

КАТАМНЕЗ ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ АКТИВНОЮ ФОРМОЮ ЕПШТЕЙНА—БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ОТРИМУВАЛИ КОМПЛЕКСНУ СХЕМУ ТЕРАПІЇ

С.О. Крамарев, О.В. Виговська, Д.С. Янковський, Г.С. Димент
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ
Науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок», м. Київ

Епштейна—Барр вірусна (ВЕБ) інфекція є однією з найпоширеніших інфекцій у світі. Рівень інфікованості дорослого населення складає майже 90–100%, а дитячого, за даними різних авторів, від 50 до 80% [1, 6].

Особливістю ВЕБ інфекції є схильність до хронічного рецидивуючого перебігу, який має місце у 1/3 хворих [1, 6].

Хронічна ВЕБ інфекція характеризується тривалим рецидивуючим перебігом і наявністю клінічних та лабораторних ознак вірусної активності.

Патогенез хронізації ВЕБ інфекції нез'ясований. Висловлюють гіпотезу, що цей синдром виникає внаслідок недосконалого механізму обмеження вірусної відповіді, наприклад, НК-клітин. Багато дослідників пов'язують процес хронізації з порушенням балансу між популяціями клонів CD4⁺ Т-лімфоцитів-хелперів 1 (Th1) і 2 (Th2) типів і зміною продукції різних цитокінів [6].

S.E. Straus у 1988 р. виділив 3 основні критерії хронічної активної ВЕБ інфекції:

- 1) тяжке захворювання, що триває довше 6 місяців, яке розпочалося як інфекційний мононуклеоз та супроводжується дуже високими титрами антитіл до ВЕБ: IgG до капсидних антигенів (VCA) не нижче 1:5120, IgG до ранніх антигенів (EA) не нижче 1:640;
- 2) ознаки залучення паренхіматозних органів: лімфаденит, персистуючий гепатит, спленомегалія, інтерстиційна пневмонія, гіпоплазія кісткового мозку;
- 3) високе навантаження ВЕБ у уражених тканинах [6].

M.D. Cohen, I. Jeffrey (2000) вказують, що для хронічної активної ВЕБ інфекції є характерним наступне: тяжке захворювання, що триває довше 6 місяців, яке розпочинається як первинна ВЕБ інфекція та/чи асоційована з патологічними титрами ВЕБ антитіл; гістологічні ознаки органних захворювань, таких як пневмонія, гепатит, увеїт, гіпоплазія кісткового мозку; виявлення ВЕБ антигенів чи ДНК ВЕБ у тканинах [6]. Ці ж автори вказують, що для хронічної активної ВЕБ інфекції часто є характерними дуже високі титри вірус-специфічних антитіл (на відміну від синдрому хронічної втоми), другому порушенню, під час якого виявляють незначно підвищені титри антитіл до ВЕБ [6].

У подальші роки було показано, що не всі хворі відповідають всім цим трьом критеріям [1]. У деяких пацієнтів відсутній характерний спектр антитіл, у інших — відсутнє залучення внутрішніх органів, а є лише шкірні прояви, які проявляються у вигляді гіперчутливості до покусів комарів, москітів [6]. Але з іншого боку, в усіх хворих спостерігалось високе вірусне навантаження, що визначалося шляхом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [1].

Клональна експресія ВЕБ-інфікованих Т-лімфоцитів і НК-клітин пов'язана з хронічною активною

ВЕБ інфекцією. У хворих із такою патологією не виявлено мутації, характерної для Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому, але можливе існування мутації чи поліморфізму якогось іншого гену, який відповідає за регуляцію активації і проліферації лімфоцитів. Для хронічної активної ВЕБ інфекції, на думку всіх дослідників, є характерною активація не В-лімфоцитів, як це відбувається при первинній ВЕБ-інфекції, а інфікування Т-лімфоцитів і НК-клітин [6].

Було показано, що вірус у латентному стані у Т-лімфоцитах і НК-клітинах експресує меншу кількість антигенів, ніж у В-клітинах [1]. Для хронічної активної ВЕБ інфекції характерна експресія антигенів, що відповідає латентному стану другого типу, при якому Т-лімфоцити та НК-клітини експресують лише EBNA-1 LMP-1 [6].

При хронічній активній ВЕБ інфекції виділяють дві групи хворих: 1 — з переважним залученням НК-клітин, 2 — Т-лімфоцитів. Інфікування Т-лімфоцитів призводить до їх активації і вивільненню протизапальних цитокінів, таких як інтерферони, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин (TNF), які обумовлюють клінічні прояви запального процесу і розвиток лихоманки. Т-клітини за рахунок цитокінового каскаду в подальшому призводять до поліклональної активації В-клітин із гіперпродукцією загального IgG та ВЕБ-асоційованого IgG [6].

ВЕБ інфекція являє собою імунологічний парадокс: вірус інфікує В-лімфоцити і персистує в них, а ці клітини є представниками імунної системи. Клінічні прояви і патогенез інфекції — це результат імунного двобою між інфікованими В-лімфоцитами і ЦТЛ. ВЕБ володіє стратегією «обходу» імунної системи господаря [1, 6].

