

УДК 616.155.392:616-053.2

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, А. А. Чумак, Н. М. Цветкова, О. Є. Кузнєцова, Л. О. Гончар, В. М. Пархоменко, Т. І. Пушкарьова, В. Г. Боярський, О. Я. Плєскач, Т. Я. Абрамова

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова 53, м. Київ, Україна, 04050

ЛІМФОЦИТОЗИ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета – встановити причини розвитку лімфоцитозу у дітей, які проживають в екологічно несприятливих умовах після аварії на ЧАЕС, для формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення.

Матеріали і методи. Обстежено 226 дітей з лімфоцитозом. Враховували анамнез життя дитини, характер соматичної патології. Вивчали кількісні та якісні параметри елементів гемопоєзу, біохімічні показники, імуноглобуліни (А, М, G), циркулюючі імунні комплекси, показники фагоцитозу.

Результати. Діти з лімфоцитозом частіше народжувались з більшою масою тіла, мали прояви конституційного лімфатизму, лімфаденопатію та частіше хворіли на респіраторні інфекції. Кількісні та якісні зміни в елементах гемопоєзу залежали від виду патології. Виявлено активацію процесів перекисного окислення ліпідів, дисімуноглобулінемію та підвищення високомолекулярних циркулюючих імунних комплексів. Лікувально-профілактичні заходи сприяли нормалізації показників гемограми у 58 % осіб.

Висновки. У дітей з лімфоцитозом встановлені зміни в показниках імунітету, процесах перекисного окиснення ліпідів мембран елементів гемопоєзу, прояви дизгранулоцитопоезу, що свідчить про причетність цих дітей до групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології.

Ключові слова: лімфоцитоз, причини, діти, профілактика

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 180–189.

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, A. A. Chumak, N. M. Tsvietkova, O. E. Kuznetsova, L. O. Gonchar, V. M. Parkhomenko, T. I. Puchkareva, V. G. Boyarskiy, O. Y. Pleskach, T. Y. Abramova

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Lymphocytosis in children after the Chernobyl NPP accident

Objective. To establish the sources of lymphocytosis in children living in ecologically unfavorable conditions after the Chernobyl Nuclear Power Plant accident aiming the high risk group formation for oncohematological diseases among the children's population.

Materials and methods. The 226 children with lymphocytosis were surveyed. The of child's life history and kind of somatic morbidity were considered. Quantitative and qualitative parameters of blood cells, biochemical indices including immunoglobulins (A, M, G), circulating immune complexes, phagocytosis indices were assayed.

Results. Children with lymphocytosis were more often born with a high bodyweight, they demonstrated manifestations of constitutional lymphatism, lymphadenopathy and more often had respiratory infections. Quantitative and qualitative changes of hemopoietic elements depended on a type of a disease. Activation of lipid peroxidation, dysimmunoglobulinemia and increased level of circulating immune complexes were revealed. Treatment and preventive actions promoted normalization of hemogram indices in 58% of children surveyed.

Conclusions. The abnormalities in immune indices, activated lipid peroxidation in membranes of hemopoietic elements, and manifestations of granulocytopenic disorders were established it children with lymphocytosis. Therefore these children can be attributed tot the group of increased risk on oncohematological disease.

Key words: lymphocytosis, sources, children, prevention.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:180–189.

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: dr.bruslova@mail.ru

© Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Чумак А. А., Цветкова Н. М., Кузнєцова О. Є., Гончар Л. О., Пархоменко В. М., Пушкарьова Т. І., Боярський В. Г., Плєскач О. Я., Абрамова Т. Я., 2013

Показники крові віддзеркалюють всі процеси, які відбуваються в організмі людини. У більшості випадків кількісні зміни в гемограмі пов'язані з наявністю різних захворювань і мають тимчасовий характер. Лімфоцитоз зустрічається у 5–6 % дітей [1]. За фізіологічних умов число лімфоцитів в лейкограмі у дітей до 5–6 років перевищує кількість нейтрофілів і становить 50–55 % (3,0–3,5 Г/л) [2]. Лімфоцитарні реакції діагностуються у дітей значно частіше, ніж у дорослих та підлітків, що обумовлено віковими особливостями функціонування імунної та кровотворної систем і контактом дитини з різноманітними антигенами [3].

Причин розвитку лімфоцитарних реакцій багато. Найбільше число дітей з лімфоцитозом (до 60 %) припадає на вік до шести років, тобто на період першого витягування, що збігається з частотою виникнення гострої лімфобластної лейкемії [4]. Лімфоцитоз діагностується, головним чином, у дітей з конституційним лімфатизмом, алергічними реакціями, при змінах в різних ланках імунітету, після перенесених вірусних інфекцій, профілактичної вакцинації, тощо [5, 6]. Лімфоцитоз може спостерігатися також при злоякісних захворюваннях системи крові, зокрема на початкових етапах гострої лімфобластної лейкемії, неходжкінської лімфоми тощо [7, 8]. Крім того, малі дози іонізуючого випромінювання, характерні для Чорнобильської аварії, можуть бути також промоторами лейкемічного процесу. Тому проведення своєчасної диференційної діагностики лімфоцитозу у дітей з верифікацією змін в клітинному пулі периферичної крові, є актуальним.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановити причини розвитку лімфоцитозу у дітей, які проживають в екологічно несприятливих умовах після аварії на ЧАЕС, для формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 226 дітей з лімфоцитозом із радіаційно забруднених територій віком від 2 до 15 років (основна група). У пацієнтів цієї групи кількість лімфоцитів в лейкограмі понад 60 % (3,0–3,5 Г/л) реєстрували протягом 2–3 років. Група порівняння складалась з 370 осіб того ж віку, у яких число лімфоцитів в лейкограмі було нормативним і вони проживали в тих же регіонах, що й основна група спостереження.

