-38.
10. Новицкий, В.В., Уразова, О.И., Наследникова, И.О. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом // -Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002.-№ 7. – с. 66-68.
11. Родионова, О.В., Александрова, Н.В., Букина, А.А. и др. Принципы применения иммуномодулирующей терапии с использованием препарата “Ликопид” у детей после перенесенного мононуклеоза // -Иммунология.-2003. № 4.-с. 233-237.
12. Сабурова, Е.Б. Клиника и информативность иммунологических показателей при различных формах тяжести инфекционного мононуклеоза и оптимизация лечения у детей // -Автореферат, к.м.н.-Екатеринбург.-2000. с. 22.
13. Уразова, О.И., Помогаева, Ф.П., Новицкий, В.В. и др. Субпопуляционный состав и метаболизм мононуклеарных лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей. // -Инфекционные болезни.-2004.-т.2, № 4.-с.17-21.
14. Хайтов, Р.М., Игнатьева, Г.А., Сидорович, И.Г. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

15. Ярилин, А.А. Основы иммунологии: Учебник. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
16. Anagnostopoulos, I., Hummel M., Kreschel C. et al. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus //Blood.-1995.-Vol. 85, №3.-p. 744-750.
17. Attarbaschi, T., Willheim M., Ramharter M. et al. T cell cytokine profile during primary Epstein-Barr virus infection (infectious mononucleosis) //Eur Cytokine Netw.-2003.-Vol. 14, № 1.-p. 34-39.
18. Beaulieu, A.D., Paguin R., Gosselin J. Epstein-Barr virus modulates de novo protein synthesis in human neutrophils //Blood.-1995.-Vol. 86, № 7.-p. 2789-2798.
19. Biglino, A., Sinicco A., Forno B. et al. Serum cytokine profiles in acute primary HIV-1 infection and in infectious mononucleosis //Clin Immunol Immunopathol.-1996.-Vol. 78, № 1.-p. 61-69.
20. Callan, M.F.C., Fazou C., Yang H. et al. CD8 T-cell selection, function, and death in the primary immune response in vivo //J Clin Invest.-2000.-Vol. 106, № 10.-p. 1251-1261.
21. Crawford, D.H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus //Philos Trans R Soc Lond B Biol sci.-2001.-Vol. 356, № 1408.-p. 461-473.
22. Dunne, P.J., Faint, J.M., Gudgeon, N.H. et al. Epstein-Barr virus-specific CD8+ T cells that re-express CD45RA are apoptosis-resistant memory cells that retain replicative potential //Blood. – 2002. – Vol. 100, № 3. – p. 933-940.
23. Faint, J.M., Annels, N.E., Curnow, S.J. et al. Memory T cells constitute a subset of the human CD8+CD45RA+ pool with distinct phenotypic and migratory characteristics //J. Immunol. – 2001. – Vol. 167, № 1. – p. 212-220.
24. Gregory, C., Dive C., Henderson S. et al. Activation of Epstein-Barr virus latent genes protects human B cells from death by apoptosis //Nature.-1991.-Vol. 349.-p. 612.
25. Hislop, A.D., Annels, N.E., Gudgeon, N.H. et al. Epitope-specific evolution of human CD89+0 T cell responses from primary to persistent phases of Epstein-Barr virus infection //J Exp Med.-2002.-Vol. 195, № 7.-p. 893-905.
26. Hjalgrim, H., Askling J., Sorensen P. et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis //J Natl Cancer Inst.-2000 Sep.-Vol. 92, №18.-p. 1522-1528.
27. Hochberg, D., Souza T., Catalina M. et al. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells //J Virol.-2004.-Vol. 78, № 10.-p. 5194-5204.
28. Hudnall, S.D., Patel J., Schwab H. et al. Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis //Cytometry B Clin Cytom.-2003.-Vol. 55, №1.-p. 22-28.
29. Ikuta, K., Saiga K., Deguchi M. et al. Epstein-Barr virus DNA is detected in peripheral blood mononuclear cells of EBV-seronegative infants with infectious mononucleosis-like symptoms //Virus Genes.-2003.-Vol. 26, № 2.-p. 165-173.

