

УДК 616.98:578.825.13]-036.12-078-092.19

О.Г. Сорокіна

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України», м. Харків

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ВЕБ-ІНФЕКЦІЮ

За результатами проведених досліджень встановлено кореляційний зв'язок між підвищенням продукції IgA і IgM та збільшенням ступеня вірусної реплікації ВЕБ. Активация цієї ланки імунітету при збільшенні вірусного навантаження є важливим механізмом противірусного захисту для хворих на ВЕБ. Зміни рівня IgG серед пацієнтів досліджуваних груп, на відміну від рівня IgA та IgM, мали різноспрямований характер. Так, при порівнянні рівня цього показника у пацієнтів різних груп відзначалося збільшення IgG при зростанні вірусного навантаження, але у разі подальшого зростання вірусного навантаження рівень IgG знижувався. Це може бути пов'язано із імуносупресивною дією «надмірної» кількості ВЕБ на продукцію В-лімфоцитами IgG.

Ключові слова: імуноглобулін, противірусний захист, імунна відповідь, гуморальний імунітет, хронічна ВЕБ-інфекція, рівень вірусної реплікації.

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є висока захворюваність герпесвірусними інфекціями. Різноманіття клінічних проявів, особливості збудників, можливість їх поширення усіма відомими шляхами дозволили ВООЗ віднести герпетичні інфекції до групи хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології [1]. Герпесвіруси досить широко поширені в людській популяції, вони здатні вражати практично всі органи і системи організму, викликаючи латентну, гостру, хронічну і повільну форми інфекції. Особливе місце серед герпесвірусів займає інфекція, викликана вірусом Епштейна–Барр (ВЕБ), яка відноситься до найбільш актуальних і поширених захворювань у сучасному світі [2]. За даними ВООЗ, 90–95% населення світу є довічними носіями вірусів герпесу, причому у 50% з них спостерігаються рецидиви захворювання. ВЕБ володіє множинними механізмами імуносупресії та захисту від імунної відповіді хазяїна, що може призводити до формування хронічної вірусної інфекції, в ході якої імунологічні порушення поглиблюються [3, 4]. Також встановлено, що ВЕБ порушує механізми імунної відповіді, пригнічує продукцію інтерферонів, блокує механізми апоптозу [5]. На основі цих порушень формується вторинний імунодефіцит, що сприяє розвитку ауто-

імунних і пухлинних процесів у генетично схильних осіб [6, 7].

Мета дослідження – вивчення особливостей гуморального імунітету у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію в залежності від рівня вірусної реплікації.

Матеріал і методи

Було обстежено 128 пацієнтів з хронічною ВЕБ-інфекцією, основними клінічними проявами в яких були різні імунопатологічні та імунодефіцитні стани. Усі хворі основної групи за результатами обстеження були розподілені на 3 групи за рівнем вірусної реплікації: 1-ша група – з низьким ступенем реплікації, яку склали 36 осіб (13 чоловіків і 23 жінки); 2-га група – із середнім ступенем реплікації, до якої увійшло 52 хворих, 28 чоловіків і 24 жінки; 3-тя група – з високим ступенем реплікації, яку склали 40 хворих, 19 чоловіків і 21 жінка. Вік пацієнтів був від 19 до 57 років, середній – (33±11,7) року. Групу контролю склали 25 практично здорових людей віком від 20 до 35 років.

Робота була виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна та клінічних баз кафебри: обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова і КЗОЗ «Міська поліклі-

© О.Г. Сорокіна, 2018

ніка № 6», а також на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України» в період 2014–2018 рр. Аналізи виконували в клініко-діагностичній лабораторії Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні і в лабораторіях «Вірола» й «Аналітика». Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотною транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс». У всіх пацієнтів визначали рівень імуноглобулінів А, М та G. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми STATISTICA 10.0.

Результати та їх обговорення

У пацієнтів 1-ї групи середній рівень IgA становив $(192,5 \pm 6,7)$ мг%, у групі з середнім ступенем вірусної реплікації – $(222,1 \pm 5,2)$ мг%, а в групі з високим ступенем вірусної реплікації – $(228,2 \pm 7,1)$ мг% (табл. 1). При цьому показник у пацієнтів контрольної групи склав $(153,3 \pm 5,4)$ мг%. У порівнянні з контрольною групою рівень IgA був достовірно вище як в групі з низьким ступенем вірусної реплікації, так і в групах із середнім і високим ступенем вірусної реплікації.

