

© Онофрійчук О.С.

УДК: 616.523:612.017.1

Онофрійчук О.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ З ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

**Резюме.** Розглянуто особливості клінічного перебігу герпетичних інфекцій (EBV-, CMV- та мікст-інфекції) та визначені зміни в імунологічному статусі при даних захворюваннях. Встановлена недостатність як клітинної, так гуморальної ланки імунітету, що обумовлена зниженням тривалості життя клітин, їх функціональної активності, а також зниженням кількості в периферичній крові деяких фенотипів імунокомпетентних клітин. Сукупність таких змін може сприяти персистенції вірусів в організмі людини та сприяти рецидивуючому перебігу хвороби. Найбільш значні порушення в імунному гомеостазі були виявлені у дітей з герпетичною мікст-інфекцією.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, імунітет, Т-лімфоцити, В-лімфоцити.

### Вступ

Однією з актуальних проблем сучасної світової медицини є висока захворюваність герпесвірусними інфекціями. Сприйнятливість людини до вірусів герпесу досить висока. За даними ВООЗ, одним або декількома герпесвірусами інфіковано від 90 до 100% дорослих та дітей. До того ж від 12 до 25% із них страждають рецидивуючими формами захворювання і потребують медичної допомоги протягом всього життя, у 30% інфекція перебігає у субклінічній та латентній формах. Кількість вперше інфікованих дітей щороку зростає в середньому більше, ніж на 10% [Бряжнікова, 2004; Белозеров, 2005; Исаков, 2006; Мавров, 2007].

На сьогодні відомо понад 100 герпесвірусів, проте тільки 8 із них здатні викликати захворювання людини. До сімейства герпесвірусів належать: вірус простого герпесу 1 і 2 типу (HSV-1, HSV-2), віруси вітряної віспи та оперізуючого лишая (VZV), вірус Епштейн-Барр (EBV), цитомегаловірус (CMV), віруси герпесу людини тип - 6, 7, 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) [Гранитов, 2001; Исаков, 2006].

Дані віруси широко поширені в людській популяції, вони здатні уражати практично всі органи і системи організму людини, викликаючи латентну, гостру та хронічні форми інфекції. Герпесвіруси ушкоджують еритроцити, тромбоцити, лейкоцити і макрофаги, а також здатні тривало персистувати в організмі, формуючи нестерильний імунітет. При герпетичній інфекції розвиваються імунодефіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи і її нездатністю елімінувати вірус із організму [Игнатов, 2002].

В процесі тривалої еволюції і в зв'язку з вимушеним співіснуванням вірусів в організмі людини герпесвіруси виробили різні молекулярні механізми для захисту від розпізнавання і елімінації їх імунною системою. Так CMV при персистенції в лейкоцитах крові (лімфоцитах, моноцитах), не лише добре захищений від впливу циркулюючих протицитомегаловірусних антитіл, але і здатний до подальшої репродукції в них [Гриноу, 2000]. Інфікування моноцитів призводить не до їх лізису, а до можливого латентного персистування. Віруси герпесу здатні перешкоджати клітинному імуні-

тету, наприклад, за рахунок пригнічення презентації вірусних пептидів, а також пригнічення активності НК-клітин, останні в комплексі з інтерферонами являються основним фактором антивірусної резистентності. До того ж встановлено, що різні типи вірусів герпесу, опинившись в одній клітині, здатні до активної генетичної рекомбінації між собою, що збільшує шанси кожного з них у боротьбі за виживання з нашим організмом, і викликає ще більш глибокі зміни в імунному гомеостазі організму.

Герпесвіруси не лише персистують, але і репродукуються в клітинах імунної системи, обумовлюючи загибель і зниження функціональної активності імуноцитів, що сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, підтримуючи тривалу персистенцію вірусів в організмі людини.

