

Катамнестичне спостереження за дітьми, що перенесли інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології: імунологічні аспекти

С.О. КРАМАРЕВ, О.В. ВИГОВСЬКА, Н.М. ТАРАДІЙ

м. Київ

Отримані нами дані дозволили виділити чотири групи дітей хворих на інфекційний мононуклеоз в гострий період захворювання в залежності від змін в імунологічному статусі та превалюванням порушень у клітинній чи гуморальній ланці імунітету.

Ключові слова: *інфекційний мононуклеоз, Епіштейна-Барр вірус, діти, імунологічні дослідження, діагностика, моноклональні антитіла, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, CD, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, апоптоз, катамнез*

Герпесвірусні захворювання широко розповсюджені у всьому світі, а деякі з них (особливо варіцела-зостер, Епіштейн-Барр інфекція) характерні для дитячого віку. До того ж, скупчення дітей у дошкільних закладах, школах створює сприятливі умови для поширення останніх.

Мета дослідження: вивчення стану імунітету при інфекційному мононуклеозі ЕБВ етіології в гострому періоді та в динаміці захворювання.

Матеріал та методи

Дослідження проводилися в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні, де в період 2007–2010 рр. обстежено 185 хворих із ЕБВ мононуклеозом віком від 8 місяців до 18 років.

Імунологічне обстеження включало вивчення основних показників клітинного, гуморального імунітету, які досліджували при госпіталізації до стаціонару та в динаміці захворювання – через 1, 3, 6, 9, 12 місяців від початку захворювання. Показники клітинної ланки імунітету досліджували шляхом проведення оцінки фенотипу лейкоцитів по наявності диференційованих антигенів на поверхні клітин методом імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл. Визначались CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 (DEXALL, USA).

Референтні значення (n=15) визначено у контрольній групі дітей, у які ввійшло 15 практично здорових дітей у віці від 3 до 18 років.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням сучасних методів медичної статистики. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2007. Визначались середні показники (t-тест Student) та стандартні відхилення ($M \pm m$). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$ [3].

Результати

Імунологічний статус хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології в гострий період захворювання характеризувався порушеннями параметрів клітинного та гуморального імунітету. В результаті отриманих даних було виділено чотири групи дітей.

У дітей 1-ї групи в гострому періоді захворювання (n=35) реєстрували наступні зміни: підвищення абсолютної кількості диференційованих маркерів CD3+ у 1,5 рази, CD4+ у 2,7 у разів, CD7+ у 2,6 рази, CD25+ у 5,5 рази, CD45+ у 4,8 разів, CD95+ у 9,8 разів ($p<0,05$); тенденцію до зменшення експресії кластеру диференційовки CD8+ ($p>0,05$); підвищення абсолютної кількості диференційованого маркера CD16+ у 2,9 рази ($p<0,05$); високу експресію кластерів диференційовки В-лімфоцитів: CD20+ у 3,9 рази, CD22+ у 7 разів ($p<0,05$); високу експресію мембранних імуноглобулінів класу М, D – mIgM (підвищення у 3,5 рази), mIgD (підвищення у 2,6 рази) ($p<0,05$); тенденцію до підвищення експресії мембранних імуноглобулінів mIgA, mIgG ($p>0,05$).

В динаміці захворювання, через 1 місяць від початку хвороби (n=32) у дітей цієї групи спостерігали позитивну динаміку з боку основних імунологічних показників. У них нормалізувалася експресія маркерів лімфоцитів: Т-лімфоцитів – CD3+, CD4+, CD8+; В-лімфоцитів – CD22+, природних кілерів – CD16+лімфоцитів ($p>0,05$) порівняно із показниками у здорових дітей. У них залишалися підвищеними експресія диференційованих маркерів CD7+лімфоцитів, CD20+ В-лімфоцитів, активованих лімфоцитів – CD25+, CD45+, CD95+лімфоцитів ($p<0,05$) порівняно із показниками у здорових дітей. З боку мембранних імуноглобулінів нормалізувався рівень mIgM, mIgA ($p>0,05$) та залишався підвищеними порівняно показників здорових дітей рівень – mIgG та mIgD ($p<0,05$).

