

О возможных механизмах гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей

В. В. Фомин, Е. Е. Удилова

ГОУ ВПО УГМА Росздрави, кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии, МУ ГКБ №40

Резюме

С целью выявления возможных механизмов гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей и оценки эффективности иммунокорректирующего препарата Анаферон детский проведено исследование иммунного статуса с определением содержания цитокинпродуцирующих $CD3^+$ — лимфоцитов в острый период заболевания и период реконвалесценции у 88 детей в возрасте от 3 до 14 лет с клиникой тяжелой и среднетяжелой формы инфекционного мононуклеоза. В результате проведенного исследования было показано, что в острый период болезни повышается активность гуморального звена иммунитета. У детей 3-7 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза и 7-14 лет с тяжелой формой заболевания преобладают гуморальные механизмы иммунного ответа с возможным развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа в этих группах больных. Выявлен положительный иммунологический эффект препарата Анаферон детский, предотвращающий возможное развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, гиперчувствительность немедленного типа, цитокины, Анаферон детский

Вирус Эпштейн Барр (ВЭБ) был впервые выделен из клеток лимфомы Беркетта в 1964-65 гг. Вскоре стало известно, что вирус может вызывать у человека острый мононуклеоз и назофарингеальную карциному. В настоящее время установлено, что ВЭБ ассоциирован с целым рядом онкологических, преимущественно лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, васкулиты, неспецифический язвенный колит и др.). Кроме того, ВЭБ может вызывать хронические манифестные и стертые формы заболевания, протекающие по типу хронического мононуклеоза [1, 2].

Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой инфекцией, вызванной ВЭБ, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции [3].

Инфицирование ВЭБ приводит к активации гуморального и клеточного звеньев иммунитета [4].

Клеточный и гуморальный путь иммунной защиты контролируются двумя различными клонами, активированных антигеном Т — хел-

перов (Th1 и Th2 соответственно). Основными цитокинами, определяющими своеобразие регуляторных свойств Th1 и Th2, являются IFN γ (Th1) и IL4 (Th2) [5].

Смещение баланса двух форм защиты в пользу клеточного иммунитета является оптимальным при инфекционном мононуклеозе [6].

Формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — важный этап нормального противовирусного иммунитета. Инфекционный мононуклеоз относится к заболеваниям с иммунокомплексным механизмом развития патологического процесса. Участие ЦИК в нарушении функции гепатоцитов при инфекционном мононуклеозе может происходить вследствие присоединения ими комплемента или в результате цитотоксического действия лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов [7].

Цель работы — выявить возможные механизмы гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей в зависимости от возраста и формы тяжести заболевания и оценить эффективность иммунокорректирующего препарата Анаферон детский в острый период болезни.

Материалы и методы

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2003-2006 гг. на базе боксового отделения МУ «ГКБ №40» и МУ «ДИБ».

В. В. Фомин — проф. кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрави, заслуженный деятель науки РФ.

Е. Е. Удилова — врач-инфекционист, МУ ГКБ №40 г. Екатеринбурга, детское инфекционное отделение №4, заочный аспирант кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА.

В исследование включены 88 детей с диагнозом инфекционный мононуклеоз в возрасте от 3 до 14 лет, отобранных случайным методом из смещенной выборки. В зависимости от возраста и формы тяжести выделено 4 группы больных: I группа — дети в возрасте 3-7 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза (18 человек), II группа — дети 3-7 лет с тяжелой формой заболевания (31 человек), III и IV группы — дети 7-14 лет со среднетяжелой (22 человека) и тяжелой (17 человек) формой инфекционного мононуклеоза соответственно.

Критериями постановки диагноза явились: характерный клинический симптомокомплекс, типичные изменения в анализе периферической крови, положительный результат полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Клиника изучена в зависимости от степени тяжести и возраста больных.

Всем больным в комплексе параклинического обследования проведено определение

этого анализа крови в динамике болезни, биохимических показателей сыворотки крови (билирубина, тимоловой пробы, активности трансаминаз).

Иммунологические исследования проводились на базе Диагностического центра (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезни матери и ребенка; главный врач, д. м. н., профессор Я. Б. Бейкин; зав. лабораторией — кандидат биологических наук Ю. Г. Лагерева). Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («АВХ»).