Слід зазначити, що клінічна картина герпетичної інфекції значно змінилася впродовж останнього десятиліття. Великого поширення набули мікст-інфекції. Під впливом персистуючої мікст-інфекції поглиблюються функціональні зміни імунної системи. На фоні вторинного імунодефіциту зростає частота рецидивів, важкість клінічного перебігу захворювання, розвиваються атипові форми, особливо у дитячого населення.

**Мета дослідження** - вивчити особливості клінічного перебігу та дослідити зміни імунологічного статусу за даними імунограм у дітей, хворих на хронічні форми герпетичної (CMV) та (EBV) інфекції.

### Матеріали та методи

Під спостереженням на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в обласній дитячій інфекційній лікарні протягом року знаходилося 38 хворих (100%) віком від 7 місяців до 14 років з хронічними формами герпетичної інфекції. Серед обстежених переважали діти у віці від 1-го до 3-х років - 31,5% та від 3-х років 1 міс. до 5-ти років - 37,5% випадків (рис. 1). Серед обстежених хворих 55,3% склали хлопчики і 44,7% дівчатка.

Верифікацію діагнозу хронічної герпетичної інфекції здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження. Для підтвердження діагнозу використовували молекулярно-генетичний метод дослідження, а саме - полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР): визначали кількість фрагментів ДНК вірусу в крові, імуноферментний аналіз (ІФА) для визначення титру Ig M та G до цитомегаловірусу та Епштейн-Барр-вірусу [Кишкун, 2006]. У всіх (100% випадків) мало місце підвищення титру IgG до EBNA, що вказувало на хронічний варіант перебігу захворювання. У 45,5% хворих виявлено зростання титру IgM до VCA, у 18,2% - IgG до VCA та у 27,3% випадків IgG до (EA) EBV. У переважної більшості хворих (72,7% випадків) на EBV-інфекцію визначалась ДНК вірусу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Цитомегаловірусну інфекцію діагностовано за наявністю позитивних IgM у 43% випадків та зростання титру IgG в динаміці. У всіх обстежених хворих відмічалась позитивна ПЛР до CMV.

Групу дітей з герпетичною мікст-інфекцією виділяли на підставі позитивних у 30% випадків IgM до (VCA) EBV та CMV, наявності IgG до (EA) EBV - у 20% пацієнтів, до (EBNA) EBV - у 100% дітей та (VCA) EBV - у 30%, наростання IgG до CMV в динаміці та позитивна ПЛР - у 100% обстежуваних дітей.

Визначивши етіологічну структуру герпетичної інфекції встановлено у 42,1% випадків (16 хворих) хронічну Епштейн-Барр вірусну інфекцію, у 26,3% хворих (10 пацієнтів) захворювання було обумовлено хронічною цитомегаловірусною інфекцією, а у 31,6% обстежених (12 хворих) реєструвалась хронічна герпетична мікст-інфекція (рис. 2).

Стан клітинного та гуморального імунітету визначали та оцінювали за допомогою імунограм [Кишкун, 2006].

Хворим проводились: загальний аналіз крові, сечі, копроцитологічне дослідження, а також проводились біохімічні дослідження крові (загальний білірубін та фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, електроліти). Визначалась діастаза сечі. В протокол дослідження обстежуваних включали ЕКГ-графію, рентгенографію органів грудної порожнини, нейросонографію, комп'ютерну томографію головного мозку, ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожнини. Бактеріологічні методи були представлені дослідженням калу на дисбактеріоз.

