

2. общая слабость – в 79 случаях (98%);
3. гиперпигментация кожных покровов – в 63 случаях (78%);
4. потеря массы тела – в 57 случаях (70%);
5. артериальная гипотензия – в 49 случаях (61%);
6. диспептические расстройства в 36 случаях (45%);
7. нарушение функций ЦНС – в 23 случаях (28%);
8. структурная патология при визуализации (МРТ гипоталамо-гипофизарной зоны, КТ надпочечников) – в 28 случаях (35 %).

При анализе уровня кортизола в сыворотке крови у всех обследованных пациентов оказалось, что у 58 пациентов (72 %) уровень кортизола был понижен во всех трех пробах суточного профиля. У 2 пациентов (2,4 %) уровень кортизола был понижен в 1 пробе, в двух остальных результатов был нормальным (ложноотрицательным) с учетом клинических манифестных симптомов. У 21 пациента (25,6 %) уровень кортизола был понижен в двух пробах, в одной пробе – нормальный (ложноотрицательный).

Учитывая полученные данные, был проведен расчет диагностической чувствительности, которая для лабораторного определения уровня кортизола в сыворотке крови составила 89 %.

Диагностическая специфичность метода составила 11 %, что значительно ниже данных других исследователей. Возможно, причиной является недостаточная по численности группа обследованных.

При определении уровня АКТГ у 7 пациентов с вторичным гипокортицизмом уровень АКТГ был понижен во всех пробах суточного профиля. У 74 пациентов с диагнозом первичный гипокортицизм АКТГ был повышен во всех пробах суточного профиля. Проведенный анализ данных показал, что диагностическая чувствительность определения АКТГ в исследуемой группе составила 100 %. Диагностическая специфичность не может быть определена из-за отсутствия истинноотрицательных значений.

Средний уровень кортизола в крови в утренних пробах у пациентов с первичным гипокортицизмом составил $91,2 \pm 21$ нмоль/л, у пациентов со вторичным гипокортицизмом $86,4 \pm 13$ нмоль/л, что значительно ниже референтных значений. В пробах взятых после полудня, у пациентов с первичным гипокортицизмом средний уровень кортизола $51,1 \pm 10$ нмоль/л, у пациентов со вторичным гипокортицизмом 62 ± 5 нмоль/л. Средний уровень АКТГ у пациентов с первичным гипокортицизмом составил $62,4 \pm 7$ пг/мл.

Стаж заболевания гипокортицизмом у обследованных пациентов менее 5 лет наблюдался в 16 % случаев, от 5 до 10 лет – в 19 % случаев, и более 10 лет – в 65 % случаев.

Нами проанализированы степени выраженности клинических и лабораторных симптомов в зависимости от стажа заболевания. Было выявлено, что пациенты, стаж заболевания которых более 10 лет, имели проявления тяжелой декомпенсации (ярко выраженные клинические проявления, лабораторные показатели со значительными отклонениями от референтных величин, большое число госпитализаций).

Таким образом, для диагностики гипокортицизма необходимо учитывать не только лабораторные показатели, которые по разным причинам могут быть завышены или занижены, но и клинические данные, из которых максимальную информативность имеют общая и мышечная слабость, снижение массы тела, гиперпигментация кожных покровов, артериальная гипотензия, диспептические расстройства, повышенная потребность в натрии.

СОДЕРЖАНИЕ МАЛЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Злотникова¹, Т.С. Петренко¹, И.А. Новикова¹, М.Г. Шитикова²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В условиях широкой распространенности вторичной иммунологической недостаточности (ВИН) среди населения Республики Беларусь все большую значимость приобретает проблема качественной иммунодиагностики. Внедрение в практику работы иммунологических лабораторий проточных цитофлуориметров позволяет в настоящее время определять не только основные популяции и субпопуляции лимфоцитов (Т-клетки, Т-хелперы, Т-киллеры, В-клетки, естественные киллеры), но и так называемые «малые» субпопуляции ($CD3^+4^+25^+$, $CD3^+16/56^+$), и активированные лимфоциты ($CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+HLA-DR^+$). Значительный интерес к малым субпопуляциям обусловлен выявлением их важной роли в развитии и исходах различных заболеваний, в том числе инфекционной природы.

Цель работы - оценка содержания малых субпопуляций лимфоцитов у пациентов с различными клиническими проявлениями вторичной иммунологической недостаточности.