Враховувались хвороби у родоводі дітей, анамнез життя, частота та вид соматичної патології. У дітей

Peripheral blood (PB) indices reflect all the processes that occur in humans. In most cases the quantitative changes in hemogram are associated with various diseases being at that temporary. Lymphocytosis occurs in 5–6 % of children [1]. In physiological conditions the number of lymphocytes in leucogram in children under 5–6 years exceeds the number of neutrophilic granulocytes being 50–55 % (3.0–3.5 G/L) [2]. Lymphocytic reaction in children diagnosed significantly more often than in adults and adolescents due to age-related characteristics the immune and hemopoietic systems and child contact with a variety of antigens [3].

There are lot sources of lymphocytic reactions. The largest number of children with lymphocytosis (60 %) are in the age of six years, i.e. during the first stretching period (growth spurt) which coincides with the incidence of acute lymphoblastic leukemia [4]. Lymphocytosis is diagnosed mainly in children with constitutional lymphatism, allergic reactions, disorders of various branches of immune system, after the acute viral infections, prophylactic vaccination etc. [5, 6]. Lymphocytosis can be observed also in hematological malignancies particularly in the early stages of acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, etc. [7, 8]. Furthermore, ionizing radiation in low doses such as a result of the Chornobyl accident may also be a promoter of leukemic process. Therefore a timely differential diagnosis of lymphocytosis in children with verification of disorders in peripheral blood cell pool is important.

OBJECTIVE

To establish the sources of lymphocytosis in children living in ecologically unfavorable conditions after the Chornobyl accident aiming the high risk group formation for oncohematological diseases among the children's population.

MATERIAL AND METHODS

The study involved 226 children with lymphocytosis aged from 2 to 15 years living in contaminated territories (study group). Lymphocyte count over 60% (3.0–3.5 G/L) was registered in patients of this group within 2–3 years. Comparison group consisted of 370 children of the same age living in the same regions as the main group but in whom the lymphocyte count was normal.

Family history of disease was taken into account both with personal life history, frequency and type of

обох груп спостереження оцінювалась структура виявленої соматичної патології, зокрема враховувались часті респіраторні інфекції, хронічні хвороби ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), алергічні реакції, гельмінтози, токсоплазмоз.

Показники периферичної крові визначались на гемоаналізаторі HE-7000(USA). Оцінювались кількісні та якісні параметри елементів гемопоєзу в мазках периферичної крові і лейкоконцентраті, забарвлених за Романовським-Гімзою. Біохімічні дослідження крові проводились на біохімічному аналізаторі Cobas (Switz). Імунологічні дослідження склалися з визначення сироваткових імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG), високомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), показників фагоцитозу. Визначались антитіла класу IgG до цитомегаловірусу (ЦМВ), Епштейн-Барр вірусу (ЕБВ), вірусу простого герпесу (ВПГ), токсоплазм імуноферментним методом. Вивчалась активність пероксидази в нейтрофілах крові за середнім гістохімічним коефіцієнтом (СГК). Температурна емісія над поверхнею периферичних лімфовузлів в усіх групах тіла оцінювалась на термотрейсері. За необхідності проводилась пункційна біопсія лімфатичних вузлів з подальшим морфологічним аналізом отриманого субстрату.

Для обробки матеріалу застосовувались методи математичної статистики (критерій Ст'юдента, коефіцієнт кореляції Спірмена, точковий бісеріальний коефіцієнт кореляції – ТБКК).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними анамнезу, 39 дітей (17,3 %) основної групи з лімфоцитозом народжені жінками, що мали патологію вагітності. У 11,7 % родичів дітей виявлялись алергічні хвороби, у 10,9 % – онкологічні та у 9,9 % – ендокринні захворювання (ожиріння, цукровий діабет, зоб). Дві-три дитячі інфекції перенесли 60,2 % обстежених дітей. Найчастіше це були: вітряна віспа, кашлюк, краснуха. У 25,7 % дітей реєструвались кісткові вади розвитку, у 23,9 % – м'язові, у 7,1 % – травми кісток. Суттєвих розбіжностей між вищезазначеними показниками у дітей з лімфоцитозами та осіб групи порівняння не виявлено. Однак діти, в яких у подальшому спостерігався лімфоцитоз, частіше народжувались з більшою масою тіла (понад 4,0 кг), ніж особи групи порівняння (11,5 % проти 5,7 %, відповідно) та, як правило, мали прояви конституційного лімфатизму.