Середній рівень IgA, IgM та IgG у досліджуваних групах, ($M \pm m$) мг%

Група	IgA	IgM	IgG
1-ша	$192,5 \pm 6,7^*$	$169,2 \pm 4,8^{**}$	$1258,3 \pm 22,4^{**}$
2-га	$222,1 \pm 5,2^{***}$	$188,7 \pm 6,2^{**}$	$1514,3 \pm 26,3^{***}$
3-тя	$228,2 \pm 7,1^{***}$	$203,3 \pm 4,8^{***}$	$1369,4 \pm 23,6^{***}$
Контрольна група	$153,4 \pm 5,3$	$112,5 \pm 4,4$	$1443,2 \pm 28,1$

Примітка. * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ у порівнянні із групою контролю; *** $p < 0,05$ у порівнянні з 1-ю групою.

Таким чином, у пацієнтів усіх трьох груп вміст IgA у середньому перевищував значення цього показника в контрольній групі. При вивченні частоти підвищення рівня IgA вище 200 мг%, що спостерігається при активації гуморальної ланки у відповідь на антигенне навантаження, в межах обстежуваних груп було виявлено, що у хворих 1-ї групи рівень IgA зустрічався в 44,2% випадків, а в 2-й та 3-й групах – більш ніж в 50% випадків: $(56,9 \pm 7,1)$ та $(53,2 \pm 6,8)$ мг% відповідно. Отже, середній вміст IgA в усіх групах достовірно перевищував такий в контрольній групі. Спостерігався кореляційний зв'язок між підвищенням продукції IgA та збільшенням ступеня вірусної реплікації. Так, у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп середній вміст IgA був вірогідно вищим у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. Крім того, практично у половини хворих з усіх трьох груп середній вміст IgA перевищував 200 мг%. Виявлена стимуляція синтезу сироваткового

IgA у відповідь на вірусне навантаження вірогідно відображає імуномодулюючу дію вірусного ІЛ-10, рівень вироблення якого збільшується при підвищенні ступеня вірусної реплікації ВЕБ.

Рівень IgM у хворих з ВЕБ-інфекцією вірогідно перевищував рівень IgM пацієнтів контрольної групи. Так, в 1-й групі в середньому він склав $(169,2 \pm 4,8)$ мг%, у 2-й – $(188,7 \pm 6,2)$ мг%, у 3-й – $(203,3 \pm 4,8)$ мг%. В контрольній групі він склав $(112,5 \pm 4,4)$ мг%. При порівнянні вмісту IgM серед обстежуваних груп було виявлено, що у 2-й групі відзначається підвищення цього показника у порівнянні з 1-ю групою. У 3-й групі вміст IgM був достовірно більшим, ніж у 1-й групі. Це може свідчити, з одного боку, про активацію даного противірусного ланцюга імунітету при збільшенні вірусного навантаження в обстежуваних пацієнтів, а з іншого боку – бути віддзеркаленням стимулюючої дії вірусного ІЛ-10 на проліферацію В-клітин і синтез IgM. Аналіз структури вмісту IgM по групах показав, що серед пацієнтів 1-ї групи тільки у 25% цей показник (рівень, що відображає вірусну стимуляцію) був підвищений у середньому до

$(265,6 \pm 8,2)$ мг%, а в 2-й та 3-й групах – більше ніж у 40%: у середньому до $(276,5 \pm 8,4)$ та $(287,1 \pm 8,5)$ мг% відповідно. Отже, спостерігалось підвищення синтезу IgM у всіх обстежуваних групах хворих на ВЕБ-інфекцію, та цей показник достовірно відрізнявся від показника контрольної групи. Збільшення вірусного навантаження корелює зі зростанням рівня IgM і підтверджується достовірним підвищенням цього показника у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. Активація цієї ланки імунітету при збільшенні вірусного навантаження є важливим механізмом противірусного захисту для хворих ВЕБ, хоча це може відображати стимулюючу дію вірусного ІЛ-10 на синтез IgM.

