

ІМУННИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СЕКРЕТОРНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ, ЯКІ БУЛИ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА – БАРР

Проф. Г. І. ГАРЮК, доц. О. О. КУЛІКОВА, А. В. ЧУМАКОВА, Ю. В. ЛОЗОВА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Подано результати обстеження дітей, хворих на рецидивуючий секреторний середній отит. Усім пацієнтам проведено дослідження на інфікованість вірусом Епштейна – Барр. В інфікованих дітей було виявлено зниження показників клітковинної ланки імунітету, що призводило до виникнення рецидивів. Зазначено, що антигерпетичне й імуномодулююче лікування дає змогу знизити ризик рецидивів отиту у цих хворих.

Ключові слова: секреторний середній отит, етіологія вірусу Епштейна – Барр, імунний статус дітей, лікування.

Секреторний середній отит (ССО) — одне з найбільш активно досліджуваних в останні роки захворювань вуха. Це пов'язано з частим ураженням органу при гострій респіраторній вірусній інфекції (ГРВІ) у дітей і так само рецидивами середніх серозних отитів, що призводять до облітеруючого процесу у середньому вусі. У теперішній час жваво дискутується питання про роль ГРВІ (у тому числі її рецидивних форм), що запускає розвиток ССО [1–4]. Крім того, не викликає сумнівів зв'язок захворювання з герпес-вірусними інфекціями, зокрема з вірусом Епштейна – Барр (ВЕБ), що частіше виявляється у дитячому віці [5–7].

Установленим фактом є поліетіологічність захворювання і залежність його клінічної картини від переважаючого фактора [7].

Якщо в плані діагностики ССО лікарі не мають труднощів після введення у практику отоларингології імпедансометрії, яка є об'єктивним методом і дає змогу встановлювати рухливість чи нерухливість барабанної перетинки, яка стає нерухливою у результаті заповнення порожнин середнього вуха серозним ексудатом, то у лікуванні часто виникають проблеми, особливо при рецидивуючих формах ССО, коли гіпертрофований глотковий мигдалик видалений і, здавалось, усунена головна причина виникнення ССО, а саме — дисфункція слухової труби, що не заперечує жодний фахівець. Проте нормалізації функції слухової труби при рецидивних ССО виявляється замало, і лікар повинен діагностувати іншу причину його рецидиву.

У цілому ми дотримуємось алгоритму лікування, розробленого дослідниками [2], але часом проводимо більш активні втручання, зокрема тимпанопункцію барабанної перетинки.

Деякі автори пропонують сучасні втручання з використанням, наприклад, хірургічного лазера [8].

Останніми роками у ЛОР-практиці все частіше виявляється роль герпес-вірусів при загостренні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема вірусу простого герпесу і ВЕБ [9, 10].

Первинне інфікування ВЕБ викликає латентну інфекцію імунних клітин крові — лімфоцитів. Велике значення має гематогенний шлях її поширення у результаті вираженого тропізму ВЕБ до клітин крові, особливо лімфоцитів. При цьому спостерігаються грубі ушкодження хромосом і великі скупчення антигена ВЕБ у лімфоцитах.

Важливою ланкою персистенції герпес-вірусної інфекції є зниження факторів як специфічної, так і неспецифічної імунореактивності [6, 8].

Наведені дані свідчать про актуальність і складність проблеми ВЕБ, при якому в інфекційний процес залучаються багато органів і систем, у тому числі й ЛОР-органи.

Відомо, що ВЕБ вражає епітеліальні клітини і лімфоцити, у зв'язку з чим входними воротами для вірусу часто стає лімфоїдна тканина піднебінних мигдаликів і носоглотки, а з часом у дитини у зв'язку з ураженням лімфоцитів обов'язково формується вторинна імунна недостатність.

Мета нашої роботи — визначити ступінь інфікованості ВЕБ і імунограми 1-го рівня дітей віком 3–9 років, хворих на ССО, для призначення їм адекватного лікування.