У обстежених спостерігалися деякі відмінності щодо виду виявленої патології (табл. 1). Серед дітей ос-

somatic diseases. Structure of the revealed somatic diseases was analyzed particularly taking into account the frequent respiratory infections, chronic diseases of upper respiratory tract, gastrointestinal (GI) tract, allergic reactions, helminthoses, toxoplasmosis.

Peripheral blood indices were determined on HE-7000 (USA) hemoanalyzer. Quantitative and qualitative haematopoietic parameters were assayed in peripheral blood smears and WBC-concentrates stained by Romanovsky-Himza. Biochemical studies were performed on Cobas (Switz) blood biochemical analyzer. Immunological study included the assay of major serum immunoglobulin classes (IgA, IgM, IgG), high-molecular circulating immune complexes (CIC), and indices of phagocytosis. The IgG-class antibodies to cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus (HSV), and toxoplasma were determined by ELISA method. Peroxidase activity in neutrophilic granulocytes via average histochemical coefficient (AHC) was estimated. Thermal emission above the peripheral lymph nodes in all groups was estimated by the body Thermo Tracer. If necessary a needle biopsy of lymph nodes was applied followed by morphological analysis of the received substrate.

Methods of mathematical statistics (Student's test, Spearman's correlation coefficient, point biserial correlation coefficient – PBCC) were applied for data analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

According to personal history the 39 children (17.3 %) in the main study group were born to women with pathological pregnancy. The 11.7 % of the children's relatives had allergic disease, 10.9 % had cancer and 9.9 % suffered the endocrine diseases (obesity, diabetes, goiter). The 60.2 % of children have had 2 or 3 childhood diseases. Most of these were the chicken pox, whooping cough, and rubella. In 25.7 % the skeletal malformations, in 23.9 % the muscular malformations, and in 7.1% the bone injuries were registered. There were significant differences between the above parameters in children with lymphocytosis and a comparison group. However, children with further observed lymphocytosis were often born with a high body weight (over 4.0 kg) than those in a comparison group (11.5 % vs. 5.7 %, respectively) having as a rule a manifestations of constitutional lymphatism.

There were some differences of the type of diagnosed diseases (Table 1). More children in the

Таблиця 1

Частота та вид соматичної патології у дітей

Table 1

Frequency and type of somatic diseases in children

Патологія Disease	Діти з лімфоцитозом Children with lymphocytosis N=226		Група порівняння Comparison group N=370	
	n	%	n	%
Часті респіраторні інфекції Frequent respiratory infections	109*	48,2	106	28,6
Хронічні хвороби ЛОР-органів Chronic diseases of upper respiratory tract	42	18,6	61	16,5
Хронічні хвороби ШКТ Chronic gastrointestinal disease	30*	13,3	22	5,9
Гельмінтози Helminthoses	20	8,8	23	6,2
Алергічні реакції Allergic reactions	52*	23,0	49	13,2
Ендокринна патологія Endocrine disease	29*	12,8	20	5,4
Носійство ВПГ, ЦМВ, ЕБВ HSV, CMV, EBV carriage	112	49,6	154	41,6
Токсоплазмоз Toxoplasmosis	14*	6,1	9	2,4

Примітка. * – різниця між показниками в межах патології ($p < 0,05$).Note. * – difference between indicators within disease ($p < 0.05$).

новної групи було більше осіб, які частіше хворіли на респіраторні інфекції та хронічні захворювання ШКТ (48,2 % проти 28,6 % та 13,3 % проти 5,9 %, відповідно). Крім того, у дітей з лімфоцитозом частіше реєструвались алергічні реакції, ендокринна патологія та токсоплазмоз.

У половини дітей з лімфоцитозом виявлялись підщелепні лімфаденіти, у третини – збільшені всі групи периферичних лімфовузлів (до 1,5–2,5 см в діаметрі). У 15 дітей (6,6 %) в подальшому діагностувались аутоімунні тиреоїдити.

Середні значення показників периферичної крові у дітей з лімфоцитозом, крім підвищеного числа лімфоцитів, знаходились в межах нормативних. У 5,8 % дітей цієї групи одночасно визначався лімфоцитоз і моноцитоз.

Нами були проаналізовані показники гемограм у дітей з лімфоцитозом залежно від виду патології, а саме: хронічної патології ЛОР-органів, алергічних реакцій та токсоплазмозу (табл. 2). Показники еритроцитарної ланки, загальне число лейкоцитів та лімфоцитів в гемограмі у всіх обстежених практично не розрізнялись. Число еозинофілів у дітей з хронічною патологією ЛОР-органів та токсоплазмозом також не розрізнялось порівняно з особами гру-

main group frequently had respiratory infections and chronic diseases of the gastrointestinal tract (48.2 % vs. 28.6 % and 13.3 % vs. 5.9 %, respectively). Moreover, children with lymphocytosis more often had allergies, endocrine diseases and toxoplasmosis.