30. Ikuta, K., Satoh Y., Hoshikawa Y. et al. Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children // *Microbes Infect.*-2000.-Vol. 2, № 2.-p. 115-120.
31. Imai, S. Virological and immunological studies on inapparent Epstein-Barr virus infection in healthy individuals: in comparison to immunosuppressed patients and patients with infectious mononucleosis // *Hokkaido Igaku Zasshi.*-1990.-Vol. 65, № 5.-p. 481-492.
32. Kasahara, Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Crit Rev Oncol Hematol.*-2002.-Vol. 44, №3.-p. 283-294.
33. Klein, E., Ernberg I., Masucci, M.G. et al. T-cell response to B-cells and Epstein-Barr virus antigens in infectious mononucleosis // *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41, № 11 Pt 1. – p. 4210-4215.
34. Larochelle, B., Flamand L., Gourde P. et al. Epstein-Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils // *Blood.*-1998.-Vol. 92, № 1.-p. 291-299.
35. Lima, M., Teixeira Mdos A., Queiros, M.L. et al. Immunofenotype and TCR-Vbeta repertoire of peripheral blood T-cells in acute infectious mononucleosis // *Blood Cells Mol Dis.*-2003.-Vol. 30, № 1.-p. 1-12.
36. Luo, X.M., Zhou, F.Y., Zhou, Y.L. et al. Role of the B lymphocytes in children with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr Virus // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*-2004.-Vol. 42, № 9.-p. 701-704.
37. Lynne, J.E., Schmid I., Matud, J.L. et al. Major expansions of select CD8+ subsets in acute Epstein-Barr virus infection: comparison with chronic human immunodeficiency virus disease // *J Infect Dis.*-1998.-Vol. 177, № 4.-p. 1083-1087.
38. Maini, M.K., Gudgeon N., Wedderburn L., R. et al. Clonal expansions in acute EBV infection are detectable in the CD8 and not the CD4 subset and persist with a variable CD45 phenotype // *J Immunol.*-2000.-Vol. 165, № 10.-p. 5729-5737.
39. Niedobitek, G., Agathangelou A., Herbst H. et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells // *J Pathol.*-1997.-Vol. 182, № 2.-p.151-159.
40. Ohga, S., Nomura A., Takada H. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection // *Crit Rev Oncol Hematol.*-2002.-Vol. 44, № 3.-p. 203-215.
41. Paludan, C., Munz C. CD4+T cell responses in the immune control against latent infection dy Epstein-Barr virus // *Cur. Mol. Med.*-2003.-Vol. 3, № 4.-p. 341-347.
42. Panagopoulos, D., Victoratos P., Alexiou M. et al. Comparative analysis of signal transduction dy CD40 and the Epstein-Barr virus oncoprotein LMP-1 in vivo // *J. Virol.*-2004.-Vol. 78, № 23.-p. 13253-13261.
43. Paterson, R.L., Kelleher, C.A., Streib, J.E. et al. Activation of human thymocytes after infection by EBV // *J. Immunol.*-1995.-Vol. 154, № 3.-p. 1440-1449.
44. *Practical Guide to Clinical Virology* / Edited by, L.R. Haaheim, J.R. Pattison and, R.J. Whitley. – Copyright © 2002 John Wilye @ Sons, Ltd. – p. 157-165.

45. Precopio, M.L., Sullivan, J.L., Willard C. et al. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4+ and CD8+ T cells during primary infection // *J. Immunol.*-2003.-Vol.170, № 5.-p. 2590-2598.
46. Quintanilla-Martinez, L., Kumar S., Fend F. et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome // *Blood.*-2000.-Vol. 96, №2.-p. 443-451.
47. Roberge, C.J., Poubelle, P.E., Beaulieu, A.D. et al. The IL-1 and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) response of human neutrophils to EBV stimulation. Preponderance of IL-1Ra detection // *J Immunol.*-1996.-Vol. 156, № 12.-p. 4884-4891.
48. Rowe, M., Rickinson, A.B. Epstein-Barr virus and cancer // *Encyclopedia of life sciences* / © 2001 Nature Publishing Group / [www.els.net](http://www.els.net).
49. Silins, S.L., Cross, S.M., Elliott, S.L. et al. Development of Epstein-Barr virus-specific memory T cell receptor clonotypes in acute infectious mononucleosis // *J Exp Med.*-1996.-Vol. 184, № 5.-p. 1815-1824.
50. Sugiura, M. Establishment of T-cell lines from patients with chronic active EB virus infection // *Nippon Rinsho.*-1997.-Vol. 55, №2.-p.409-415.
51. Sung, N.S., Pagano, J.S. Epstein-Barr virus // *Encyclopedia of life sciences* / © 2001 Nature Publishing Group / [www.els.net](http://www.els.net).
52. Tierney, R. J., Steven N., Young L. S. et al. Epstein-Barr virus latency in blood mononuclear cells: analysis of viral gene transcription during primary infection and in the carrier state // *J Virol.*-1994.-Vol. 68, № 11.-p. 7374-7385.
53. Todd, S.C., Tsoucas, C.D. EBV induces proliferation of immature human thymocytes in an IL-2-mediated response // *J Immunol.*-1996.-Vol. 156, № 11.-p. 4217-4223.
54. Tosato, J. The Epstein-Barr virus and immune system // *Adv. Cancer Res.*-1987.-Vol. 49.-p.75.
55. Wagner, H.J., Hornef M., Middeldorp J. et al. Characteristics of viral protein expression by Epstein-Barr virus-infected B cells in peripheral blood of patients with infectious mononucleosis // *Clin Diagn Lab Immunol.*-1995.-Vol. 2, № 6.-p. 696-699.
56. White, C.A., Cross, S.M., Kurilla, M.G. et al. Recruitment during infectious mononucleosis of CD3+CD4+CD8+virus-specific cytotoxic T cells which recognise Epstein-Barr virus lytic antigen BHRF1 // *Virology.*-1996.-Vol.219, №2.-p. 489-492.
57. Yachie, A., Kanegane H., Kasahara Y. Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases // *Semin Hematol.*-2003.-Vol. 40, №2.-p.124-132.
58. Yoneyama, A., Nakahara K., Higascihara M. et al. Increased levels of soluble CD8 and CD4 in patients with infectious mononucleosis // *Br J Haematol.*-1995.-Vol. 89, № 1.-p. 47-54.
59. Zidovec Lepej, S., Vince A., Dakovic Rode O. Increased numbers of CD 38 molekules on bright CD8+ T lymphocytes in infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus infection // *Clin Exp Immunol.*-2003.-Vol. 133, №3.-p. 384-390.