Лабораторне обстеження на наявність серологічних маркерів ВЕБ проведено у 48 дітей, які надходили у дитяче відділення 30-ї лікарні м. Харкова протягом 2017–2019 рр. з діагнозом ССО. Вони становили основну клінічну групу. Діти були у віці від 3 до 9 років, середній вік — $5,4 \pm 1,6$ року. Розподіл за статтю був приблизно рівним. Діагноз ґрунтувався на даних загальноприйнятого клінічного інструментального, загальноклінічного лабораторного обстеження, аудіограми та імпедансометрії. В усіх пацієнтів для серологічної діагностики гострої фази інфікованості ВЕБ визначали IgM до капсидного комплексу (VCA), IgG — до раннього антигена (EA) та ядерного антигена EBNA у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА). Використовували діагностичні тест-системи «Вектор-Бест» (Новосибірськ, РФ). Тестування

здійснювали за допомогою ферментного аналізатора Fax 303+ (Anvarmess Technology inc., USA): визначали кількісні показники оптичної густини (ОГ) на хвилі 492 нм з урахуванням показників контрольних зразків (позитивного і негативного). До позитивних відносили проби крові хворих із показниками, які перевищували контроль у 1,5 і більше разів (ОГ 0,2 оптичної густини).

У всіх дітей отримали показники імунограми 1-го рівня у крові. Фенотип основних субпопуляцій лімфоцитів визначали у тесті поверхневої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл (МедБіоСпектр, РФ), що належать до кластерів: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ (НК-клітини – природні кілери), CD19+. Визначали також показники фагоцитозу: процент активних клітин і мікробне число. Стан гуморальної ланки імунітету оцінювали за рівнем вмісту імуноглобулінів класу А, М, G у сироватці крові методом ІФА, а також вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), комплементу і лімфоцитотоксичних антитіл.

Контрольну групу сформували з 20 практично здорових дітей у віці від 3 до 6 років, які пройшли обстеження в районних поліклініках для визначення можливості відвідування дитячих колективів.

Для обробки кількісних параметрів використовували традиційні методи параметричної статистики, за допомогою яких визначали основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (M) і помилку середнього значення (m), досягнутий рівень значущості (p), обсяг аналізованої групи (n). Критичне значення рівня значущості дорівнювало 0,05 (5%). Аналіз і обробка статистичних даних клінічних досліджень проводилися на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0 і MS Excel XP [16].

Результати серологічних досліджень сироватки крові за детекцією антитіл до ВЕБ-інфекції подано у табл. 1.

Серед хворих основної групи виявлено високий показник (22,9%) інфікованих ВЕБ у гострій фазі (виникнення захворювання близько місяця до обстеження) і 20 дітей, інфікованих раніше.

Отримані дані маркерів ВЕБ-інфекції є показником гострої фази захворювання, що перебігає без маніфестних ознак, підтвердженого тільки даними імуноферментного дослідження крові дітей. У 20 пацієнтів було виявлено маркери пізніх антитіл,

що свідчить про більш ранню інфікованість ВЕБ (стадія ремісії). У жодної дитини контрольної групи гуморальних маркерів ранньої інфікованості ВЕБ не було, у 10 – EBNA IgG у сироватці крові, що є ознакою неактивної стадії (імунна пам'ять).

Із діагностованою гострою фазою інфікованості ВЕБ 11 дітей отримали антигерпетичне лікування препаратом ацикловірового ряду вітчизняного виробництва «Валовір». Зазвичай призначали валовір 500 мг 2 рази на день, протягом 10 діб. Окрім того, інфікованих ВЕБ було направлено на консультацію до імунолога, який призначав їм імунограму сироватки крові 1-го рівня. У жодного хворого на ССО не було нормальної імунограми (табл. 2).