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлуорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»).

Количество иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965).

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у детей 3-7 лет в норме и в острый период инфекционного мононуклеоза

Показатель	Среднетяжелая форма, (I группа) М±m	Тяжелая форма, (II группа) М±m	Норма, (М±m)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,61±0,74 [*]	14,34±0,83 [*]	7,61±0,55
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	7,57±0,71 [*]	7,87±0,38 [*]	3,65±0,23
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	5,12±0,31 [*]	4,47±0,38 [*]	3,7±0,44
Моноциты, 10 ⁹ /л	1,35±0,12 [*]	2,00±0,22 ^{***}	0,25±0,04
АФ нейтрофильного, 10 ⁹ /л	4,11±0,19 [*]	4,01±0,32 [*]	3,52±0,43
АФ моноцитарного, 10 ⁹ /л	0,90±0,10 [*]	1,83±0,15 ^{***}	0,21±0,04
БА, %	36,38±2,26	32,97±1,14	33,45±5,92
НСТ – тест спонт., %	16,14±1,41	21,38±1,50 ^{**}	18,56±2,76
НСТ – тест стим., %	29,40±1,67 [*]	31,87±1,87 [*]	58,3±5,20
IgG, г/л	14,31±1,08 [*]	11,42±0,42 ^{***}	8,56±0,60
IgM, г/л	3,17±0,26 [*]	2,31±0,17 ^{***}	1,47±0,14
IgA, г/л	1,79±0,12 [*]	1,50±0,11 [*]	0,75±0,12
ЦИК, ед.	171,57±8,66 [*]	151,89±8,82 [*]	48,8±6,51
CD3, 10 ⁹ /л	5,63±0,39 [*]	6,42±0,28 [*]	2,41±0,16
CD20, 10 ⁹ /л	0,34±0,02	0,37±0,02 [*]	0,61±0,06
CD4, 10 ⁹ /л	1,23±0,08	1,53±0,09 ^{**}	1,31±0,09
CD8, 10 ⁹ /л	2,22±0,10 [*]	4,46±0,16 ^{***}	0,8±0,08
CD16, 10 ⁹ /л	0,66±0,08 [*]	0,74±0,09 [*]	0,45±0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	0,08±0,01 [*]	0,24±0,02 ^{***}	0,02±0,003
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ стим., 10 ⁹ /л	2,22±0,08 [*]	2,57±0,16 [*]	0,52±0,04
CD3 ⁺ /TNF ⁺ спон., 10 ⁹ /л	0,20±0,01 [*]	0,18±0,01 [*]	0,03±0,004
CD3 ⁺ /TNF ⁺ стим., 10 ⁹ /л	3,04±0,06 [*]	2,04±0,13 ^{***}	0,63±0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	0,09±0,01 [*]	0,15±0,01 ^{***}	0,03±0,004
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим., 10 ⁹ /л	0,35±0,02	0,59±0,04 ^{**}	0,48±0,04
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт., 10 ⁹ /л	0,13±0,01 [*]	0,22±0,02 ^{***}	0,02±0,003
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ стим., 10 ⁹ /л	0,14±0,01 [*]	0,36±0,05 ^{***}	0,04±0,01
ИП	-0,41±0,03	0,23±0,14 ^{***}	-
K TNF	15,89±0,93 [*]	12,19±0,83 ^{***}	20,5±1,9
K IL2	4,07±0,33 [*]	5,46±1,48 ^{**}	19,3±3,3
K IL4	1,10±0,04 [*]	1,69±0,23 [*]	2,2±0,22
K IFN	32,90±3,62	12,04±0,98 ^{***}	24,0±2,7

Примечание. * — p<0,05 по сравнению с нормой, ** — p<0,05 сравнение между I и II группами.