Обследовано 236 пациентов с различными клиническими проявлениями ВИН: 73 пациента с тяжелой формой рецидивирующей герпетической инфекции (РГИ), 82 с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ), 81 человек с хроническими рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей (ХРЗВДП) в возрасте от 18 до 55 лет. Пациенты были госпитализированы в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (г. Гомель) для проведения плановой иммунокоррекции. На момент обследования все пациенты находились в стадии ремиссии заболевания. Обследование проводили в день поступления пациентов в отделение до назначения медикаментозной терапии. В качестве контрольной группы сравнения были взяты 40 здоровых доноров.

Оценка субпопуляций проводилась на проточном цитофлюориметре («PAS», Partec) в программе «Partek FloMax». Оценивали содержание $CD3^+4^+25^+$, $CD3^+16^+/56^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток. Статистический анализ осуществлялся с использованием непараметрических тестов Манн-Уитни, и Спирмена (r_s) для корреляционного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25; 75%).

На начальном этапе работы нами было произведено установление контрольных значений содержания $CD3^+4^+25^+$, $CD3^+16^+/56^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов в периферической крови здоровых взрослых людей. Полученные данные о содержании малых субпопуляций в донорской группе принципиально не отличались от результатов, приводимых другими исследователями. Затем определяли содержания малых субпопуляций лимфоцитов в группах пациентов с различными проявлениями ВИН (РГИ, ХРФ, ХРЗВДП).

У пациентов всех анализируемых групп отмечалось значимо более высокое относительное количество $CD3^+4^+25^+$ -лимфоцитов в периферической крови по сравнению с группой контроля. Степень изменения относительного содержания $CD3^+4^+25^+$ -клеток у лиц с ХРЗВДП составила 64%, тогда как у пациентов с РГИ и ХРФ – 48% и 24% соответственно. Известно, что $CD25$ представляет собой рецептор к ИЛ-2 и является ранним маркером активации Т-лимфоцитов при воспалительных процессах различной этиологии. Это дает нам основание рассматривать повышение числа $CD3^+4^+25^+$ -лимфоцитов, как свидетельство активно протекающих иммунных процессов, несмотря на то, что пациенты обследованы в стадии ремиссии. В пользу данного предположения свидетельствует и наличие положительной взаимосвязи между содержанием $CD3^+4^+25^+$ - и $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток у пациентов с ХРФ ($r_s = 0,42$; $p = 0,011$) и с ХРЗВДП ($r_s = 0,50$; $p = 0,001$). Интересно отметить, что подобная корреляция также наблюдалась и у здоровых лиц ($r_s = 0,46$; $p = 0,011$), но отсутствовала при РГИ. Как известно, в составе субпопуляции $CD3^+4^+25^+$ присутствуют Т-регуляторные клетки (Т-рег), уникальная субпопуляция, обладающая супрессорной активностью и регулирующая иммунный ответ. В настоящее время показана важнейшая роль Т-рег в развитии и прогрессировании хронических инфекций, подавлении реакций специфического иммунитета. На основании вышеизложенного, повышение относительного количества $CD3^+4^+25^+$ -клеток у лиц с РГИ на фоне отсутствия корреляции между $CD3^+4^+25^+$ - и $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов может отражать процессы, предотвращающие чрезмерную активацию иммунной системы.

Содержание $CD3^+16^+/56^+$ -лимфоцитов снижалось у лиц с ХРФ, но увеличивалось у пациентов ХРЗВДП (степень изменения составила 29% и 54% соответственно), тогда как у пациентов с РГИ не изменялось. Роль $CD3^+16^+/56^+$ -лимфоцитов при хронических рецидивирующих инфекциях в настоящее время до конца не изучена, показано, что НКТ-клетки ($CD3^+16^+/56^+$) регулируют продукцию, а также сами являются продуцентами важнейших провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, направляющих течение иммунной реакции.