Механізми пригнічення імунної системи ВЕБ інфекцією

1. Обмеження представництва генома ВЕБ на поверхні інфікованої клітини знижує кількість мішеней для ЦТЛ. У гострий період інфекції експресується до 90 генів на В-лімфоцитах, при латентній інфекції — тільки 2 гени: EBNA-1 та LMP-2.

2. Цитокіновий механізм пригнічення включає продукцію ВЕБ пептиду BCRF1, який має амінокислотну послідовність, на 70% схожу з ІЛ-10 людини. Обидва цитокіни (ІЛ-10 і BCRF1) пригнічують синтез γ -IFN. γ -IFN продукується лімфоцитами та НК-клітинами та необхідний для зниження ВЕБ-індукованої трансформації В-лімфоцитів, пригнічення виділення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, FNO- α макрофагами. Зниження продукції ІЛ-12 та γ -IFN впливає на розвиток Th1 і Th2 цитокінопродуючих клітин. ІЛ-10-подібний пептид ВЕБ і ІЛ-10 людини стимулюють зростання та диференціювання В-лімфоцитів і пригнічують Т-клітинну проліферацію, яка необхідна для елімінації вірусу. Знищення інфікованих клітин відбувається при розпізнаванні Т-лім-

фоцитом вірусного пептиду на інфікованій клітині в комплексі з молекулами гістосумісності I класу (MHC I). Після етапу розпізнавання ЦТЛ секретирує цитотоксичні протеїни і знищує інфіковану клітину. ВЕБ BCRF1 протеїн функціонує як водорозчинний рецептор колонієстимулюючого фактору I (КСФ I). КСФ I збільшує експресію α -IFN моноцитами, BCRF1 протеїн, можливо, працює як рецептор для блокування активності цитокинів. Оскільки γ -IFN та α -IFN інгібують продукцію ВЕБ інфікованих клітин *in vitro*, BCRF1 та BARF1 протеїни допомагають вірусу вислизати від імунної системи протягом активної ВЕБ інфекції і реактивації вірусу.

3. Супресія адгезивних молекул, які необхідні для розпізнавання і знищення інфікованих клітин.

4. Уникнення дії ЦТЛ, пов'язане з процесінгом антигену. Якщо ВЕБ трансформовані протеїни мають антиген EBNA-1, вони будуть розпізнані.

EBNA-1 може блокувати власну деградацію протеосомами в клітинах. Вірусні протеїни розщеплені протеосомами для презентації ЦТЛ, EBNA-1 інгібує подальшу деградацію більшості протеїнів і блокує активацію ЦТЛ.

5. ВЕБ кодує два протеїни, що інгібують апоптоз. ВЕБ BHRF1 протеїн гомологічний bcl-2 протеїну людини, котрий також блокує апоптоз: ВЕБ LMP-1 регулює експресію декількох клітинних білків, які інгібують апоптоз, включаючи bcl-2 та A20.

6. ВЕБ уміє уникати імунної відповіді шляхом продукції специфічних білків: IL-10 подібний білок, ВВ, який пригнічує Т-клітинний імунітет, функцію ЦТЛ, макрофагів, НК-клітин, а також інгібує апоптоз білками BHRF-1 та LMP-1. Синтез цих білків, поряд із постійними імунохімічними та імунологічними змінами в будові ДНК, створюють в організмі умови для сповільнення, а в деякому роді для хаотичності імунної відповіді [1, 6].

Проблема лікування хронічних форм ВЕБ інфекції є актуальною і потребує комплексного підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання [4].

Поліморфізм клінічних проявів, а також залучення до патологічного процесу імунної системи зумовлюють необхідність пошуку нових схем лікування хронічної ВЕБ інфекції [4].

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність лікування хворих на хронічну активну форму ВЕБ інфекції зі включенням до комплексної терапії захворювання противірусних препаратів та мультипробіотиків групи Симбітер (Симбітер ацидофільний, Симбітер ацидофільний концентрований).

У склад мультипробіотиків групи Симбітер входять штами біфідобактерій, лактобактерій, лактококів і пропіоновокислих бактерій. Пробіотична мікрофлора, що входить до складу Симбітеру здійснює імуномодулюючу функцію, сприяє формуванню місцевого імунітету кишечника, загального імунітету макроорганізму [5].

У дослідженнях встановлено, що біфідо- і лактобактерії, котрі входять до складу Симбітеру, мають виражену імуностимулюючу дію на систему місцевого імунітету кишечника (макрофаги, секреторні імуноглобуліни А (IgA), коліцини, лізоцим, перекис водню та інші) [5, 7, 8]. Біфідобактерії, проявляючи ад'ювантну активність, підсилюють продукцію антигенспецифічних IgA, мають виражену стимулюючу

дію на систему місцевого імунітету кишечника (А.І. Хавкін, 2004, С.В. Бельмер, 2006) [2, 8]. Лактобактерії мають здатність активувати клітинний імунітет і пригнічувати продукцію IgE, стимулюють діяльність імунної системи господаря, індукують синтез інтерферону і протизапальних інтерлейкінів (IL), сприяють утворенню специфічних антитіл, впливають на специфічний і неспецифічний імунітет, стимулюючи синтез IgA спільно з інтерфероном- γ (IFN- γ) [2]. Імуномодулююча дія лактобацил, в першу чергу, пов'язана з присутністю в їхній клітинній стінці пептидогліканів і тейхоевих кислот, відомих поліклональних індукторів та імуномодуляторів [7].