Таблица 2. Показатели иммунного статуса в норме и в острый период инфекционного мононуклеоза у детей 7-14 лет

Показатель	Средней тяжести, (III группа) М±m	Тяжелая, (IV группа) М±m	Норма, (М±m)
Лейкоциты	9,09±0,57*	13,67±0,81**	6,4±0,15
Лимфоциты	4,30±0,15*	7,53±0,50**	2,2±0,37
Гранулоциты	3,87±0,23	3,89±0,32	3,6±0,12
Моноциты	0,93±0,08*	2,25±0,22**	0,42±0,02
АФ нейтрофильного	3,71±0,19*	3,09±0,19**	3,2±0,1
АФ моноцитарного	0,84±0,04*	1,76±0,12**	0,31±0,01
БА	38,20±1,41	31,70±1,11**	41,3±2,6
НСТ – тест спонт.	15,75±1,15*	11,60±1,13**	8,2±1,0
НСТ – тест стим.	31,75±1,30*	18,0±1,55**	16,2±1,7
IgG	14,44±0,90*	12,85±0,74*	10,2±0,61
IgM	3,42±0,42*	2,98±0,12*	1,5±0,13
IgA	2,35±0,15*	1,92±0,09**	1,1±0,1
ЦИК	180,27±12,88	198,67±14,32**	46,7±2,8
CD3	3,36±0,14*	6,67±0,48*	1,68±0,06
CD20	0,17±0,01	0,19±0,01	0,32±0,01
CD4	0,70±0,02*	0,92±0,05**	1,0±0,06
CD8	2,07±0,11*	5,05±0,37**	0,58±0,03
CD16	0,52±0,04*	0,47±0,02*	0,24±0,02
CD3*/IFNγ* спонт.	0,11±0,001*	0,18±0,00**	0,06±0,007
CD3*/IFNγ* стим.	2,64±0,03*	3,86±0,03**	0,42±0,03
CD3*/TNF* спон.	0,19±0,01*	0,14±0,001**	0,09±0,01
CD3*/TNF* стим.	1,05±0,03*	2,66±0,07**	0,51±0,03
CD3*/IL2* спонт.	0,07±0,01*	0,21±0,01**	0,04±0,006
CD3*/IL2* стим.	0,17±0,01*	0,77±0,04**	0,23±0,02
CD3*/IL4* спонт.	0,10±0,01*	0,26±0,01**	0,03±0,003
CD3*/IL4* стим.	0,19±0,02*	0,40±0,01**	0,04±0,004
ИП	0,51±0,25	-0,30±0,03**	-
K TNF	5,64±0,26*	19,72±0,66**	20,5±1,9
K IL2	3,11±0,44*	3,64±0,16**	19,3±3,3
K IL4	2,19±0,23	1,55±0,06**	2,2±0,22
K IFN	24,94±0,35	21,56±0,32**	24,0±2,7

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормой, ** – $p < 0,05$ сравнение между III и IV группами

Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации их в 4% растворе ПЭГ-6000 по V. Naskova в модификации Ю. А. Гриневич (1981).

Определение внутриклеточной экспрессии цитокинов (IL2, IL4, IFN-γ и TNF-α) проводилось методом лазерной проточной цитометрии.

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови использованы методы, основанные на проточнитофлюориметрическом принципе с использованием цитометра Fasc Can (Becton Dickinson).

Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981).

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей соответствующих возрастных групп.

Базисная терапия инфекционного мононуклеоза включала противовирусный препарат — Ацикловир-Акри (Aciclovir-Acri), Акрихин, по

схеме: 200 мг 5 раз в день в течение 7 дней, жаропонижающие, антигистаминные препараты. В соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией пациенты были рандомизированы по группам лечения. Детям в основной группе (n=45) на фоне общепринятой схемы лечения применялся Анаферон детский перорально по 1 таблетке 3 раза в день 7 дней. Анаферон детский (ООО «НПФ Материя Медика Холдинг») представляет собой сверхмалые дозы антител к IFNγ человека. Препарат прошел полный цикл экспериментальных и клинических исследований в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен к применению (регистрационное удостоверение Р № 000372/01 — 2001 от 05.04.2001).

В контрольной группе (n=43) дети получали соответствующую стандартную терапию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере

с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office» и «Statistica 6.0». Использовали методы математической статистики: расчет средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов парной корреляции. Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по t — критерию Стьюдента и теста Манна-Уитни (в случае ненормального распределения). Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05. Оценка интенсивности корреляционной связи (r) проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (где количественные признаки не

подчинялись нормальному распределению) и коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении). Единицы измерений приведены в системе СИ.