### Результати. Обговорення

З'ясувавши епідеміологічні дані, проаналізовані особливості клінічного перебігу хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей різних вікових груп (рис. 3). У 100% обстежених пацієнтів спостерігали лімфаденопатію всіх груп лімфатичних вузлів, переважно шийних, підвищення температури тіла вище 38 °C мало

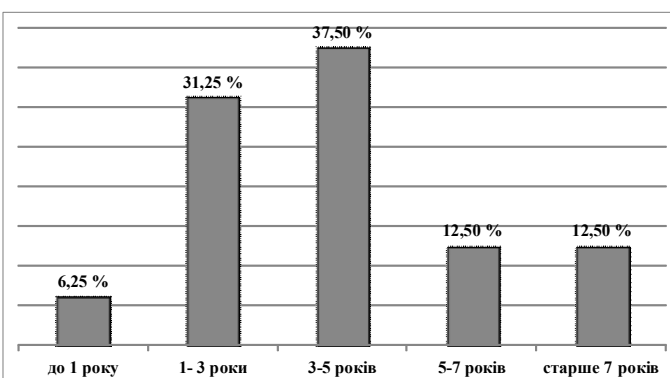


Рис. 1. Розподіл дітей за віком.

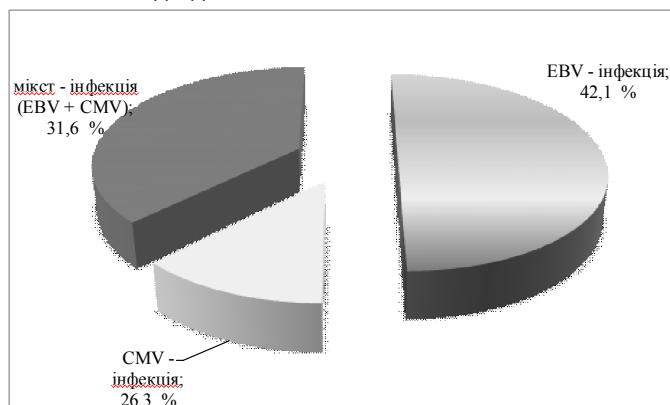


Рис. 2. Розподіл хворих в залежності від етіології захворювання.

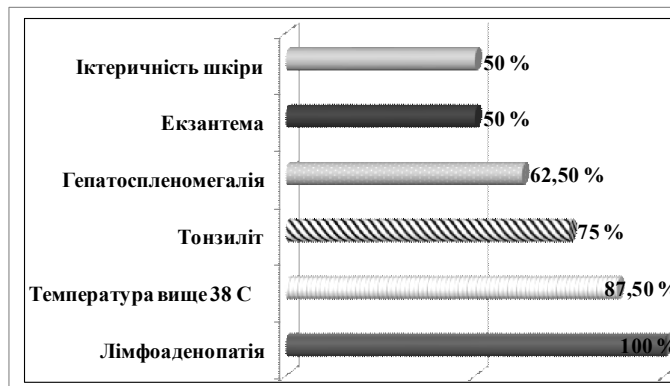


Рис. 3. Клінічний перебіг хронічної EBV-інфекції.

місце у 14 обстежених (87,5%), ознаки тонзиліту діагностовано у 12 хворих (75% випадків). У переважної більшості пацієнтів захворювання супроводжувалось гепатолісальним синдромом (62,5%) і у половини відмічалась екзантема та істеричність шкіри. За даними гемограм у всіх дітей даної групи виявлено лейкоцитоз за рахунок збільшення кількості моноцитів та лімфоцитів, у 62,5% випадків рівень нейтрофілів знижувався. У формулі крові визначались атипові мононуклеари більше 10% (37,5% випадків), (див. рис. 3).

Аналізуючи клінічну картину хронічної цитомегаловірусної інфекції вдалося встановити наступні симптоми хвороби: ураження печінки з гепатомегалією, жовтяницею та ознаками гепатиту, а також спленомегалія