У більшості дітей із ССО, інфікованих ВЕБ, виявлено зниження клітинної ланки імунітету: загальних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: CD4-клітин-хелперів і CD16: клітин-НК-кілерів. Зменшення показника CD4-клітин-хелперів призводить до зниження значущого показника – імуно-регуляторного індексу, який свідчить про захворюваність на бактеріальні і вірусні інфекції. Знижені НК-кілери (CD16) також свідчать про ослаблений протівірусний імунітет. У дітей, не інфікованих ВЕБ, ці показники теж знижені, але в меншій мірі. Показники фагоцитозу суттєво не змінені.

У гуморальній ланці імунітету у хворих на ССО є дисбаланс рівнів IgA, IgG і IgM (табл. 3). У дітей, інфікованих ВЕБ, підвищені IgA і IgM на тлі зниженого рівня IgG, що свідчить про гостре запалення із залученням у процес слизової оболонки (зокрема носоглотки). Звертає на себе увагу підвищений рівень лімфоцитотоксичних аутоантитіл, що теж не сприяє нормалізації імунного статусу.

Таким чином, усі діти, хворі на ССО та інфіковані ВЕБ, мали відхилення в імунному статусі 1-го рівня.

Пацієнти, які були під наглядом, отримали класичне консервативне лікування ССО: аденомотію під контролем ендоскопії (якщо її не зробили раніше); одночасно проведено тимпанопункцію барабанних перетинок, під час чого диференціюють серозну і мукозну стадії ССО; заходи із санації носоглотки (інгаляції з різними медикаментозними препаратами, судинозвужуючі, комбіновані препарати у краплях, спреях, промивання носоглотки методом переміщення за Протца та ін.). Після санації носоглотки усім дітям проводились заходи покращення прохідності слухової

Таблиця 1

Результати серологічних досліджень сироватки крові до ВЕБ-інфекції

Група	Кількість дітей із виявленими у крові IgM і IgG до ВЕБ-антигенів							
	VCA IgM	EA IgG	VCA IgM + EA IgG	EBNA IgG	позитивні результати			
					ранні антитіла		загально-інфіковані	
абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Основна, $n = 48$	3	7	1	20	11*	22,9	31*	64,6
Контрольна, $n = 20$	0	0	0	10	0		10*	50

* $p \leq 0,05$ – імовірність відмінностей.

Таблиця 2

Основні показники клітинного імунітету у крові дітей, хворих на секреторний середній отит

Група	Кількість лімфоцитів (%)					Імунорегуляторний індекс	Показники фагоцитозу	
	T-загальні CD3	T-хелпери CD4	T-супресори CD8	B-лімфоцити CD19	NK-кілери CD16		фагоцитарний індекс, %	фагоцитарне число
Основна: діти, інфіковані ВЕБ, n = 31	51,8±2,4*	31,0±2,8*	19,6±2,9	16,4±1,1*	17,1±0,52*	1,58±0,11*	78±6,2	4,0±0,04
діти, не інфіковані ВЕБ, n = 17	60,0±3,5**	35,6±3,0**,**	22,7±2,5**	17,8±1,05*	21,4±0,45**	1,56±0,11*	71±5,9	4,0±0,03
Контрольна, n = 20	58,9±2,2	44,5±2,2	22,4±1,0	12,2±1,3	20,0±0,41	1,98±0,06	83±6,3	5,0±0,04

* p ≤ 0,05 – імовірність відмінностей порівняно з нормою;
** p ≤ 0,05 – між двома групами спостереження хворих на ССО дітей.

Таблиця 3

Основні показники гуморального імунітету у сироватці крові дітей, хворих на секреторний середній отит

Група	IgA, г/л	IgG, г/л	IgM, г/л	ЦІК, ум. од.	Рівень комплементу, мг/мл	Лімфоцитотоксичні аутоантитіла, %
Основна: діти, інфіковані ВЕБ, n = 31	3,22±0,1*	13,2*±0,14	2,26±0,002*	80±0,006	61±5	13±0,15*
діти, не інфіковані ВЕБ, n = 17	2,93*±0,06	12,5*±0,9	1,68±0,09	70±0,01	58±6	14±0,1*
Контрольна, n = 20	1,8±0,02	18,7±0,16	1,2±0,01	40±0,005	56±4	10±0,08

* p ≤ 0,05 – імовірність відмінностей порівняно з нормою.