Результаты

Данные иммунологического обследования в зависимости от возраста и формы тяжести представлены в табл. 1 и 2.

У детей I группы в острый период заболевания отмечалось повышение популяции CD3, CD8, и CD16 — лимфоцитов и числа CD3⁺/IFN γ ⁺ -, CD3⁺/IL2⁺ -, CD3⁺/TNF α + — и CD3⁺/IL4⁺ — клеток ($p < 0,001$ по сравнению с

Таблица 3. Показатели иммунограммы при различных вариантах лечения в группе детей 3-7 лет

Показатель	Средней тяжести		Тяжелая	
	контрольная группа, (M \pm m)	основная группа, (M \pm m)	контрольная группа, (M \pm m)	основная группа, (M \pm m)
Лейкоциты	7,71 \pm 0,49	8,42 \pm 0,65	9,28 \pm 0,38	9,69 \pm 0,58
Лимфоциты	4,20 \pm 0,31	5,08 \pm 0,46	6,23 \pm 0,34	6,35 \pm 0,34
Гранулоциты	2,73 \pm 0,28	2,75 \pm 0,21	2,02 \pm 0,15	2,33 \pm 0,17
Моноциты	0,69 \pm 0,07	0,83 \pm 0,12	0,93 \pm 0,12	1,07 \pm 0,18
АФ нейтр.	2,23 \pm 0,17	2,19 \pm 0,36	1,61 \pm 0,07	3,07 \pm 0,09 [*]
АФ мон.	0,55 \pm 0,05	0,68 \pm 0,08	0,89 \pm 0,11	0,96 \pm 0,12
БА	36,60 \pm 2,56	35,23 \pm 2,68	44,72 \pm 0,97	43,39 \pm 1,12
НСТ спонт.	9,12 \pm 0,66	7,97 \pm 1,13	9,96 \pm 1,30	11,63 \pm 1,33
НСТ стим.	24,27 \pm 1,25	17,69 \pm 2,47 [*]	15,35 \pm 1,29	16,63 \pm 1,22
IgG	11,61 \pm 1,14	16,11 \pm 1,99	14,41 \pm 0,51	15,16 \pm 0,66
IgM	2,09 \pm 0,21	2,32 \pm 0,32	2,42 \pm 0,19	2,42 \pm 0,15
IgA	1,75 \pm 0,11	2,37 \pm 0,53	2,03 \pm 0,21	1,67 \pm 0,14
ЦИК	144,20 \pm 7,74	96,12 \pm 15,44 [*]	192,0 \pm 17,60	108,22 \pm 7,16 [*]
CD3	3,09 \pm 0,31	3,70 \pm 0,27	4,84 \pm 0,24	5,14 \pm 0,31
CD20	0,39 \pm 0,05	0,47 \pm 0,09	0,30 \pm 0,03	0,36 \pm 0,03
CD4	1,13 \pm 0,12	1,77 \pm 0,21 [*]	1,57 \pm 0,07	1,78 \pm 0,11
CD8	1,60 \pm 0,24	1,82 \pm 0,20	2,57 \pm 0,10	2,77 \pm 0,26
CD16	0,43 \pm 0,04	0,63 \pm 0,16	0,62 \pm 0,05	0,56 \pm 0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ сп.	0,09 \pm 0,01	0,19 \pm 0,04 [*]	0,06 \pm 0,01	0,20 \pm 0,05 [*]
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ ст.	1,16 \pm 0,13	1,21 \pm 0,19	1,22 \pm 0,09	1,27 \pm 0,10
CD3 ⁺ /TNF ⁺ сп.	0,15 \pm 0,02	0,15 \pm 0,02	0,21 \pm 0,01	0,19 \pm 0,02
CD3 ⁺ /TNF ⁺ ст.	0,89 \pm 0,11	0,94 \pm 0,06	1,49 \pm 0,04	1,65 \pm 0,10
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ сп.	0,09 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01	0,14 \pm 0,01
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ ст.	0,30 \pm 0,03	0,22 \pm 0,03	0,49 \pm 0,03	0,47 \pm 0,03
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ сп.	0,08 \pm 0,03	0,07 \pm 0,01	0,32 \pm 0,01	0,08 \pm 0,02 [*]
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ ст.	0,07 \pm 0,01	0,09 \pm 0,01	0,17 \pm 0,01	0,16 \pm 0,01
ИП	186,49 \pm 132,63	2,24 \pm 0,98	-0,80 \pm 0,03	2,52 \pm 1,91
K TNF	7,69 \pm 2,32	7,43 \pm 1,78	7,30 \pm 0,44	10,70 \pm 1,81
K IL2	4,70 \pm 1,19	1,98 \pm 0,33	4,54 \pm 0,71	4,13 \pm 0,72
K IL4	30,12 \pm 19,14	1,49 \pm 0,47	0,54 \pm 0,06	4,02 \pm 1,21
K IFN	15,11 \pm 2,75	5,11 \pm 1,35	17,92 \pm 3,51	8,25 \pm 1,62 [*]