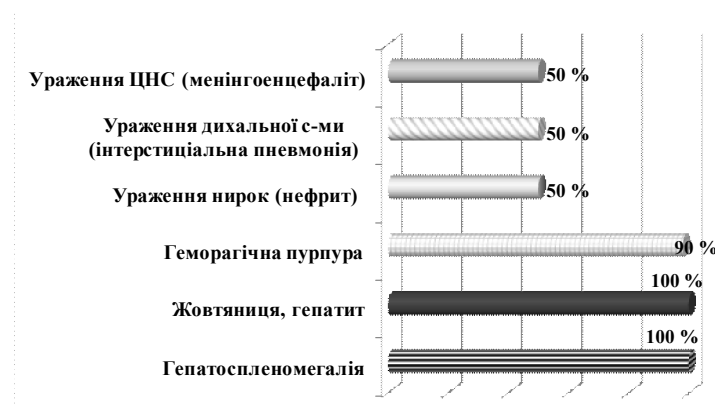


Рис. 4. Клінічний перебіг хронічної CMV-інфекції.

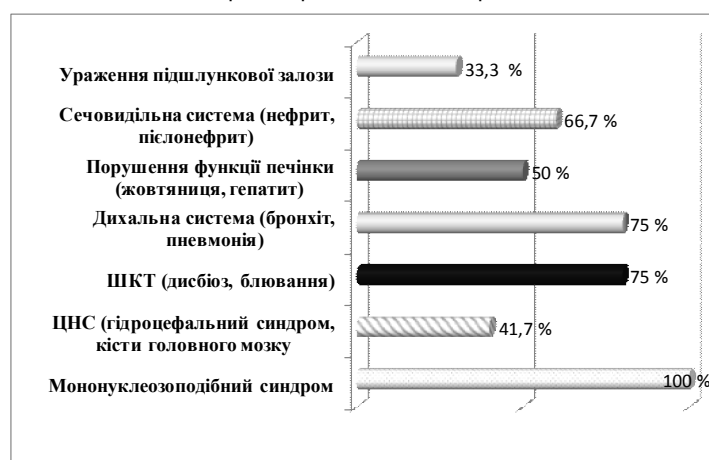


Рис. 5. Клінічний перебіг хронічної мікст-інфекції.

мали місце у всіх обстежених дітей (рис. 4). Досить часто (90% випадків), захворювання супроводжував геморагічний синдром у вигляді петехій та екхімозів. Ураження нирок з проявами нефриту, інтерстиціальна пневмонія та менінгоенцефаліт мали місце у половини хворих (див. рис. 4). При дослідженні периферичної крові у всіх обстежених дітей виявлено лейкоцитоз за рахунок моноцитів.

Найбільш важкий перебіг захворювання спостерігався в групі дітей з хронічною герпетичною мікст-інфекцією (рис. 5). У хворих цієї групи мав місце мононуклеозоподібний синдром, який поєднувався з ураження дихальної системи з ознаками бронхіту та пневмонії у 9 хворих (75%). У такої ж кількості пацієнтів діагностувався дисбіоз кишечника. Ураження сечовидільної системи у вигляді нефриту та пієлонефриту спостерігалось у 8 хворих (66,7%), порушення функції печінки з проявами гепатиту та жовтяницею у 6 обстежених дітей (50%), гідроцефальний синдром та кісти головного мозку у 5 хворих (41,7%), ураження підшлункової залози у 4 дітей (33,3%), (див. рис. 5). За даними клінічного аналізу крові зростання кількості лейкоцитів, моноцитів і лімфоцитів було виявлено лише у 16,7% хворих дітей, тоді як у переважної більшості дітей були виявлені кардиналь-

но протилежні дані крові - зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів (83,3%), що свідчить на користь вірусного ураження лейкоцитарного ростка кровотворення.