Мікрофлора, що входить до складу мультипробіотику Симбітер, сприяє формуванню загального імунітету макроорганізму: індукує синтез інтерферонів (IFN), лізоцину, цитокинів, імуноглобулінів, комплекменту [2, 5].

Дослідниками встановлено, що пробіотики призводять до активації клітинної (підвищення показників спонтанної хемілюмінесценції і фагоцитарної активності нейтрофілів) і гуморальної (збільшення сироваткових IgG, IgM, IgA ланок імунітету) відповіді [2].

Біфідо-, лактобактерії, лактококи, пропіонової бактерії, що входять до складу Симбітеру, мають високі імуногенні властивості, котрі проявляються, перш за все, у підтримці концентрації sIgA на слизовій оболонці, регуляції дозрівання лімфоїдного апарату кишечника, генералізації імунної відповіді [2, 7, 8]. Основними механізмами, що беруть участь у контролі якісного і кількісного складу та рівня бактерій у кишечнику, є неспецифічні і специфічні фактори імунологічного захисту, дозрівання яких відбувається під впливом міжмікробної взаємодії бактерій нормальної мікрофлори. До імунологічних механізмів відносять інтраепітеліальні й Lamina propria Т-лімфоцити (CD8 і CD4), В-лімфоцити, асоційовану з кишечником лімфоїдну тканину, систему секреторних імуноглобулінів (IgA) та імуноглобуліни інших класів, систему IgE-мукозних клітин [2].

Імунна функція кишкової мікрофлори включає синтез факторів імунного захисту – лізоциму, пропердину, комплекменту, sIgA, активацію фагоцитозу, стимуляцію системи цитокинів та інтерферонів (С. Walker, 2000, А. Blum, 2002) [5]. Значення мікрофлори в розвитку комплексу специфічних і неспецифічних реакцій імунної відповіді обумовлене її універсальними імуномодулюючими властивостями, які включають як імуностимуляцію, так і імуносупресію, а також ад'ювантні, мітогенні й імуногенні властивості, що відіграють ключову роль у формуванні захисних і адаптаційних реакцій [2].

Однією з важливих властивостей мультипробіотика Симбітер є здатність його мікрофлори до адгезії на епітеліальних клітинах людини, що свідчить про можливість даної мікрофлори включатися до складу захисних біоплівки і підсилювати їх функціональну активність. Екзополісахариди, які продукують бактерії Симбітеру, підсилюють адгезивні властивості клітин і підвищують імуностимулюючі властивості препарату. Пропіоновокислі бактерії, які входять до його складу мають пряму противірусну дію, завдяки феномену молекулярної мімікрії та наявності рецепторів, набутих від епітелію мікроорганізму, вони отримують здатність до перехвату та виведенню вірусів, які мають відповідні ліганди [5]. Індигенна

Таблиця 1

Специфічні маркери ВЕБ інфекції у дітей при первинному зверненні (абс. кількість хворих)

| Показники | Групи хворих дітей | | | Достовірність | | |
|-------------------|--------------------|----|----|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | P ₁₋₂ | P ₂₋₃ | P ₁₋₃ |
| Анти-ВЕБ IgG EA | 18 | 17 | 16 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Анти-ВЕБ IgG VCA | 17 | 19 | 17 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Анти-ВЕБ IgG EBNA | 20 | 20 | 20 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Анти-ВЕБ IgM VCA | 15 | 18 | 16 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ДНК ВЕБ у крові | 10 | 9 | 8 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ДНК ВЕБ у слині | 16 | 18 | 17 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примітка. p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп; p₂₋₃ – достовірність різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп; p₁₋₃ – достовірність різниці між показниками 1-ї та 3-ї груп.

мікрофлора підтримує імунокомпетентні клітини в стані субактивації, стимулює антитілоутворюючу функцію В-лімфоцитів, що забезпечує швидшу імуну відповідь [5].

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 60 дітей, хворих на хронічну активну форму ВЕБ інфекції в стадії реактивації, віком від 1 до 18 років, які методом рандомізації були розподілені на три групи. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (загального аналізу крові, визначення активності трансаминаз крові), виявлення специфічних маркерів ВЕБ інфекції (антитіл класів IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA, IgM VCA до EBV, DNK EBV) у крові та слині при первинному зверненні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2003. Визначались середні показники (t-тест Student) та стандартні відхилення (M±SD). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження, статистично достовірно вважали різницю, якщо p<0,05 [3].

У таблиці 1 відображений розподіл дітей, які брали участь у дослідженні, на групи, враховуючи результати обстеження на специфічні маркери ВЕБ інфекції під час первинного звернення. З наведених даних видно, що у всіх хворих була встановлена хронічна активна форма ВЕБ інфекції на підставі виявлення у них анти-ВЕБ IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA та одночасного виявлення у пацієнтів анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові. Всі діти госпіталізувалися в періоді загострення ВЕБ інфекції.

Відмічено, що групи не відрізнялися між собою за діагнозом і стадіями активності процесу (p>0,05).

При госпіталізації до стаціонару у дітей 1-ї групи анти-ВЕБ IgG VCA були виявлені у 85% пацієнтів, анти-ВЕБ IgG EA у 90%, анти-ВЕБ IgG EBNA у всіх дітей, ДНК ВЕБ у слині – 80% хворих. Анти-ВЕБ IgM VCA були виявлені у 75% хворих, ДНК ВЕБ у крові – у 50% дітей цієї групи.

У 2-й групі пацієнтів при первинному зверненні анти-ВЕБ IgG VCA виявляли у 95% пацієнтів, анти-ВЕБ IgG EA у 85%, анти-ВЕБ IgG EBNA у 100% дітей, ДНК ВЕБ у слині – 90% хворих; анти-ВЕБ IgM VCA – 90%, ДНК ВЕБ у крові – 45% хворих.

У 3-й групі при першому дослідженні анти-ВЕБ IgG VCA були виявлені у 85% пацієнтів, анти-ВЕБ IgG EA – у 80% дітей, анти-ВЕБ IgG EBNA – у всіх дітей, ДНК ВЕБ у слині – 85% хворих; анти-ВЕБ IgM VCA – у 80%, ДНК ВЕБ у крові – у 40% пацієнтів.

Діти 1-ї та 2-ї груп отримували розроблену комплексну терапію, яка включала протівірусні препа-

рати (ацикловір, валацикловір), антибактеріальні препарати (при наявності гнійного тонзиліту), симптоматичну терапію. Додатково пацієнтам цих груп призначали мультипробиотики групи Симбітер (Симбітер ацидофільний або Симбітер ацидофільний концентрований залежно від віку). Діти 1-ї групи отримували Симбітер по 1 дозі на добу впродовж 1-го місяця. Діти 2-ї групи отримували Симбітер у подвійній дозі (по 1 пакету 2 рази на добу) впродовж 1-го місяця. Діти 3-ї групи отримували зазначену вище терапію без включення Симбітеру.

При тяжких формах інфекції в усіх групах хворих проводили також дезінтоксикаційну інфузійну терапію зі включенням глюкозо-сольових розчинів.

Серед дітей 1-ї групи хлопчиків було 45%, дівчаток – 55%; дітей від 1 до 3 років – 25%, 4-6 років – 25%, 7-9 років – 20%, 10-14 років – 15%, старше 14 років – 15%; із легким ступенем тяжкості захворювання було 25% дітей, середньотяжким – 50%, тяжким – 25%.

У 2-й групі хлопчиків було 45%, дівчаток – 55%; дітей від 1 до 3 років – 30%, 4-6 років – 20%, 7-9 років – 20%, 10-14 років – 20%, старше 14 років – 10%; легка ступінь тяжкості захворювання була у 25% дітей, середньотяжка – у 45%, тяжка – у 30%.

Серед пацієнтів 3-ї групи хлопчиків було 50%, дівчаток – 50%; дітей від 1 до 3 років – 20%, 4-6 років – 25%, 7-9 років – 25%, 10-14 років – 20%, старше 14 років – 10%; легка ступінь тяжкості захворювання була у 15% дітей, середньотяжка – у 50%, тяжка – у 35%.

Суттєвих відмінностей у розподілі хворих за віком, статтю, ступенем тяжкості захворювання у групах не було, що свідчить про відсутність відмінностей для наступної порівняльної оцінки ефективності лікування.

Діти знаходилися під спостереженням впродовж одного року. Їм проводилося клініко-лабораторне дослідження при госпіталізації, через 2 тижні, 1 місяць від початку лікування, через 3 місяці після закінчення лікування, а потім 1 раз у 3 місяці. Для оцінки клінічних симптомів використовували вербальну шкалу: 0 балів – ознака відсутня, 1 бал – виражена помірно, 2 бали – виражена, 3 бали – значно виражена. Лабораторну ефективність лікування здійснювали аналізуючи динаміку маркерів (через 1, 3, 6, 9 місяців від початку лікування), які відображають вірусну активність – анти-ВЕБ IgM VCA, ДНК ВЕБ у крові. Також досліджували ДНК ВЕБ у слині в динаміці захворювання.

Результати обстеження та їх обговорення

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження під час первинного звернення показав, що в усіх (100%) пацієнтів спостерігався інтоксикаційний синдром,

зміни з боку центральної нервової системи (ЦНС). Екзантема зустрічалася у 22 (36,7%) хворих із усіх груп – лише у дітей, що приймали в домашніх умовах ампіцилін або його похідні. Лихоманка визначалася у 90% загальної кількості дітей. Ураження лімфоїдної тканини виявлене в усіх (100%) хворих. Системний характер лімфаденопатія мала у 76,7% хворих. У 88,3% пацієнтів спостерігалася ураження ротоглотки. В усіх (100%) дітей мав місце гострий тонзиліт. На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 81,7% хворих. Постійним симптомом захворювання була гепатомегалія. Вона мала місце у всіх (100%) дітей. Явища гепатиту з синдромом цитолізу спостерігали у 37,8% хворих. Спленомегалія відмічалася у 81,7% пацієнтів. У 18,3% дітей розміри селезінки були не змінені. Біль у животі спостерігався у 19 (31,7%) дітей. Діарейний синдром реєструвався у 5 (8,3%) хворих та проявлявся гастроентеритом.

Гематологічні порушення спостерігалися у 93,3% обстежених. У крові 73,3% хворих відзначався лейкоцитоз ($14,4 \pm 3,5 \cdot 10^9 / \text{л}$), лімфоцитоз – у 88,3%, моноцитоз – у 83,3% дітей. У 61,7% хворих виявлені атипіві мононуклеари (віроцити), їх кількість в периферичній крові коливалася від 5 до 45%, ШЗЕ була прискореною у 70% ($25 \pm 5,2 \text{ мм/год}$). Помірна анемія реєструвалася у 43,3% дітей (Hb $95 \pm 3,5 \text{ г/л}$). Помірна тромбоцитопенія (тромбоцити периферичної крові $190,0 \pm 20,3 \cdot 10^9 / \text{л}$) – у 28,3% пацієнтів, тромбоцитоз (тромбоцити периферичної крові $370,2 \pm 15,0 \cdot 10^9 / \text{л}$) – у 11,7% хворих.

Із 60 дітей із хронічною активною ВЕБ інфекцією в анамнезі у 16 (26,7%) мав місце 1–2 роки тому перенесений інфекційний мононуклеоз, у 44 (73,3%) – часті повторні гострі респіраторні захворювання, у 13 (21,7%) – рецидивуючий герпес шкіри та слизових оболонок.

У значної (58,3%) частини хворих на фоні хронічної активної ВЕБ інфекції спостерігалася активація інших герпетичних інфекцій: цитомегаловірусної – 51,4%, інфекції, викликаной вірусом простого герпесу 1/2 типу – 20,0%, поєднання цитомегаловірусної інфекції із інфекцією, викликаной вірусом простого герпесу 1/2 типу – 28,6%.

У більшості (81,7%) пацієнтів у мазках із ротоглотки та носу та змивах із носогорла на вірусний антиген виділена патогенна мікрофлора: у 32,7% – золотистий стафілокок, 26,5% – гемолітичний стрептокок, 18,4% – гриби роду *Candida*, у 10,2% – антигени вірусів парагрипу, 12,2% – аденовірусів.

При обстеженні дітей через 2 тижні від початку терапії відмічено достовірну різницю всіх груп з боку наступних показників: зміна кольору шкіри, порушення апетиту, підвищення температури тіла, ураження з боку носогорла ($p < 0,05$). У цей термін також отримано достовірну різницю між деякими показниками (зміна з боку шкіри, порушення апетиту) у дітей 1-ї та 3-ї груп ($p < 0,05$). Також зареєстрована достовірна різниця між показником, який характеризує ураження носогорла у дітей 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$). Динаміки з боку вираженості лімфопроліферативного синдрому і гематологічних порушень у всіх дітей в цей термін обстеження не відмічено ($p > 0,05$).

При аналізі динаміки основних клінічних симптомів хронічної активної форми ВЕБ інфекції, проведеної через 1 місяць від початку лікування, в усіх

хворих відмічено наступне: у 2-й групі – достовірна динаміка з боку інтоксикаційного симптому, порушення функції ЦНС, порушення апетиту, зміни з боку шкіри, лихоманки, ураження носоглотки і ротоглотки ($p < 0,01$), гематологічні порушення ($p < 0,05$). Ці показники у цій групі дітей через 1 місяць від початку терапії достовірно зникли. З боку лімфопроліферативного синдрому відзначалася лише тенденція до зниження інтенсивності лімфаденопатії, гепатомегалії, спленомегалії.

У 1-й групі через 1 місяць від початку лікування отримано наступні результати: зареєстровано достовірне зниження інтенсивності і тривалості інтоксикаційного синдрому, зміни з боку шкіри, порушення апетиту, лихоманки й ураження ротоглотки ($p < 0,05$). Динаміки з боку інтенсивності і тривалості лімфопроліферативного синдрому відмічено не було ($p > 0,05$).

Отримано достовірну різницю між інтенсивністю і тривалістю таких клінічних симптомів, як порушення апетиту, лихоманка, ураження носогорла, гематологічні порушення у дітей при проведенні порівняння між дітьми 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$).

Через 3 місяці після закінчення лікування було отримано наступні дані. У 2-й групі відмічено достовірні зміни з боку наступних клінічних симптомів: інтоксикаційного, порушення функції ЦНС, порушення апетиту, лихоманки, ураження носоглотки і ротоглотки, вираженості і тривалості лімфаденопатії і гематологічних порушень ($p < 0,01$). Відмічено тенденцію до нормалізації таких симптомів, як гепатомегалія і спленомегалія ($p > 0,05$). У 1-й групі реєстрували достовірну динаміку з боку наступних клінічних симптомів: інтоксикаційного, порушення функції ЦНС, зміни з боку шкіри, порушення апетиту, лихоманки, ураження носогорла ($p < 0,05$). З боку інших симптомів відмічено лише позитивну динаміку ($p > 0,05$).

При проведенні порівняння в оцінці динаміки основних клінічних симптомів у 1-ї та 2-ї групах отримано достовірну різницю з боку таких клінічних симптомів, як зміни з боку шкіри, порушення апетиту, лихоманки, ураження носоглотки і ротоглотки, лімфаденопатії, гематологічних порушень ($p < 0,05$).

Аналізуючи динаміку основних клінічних симптомів у дітей через 6 місяців від початку захворювання можна відмітити, що у дітей 3-ї групи в цей термін зберігалися основні клінічні симптоми хвороби: інтоксикаційний – у 25%, порушення функції ЦНС – у 20%, зміни з боку шкіри – у 25%, порушення апетиту – у 30%, лихоманка – у 50% пацієнтів; ураження носогорла – у 25%, ураження ротоглотки – у 40%, лімфаденопатія – у 45%, гепатомегалія – у 60%, спленомегалія – у 35%, гематологічні порушення у 40% дітей.

У 2-й групі зберігалися лише лімфаденопатія у 10% хворих, гепатомегалія – у 35%, спленомегалія – у 20%.

У 1-й групі утримувалися наступні клінічні симптоми захворювання: зміни з боку шкіри – у 10% дітей, лихоманка – у 20%, ураження носоглотки – у 10%, ротоглотки – у 20%, лімфаденопатія – у 40%, гепатомегалія – у 50%, спленомегалія – у 30%, гематологічні порушення – у 10%.

При обстеженні хворих у термін 9 місяців від початку хвороби у дітей 3-ї групи зареєстровано збереження наступних клінічних симптомів: зміни з

Таблиця 2
Кількість рецидивів ВЕБ інфекції у дітей, хворих на хронічну активну форму ВЕБ інфекції, впродовж одного року спостереження (абс. кількість хворих)

| Групи хворих | Кількість рецидивів у рік | p ₁₋₂ | p ₁₋₃ | p ₂₋₃ |
|--------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1-а (n=20) | 7 | p<0,05 | p>0,05 | p<0,01 |
| 2-а (n=20) | 1 | | | |
| 3-я (n=20) | 10 | | | |

Примітка. p визначалася за допомогою критерію Пірсона χ^2 . Достовірною вважалася різниця при p<0,05. p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп; p₂₋₃ – достовірність різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп; p₁₋₃ – достовірність різниці між показниками 1-ї та 3-ї груп.

Таблиця 3
Кількість епізодів ГРВІ у дітей, хворих на хронічну активну форму ВЕБ інфекції, впродовж одного року спостереження (абс. кількість епізодів ГРВІ)

| Групи хворих | Кількість епізодів |
|--------------|--------------------|
| 1-а (n=20) | 60 |
| 2-а (n=20) | 30* |
| 3-я (n=20) | 75# |

Примітка. p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп (*p<0,05); p₂₋₃ – достовірність різниці між показниками другої і третьої групи (# p<0,05); p₁₋₃ – достовірність різниці між показниками у дітей першої і третьої груп (*p<0,05). Достовірність вирахована через використання критерію Ст'юденту.

боку шкіри – у 10%, зміни апетиту – у 10%, лихоманки – у 25%, ураження носоглотки – у 10%, ураження ротоглотки – у 20%, лімфаденопатія – у 25%, гепатомегалія – у 55%, спленомегалія – у 30%, гематологічні порушення – у 20%.

У 2-ї групі в цей термін обстеження зберігалися гепатомегалія у 20% дітей та спленомегалія у 5% пацієнтів. Інші клінічні симптоми захворювання у дітей цієї групи через 9 місяців від початку захворювання не зберігалися.

У дітей 1-ї групи реєстрували збереження лихоманки у 10%, ураження ротоглотки – у 10%, лімфаденопатії – у 15%, гепатомегалії – у 45%, спленомегалії – у 15%.

При обстеженні дітей через 12 місяців від початку хвороби у дітей 3-ї групи спостерігали лімфаденопатію у 10%, гепатомегалію – у 30%, спленомегалію – у 15%. У 2-ї групі утримувалася гепатомегалія лише в 1-ї (5%) дитини. У 1-ї групі утримувалися гепатомегалія у 20% дітей, спленомегалія – у 5%.

На протязі всього часу проведення дослідження у дітей всіх груп реєстрували рецидиви ВЕБ інфекції та епізоди гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) впродовж одного року спостереження. Авторами були отримані наступні дані (табл. 2, 3).

Таким чином, із представлених даних видно, що у 50% дітей 3-ї групи мали місце рецидиви ВЕБ інфекції, у 2-ї групі – лише в 1-го (5%) пацієнта, у 1-ї групі рецидив інфекції реєстрували у 35% дітей.

Із наведених даних видно, що у дітей 3-ї групи реєстрували 75 епізодів ГРВІ впродовж одного року спостереження, 1-ї групи – 60, 2-ї групи – 30.

При вивченні динаміки маркерів, що характеризують активність вірусного процесу при хронічній активній формі ВЕБ інфекції через 1 місяць від початку лікування у 1-ї групі відмічено, що анти-ВЕБ IgM VCA продовжували виявлятися у 86,7% із кількості дітей, у яких цей показник був позитивним при

госпіталізації. ДНК ВЕБ у крові – у 60% від кількості пацієнтів із позитивним результатом при госпіталізації. У 2-ї групі анти-ВЕБ IgM VCA був позитивним у 76,5% від кількості дітей, у яких цей показник був позитивним при госпіталізації; ДНК ВЕБ у крові залишалося позитивним у 44,4% від кількості дітей із позитивними значеннями цього показника при госпіталізації. У 3-ї групі – анти-ВЕБ IgM VCA залишався позитивним у 87,5% від кількості дітей із позитивними значеннями цього показника при госпіталізації, ДНК ВЕБ у крові – у 50% від кількості дітей із позитивними значеннями цього показника при госпіталізації залишався позитивним.

Через 1 місяць від початку лікування у дітей 1-ї групи в порівнянні з 3-ю відмічено зменшення виявлення анти-ВЕБ IgM VCA на 26,7%, ДНК ВЕБ у крові – на 60%, отримана різниця була достовірною (p<0,05), ДНК ВЕБ у слині – на 6,9% (p>0,05).

У динаміці захворювання через 1 місяць від початку терапії у хворих 2-ї групи в порівнянні з дітьми 3-ї було відмічено зменшення виявлення анти-ВЕБ IgM VCA на 61,1%, ДНК ВЕБ у крові – на 77,8%, ДНК ВЕБ у слині – на 32,6% (p<0,05).

При порівнянні показників, які характеризують маркери вірусної активності ВЕБ інфекції, у пацієнтів 2-ї групи було відмічено зменшення виділення анти-ВЕБ IgM VCA на 34,4%, ДНК ВЕБ у крові – на 37,8%, ДНК ВЕБ у слині – на 25,7% у порівнянні з 1-ю групою (p<0,05), що свідчить про більшу ефективність подвійної дози мультипробиотику Симбітер в комплексному лікуванні хронічної активної форми ВЕБ інфекції.

При дослідженні маркерів вірусної активності через 3 місяці від закінчення терапії отримано наступні дані. У 1-ї групі анти-ВЕБ IgM VCA продовжували виявлятися у 46,7% дітей, у яких цей показник був позитивним при госпіталізації; ДНК ВЕБ у крові визначалося лише у 10% від кількості дітей, у яких цей показник був позитивним при госпіталізації. У 2-ї групі анти-ВЕБ IgM VCA продовжували виявлятися лише у 23,6% дітей, ДНК ВЕБ у крові в цей термін не визначався. У дітей 3-ї групи анти-ВЕБ IgM VCA продовжували виявлятися у 50% від кількості пацієнтів із позитивним результатом при госпіталізації, ДНК ВЕБ у крові залишалося позитивним у 25% пацієнтів від кількості пацієнтів із позитивним результатом при госпіталізації. При оцінці достовірності різниці між показниками, дослідженими через 3 місяці після закінчення лікування і через 1 місяць від початку лікування у дітей всіх груп, відмічено достовірне зменшення виявлення анти-ВЕБ IgM VCA в динаміці (p<0,05). У дітей 1-ї та 3-ї груп достовірність становила p<0,05, а у дітей 2-ї групи – p<0,01. З боку динаміки виявлення ДНК ВЕБ у крові достовірною динамікою відмічена у дітей 1-ї та 2-ї груп (p<0,05), у дітей 3-ї групи зареєстрована різниця не достовірною (p>0,05).

Через 6 місяців від початку захворювання у дітей всіх груп продовжувала утримуватися позитивна динаміка з боку маркерів вірусної активності. Так, у дітей 2-ї групи анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові не виявлялися, у дітей 1-ї групи – ДНК ВЕБ у крові не визначалися, анти-ВЕБ IgM VCA зберігалися у 13,3% дітей із кількості пацієнтів із позитивним результатом при госпіталізації, у дітей 3-ї групи у 12,5% визначалися ДНК ВЕБ у крові та анти-ВЕБ IgM VCA. При оцінці достовірності різниці у динаміці захворювання з боку показ-

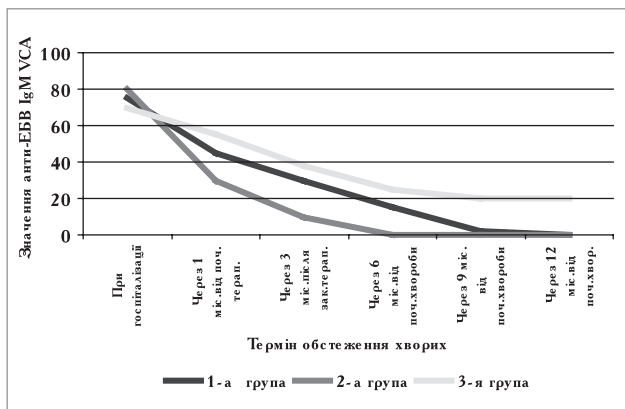


Рис.1. Динаміка значень показника анти-ВЕБ IgM VCA у дітей із хронічною активною ВЕБ інфекцією в стадії реактивації

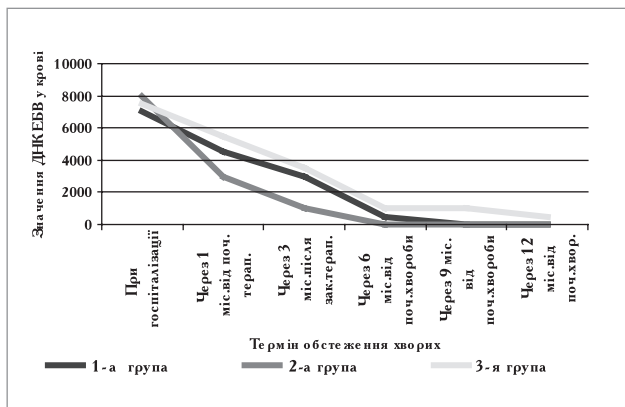


Рис.2. Динаміка значень показника ДНК ВЕБ у крові в дітей із хронічною активною ВЕБ інфекцією в стадії реактивації

ника анти-ВЕБ IgM VCA у дітей кожної групи різниці була достовірною ($p < 0,05$).

У динаміці захворювання через 9 місяців від початку захворювання у дітей 1-ї та 2-ї груп маркери вірусної активності в крові не визначалися, анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові – були відсутні, у дітей 3-ї групи – анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові залишалися позитивними у 12,5% від кількості пацієнтів із позитивним результатом при госпіталізації.

При дослідженні через 12 місяців від початку захворювання у дітей 1-ї та 2-ї груп маркери вірусної активності не визначалися, а у 3-й групі у 1-ї дитини продовжували визначатися анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові.

Крім якісної оцінки маркерів вірусної активності проводилася їхня кількісна оцінка. Динаміка рівня маркерів вірусної активності хронічної активної ВЕБ інфекції в стадії реактивації відображена на рис. 1 і 2.

На рис. 1 і 2 відмічена динаміка серологічних маркерів вірусної активності – значення анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові. При проведенні оцінки достовірності значень показників вірусної активності у динаміці захворювання у дітей різних груп отримана достовірна різниця ($p < 0,05$) між значеннями анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові у дітей 2-ї та 1-ї груп, 2-ї та 3-ї груп. Достовірної різниці між показниками 1-ї та 2-ї груп при оцінці динаміки рівня значень анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові не отримано ($p > 0,05$).

Висновки

Таким чином, отримані результати свідчать про ефективність розробленої комплексної схеми терапії хронічної активної форми ВЕБ інфекції у дітей. Включення до складу комплексної терапії даної патології мультипробіотиків групи Симбітер (Симбітер ацидофільний, Симбітер ацидофільний концентрований) впродовж одного місяця в одній дозі (а особливо у подвійній дозі) сприяє швидшій позитивній динаміці захворювання з боку інтоксикаційного синдрому, порушення функції ЦНС, зміни шкіри, порушення апетиту вже з 14-го дня від початку лікування. А в терміні один місяць від початку лікування у дітей відмічено позитивну динаміку з боку таких симптомів, як інтоксикаційний, порушення функції ЦНС, порушення апетиту, зміни шкіри, ураження носоглотки і ротоглотки, лихоманки, гематологічних порушень та через 3 місяці від закінчення лікування з боку вище перерахованих клінічних симптомів, а також вираженості і тривалості лімфаденопатії. При оцінці динаміки рівнів анти-ВЕБ IgM VCA та ДНК ВЕБ у крові у дітей із різними схемами терапії було отримано дані, які свідчать про те, що використання подвійної дози мультипробіотиків групи Симбітер впродовж одного місяця в складі комплексної терапії хронічної активної форми ВЕБ інфекції в стадії реактивації є достовірно кращим у порівнянні з використанням мультипробіотиків групи Симбітер в одній дозі впродовж місяця ($p < 0,05$) і, особливо порівняно з групою дітей, які отримували лише противірусну терапію ($p < 0,05$). У дітей, які отримували подвійну дозу Симбітера швидше спостерігалася припинення виявлення маркерів вірусної активності, і динаміка рівнів цих показників була достовірно швидшою, ніж в групі дітей, які отримували лише противірусну терапію ($p < 0,05$) і в групі дітей, які отримували Симбітер в одній дозі ($p < 0,05$).

Література

1. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – №4. – С. 79–93.
2. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунологической терапии) // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2007. – С. 16–19.
3. Методы обработки медицинской информации: Учеб.пособие / О.П. Минцер, Б.Н.Угаров, В.В.Власов. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
4. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. – СПб.–М., 2004. – 168 с.
5. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
6. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.
7. Modler H.W., McKellar R.C., Yaguchi M. Bifidobacteria and bifidogenic factors – review // Can. Inst. Food. Sci. Technol. J. – 1990. – Vol. 23. – P. 29–41.
8. Pathogenic potential of lactobacilli / Harty D.W.S., Oakey H.J., Patriciacis M. et al. // Int. J. Food Microbiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 179–184.