При дослідженні IgG, найважливішого імуноглобуліну, що визначає завершеність і ефективність імунної відповіді, було отримано наступні результати. Так, у пацієнтів 1-ї групи рівень IgG склав у середньому $(1258,3 \pm$

22,4) мг% та достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, де середній рівень складав у середньому (1443,2±28,1) мг%. У пацієнтів 2-ї та 3-ї груп вміст загального IgG складав (1514,3±26,3) та (1369,4±23,6)мг% відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів 2-ї групи вміст IgG був вищим у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. Однак у пацієнтів 3-ї групи вміст IgG був нижчим у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи. Проте у кожній з трьох досліджуваних груп були виявлені пацієнти, у яких рівень IgG був неадекватним наявній активності вірусної інфекції, тобто спостерігалось порушення процесу антигілотворення. Зниження рівня IgG спостерігалось у 20,0% пацієнтів 1-ї групи – у середньому до (982,4±52,4)мг%, та у 15,1% пацієнтів 2-ї групи – у середньому до (1005,0±38,4) мг %. Однак в групі з високим ступенем вірусної реплікації зниження вмісту IgG спостерігалось у 36,1% хворих і становило у середньому (992,2±16,7) мг%. Таким чином, зміни рівня IgG серед пацієнтів досліджуваних груп, на відміну від IgA та IgM, мали різноспрямований характер. Так, у пацієнтів 2-ї та 1-ї груп відзначалось збільшення IgG при зростанні вірусного навантаження, а у разі подальшого зростання вірусного навантаження у пацієнтів 3-ї групи рівень IgG знижувався. При цьому важливим було не тільки зменшення середнього вмісту

IgG при значному збільшенні ступеня вірусної реплікації, а й достовірно збільшення частки пацієнтів, у яких синтез загального IgG був значно знижений. Це може бути пов'язано із імуносупресивною дією «надмірної» кількості ВЕБ на продукцію В-лімфоцитами IgG антитіл у хворих 3-ї групи та відобразити формування неадекватного шляху захисту від вірусної інфекції.

Висновки

Отримані результати дозволили встановити кореляційний зв'язок між підвищенням продукції IgA і IgM та збільшенням ступеня вірусної реплікації. Активація цієї ланки імунітету при збільшенні вірусного навантаження є важливим механізмом противірусного захисту для хворих ВЕБ. Зміни рівня IgG серед пацієнтів досліджуваних груп, на відміну від IgA та IgM, мали різноспрямований характер. Так, при порівнянні рівня цього показника у пацієнтів 2-ї та 1-ї груп відзначалось збільшення IgG при зростанні вірусного навантаження, у разі подальшого зростання вірусного навантаження у пацієнтів 3-ї групи рівень IgG знижувався. Це може бути пов'язано із імуносупресивною дією «надмірної» кількості ВЕБ на продукцію В-лімфоцитами IgG антитіл у хворих 3-ї групи та відобразити формування неадекватного шляху захисту від вірусної інфекції.

Література

1. *Возіанова Ж.І.* Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37–41.
2. *Прохорова Н.А.* Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 17–20.
3. *Красницкая А.С.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр инфекцией / А.С. Красницкая, Н.А. Боровская. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2). – С. 299–305.
4. Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях / Н.П. Домникова, Е.Е. Петрусенко, О.В. Решетников, С.Л. Рыжикова, Н.А. Варакин // Новости «Вектор-Best». – 2010. – № 2 (56). – С. 4–7.
5. *Anna M.* The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders / M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo // Haematol. Okt. – 2010. – Vol. 95, № 10. – P. 1769–1777.
6. Identification of Epstein–Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases / H. Kimura, K. Miyake, Y. Yamauchi [et al.] // J. Inf. Dis. – 2009. – Vol. 200, № 7. – P. 1078–1087.
7. Variability of Epstein-Barr virus serological markers in adult kidney transplantation recipients / R. Lauzurica, C. Frias, B. Bayes [et al.] // Nefrologia. – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 185–190.