Аналізуючи дані імунограм у дітей, хворих хронічною EBV-інфекцією спостерігалась активація клітинної ланки імунітету за рахунок підвищення рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів CD4+ та Т-супресорів CD8+ у половини хворих (табл. 1). Зниження рівня Т-хелперів виявлено лише у 12,5% (2 хворих). Значимі зміни мали місце в гуморальній ланці імунітету у вигляді зниження кількості В-лімфоцитів у 50% (8 дітей) хворих на хронічну EBV-інфекцію. Такі зміни зумовлені тим, що проліферація уражених вірусом В-лімфоцитів обмежується внаслідок збільшення в периферичній крові CD8+ фракції Т-лімфоцитів, які інгібують ранні етапи розмноження В-лімфоцитів і здійснюють пригнічуючий вплив на CD4+ субпопуляцію Т-клітин. У половини хворих спостерігалось підвищення рівня NK- та NKT-клітин, які є основними у противірусному захисті організму, проте у 37,5% (6 дітей) хворих відмічався надмірний вихід незрілих Т-лімфоцитів у периферичну кров, що в поєднанні із зниженням показників імунорегуляторного індексу Т-хелпери/Т-супресори (Тх/Тс) у 18,7% дітей свідчить про перехід імунологічних порушень в стадію суб- та декомпенсації (див. табл. 1).

У всіх обстежених дітей з хронічною CMV-інфекцією мало місце підвищення в крові незрілих Т-лімфоцитів. У половини відмічалось зниження кількості N-клітин, а також зниження показників

індексу Тх/Тс за рахунок зростання Т-супресорів CD8+ та зниження CD4+ фракції Т-лімфоцитів, що вказує на імуносупресію у даних хворих. У половини обстежених мала місце активація імунної системи у вигляді збільшення рівня Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів CD4+ та зростання NK-клітин (див. табл. 1).

Більш вагомими порушення в імунологічному гомеостазі, в порівнянні з попередніми групами, були виявлені при аналізі даних імунограм у дітей, хворих хронічною герпетичною мікст-інфекцією. У переважної більшості обстежених дітей спостерігалось пригнічення Т- та В-клітинної ланки імунітету: зниження рівня Т-лімфоцитів у 66,7% хворих та В - у 16,2% хворих. Зменшення показників імунорегуляторного індексу Тх/Тс спостерігалось у 8 обстежених дітей (66,7%). Кількість NK-клітин була знижена у половини хворих. У незначної кількості хворих на мікст-інфекцію (33,3 %) відмічалось підвищення рівня Т-лімфоцитів за рахунок CD4+ та CD8+ фракцій. Представлені дані свідчать про виснаження імунної системи і виникнення вторинних імунодефіцитних станів (див. табл. 1).

Таким чином, у дітей хворих на хронічну герпетичну інфекцію простежується тенденція до супресивного впливу герпесвірусів на Т-клітинну ланку імунітету.

**Таблиця 1.** Імунологічні порушення у дітей, хворих на герпетичну інфекцію.

Імунологічні показники	Хронічна EBV-інфекція (%) n=16	Хронічна CMV-інфекція (%) n=10	Хронічна мікст-інфекція (%) n=12
↑ Т - лімфоцити	50	50	33,3
↓ Т-лімфоцити	-	-	66,7
↑ В-лімфоцити	-	-	-
↓ В-лімфоцити	50		16,7
↑ NK-клітини	37,5	50	
↓ NK-клітини	37,5	50	50
↑ TNK-клітини	37,5	-	-
↓ TNK-клітини	-	-	-
↑ Т-хелпери CD4+	50	50	33,3
↓ Т-хелпери CD4+	12,5	50	66,7
↑ Т-супресори CD8+	50	50	33,3
↓ Т-супресори CD8+	-	-	16,7
↑ Т-лімфоцити незрілі	37,5	100	
↓ Т-лімфоцити незрілі	-	-	-
↑ індекс Тх/Тс	-	-	-
↓ індекс Тх/Тс	18,7	100	66,7
IgG	↑ 12,5		
IgM	↑ 12,5		
IgA	↑ 12,5		↓ 25

Недостатність Т-клітинної ланки імунітету проявляється у вигляді зниження активності Т-хелперів CD4+ та активацією Т-супресорів CD8+, що призводить до зменшення показників імунорегуляторного індексу (IPI) (Тх/Тс). Інверсія IPI відображає вираженість дисбалансу Т-клітинних субпопуляцій. Зниження рівня та функціональної активності NK-клітин CD3-CD (16+; 56+) сприяє зниженню антиінфекційного імунітету та свідчить про формування імунодефіцитних станів. Викликана герпесвірусами недостатність В-клітинної

ланки імунітету призводить до недостатнього антитілоутворення. Активація Т-клітинної ланки імунітету за рахунок Т - лімфоцитів та їх субпопуляції CD4+ та CD8+, NK-клітин спостерігалася у половини обстежених хворих при герпетичній моноінфекції, в той час як при мікст-інфекції лише в 30% випадків.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Герпетичні інфекції набули характеру серйозної медико-соціальної проблеми в зв'язку із поширеністю вірусів серед населення та їх впливу на імунну систему людини з формуванням вторинних імунодефіцитних станів.

2. В клінічній картині герпетичних інфекцій має місце поліорганність вражень у вигляді мононуклеозоподібного синдрому, враженнями дихальної системи, шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Найбільш виражений симптомокомплекс спостерігався у дітей, хворих на мікст-інфекцію (EBV + CMV).

3. Імунологічні порушення спостерігались у всіх дітей, хворих на герпетичну інфекцію. Недостатність як клітинної, так гуморальної ланки імунітету, обумовлені зниженням тривалості життя клітин, їх функціональної активності, а також зниженою кількістю в периферичній крові деяких фенотипів імунокомпетентних клітин. Сукупність виявлених імунологічних змін сприяє персистенції вірусів в організмі людини та рецидивуючому перебігу хвороби.

4. Найбільш значні порушення в імунному гомеостазі виявлені у дітей з герпетичною мікст-інфекцією (CMV + EBV). Це зумовлено здатністю вірусів різних видів до кооперації між собою з метою взаємного виживання в організмі хазяїна, зумовлюючи важкі вторинні імунодефіцити.

Наявність вторинного імунодефіциту, що виникає при хронічних герпетичних інфекціях, диктує необхідність детального імунологічного обстеження хворих з подальшою корекцією імунного статусу.

### Список літератури

- Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы /Е.С.Белозеров, Ю.И.Буланьков. - М.: Джангар, 2005. - 64 с.
- Бряжникова Т.С. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение / Т.С.Бряжникова, Т.И.Юрлова //Инфекционный контроль. - 2004. - №2-3. - С. 12 - 13.
- Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция / Гранитов В.М. - М.: Медицинская книга, 2001. - 88 с.
- Гриноу Анна. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Гриноу Анна, Осборн Джон, Сазерленд Шина. - М.: Медицина, 2000. - 287 с.
- Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекции / Игнатов П.Е. - М.: Время, 2002. - 352 с.
- Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека /В.А.Исаков, Е.И.Архипова. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 303 с.
- Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике /Кишкун А.А. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2006. - 536 с.
- Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения /И.И.Мавров //Дерматология та венерология: Фаховий журнал. - 2007. - Т.35, №1. - С. 57-62.

**Онофрийчук Е.С.**

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Резюме.** Рассмотрены особенности клинического течения герпетических инфекций (EBV-, CMV- и микст-инфекций). Определены изменения в иммунологическом статусе при данных заболеваниях. Установлено недостаточность как клеточного так и гуморального звена иммунитета, что обусловлено снижением длительности жизни клеток, их функциональной активности, а так же снижением количества в периферической крови некоторых фенотипов иммунокомпетентных клеток.

Совокупность таких изменений может способствовать персистенции вирусов в организме человека и обеспечивать рецидивирующее течение болезни. Наиболее значимые изменения в иммунном гомеостазе были выявлены у детей с герпетической микст-инфекцией.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, иммунитет, Т-лимфоциты, В-лимфоциты.