Примечание * $p < 0,05$ между основной и контрольной группой.

нормативными значениями). Функциональная активность CD3 — лимфоцитов оценивалась по внутриклеточному синтезу провоспалительных цитокинов — IL2, IFN γ , TNF α и противовоспалительных цитокинов — IL4 в покое и в ответ на стимуляцию *in vitro*. Коэффициент стимуляции, отражающий функциональную активность CD3 — лимфоцитов, содержащих IL2 (KIL2), IFN γ (KIFN γ), TNF α (KTNF α) и IL4 (KIL4) был рассчитан как отношение числа активированных CD3 — лимфоцитов к количеству этих клеток до стимуляции. Активация CD3 $^+$ /IL2 $^+$ -, CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — и CD3 $^+$ /IL4 $^+$ — клеток у детей данной группы была снижена ($p < 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). KIFN γ — оставался в пределах возрастной нормы. Для выявления преимущественной направленности иммунного ответа был рассчитан индекс поляризации (ИП) по формуле: $(CD3^+/IFN\gamma^+ - CD3^+/IL4^+)/CD3^+/IL4^+$. ИП имел отрицательные значения в данной группе больных. Со стороны гуморального звена иммунитета регистрировалось увеличение количества IgA, IgM, IgG и ЦИК ($p < 0,001$). Численность CD20 — лимфоцитов была низкой ($p < 0,001$). Функциональное состояние фагоцитирующих клеток в этой группе детей характеризовалось повышением фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями). Показатель бактерицидной активности фагоцитов (БА) и спонтанного НСТ теста приближался к норме. Отмечено снижение стимулированного НСТ-теста ($p < 0,001$). Зафиксирована кооперация между CD8 — лимфоцитами и фагоцитарной активностью моноцитов ($r = 0,98$, $p < 0,05$).

Иммунный статус детей II группы характеризовался высоким уровнем CD3, CD8, и CD16 — лимфоцитов и числа CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ -, CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — и CD3 $^+$ /IL4 $^+$ — клеток ($p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями). Коэффициент стимуляции CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ -, CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — и CD3 $^+$ /IL2 $^+$ — клеток был снижен ($p < 0,001$). KIL4 оставался в пределах нормы. Регистрировалось увеличение количества IgA, IgM, IgG и ЦИК ($p < 0,001$, $p < 0,02$, $p < 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно). Число CD20 — лимфоцитов было снижено ($p < 0,001$). ИП имел положительные значения. Отмечалось повышение фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями). Показатели БА и спонтанного НСТ — теста не отличались от нормативных. Стимулированный НСТ — тест был снижен ($p < 0,001$). Выявлены отрицательные корреляционные связи между CD8 — лимфоцитами и гранулоцитами ($r = -0,82$, $p < 0,05$), CD8 — лимфоцитами и моноцитами ($r = -0,78$, $p < 0,05$), CD8 — лимфоцитами и активностью

фагоцитоза моноцитарного ($r = -0,71$, $p < 0,05$), CD8 — лимфоцитами и активностью фагоцитоза нейтрофильного ($r = -0,84$, $p < 0,05$).