При катamnестичному дослідженні у цих дітей через 3 місяців від початку захворювання нормалізувалася експресія основних диференційованих маркерів Т-лімфоцитів– CD3+, CD4+, CD7+, CD8+, природних кілерів CD16+, активованих лімфоцитів – CD25+, CD45+ та CD95+лімфоцитів ($p>0,05$) порівняно із показниками здорових дітей. В цей період залишалася підвищена кількість В-лімфоцитів: CD20+, CD22+ В-лімфоцитів ($p<0,01$) порівняно із показниками здорових дітей. У них нормалізувалися у сироватці крові рівні всіх мембранних імуноглобулінів – mIgA, mIgD, mIgM та mIgG ($p>0,05$) порівняно із показниками здорових дітей.

Через 6 місяців від початку захворювання (n=19) у дітей 1 групи спостерігали нормалізацію всіх імунологічних показників. При обстеженні через 9 місяців (n=15) та 12 місяців від початку захворювання (n=12) всі імунологічні параметри залишалися на рівні референтних значень ($p>0,05$).

В гострому періоді у дітей 2-ї групи (n=40) мали місце наступні зміни: підвищення експресії кластерів диференційовки Т-лімфоцитів CD3+ у 1,6 рази, CD7+ у 2,2 рази, CD8+ у 4 рази; CD16+ у 2,4 рази, активованих лімфоцитів CD25+ у 3,7 рази, CD45+ у 1,9 разів, CD95+ у 4,1 рази (p<0,05); зниження у 2,4 рази експресії диференційовочного CD4+ (p<0,05); зниження експресії кластерів диференційовки В-лімфоцитів- CD20+ у 4,5 рази, CD22+ у 1,9 разів (p<0,05); зниження експресії мембранних імуноглобулінів mIgA у 2,7 рази, mIgG – у 2,8 рази (p<0,05); експресія мембранних імуноглобулінів mIgM, mIgD мала тенденцію до зниження (p>0,05).

В динаміці спостереження через 1 місяць від початку захворювання (n=37) у цих дітей мало місце поглиблення імунологічних порушень з боку, в першу чергу клітинної ланки імунітету. У хворих цієї групи порівняно із показниками здорових дітей відмічали нормалізацію лише окремих параметрів: рівня mIgM, mIgD (p>0,05). Всі інші показники порівняно із показниками здорових дітей в цій групі пацієнтів залишалися порушеними (p< 0,05).

В динаміці спостереження через 3 місяці від початку захворювання у цих дітей (n=33) мала місце деяка позитивна динаміка, в першу чергу з боку клітинної ланки імунітету. Порівняно із референтними показниками у дітей 2-ї групи нормалізувалися наступні показники: експресія маркерів CD7+ лімфоцитів, CD16+, CD45+, CD95+, рівень всіх мембранних імуноглобулінів (p>0,05). У них залишалася підвищеною експресія маркерів В-лімфоцитів: CD20+ та CD22+ (p<0,01), Т-лімфоцитів: CD3+, CD8+, активованих CD25+лімфоцитів, зниженою експресія CD4+ (p<0,05).

При катamnестичному спостереженні через 6 місяців від початку захворювання у дітей 2-ї групи (n=26) порівняно із показниками здорових дітей всі порушені імунологічні параметри нормалізувалися, крім експресії маркерів В-лімфоцитів–CD20+ і CD22+В-лімфоцитів. Експресія маркерів CD3+, CD4+, CD8+, CD25+ досягла референтних значень (p>0,05). Експресія маркерів В-лімфоцитів через 6 місяців від початку захворювання залишалася підвищеною. Рівень експресії маркеру CD20+ був збільшений у 1,3 рази, CD22+ у 1,6 рази порівняно із референтними значеннями (p<0,05).

Через 9 місяців від початку захворювання у дітей 2-ї групи (n=20) рівень експресії маркерів В-лімфоцитів – CD20+ і CD22+ досягнув референтних значень (p>0,05), і всі інші показники системи імунітету залишалися на рівні референтних показників (p>0,05).

Через 12 місяців від початку захворювання всі показники системи імунітету у дітей 2-ї групи (n=16) залишалися на рівні референтних показників.

В гострому періоді у пацієнтів 3-ї групи (n=75) характерні наступні зміни: зниження експресії кластерів диференційовки Т-лімфоцитів: CD3+ – у 1,9 рази, CD4+ – у 3,6 разів, CD7+ – у 2 рази, CD8+ – у 1,9 рази (p<0,05); зниження експресії кластерів диференційовки CD16+ – у 1,8

раза ($p < 0,05$); зниження експресії кластерів диференційовки активованих лімфоцитів: CD25+ у 2,1 рази, CD45+ у 2,2 рази, CD95+ у 2,4 рази ($p < 0,05$); підвищення експресії кластерів диференційовки В-лімфоцитів: CD20+ у 3,5 рази, CD22+ у 6,2 рази ($p < 0,001$); підвищення експресії всіх мембранних імуноглобулінів mIgA – у 3,6 рази, mIgG – у 3,6 рази, mIgM – у 7,7 рази, mIgD – у 6,6 рази ($p < 0,05$).

При дослідженні через 1 місяць від початку захворювання ($n=70$) у цих пацієнтів реєстрували поглиблення імунологічного дисбалансу, який виник в гострому періоді, в першу чергу, з боку клітинного імунітету. Всі досліджувані параметри значно відрізнялися від параметрів здорових дітей ($p < 0,05$).

При обстеженні через 3 місяці від початку захворювання у цих дітей ($n=66$) зберігався імунологічний дисбаланс, виявлений в гострому періоді захворювання, особливо з боку клітинного імунітету у вигляді його недостатності. У дітей цієї групи порівняно із здоровими дітьми відмічали з боку клітинного імунітету нормалізацію лише експресії CD16+природних кілерів та CD25+активованих лімфоцитів ($p > 0,05$). Всі інші диференційовочні маркери CD залишалися порушеними порівняно із показниками здорових дітей ($p < 0,05$). Рівень усіх мембранних імуноглобулінів mIgA, mIgG, mIgM, mIgD залишався вище показників здорових дітей ($p < 0,05$).

У дітей 3-ї групи через 6 місяців від початку лікування ($n=58$) відмічали тенденцію до нормалізації більшості порушених імунологічних показників та нормалізацію окремих параметрів імунітету. Порівняно із параметрами здорових дітей досягли значень здорових дітей наступні показники – експресія CD7+, CD8+ лімфоцитів, CD16+природних кілерів, активованих CD25+лімфоцитів ($p > 0,05$). Рівень mIgA також досяг значення здорової дитини ($p > 0,05$). У них залишалися порушеними наступні імунологічні параметри порівняно із значеннями у здорових дітей – була знижена експресія – CD3+, CD4+, CD45+ та CD95+ лімфоцитів, підвищеною експресія В-лімфоцитів – CD20+ і CD22+лімфоцитів ($p < 0,05$). Залишався підвищеним рівень мембранних імуноглобулінів – mIgM, mIgD та mIgG ($p < 0,05$).

При дослідженні імунологічних параметрів через 9 місяців від початку захворювання у дітей 3-ї групи ($n=42$) реєстрували нормалізацію всіх параметрів імунограми, за винятком експресії маркерів В-лімфоцитів – CD20+ і CD-22+лімфоцитів, які залишалися підвищеними у 1,3 та 1,4 рази порівняно із показниками здорових дітей ($p < 0,05$).

При проведенні дослідження через 12 місяців від початку захворювання у хворих 3-ї групи ($n=36$) експресія маркерів CD В-лімфоцитів – CD20+лімфоцитів і CD-22+лімфоцитів досягла значень показників здорових дітей ($p > 0,05$).

В гострому періоді у дітей 4-ї групи (n=35) характерні наступні зміни: зниження експресії кластерів диференційовки Т-лімфоцитів: CD3+ у 2,7 рази, CD4+ у 4,5 рази, CD7+ у 3 рази, CD8+ у 2,3 рази (p<0,05); зниження експресії кластерів диференційовки природних кілерів CD16+ у 2,2 рази (p<0,05); зниження експресії кластерів диференційовки активованих лімфоцитів: CD25+ у 2,1 рази, CD45+ у 3,1 рази, CD95+ у 2,7 рази (p<0,05); зниження експресії кластерів диференційовки В-лімфоцитів: CD20+ у 1,5 рази, CD22+ у 1,7 рази (p<0,05); зниження експресії всіх мембранних імуноглобулінів mIgA – у 3,3 рази, mIgG – у 1,8 рази, mIgM – у 2,4 рази, mIgD – у 2,5 рази (p<0,05).

При обстеженні через 1 місяць від початку захворювання (n=30) у цих дітей мала місце тенденція до подальшого пригнічення активності, як Т-клітинної, так, і В-клітинної ланки імунітету, гуморального імунітету. Порівняно із показниками здорових дітей всі імунологічні параметри значно відрізнялися від показників здорових дітей (p<0,05).

При дослідженні імунологічних параметрів через 3 місяці від початку лікування (n=27) в цій групі пацієнтів порівняно із референтними значеннями практично всі параметри клітинного та гуморального значно відрізнялися від показників здорових дітей (p<0,05). У них недостатньо виражена клітинна та гуморальна форми імунної відповіді, що проявляється у низькому рівні числа В-лімфоцитів (CD20+, CD22+), числа лімфоцитів із маркерами активації (CD25+, CD45+, CD95+), низької концентрації у крові мембранних імуноглобулінів (mIgM, mIgA, mIgG, mIgD).

При обстеженні через 6 місяців від початку захворювання (n=21) у цих дітей реєстрували лише тенденцію до нормалізації імунологічних параметрів. У цих дітей через 6 місяців від початку захворювання залишалася зниженою експресія основних маркерів CD Т- і В-лімфоцитів: CD3+, CD4+, CD45+ і CD95+лімфоцитів, CD20+ й CD22+ лімфоцитів (p<0,05) порівняно із показниками здорових дітей. Рівень мембранних імуноглобулінів також був зниженим – mIgG, mIgM, mIgD (p<0,05) порівняно із показниками здорових дітей.

Через 9 місяців від початку захворювання у дітей 4-ї групи (n=17) досягли референтних значень кількість CD7+, CD8+, CD25+, CD45+, CD95+ лімфоцитів і CD16+природних кілерів (p>0,05). Загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та Т-лімфоцитів-хелперів залишалася зниженою й у 1,4 та 1,5 рази була нижче показників здорових дітей (p<0,05). Також залишалася зниженою загальна кількість В-лімфоцитів – CD20+ та CD22+лімфоцитів та у 1,3 рази вона була нижче показників здорових дітей (p<0,05). Серед показників гуморального імунітету нормалізувався рівень mIgM, mIgG та mIgD (p>0,05). Рівень mIgA залишався у 1,5 рази нижче значення у здорових дітей (p<0,05).

Через 12 місяців від початку захворювання у дітей 4-ї групи (n=11) нормалізувалися всі імунологічні параметри (p>0,05) за винятком

експресії маркерів CD В-лімфоцитів, яка залишалася зниженою і була CD20+лімфоцитів у 1,4 рази та CD22+лімфоцитів у 1,3 рази нижче показників у здорових дітей ($p < 0,05$).

Висновки

1. При інфекційному мононуклеозі ЕБВ етіології у дітей в гострому періоді захворювання мають місце різнонаправлені порушення імунітету, які дозволяють виділити чотири типи імунологічних змін.