Таблиця 4

Динаміка показників запального процесу у дітей, хворих на секреторний середній отит, через 10 днів після початку лікування

Показник	Основна група				Контрольна група, n = 20
	діти, інфіковані ВЕБ, n = 31		діти, не інфіковані ВЕБ, n = 17		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лейкоцитоз крові	10,2±0,1*	6,0±0,4*,**	10,0±0,1	8,0±0,9*	6,1±0,4
ШОЕ	24,0±2,0*	10,0±0,3**	21,0±0,8	15,0±0,1*	10,0±0,04
ІРІ	1,58±0,11	1,9±0,12*	1,56±0,11	1,76±0,22	1,86±0,06
NK-кілери CD16 (%)	17,1±0,52**	20,4±0,3*	21,4±0,45	22,1±0,6	20,0±0,41

* p ≤ 0,05 – імовірність відмінностей до і після лікування; ** – між двома підгрупами основної групи.

труби: продування вух за Політцером, за Тойнбі. При неефективності цих заходів і можливого контакті з дитиною старшого віку проводилася катетеризація глоткового отвору слухової труби з продуванням останньої і введенням медикаментозних препаратів (суспензії гідрокортизону у суміші з 1%-вим діоксидом або інше), а також фізіотерапевтичне лікування, яким останнім часом іноді нехтують.

Корекція відхилень в імунному статусі пацієнтів із ССО перебуває у стадії розробки. У клінічному плані ми маємо позитивний досвід використання тималіну, який вводили внутрішньом'язово за інструкцією (1 раз на день № 10). Лабораторні показники, що супроводжували результати лікування, подано у табл. 4.

За нашими спостереженнями, у хворих, які отримали у комплексі лікування імуномодуля-

тор, на 3–5 дн раніше покращилася клініка перерігу ССО, раніше відновився слух (за даними іммпедансометрії та аудіометрії), нормалізувалася отоскопічна картина і стан носоглотки. У них же регрес запального процесу супроводжувався позитивною динамікою лабораторних показників (табл. 4).

Проведене дослідження дає змогу зробити такі висновки.

У більшості дітей із ССО, інфікованих ВЕБ, зафіксовано зниження показників клітинної ланки імунітету, а саме – субпопуляції Т-лімфоцитів: CD4-клітин-хелперів і CD16-клітин-НК-кілерів. Зниження CD4-клітин-хелперів призводить до зниження важливого показника – імунорегуляторного індексу, який свідчить про захворюваність бактеріальними і вірусними інфекціями. Знижені НК-кілери (CD16) також вказують на

послаблений противірусний імунітет. У дітей, не інфікованих ВЕБ, ці показники теж знижені, але в меншій мірі. Показники фагоцитозу суттєво не змінені.

У гуморальній ланці імунітету у хворих на ССО є дисбаланс рівнів IgA, IgG і IgM. У дітей, інфікованих ВЕБ, підвищені рівні IgA і IgM на тлі зниженого IgG, що є показником гострого запалення із залученням у процес слизової оболонки (зокрема носоглотки). Звертає на себе увагу підвищений рівень лімфоцитотоксичних аутоантитіл, що теж не сприяє нормалізації імунного статусу.

Усі діти отримали класичне консервативне лікування ССО, а 31 дитина, інфікована ВЕБ, – додаткові імуномодулюючі препарати. Саме вони є найскладнішою групою із загрозою формування рецидивного ССО.