У детей II группы в сравнении с I группой детей был выше уровень CD8 — лимфоцитов ($p < 0,001$), отмечены более высокие показатели CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ -, CD3 $^+$ /IL2 $^+$ -, CD3 $^+$ /IL4 $^+$ — лимфоцитов ($p < 0,001$), фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,001$), спонтанного НСТ теста ($p < 0,05$). Коэффициент стимуляции CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ — и CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — лимфоцитов и уровень IgG у детей I группы превышали данные показатели больных II группы ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

В острый период заболевания у детей III группы регистрировались высокие значения CD3, CD8, и CD16 — лимфоцитов и числа CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ -, CD3 $^+$ /IL2 $^+$ -, CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — и CD3 $^+$ /IL4 $^+$ — клеток ($p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями). Количество CD4 — лимфоцитов было ниже нормы ($p < 0,05$). Отмечалось снижение функциональной активности CD3 $^+$ /TNF α $^+$ -, CD3 $^+$ /IL2 $^+$ — лимфоцитов ($p < 0,001$). Функциональная активность CD3 $^+$ /IFN α $^+$ — и CD3 $^+$ /IL4 — лимфоцитов оставалась в пределах возрастной нормы. Численность CD20 — лимфоцитов была низкой ($p < 0,001$). Регистрировались высокие значения IgA, IgM, IgG и ЦИК ($p < 0,001$). Определялось повышение фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,001$), спонтанного и стимулированного НСТ — теста ($p < 0,001$), фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,05$). Показатель БА не отличался от нормативного. ИП имел положительные значения. Зафиксированы положительные корреляционные связи между уровнем АЛТ и IgG ($r = 0,96$, $p < 0,05$). Кооперация между клеточным и фагоцитарным звеном иммунитета не выявлена.

Дети IV группы в острый период инфекционного мононуклеоза имели высокие значения CD3, CD8, и CD16 — лимфоцитов, числа CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ -, CD3 $^+$ /IL2 $^+$ -, CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — и CD3 $^+$ /IL4 $^+$ — клеток ($p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями). Функциональная активность CD3 $^+$ /IFN γ $^+$ -, и CD3 $^+$ /TNF α $^+$ — лимфоцитов была в пределах нормы, отмечалось снижение активности CD3 $^+$ /IL2 $^+$ ($p < 0,001$) и CD3 $^+$ /IL4 $^+$ — лимфоцитов ($p < 0,05$). Число CD20 — лимфоцитов регистрировалось ниже возрастной нормы ($p < 0,001$). Зафиксированы высокие значения IgA, IgM, IgG и ЦИК ($p < 0,001$). ИП был отрицательный. Отмечалось повышение фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,001$), спонтанного НСТ — теста ($p < 0,05$). Бактерицидная активность фагоцитов была снижена ($p < 0,05$). Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем АСТ и ЦИК ($r = 0,81$, $p < 0,05$), АЛТ и ЦИК

Таблица 4. Показатели иммунограммы при различных вариантах лечения в группе детей 7-14 лет