2. Отримані дані дозволяють провести імунологічні паралелі між виявленими змінами та подальшим розвитком захворювання і дають можливість прогнозувати вихід інфекційного мононуклеозу, ймовірність переходу у хронічну форму ЕБВ інфекції, схильність до частих захворювань ГРВІ, ГРЗ, бактеріальних інфекцій, інших герпетичних інфекцій, виникненню рецидивів інфекційного мононуклеозу вже в гострому періоді захворювання.

3. Встановлено, що період з 1-го по 3-й місяць є прогностично значимим в плані можливого формування неспроможності, як клітинно-опосередкованого імунітету, так і гуморального імунітету.

Література

1. Епштейн-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування. [Методичні рекомендації] / Під редакцією В.Є. Казмірчук. – К., 2004. – 28 с.
2. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания. [Информационное письмо для педиатров] / В.В. Иванова, Э.Г. Камальдинова, А.С. Левина. – СПб., 2004. – 24 с.
3. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации: [учеб. пособие] / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
4. Симованьян Э.Н. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, Л.Ф. Бовтало, А.В. Григорян // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 36–41.
5. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection / J.I. Cohen // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.

Катамнестическое наблюдение за детьми, которые перенесли инфекционный мононуклеоз ЕБВ этиологии: иммунологические аспекты

С.А. КРАМАРЕВ, О.В. ВЫГОВСКАЯ, Н.М. ТАРАДИЙ

Полученные нами данные позволили выделить четыре группы детей больных инфекционным мононуклеозом в острый период заболевания в зависимости от изменений в иммунологическом статусе и превалированием нарушений в клеточном или гуморальном звене иммунитета.

Ключевые слова: *инфекционный мононуклеоз, Эпштейна-Барр вирус, дети, иммунологические исследования, диагностика, моноклональные антитела, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, CD, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, апоптоз, катамнез*

Catamnestic observing after children with sustained EBV infectious mononucleosis: immunological aspects

S.O. KRAMAREV, O.V. VYHOVS'KA, N.M. TARADIY

Information is got by us allowed to select four groups of children of patients infectious мононуклеозом in a sharp period of disease depending on changes in immunological status and predominating of violations in the cellular or humoral link of immunity.

Key words: *infectious mononucleosis, EBV, children, immunological researches, diagnostics, monoclonal antibodies, cellular immunity, гуморальний immunity, CD, T-cell, B-cell, apoptosis, catamnesis*

УДК: 616.936

Профилактика ОРЗ у детей путем использования мультипробиотика Симбитер

**С.А. КРАМАРЕВ, О.В. ВЫГОВСКАЯ, В.В. БЕРЕЖНОЙ,
С.В. УРСУЛЕНКО, Н.А. ВЛАСЕНКО, Д.С. ЯНКОВСКИЙ**

г. Киев, г. Боярка

Мультипробиотик Симбитер ацидофильный обладает профилактической активностью у детей по отношению к ОРВИ. Он уменьшает тяжесть ОРВИ у детей и длительность симптомов ОРВИ, таких как лихорадка, ринорея, гиперемия слизистой ротоглотки. Мультипробиотик Симбитер ацидофильный уменьшает вероятность развития осложнений ОРВИ и необходимость назначения антибактериальных препаратов при них.

Ключевые слова: *ОРЗ, ОРВИ, дети, пробиотики, дом ребенка, профилактика, Симбитер*

Відомо, що імунологічний статус у людей тісно пов'язаний з станом біоцинозу кишечника, при порушеннях якого можливий розвиток вторинних імунодефіцитів у практично здорових людей, не кажучи про хворих. Активно впливаючи на нормалізацію кишкової мікрофлори можна досягнути і імуномодулюючого ефекту [2, 3].

Цель: определение эффективности мультипробиотика Симбитер ацидофильный (Компания «ОД Пролисок», Украина) на частоту возникновения и длительность симптомов ОРВИ во время осенне-зимнего сезона у здоровых детей, проживающих в домах ребенка.

Материал и методы

Проспективное, рандомизированное, открытое, двойное-слепое, сравнительное плацебо-контролируемое, пострегистрационное клиническое исследование в параллельных группах.