Относительное содержание $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток в крови пациентов с РГИ и ХРЗВДП повышалось (степень изменения составила 40% и 100% соответственно), но значимо не отличалось от контрольных значений у лиц с ХРФ. Молекулы HLA-DR экспрессируются на всех активированных зрелых иммунокомпетентных клетках, отражая их готовность к презентации пептидных антигенов, и является маркером поздней активации Т-лимфоцитов. Из литературных данных известно, что количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген, непосредственно связано с тяжестью заболевания. Отсутствие реакции со стороны $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток у лиц с ХРФ может быть связано с истощением способности Т-лимфоцитов к активации, и это, можно расценивать как снижение реагирования иммунной системы на присутствие в организме длительно персистирующего возбудителя.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований указывают, что у пациентов с различными клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита отмечаются выраженные изменения в со-

держании малых субпопуляций лимфоцитов, что подтверждает целесообразность включения этих клеток в комплексное иммунологическое обследование. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят решить вопрос о возможности использования данных клеток для мониторинга вторичной иммунологической недостаточности и контроля над эффективностью терапии.

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОСТРОЙ ЭПШТЕЙН-БАР-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С.В. Зыблева, Е.С. Тихонова

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ВЭБ-инфекция) является одной из распространенных заболеваний человека. По данным ВОЗ вирусом Эпштейн-Барр инфицировано около 55-60% детей раннего возраста (до 3х лет), подавляющее большинство взрослого населения планеты (90-98%) имеют антитела к ВЭБ. Вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) (или иначе – герпесвирус 4-го типа) относится к семейству *Herpesvirinae*, подсемейству *Gammapherpesvirinae*. Кроме того, ВЭБ является типичным представителем лимфотропных вирусов приматов (*Lymphocryptovirus*) [Боковой А.Г., 2007; Кан Н.Ю., 2008].

ВЭБ обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21. Кроме В-лимфоцитов, могут поражаться Т-лимфоциты и НК-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы [Г.Ф. Железникова, 2000; Т.В. Клинова, 2003; В.А. Кельцев, 2004; А.П. Помогаева, 2004].

Как и при других инфекционных заболеваниях, вызываемых лимфотропными вирусами, исходы острой ВЭБ-инфекции (инфекционного мононуклеоза) могут быть разными и являются интегративным показателем взаимодействия различных факторов. Обычно острая инфекция заканчивается выздоровлением. Однако у определенной части больных заболевание может привести к развитию вторичного иммунодефицитного состояния, аутоиммунной патологии, а также В-клеточной лимфопролиферативной болезни (нередко проявляющейся малигнизацией, особенно у людей с исходным иммунодефицитом). В литературе описываются различные изменения иммунологических показателей у пациентов с острой ВЭБИ: содержание В-лимфоцитов, относительного и/или абсолютного уровня Т-лимфоцитов ($CD3^+$ клеток), $CD4^+$ клеток, $CD8^+$ лимфоцитов, естественных киллеров или НК-клеток ($CD16^+$) [Ю.Н. Александрова, 2007; А.А. Андреева, 2006].

В связи с этим выявление нарушений иммунного статуса у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, относится к числу актуальных проблем.

Цель работы: выявить особенности иммунного статуса у детей, включающих показатели ранней и поздней активации лимфоцитов, перенесших Эпштейна-Барр вирусную инфекцию. Обосновать подходы к проведению иммуномодулирующей терапии.

Под наблюдением находились 20 детей в возрасте 2-6 лет, перенесших ЭБВИ и 20 детей из группы сравнения (дети, болеющие респираторными инфекциями не чаще 4-х раз в году и не имеющих в анамнезе острой ЭБВИ). Пациенты исследуемой группы проходили обследование через 1 месяц после перенесенного инфекционного мононуклеоза.

Оценка субпопуляций проводилась на проточном цитофлюориметре («PAS», Partec) в программе «Partek FloMax». Оценивали содержание $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD4^+CD25^+$, $CD3^+CD16^+/56^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток. Содержание в крови иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA определялось турбодиметрическим методом с помощью автоматического анализатора «Architect c8000» («Abbott», США).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программных средств STATISTICA 6.1 (Stat Soft, GS-35F-5899H). Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением (Shapiro-Wilk's test). Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (Q_{25}) – нижний квартиль и 75-й (Q_{75}) – верхний квартиль). Были использованы непараметрические методы статистического исследования: критерии Mann-Whitney U-test (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

Проведенные исследования фенотипов лимфоцитов у детей выявили следующие изменения: достоверно ($p=0,002$) более высокое содержание $CD3^+HLA-DR^+$ (5,00% [4,3%; 7,50%]) по сравнению с группой контроля (1,80% [1,3%; 3,30%]). Молекулы HLA-DR экспрессируются на всех активированных зрелых им-