Показатель	Средней тяжести		Тяжелая	
	контрольная группа, (M±m)	основная группа, (M±m)	контрольная группа, (M±m)	основная группа, (M±m)
Лейкоциты	6,13±0,32	8,00±0,36*	8,15±0,36	7,47±0,49
Лимфоциты	3,27±0,32	4,13±0,22*	5,14±0,38	4,35±0,34
Гранулоциты	2,40±0,11	3,01±0,15*	2,20±0,18	2,55±0,35
Моноциты	0,61±0,07	0,76±0,10	0,76±0,07	0,65±0,09
АФ нейтр.	2,42±0,10	2,90±0,14*	1,48±0,17	2,54±0,30*
АФ мон.	0,47±0,06	0,68±0,09	0,68±0,07	0,56±0,03
БА	36,73±5,17	41,42±2,23	41,99±2,41	37,55±1,91
НСТ спонт.	7,97±1,89	7,30±0,87	9,55±1,75	7,78±1,25
НСТ стим.	14,39±2,21	18,54±1,27	17,37±3,27	16,23±2,21
IgG	15,54±1,51	13,21±1,16	14,51±1,01	14,95±1,35
IgM	2,64±0,33	2,37±0,42	2,08±0,17	2,27±0,20
IgA	2,05±0,24	1,59±0,25	2,56±0,31	2,15±0,25
ЦИК	198,83±28,48	98,74±15,08*	182,23±12,46	137,38±5,05*
CD3	2,59±0,23	3,13±0,18	4,15±0,39	3,65±0,21
CD20	0,24±0,04	0,28±0,03	0,51±0,17	0,28±0,05
CD4	0,81±0,07	1,10±0,09*	1,09±0,11	0,94±0,04
CD8	1,40±0,18	1,57±0,15	2,65±0,35	2,33±0,14
CD16	0,40±0,05	0,48±0,06	0,55±0,1	0,44±0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ сп.	0,10±0,02	0,19±0,03*	0,07±0,02	0,17±0,01*
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ ст.	1,13±0,11	0,99±0,06	2,22±0,20	1,64±0,26
CD3 ⁺ /TNF ⁺ сп.	0,17±0,02	0,16±0,01	0,35±0,05	0,25±0,04
CD3 ⁺ /TNF ⁺ ст.	1,21±0,13	1,08±0,1	1,88±0,25	1,29±0,23
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ сп.	0,11±0,02	0,13±0,01	0,19±0,03	0,15±0,02
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ ст.	0,40±0,08	0,39±0,02	0,83±0,12	0,85±0,16
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ сп.	0,24±0,02	0,12±0,03*	0,05±0,01	0,08±0,02
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ ст.	0,25±0,03	0,26±0,02	0,22±0,05	0,17±0,02
ИП	-0,69±0,12	38,37±24,58	0,9±0,8	4,15±2,73
K TNF	7,75±1,14	6,79±0,44	7,07±1,95	5,08±0,7
K IL2	3,42±0,21	3,90±0,97	4,93±0,64	5,40±0,83
K IL4	1,16±0,18	372,16±221,42	5,65±1,12	4,39±1,73
K IFN	0,58±0,08	0,47±0,05	37,67±36,39	9,00±2,24

Примечание. * $p < 0,05$ между основной и контрольной группой.

($r=0,64$, $p < 0,05$). Кооперации между клеточным и фагоцитарным звеном иммунитета не выявлено.

В сравнении с детьми III группы, больные IV группы имели более высокие значения CD3, CD8, и CD4 — лимфоцитов, числа CD3⁺/IFN γ ⁺-, CD3⁺/IL2⁺ — и CD3⁺/IL4 — клеток ($p < 0,001$) и фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,001$). Показатель фагоцитарной активности нейтрофилов, спонтанного и стимулированного НСТ — теста был выше у детей III группы.

Оценка эффективности препарата Анаферон детский проведена по данным иммунного

статуса в период ранней реконвалесценции (3-я неделя заболевания). До лечения различий между основной и контрольной группами по изучаемым показателям не выявлено. Результаты представлены в табл. 3 и 4.

В группе детей 3-7 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза, получавших Анаферон детский ($n=7$) отмечен достоверно более низкий уровень ЦИК ($p=0,02$) и более высокий уровень CD3⁺/IFN γ ⁺ — лимфоцитов ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($n=11$). Дети основной группы 3-7 лет с тяжелой формой инфекционного мононуклеоза ($n=18$) имели число ЦИК и CD3⁺/IL4⁺ —

лимфоцитов ($p < 0,001$) ниже, чем дети контрольной группы ($n=13$); количество $CD3^+/IFN\gamma^+$ — лимфоцитов ($p < 0,05$) и активность нейтрофильного фагоцитоза ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе.

У детей 7-14 лет с тяжелой формой инфекционного мононуклеоза ($n=7$) на фоне терапии Анафероном детским отмечались низкие значения ЦИК ($p=0,02$), высокие значения $CD3^+/IFN\gamma^+$ — лимфоцитов ($p < 0,001$) и фагоцитарной активности нейтрофилов ($p=0,01$) по сравнению с контрольной группой ($n=10$). Иммунологический статус детей 7-14 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза, получавших Анаферон детский ($n=13$) в отличие от детей контрольной группы ($n=9$) характеризовался более высоким числом гранулоцитов, $CD4$ — лимфоцитов, $CD3^+/IFN\gamma^+$ — лимфоцитов ($p < 0,05$); низким уровнем ЦИК и $CD3^+/IL4^+$ — лимфоцитов.