The submandibular lymphadenitis was found in a half of children with lymphocytosis, the enlarged peripheral lymph nodes (up to 1.5–2.5 cm in diameter) were revealed in one in three of them. In 15 children (6.6 %) the autoimmune thyroiditis was diagnosed subsequently.

Average PB indices except lymphocyte count were within normal range in children with lymphocytosis. Both lymphocytosis and monocytosis were diagnosed in 5.8 % of children in this group.

We have analyzed the PB indices in children with lymphocytosis depending on the type of a disease, namely chronic diseases of ear, nose and throat, allergic reactions and toxoplasmosis (Table 2). The RBC indexes, total leukocyte and lymphocyte count in PB almost did not differ in all examined children. The eosinophil count in children with chronic disorders of upper respiratory tract and toxoplasmosis also did not differ from the values in

Таблиця 2

Показники гемограм у дітей з лімфоцитозом з урахуванням виду соматичної патології (M±m)

Table 2

Hemogram results in children with lymphocytosis considering the type of somatic disease (M+m)

Показники Results	Хронічна патологія ЛОР-органів Chronic diseases of the upper respiratory tract	Алергічні реакції Allergic reactions	Токсоплазмоз Toxoplasmosis	Група порівняння Comparison group
Гемоглобін, г/л Hemoglobin (g/L)	127,3±0,9	125,7±1,1	126,7±1,8	128,9±1,4
Еритроцити, Т/л Erythrocytes (T/L)	4,03±0,06	3,9±0,05	4,04±0,08	4,12±0,10
Сер. вміст Нb/ер., пг Average content of hemoglobin in RBC (pg)	31,6±0,4	32,2±0,5	31,4±0,4	31,3±0,3
Лейкоцити, Г/л Leukocytes (G/L)	5,9±0,8	5,8±0,4	5,5±0,3	6,1±0,4
Лімфоцити, Г/л Leukocytes (G/L)	3,60±0,07 *	3,6±0,4 *	3,5±0,1 *	2,6±0,1
Еозинофіли, Г/л Leukocytes (G/L)	0,21±0,01	0,45±0,01 *	0,19±0,02	0,19±0,01
Моноцити, Г/л Leukocytes (G/L)	0,42±0,01	0,38±0,01 *	0,6±0,01 *	0,46±0,02

Примітка. * – різниця між показниками відносно групи порівняння (p<0,05).
Note. * – difference between the indices relative to the comparison group (p<0.05).

пи порівняння, однак було вищим у дітей з алергічними реакціями. Більш низьким було число моноцитів у дітей з алергічними реакціями та вищим – у осіб з токсоплазмозом. Майже у всіх дітей, незалежно від виду соматичної патології, в лейкограмі з'являлись плазматичні клітини (4–6 %).

Важливе значення для оцінки стану гемопоєзу мають якісні характеристики лімфоцитів та гранулоцитів (табл. 3). У дітей з лімфоцитозами, незалежно від виду соматичної патології, спостерігались зміни у вигляді перерозподілу розмірів лімфоцитів і нейтрофілів, конформаційних перебудов їх мембран, збільшення числа дегенеративних форм. У дітей з алергічними реакціями число великих та широкоплазменних форм лімфоцитів з бахромчастою та базофільною цитоплазмою було більшим порівняно з рештою обстежених. Ці зміни характеризують стан процесів перекисного окиснення ліпідів мембран, дисбаланс мікроелементів та активацію імунних реакцій у дітей.

За наявності у дітей аутоімунного тиреоїдиту зміни якісних характеристик лімфоцитів були аналогічними тим, що спостерігались у осіб з алергічними реакціями. Крім того, у хворих на тиреоїдити рівні гамма-глобулінів у крові були значно вищими (29,2±0,6 %) порівняно з їх величинами у інших дітей.

control group, being however higher in children with allergic reactions. The number of monocytes was lower in children having allergic reactions and higher in patients with toxoplasmosis. Almost all children had plasma cells (4–6 %) in WBC differentiated count regardless of type of somatic disease.

Quality characteristics of lymphocytes and granulocytes are important for evaluation of the state of hemopoiesis (Table 3). Children with lymphocytosis regardless of the type of somatic disease demonstrated abnormal redistribution of lymphocyte and neutrophilic granulocyte size, conformational rearrangements of membranes, increased number of degenerative cells. Number of large and wide-cytoplasmic lymphocytes with a fringed and basophilic cytoplasm was higher in children with allergic reactions compared to other patients. These changes characterize lipid peroxidation of membranes, imbalance of trace elements and activation of immune responses in children.

In the presence of autoimmune thyroiditis the abnormal qualitative characteristics of lymphocytes were similar to those observed in individuals with allergic reactions. Moreover, levels of gammaglobulin in patients with thyroiditis were significantly higher (29.2+0.6 %) compared with their values in other children.

Таблиця 3

Якісні показники лімфоцитів і нейтрофільних гранулоцитів у дітей з лімфоцитозом з урахуванням виду соматичної патології (M±m)

Table 3

Qualitative indices of lymphocytes and neutrophilic granulocytes in children with lymphocytosis relying on a type of somatic disease (M+m)

Показники Results	Хронічна патологія ЛОР-органів Chronic diseases of the upper respiratory tract	Алергічні реакції Allergic reactions	Токсоплазмоз Toxoplasmosis	Група порівняння Comparison group
Лімфоцити / lymphocytes				
малі, % small (%)	52,8±1,5 *	35,2±1,1*	46,2±1,1*	72,0±3,4
середні, % medium (%)	18,3±1,5 *	7,5±1,6 *	19,1±1,2 *	8,4±1,7
великі, % large (%)	20,8±2,0*	31,0±1,5 *	24,0±1,5*	12,1±1,5
широкоплазмені, % wide-cytoplasm (%)	8,1±1,2	25,6±1,0 *	10,7±1,0	8,3±1,2
бахромчаста цитопл., % fringe cytoplasm (%)	14,9±1,4*	25,8±0,7*	15,8±0,7 *	10,2±0,6
базофілія цитопл., % basophilic cytoplasm (%)	12,7±1,5 *	25,5±0,9 *	17,5±0,9*	8,3±1,7
Нейтрофільні гранулоцити / neutrophilic granulocytes				
сер. число сегментів average number of segments	4,7±0,1 *	4,2±0,05	4,61±0,05*	4,2±0,1
діаметр < 6 мкм, % diameter < 6 mm (%)	32,4±1,2*	19,3±3,3	35,3±1,5*	14,2±2,1
діаметр > 14 мкм, % diameter > 14 mm (%)	12,1±1,0 *	9,3±1,6	14,3±1,6 *	7,4±1,2
токсиген. зернист., % toxigenic grain (%)	31,2±2,0 *	17,8±3,0*	32,8±2,1 *	9,2±0,8
каріорексис ядер, % karyorhexis (%)	11,7±0,4 *	9,0±0,2	13,0±0,2 *	8,1±0,6
вакуолізація ядер, % vacuolization of nuclei (%)	10,1±1,1 *	7,4±0,6	11,4±0,5*	6,2±0,5

Примітка. * – різниця між показниками відносно групи порівняння (p<0,05).

Note. * – difference between the indices relative to the comparison group (p<0.05).

У дітей з хронічною ЛОР-патологією та токсоплазмозом виявлялось збільшення числа сегментів в гранулоцитах крові та малих форм нейтрофілів (4–5 мкм) порівняно з особами з алергічними реакціями та здоровими дітьми. Крім того, у них частіше реєструвались гранулоцити великих розмірів (понад 14 мкм) з токсигенною зернистістю в цитоплазмі, каріорексисом та вакуолізацією ядер. Наявність змін у якісних параметрах нейтрофілів у дітей з лімфоцитозом свідчить про компенсаторні реакції в організмі, що супроводжуються виходом малих форм гранулоцитів в циркулююче русло з маргінального пулу, підвищенням аберантних форм елементів гемопоезу. Ці зміни можуть свідчити про

The increased number of segments in granulocytes and small form neutrophilic granulocytes (4–5 μm) were revealed in children with chronic diseases of upper respiratory tract and toxoplasmosis compared to children suffering from allergic reactions and healthy children. For another thing, they often had large granulocytes (over 14 μm) with toxigenic granularity in cytoplasm, nuclear vacuolization and karyorhexis. Abnormal quality parameters of neutrophilic granulocytes in children with lymphocytosis is indicative to the compensatory body reactions, accompanied by the release of small forms of granulocytes to the circulation from the marginal pool, and an increased number of aberrant hemopoietic

Таблиця 4

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові у дітей з лімфоцитозом з урахуванням виду соматичної патології (M±m)

Table 4

Indices of phagocytic activity of neutrophilic granulocytes in children with lymphocytosis relying on a type of somatic disease (M+m)

Показники Results	Хронічна патологія ЛОР-органів Chronic diseases of the upper respiratory tract	Алергічні реакції Allergic reactions	Токсоплазмоз Toxoplasmosis	Група порівняння Comparison group
Фагоцитарне число Phagocytic number	6,3±0,5	6,4±0,5	4,4±0,2*	6,8±0,4
Показник фагоцитозу, % Phagocytic index (%)	65,1±2,3	62,5±1,9	44,4±3,6*	67,1±2,4
Акт. пероксидази, СГК, ум.од. Peroxidase activity (AHC) (units)	2,44±0,11*	2,31±0,12*	2,21±0,12*	2,02±0,01

Примітка. * – різниця між показниками відносно групи порівняння (p<0,05).

Note. * – difference between the indices relative to the comparison group (p<0.05).

прояви дизгранулоцитопоезу та прискорення процесів проліферації клітин-попередників у кістковому мозку.

Оцінка функціонального стану нейтрофілів, яка визначалась за фагоцитарним числом, показником фагоцитозу і активністю пероксидази в гранулоцитах крові, показала, що найбільш низькі величини спостерігались у дітей з токсоплазмозом. У всіх обстежених з лімфоцитозом, незалежно від виду соматичної патології, реєструвались незбалансовані окиснювально-відновлювальні процеси, які супроводжувались підвищенням активності пероксидази в гранулоцитах крові (табл. 4).

Рівні сироваткових імуноглобулінів IgA та IgM були більш низькими у дітей з хронічними хворобами ЛОР-органів та осіб із токсоплазмозом порівняно з іншими дітьми (табл. 5). Кількість високомолекулярних циркулюючих імунних комплексів у дітей основної групи з лімфоцитозом була вищою, ніж у дітей групи порівняння. Крім того, у більшості обстежених реєструвалось підвищення рівня гамма-глобулінів у сироватці крові (24,6±1,2 % проти 19,1±1,4 % в групі порівняння).

Для визначення температурної емісії над периферичними лімфовузлами застосовувався метод безконтактної термографії. Показано, що підвищення температурної емісії характерне для В-клітинної активації та утворення антитіл в кортикальному шарі лімфатичного вузла. Більш високі термографічні показники (t= 35,5±0,15 оС) спостерігались у дітей до трьох років з лімфоцитозом та лімфаденопатією, які часто хворіли на респіраторні інфекції. Це обумовлено імунобластною інфільтрацією лімфатичних вузлів та збільшенням кількості В-лімфоцитів. У дітей

elements. These events can indicate to the disorders in granulocyte formation and accelerated proliferation of the bone marrow progenitor cells.

Evaluation of the functional state of PB neutrophilic granulocytes assayed by the phagocytic number, phagocytic index and peroxidase activity showed the lowest their values in children with toxoplasmosis. In all patients with lymphocytosis regardless of type of somatic disease the unbalanced oxidoreduction accompanied by the increased activity of peroxidase in PB granulocytes was registered (Table 4).

Serum IgA and IgM levels were lower in children with chronic diseases of upper respiratory tract and in persons with toxoplasmosis vs. other children (Table 5). Amount of the high-molecular circulating immune complexes in children with lymphocytosis was higher than in the comparison group of children. In addition, the majority of surveyed demonstrated an increase of serum gamma-globulin level (24.6±1.2 % vs. 19.1±1.4 % in the comparison group).

A contactless thermography method was used to assay the thermal emission over the peripheral lymph nodes. Increase in temperature emission was shown being peculiar to the B-cell activation and antibody formation in the cortical layer of the lymph node. Higher thermographic values (t=35,5±0,15°C) were observed in children under three years old with lymphocytosis and lymphadenopathy often suffering from respiratory infections. The immunoblastic infiltration of lymph nodes and increase of B-lymphocyte number was

Таблиця 5Рівні сироваткових імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у дітей з лімфоцитозом з урахуванням виду соматичної патології ($M \pm m$)**Table 5**Serum immunoglobulins and circulating immune complexes in children with lymphocytosis relying on a type of somatic disease ($M+m$)

Показники Results	Хронічна патологія ЛОР-органів Chronic diseases of the upper respiratory tract	Алергічні реакції Allergic reactions	Токсоплазмоз Toxoplasmosis	Група порівняння Comparison group
Імуноглобуліни М, г/л Ig M (g/L)	0,76±0,03*	1,13±0,03	0,97±0,02*	1,14±0,02
Імуноглобуліни А, г/л Ig A (g/L)	1,00±0,08*	1,63±0,05*	1,11±0,10	1,48±0,12
Імуноглобуліни G, г/л (g/L) Ig G (g/L)	8,4±0,7*	10,7±0,3	9,1±0,3*	10,3±0,8
ЦІК, високомолек., ум. од. CIC, high molecular (units)	42,5±4,8*	68,1±5,4*	89,7±3,5*	26,4±2,3

Примітка. * – різниця між показниками відносно групи порівняння ($p < 0,05$).Note. * – difference between the indices relative to the comparison group ($p < 0.05$).

старшого віку (7–15 років) за наявності хронічного тонзиліту, ускладненого реактивним підщелепним лімфаденітом, були більш низькі термографічні характеристики над поверхнею шиї ($t = 34,5 \pm 0,13$ оС) порівняно з особами молодшого віку. Особливо низькі температурні значення реєструвались у дітей з хронічним перебігом реактивних лімфаденітів. Це може бути пов'язано зі змінами в імунній системі та неспроможністю останньої відповідати на наявність патологічного процесу в організмі. Можливо, причиною зниження температурної реакції над поверхнею лімфатичних вузлів є також порушення їх васкуляризації внаслідок частих запальних процесів.

В пунктатах лімфатичних вузлів при високій температурній емісії відмічались прояви реактивної гіперплазії: збільшення числа лімфобластів, ретикулярних і плазматичних клітин. Крім того, зустрічались імунобласти – великі клітини (13–15 мкм) з молодим, інтенсивно забарвленим ядром, чіткими нуклеолами і базофільною цитоплазмою, що свідчить про активну проліферацію лімфоцитів та РНК-синтезуючі процеси.

У дітей з лімфоцитозами на фоні хронічної патології носоглотки виявлено прямий кореляційний зв'язок між числом лейкоцитів і еозинофілів ($r = +0,72$), моноцитів та лімфоцитів ($r = +0,68$), еозинофілів та лімфоцитів ($r = +0,60$); зворотний зв'язок між числом еозинофілів та сироватковим IgM ($r = -0,53$), прямий кореляційний зв'язок між числом еозинофілів і наявністю патології ШКТ (ТБКК. $r = +0,57$; $t = +1,97$), прямий кореляційний зв'язок між числом моноцитів

the source of these phenomena. The thermographic characteristics above the neck ($t = 34,5 \pm 0,13$ °C) in older children (7–15 years) having chronic tonsillitis complicated by reactive submandibular lymphadenitis were lower compared to younger individuals. Especially low temperature values were registered in children with chronic reactive lymphadenitis. This may be due to some immune disorders and the failure of the latter to respond to a pathological process in the body. Perhaps an abnormal vascularization due to frequent inflammation is another source of reduced temperature reaction on the surface of the lymph nodes.

In aspirates of lymph nodes with high temperature emissions the signs of a reactive hyperplasia were recorded i.e. the increase of lymphoblasts, reticular and plasma cell number. The immunoblasts were found also i.e. large cells (13–15 μm) with a young, intensely colored nuclei, clear nucleoli and basophilic cytoplasm, being indicative to an active proliferation of lymphocytes and RNA-synthesizing processes.

A direct correlation between leukocyte and eosinophil count ($r = +0.72$), monocyte and lymphocyte count ($r = +0.68$), eosinophil and lymphocyte count ($r = +0.60$), an inverse relationship between eosinophil count and serum IgM ($r = -0.53$), a direct correlation between eosinophil count and gastrointestinal tract diseases (PBCC, $r = +0.57$; $t = +1.97$) were revealed in children with lymphocytosis on a background of chronic nasal disease. A direct correlation between

і сироватковим IgG у дітей з токсоплазмозом ($r=+0,56$).

Щодо лікувально-профілактичних заходів, то дітям з лімфоцитозом необхідно призначати раціональне харчування, гіпоалергенну дієту та виключити гаптени медикаментозного походження тощо. Необхідно своєчасно виявляти та проводити лікування осередків хронічної інфекції, гельмінтозів, дисбактеріозу. Профілактичну вакцинацію таким дітям слід проводити за індивідуальним планом з урахуванням протипоказань.

Раціональне харчування повинно вміщувати необхідну збалансовану вікову кількість білків, жирів, вуглеводів та вітамінів. Недостатність вітамінів групи B, A, E, C призводить до порушення процесів антитілогенезу, пригнічення T-клітинної ланки імунітету та реакції фагоцитозу. Опірність організму до інфекції пов'язана також з антиоксидантною дією вітамінів A, E, C, від яких залежить структурно-функціональна цілісність клітинних мембран, у тому числі імунокомпетентних клітин. Необхідно передбачати профілактику дефіциту мікроелементів, оскільки вони забезпечують багато важливих функцій. Проведення лікувально-профілактичних заходів у дітей з лімфоцитозом сприяло нормалізації показників гемограми майже у 58 % ($n=131$). Решта дітей складають групу підвищеного ризику щодо розвитку онкогематологічної патології і потребують особливої уваги та вивчення онкогематологічних маркерів та імунного статусу.

ВИСНОВКИ

1. У 10–11 % дітей з лімфоцитозом у родоводі реєструвались алергічні, онкологічні та ендокринні захворювання. Ці діти частіше народжувались з більшою масою тіла, ніж в групі порівняння, мали прояви конституційного лімфатизму. Серед дітей з лімфоцитозом було більше осіб, які часто хворіли на респіраторні інфекції та хронічні захворювання ШКТ, у 30,1 % з них виявлялась лімфаденопатія.
2. В гемограмі число еозинофілів у дітей з алергічними реакціями було вищим, ніж у решти обстежених. Моноцитоз спостерігався у хворих на токсоплазмоз. Якісні характеристики лімфоцитів та гранулоцитів крові у дітей і їх функціональний стан поряд з результатами температурної емісії над периферичними лімфовузлами свідчили про зміни процесів перекисного окиснення ліпідів мембран, порушення імунних реакцій та збільшення дегенеративних і аберантних форм елементів гемопоєзу тощо.

monocyte count and serum IgG concentration was evident in children with toxoplasmosis ($r=+0.56$).

Regarding the medicoprophyllactic arrangements, the children with lymphocytosis should be administered rational nutrition, hypoallergenic diet and excluded haptens of a drug origin etc. Prompt diagnostics and treatment of chronic infection foci, helminthoses, and dysbiosis should be essential. Prophylactic vaccination in such children should be held according to individual plan taking into account the contraindications.

Rational nutrition should include a balanced age-required amount of protein, fat, carbohydrates and vitamins. Lack of B, A, E, C vitamins leads to disturbance of antibody production, inhibition of T-cell immunity and phagocytosis reactions. Resistance to infection is also linked to the antioxidant effect of A, E and C vitamins, on which the structural and functional integrity of cell membranes including the immune cells depends. Preventing of micronutrient deficiency should be foreseen as the latter provide many important functions. Carrying out of medicoprophyllactic arrangements in children with lymphocytosis promoted the normalization of hemogram in almost 58 % ($n=131$). The rest of children are at the increased risk of hematologic disease and requires special attention and study of markers of hematological and immune status.

CONCLUSIONS

1. The allergic, cancer and endocrine diseases are found in family history of 10–11 % of children with lymphocytosis. These children were often born with a higher birthweight than in the comparison group and had signs of constitutional lymphatism. There were more kids among children with lymphocytosis who often had respiratory infections and chronic diseases of gastrointestinal tract, the lymphadenopathy was found in 30.1 % of them.
2. Eosinophil count in the blood of children with allergic reactions was higher than that of other patients. Monocytosis was observed in children having toxoplasmosis. Qualitative characteristics of lymphocytes and granulocytes and their functional status along with the results of the thermal emission of the peripheral lymph nodes showed the disorders of peroxidation of membrane lipid, impaired immune response and increased degenerative and aberrant forms of hemopoietic elements etc.

3. Наявність у дітей лімфаденопатії, хронічної соматичної патології, кількісних та якісних змін в гемограмі, порушень у ланках імунітету, більшої маси тіла при народженні та онкологічної патології у родоводі, свідчить про причетність цих осіб до групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології та потребує постійного лабораторно-клінічного супроводу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лікувально-профілактичні заходи у дітей з анеміями та лейкомоїдними реакціями, які зазнають впливу несприятливих факторів довкілля : методичні рекомендації / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, А. В. Коблянська [та ін.]. – К. : [б. в.], 2011. – 29 с.
2. Simpkin P. S. Reference values / P. S. Simpkin, R. F. Hinchliffe // Pediatric hematology / eds. R. J. Arceci, I. M. Hann, O. P. Smith. – Malden : Wiley-Blackwell, 2006. – P. 792–810.
3. Haque A. Leukemoid reaction: Unusual causes/ A. Haque, N. Aan // Int. J. Pathology. – 2010. – Vol. 8, no. 1. – P. 39–40.
4. Роль радіаційних та нерадіаційних факторів у розвитку та перебігу гострої лейкемії у дітей / В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова, О. Є. Кузнєцова [та ін.] // Лікарська справа. – 2012. – № 8. – С. 29–36.
5. Bagby G. Leukopenia and leukocytosis / G. Bagby // Cecil Medicine / eds. L. Goldman, D. Ausiello. – 24th ed. – Philadelphia, Pa : Saunders Elsevier, 2011. – Chap. 170.
6. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction / V. Sakka, S. Tsiodras, E. Giamarellos-Bourboulis, H. Giamarellou // Eur. J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 17, no. 6. – P. 394–398.
7. Riesenberг H. Leukemoid reaction in a patient with adenocarcinoma of the lung: a case report / H. Riesenberг, F. Muller, M. Gerner // J. Med. Case Reports. – 2012. – Vol. 6, no. 1. – P. 211.
8. Simultaneous appearance of leukemoid reaction and phlegmasia cerulea dolens / T. Kovacevic, P. Kovacevic, F. Pecoraro, Z. Rancic // Phlebology. – 2012. – Vol. 27, no. 5. – P. 245–249.

3. Lymphadenopathy, chronic somatic diseases, quantitative and qualitative abnormalities in hemogram, disorders of immunity, higher birth weight and cancer diseases in a family history of children are indicative to their belonging to the risk group of hematological diseases and required continuous laboratory and clinical survey.

REFERENCES

1. Bebeshko VG, Bruslova KM, Koblyanska AV, Tsvietkova NM, Bozhenko VB, Kuznietsova OE, Pushkaryova TI. [Therapeutic and preventive measures in children with anemia and leukemoid reactions that are subject to adverse environmental factors: methodical recommendations]. Kyiv; 2011. 29 p. Ukrainian.
2. Simpkin PS, Hinchliffe RF. Reference values. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. Pediatric hematology. Malden: Wiley-Blackwell; 2006. p. 792–810.
3. Haque A, Aan N. Leukemoid reaction: Unusual causes. Int J Pathology. 2010;8(1):39–40.
4. Bebeshko VH, Bruslova KM, Kuznietsova OE, Tsvietkova NM, Honchar LO, Iatsemyr's'yi SM, et al. [The role of radiation and non-radiation factors in the development and progression of acute leukemia in children]. Lik Sprava. 2012;(8):29–36.
5. Bagby G. Leukopenia and leukocytosis. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. 170 p.
6. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis E, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. Eur J Intern Med. 2006 Oct;17(6):394–8.
7. Riesenberг H, Muller F, Gerner M. Leukemoid reaction in a patient with adenocarcinoma of the lung: a case report. J Med Case Reports. 2012 Jul 19;6(1):211.
8. Kovacevic T, Kovacevic P, Pecoraro F, Rancic Z. Simultaneous appearance of leukemoid reaction and phlegmasia cerulea dolens. Phlebology. 2012 Aug;27(5):245–9.

Стаття надійшла до редакції 19.08.2013

Received: 19.08.2013