References

1. *Vozianova Zh.I., Gley A.I.* (2004). Infektsiyni mononukleoz yak polietiolohichne zakhvoriuvannia [Infectious mononucleosis as a polyetiological disease]. *Suchasni infektsii – Modern infections*, № 2, pp. 37–41 [in Ukrainian].

2. Prohorova N.A., Volochkova E.V., Mihailovskaia G.V. (2008). Klinicheskoie znachenie molekularno-heneticheskikh i serolohicheskikh issledovaniy v diahnostike infektsionnoho mononukleozia [The clinical significance of molecular genetic and serological studies in the diagnosis of infectious mononucleosis]. *Infektsionnyie bolezni – Infectious diseases*, vol. 6, № 2, pp. 17–20 [in Russian].

3. Krasnitskaia A.S., Borovskaia N.A. (2012). Immunolohicheskie aspekty khronicheskoho tonsillita, assotsirovannoho s virus Epstain–Barr [Immunological aspects of chronic tonsillitis associated with Epstein–Barr infection]. *Fundamentalnyie issledovaniia – Basic research*, № 4, part 2, pp. 299–305 [in Russian].

4. Domnikova N.P., Petrusenko E.E., Reshetnikov O.V., Ryzhykova S.L., Varaksin N.A. (2010). Uroven sivorotochnykh tsitokinov pri limfoproliferativnykh zabolevaniiah [The level of serum cytokines in lymphoproliferative diseases]. *Novosti «Vector-Best» – News «Vector-Best»*, № 2 (56), pp. 4–7 [in Russian].

5. Anna M., Riccardo T., Riccardo D. (2010). The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematol. Okt.*, vol. 95, № 10. pp. 1769–1777.

6. Kimura H., Miyake K., Yamauchi Y., Nishiyama K., Iwata S., Iwatsuki K. [et al.] (2009). Identification of Epstein–Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J. Inf. Dis.*, vol. 200, № 7, pp. 1078–1087.

7. Lauzurica R., Frias C., Bayes B., Ausina V., Romero R. (2005). Variability of Epstein–Barr virus serological markers in adult kidney transplantation recipients. *Nefrologia*, vol. 25, № 2, pp. 185–190.

O.G. Sorokina

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ

По результатам проведённых исследований установлена корреляционная связь между повышением продукции IgA и IgM и увеличением степени вирусной репликации ВЭБ. Активация этого звена иммунитета при увеличении вирусной нагрузки является важным механизмом противовирусной защиты больных ВЭБ. Изменения уровня IgG среди пациентов исследуемых групп, в отличие от уровня IgA и IgM, имели разнонаправленный характер. Так, при сравнении уровня этого показателя у пациентов различных групп отмечалось увеличение IgG при росте вирусной нагрузки, но в случае дальнейшего роста вирусной нагрузки уровень IgG снижался. Это может быть связано с иммуносупрессивным действием «избыточного» количества ВЭБ на продукцию В-лимфоцитами IgG.

Ключевые слова: иммуноглобулин, противовирусная защита, иммунный ответ, гуморальный иммунитет, хроническая ВЭБ-инфекция, уровень вирусной репликации.

O.G. Sorokina

CHARACTERISTICS OF SOME INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC VEB-INFECTION

According to the results of the conducted studies, a correlation between the increase in IgA and IgM production and the increase in the degree of viral replication of the VEB was established. Activating this immune system with an increase in viral load is an important mechanism of antiviral protection for patients with VEB. Changes in the level of IgG among patients in the studied groups, in contrast to IgA and IgM, were of a multidirectional nature. Thus, when comparing the level of this indicator in patients different, an increase in IgG was observed with an increase in viral load, but in case of further increase in viral load, IgG levels decreased. This may be due to the immunosuppressive action of the «excess» quantity of VEB on the production of IgG.

Keywords: immunoglobulin, antiviral defense, immune response, humoral immunity, chronic VEB infection, level of viral replication.

Надійшла до редакції 29.08.18

Контактна інформація

Сорокіна Ольга Георгіївна – асистент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, аспірант ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України»

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Тел.: +380662634884.

E-mail: Olga-sorokina@ukr.net.