**Onofriychuk E.S.**

### CLINICAL FEATURES OF IMMUNOLOGICAL STATUS IN CHILDREN WITH HERPETIC INFECTIONS

**Summary.** Clinical course of herpetic infections (EBV-, CMV- and mixed infections) are observed in the article. Immunological changes in these diseases are identified in the case of these diseases. The loss of cellular and humoral immunity leads to reducing of cell survival and their functional activity, decreasing of immune cells phenotypes in the peripheral blood. The complex of changes causes viral persistence and recurrent diseases among people. The most significant changes in immune homeostasis have been identified in children with herpes mixed-infection.

**Key words:** herpetic infection, immunity, T-lymphocytes, B-lymphocytes.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2013 р.

Онофрийчук Елена Сергеевна - к.мед.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова; (067) 7337838.

© Таран О.А.

УДК: 618.146-007.

**Таран О.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ПОКАЗНИКИ СИНТЕТИЧНОЇ ТА ФЕРМЕНТАТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ЦЕРВІКАЛЬНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ

**Резюме.** У статті розглядаються динаміка показників білок-синтетичної та ферментативної функції печінки на фоні цервікальної неоплазії. Використовуючи порівняльний підхід, проведено дослідження метаболічної функції печінки у 108 жінок з цервікальною неоплазією. Отримані дані свідчать про те, що порушення білок-синтезуючої і ферментативної функцій печінки є однією з ключових ланок патогенезу ЦІН та однією з причин недостатньої ефективності лікування ЦІН.

**Ключові слова:** ЦІН, альбумін, трансаміназа, глутамілтранспептидаза.

### Вступ

Захворювання шийки матки посідають важливе місце серед захворювань жіночої статеві сфери до теперішнього часу є дуже актуальною медико-соціальною проблемою [Прилепская, 2007]. Значне поширення даної патології визначає соціальне значення, а тенденція до збільшення частоти цієї патології, прогресивний перебіг захворювання, тяжкість його, а також великий ризик малігнізації визначають медичне значення проблеми.

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) є найчастішою формою морфологічного передраку шийки матки. ЦІН визначається як - атипія епітелію шийки матки з порушенням "шаруватості", але без залучення в процес поверхневого шару і строми. Для ЦІН характерне порушення дозрівання і диференціювання клітин плоского багатoshарового епітелію, що покриває шийку матки [Важенин, 2010]. Однією з ключових ланок патогенезу ЦІН є ендогенна інтоксикація, у результаті має місце активація генерації активних форм кисню (АФК) і розвиток окисного стресу, який, в подальшому, призводить до гіперпродукції вільних радикалів і деструкції мембран, порушення дезінтоксикаційної функції печінки, яка відповідає за повноцінність репаративних процесів [Фомина, 2009]. Все це призводить до прогресування патологічного процесу, веде до наростання ен-

дотоксикозу з вторинним ураженням клітинних мембран та ускладненню порушень біофізичних процесів [Антонеева и др., 2010].

Ефективність лікування ЦІН не перевищує 74,3%, що можна пояснити відсутністю ясної точки зору на патогенез захворювання [Syrjanen, 2008]. Саме проблема ефективності лікування ЦІН протягом багатьох років залишається однією з найбільш актуальних у клінічній практиці у зв'язку з її високою частотою, незважаючи на наявні успіхи в профілактиці та діагностиці. При аналізі літератури звертає увагу локальність підходу до терапії ЦІН: місцеве застосування донаторів інтерферону, кріодеструкція, лазерна вапорізація та ін., без урахування можливого впливу інших патогенетичних факторів, що ускладнюють регенерацію слизової шийки матки [Прилепская, 2007; Фомина, 2009]. До них можна віднести такі як недостатність клітинного (тканинного) імунітету, метаболічні дисфункції печінки - основного "генератора" пластичного матеріалу при репарації тканин.

Необхідність проведення додаткових досліджень у цьому розділі гінекології підтверджується і великим відсотком - до 35,0% повторних хірургічних втручань. Причина такої радикальності криється, мабуть, у відсутності чітких критеріїв для вибору лікарської тактики,