Список літератури

1. Лайко А. А. Секреторний середній отит / А. А. Лайко, Д. І. Заболотний, І. І. Горішний. – К.: Логос, 2005. – 120 с.
2. Підвищення ефективності лікування дітей з хронічним секреторним середнім отитом / Г. Е. Тімен, В. М. Писанко, Б. М. Миронюк [та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 5. – С. 144.
3. Сучасні підходи до діагностики і лікування хронічного секреторного середнього отиту / Ю. О. Сушко, О. М. Борисенко, І. А. Сребняк, М. М. Моргун // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 5. – С. 142–143.
4. Катанахова Л. Л. Клиническая характеристика и принципы терапии Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей / Л. Л. Катанахова, В. В. Мещеряков, И. А. Климан // Вопр. практической иммунологии. – 2017. – № 4. – С. 141–146.
5. Тарасевич Т. Н. Иммунологические основы формирования патологии лимфоидных структур глотки у современных детей / Т. Н. Тарасевич, О. В. Салий, Е. В. Власова // Рос. иммунологический журн. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 604–606.
6. Савенко И. В. Роль Эпштейна – Барр вирусной инфекции в формировании патологии ЛОР-органов в детском возрасте / И. В. Савенко, Е. А. Комарова // Рос. оториноларингология. – 2007. – № 6. – С. 138–144.
7. Молочок Ю. А. Актуальные вопросы клинического течения Эпштейна – Барр вирусной инфекции в практике детских отоларингологов / Ю. А. Молочок, Н. Ю. Яковлева, Р. В. Мостовенко // Матеріали Х з'їзду отоларингологів України. – Судак, 2005; К.: Преса України, 2005. – С. 45–46.
8. Попович В. І. Перебіг епіфарингіту у осіб з хронічною ЕВІ-інфекцією / В. І. Попович, О. Б. Дикий, Г. Б. Матейко // Матеріали Х з'їзду отоларингологів України. – Судак, 2005; К.: Преса України, 2005. – С. 473–474.
9. Butler C. C. The Etiology, Pathophysiology, and Management of Otitis Media with Effusion / C. C. Butler, R. G. William // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 205–212.
10. Pereira M. B. Tympanostomy tube sequelae in children with otitis media with effusion: a three-year follow-up study / M. B. Pereira, D. R. Pereira, S. S. Costa // Rev. Bras. Otorinolaringol. (Engl. ed). – 2005. – Vol. 71, № 4. – P. 415–420.

ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СЕКРЕТОРНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, КОТОРЫЕ БЫЛИ ИНФИЦИРОВАНЫ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Г. И. ГАРЮК, Е. А. КУЛИКОВА, А. В. ЧУМАКОВА, Ю. В. ЛОЗОВАЯ

Представлены результаты обследования детей, больных рецидивирующим секреторным средним отитом. Всем пациентам проведено исследование на инфицированность вирусом Эпштейна – Барр. У инфицированных детей выявлено снижение показателей клеточного звена иммунитета, что приводило к возникновению рецидивов. Указано, что антигерпетическое и иммуномодулирующее лечение позволяет снизить риск рецидивов отита у этих больных.

Ключевые слова: секреторный средний отит, этиология вируса Эпштейна – Барр, иммунный статус детей, лечение.

**IMMUNE STATUS OF EPSTEIN – BARR VIRUS-INFECTED CHILDREN
WITH SECRETORY MIDDLE OTITIS**

G. I. GARYUK, O. O. KULIKOVA, A. V. CHUMAKOVA, Yu. V. LOZOVA

The results of the examination of children with recurrent secretory otitis media have been presented. All the patients were tested for Epstein – Barr virus infection. Infected children had a reduced cell immunity, which resulted in relapses. It has been stated that antihypertensive and immune modulatory treatment can reduce the risk of otitis relapse in these patients.

Key words: secretory middle otitis media, etiology of Epstein – Barr virus, immune status of children, treatment.

Надійшла 05.06.2019