У детей основной группы ИП имел положительные значения. В контрольной группе дети 3-7 лет со среднетяжелой формой заболевания и 7 — 14 лет с тяжелой формой болезни имели отрицательный показатель ИП.

Обсуждение

Клеточно-опосредованный иммунный ответ осуществляют в тесном взаимодействии между собой макрофаги, естественные киллеры, $CD4$ и $CD8$ лимфоциты. Этой форме ответа соответствует воспалительная реакция гиперчувствительности замедленного типа [8].

В острый период инфекционного мононуклеоза независимо от возраста и формы тяжести заболевания отмечается увеличение популяции $CD3$ — лимфоцитов (преимущественно за счет субпопуляции $CD8$ — лимфоцитов) и повышение фагоцитарной активности моноцитов. Перечисленные показатели при тяжелой форме инфекционного мононуклеоза имеют более высокие значения, чем при среднетяжелой форме ($p < 0,05$), что, возможно, свидетельствует о срыве адаптивно — компенсаторных механизмов при тяжелой форме инфекции. Снижение способности $CD3^+/IL2^-$, $CD3^+/TNF\alpha^-$ — и $CD3^+/IL4^+$ — клеток (во всех группах) и $CD3^+/IFN\gamma^+$ — клеток (у детей 3-7 лет с тяжелой формой заболевания) к активации в ответ на стимуляцию является проявлением недостаточности клеточного звена иммунной системы.

Установлены возрастные особенности, характеризующиеся отсутствием кооперации между клеточным и фагоцитарным звеном иммунитета у детей 7-14 лет. В группе детей 3-7 лет при тяжелой форме инфекционного мононуклеоза выявлены разнонаправленность действия $CD8$ — лимфоцитов и гранулоцитов, мо-

ноцитов, активностью фагоцитоза моноцитарного и нейтрофильного ($p < 0,05$), что является проявлением дисфункции иммунной системы. При среднетяжелой форме заболевания отмечается адекватная кооперация между $CD8$ — лимфоцитами и фагоцитарной активностью моноцитов и $CD16$ — лимфоцитами и фагоцитарной активностью моноцитов ($p < 0,05$).

Высоким уровнем IgA , IgM , IgG и ЦИК в острый период заболевания проявляется активация гуморального звена иммунитета, которое отчасти характеризуют реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Отрицательные значения индекса поляризации у детей 3-7 лет со среднетяжелой формой инфекционного мононуклеоза и 7-14 лет с тяжелой формой заболевания, так же свидетельствуют о преобладании гуморального механизма иммунного ответа с возможным развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа в этих группах больных.

Прямые корреляционные связи между уровнем АСТ и ЦИК, АЛТ и ЦИК, АЛТ и IgG ($p < 0,05$) отражают иммунокомплексный характер поражения печени при инфекционном мононуклеозе у детей 7-14 лет.

Выявлен положительный иммунологический эффект от использования препарата Анаферон детский в острый период заболевания, который проявляется снижением числа ЦИК, нормализацией кооперации между отдельными звеньями иммунной системы и переключением иммунного ответа на клеточно-опосредованные механизмы независимо от возраста и формы тяжести. Таким образом, Анаферон детский предотвращает возможное развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа у больных инфекционным мононуклеозом. Полученные данные позволяют рекомендовать Анаферон детский для применения в острый период инфекционного мононуклеоза у детей 3-14 лет при тяжелой и среднетяжелой форме болезни.

Литература

1. Kraggsbjerg P. Chronic active mononucleosis. Scand. J. Infect. Dis. 1997; 29(5): 517-2.
2. Егорова О. Н., Балабанова Р. М., Чувиров Г. Н. Значение антител к герпетическим вирусам, определяемых у больных с ревм. заб. Тер. архив. 1998; 5: 41-5.
3. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in expanding spectrum of human diseases. Acta Paediatr. 1998; 87(1): 11-8.
4. Железникова Г. Ф. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; 4: 187-8.
5. Mosmann T., Sad S. The expanding universe of T-cells subsets: Th1, Th2 and more. Immunol. Today. 1996; 17(3): 138-9.
6. Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Шилова И. В. Детские инфекции 2005; 1: 6-5.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru