

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

<https://doi.org/10.35339/ekm.2019.85.04.09>

УДК [616.98:579.854.15:578.825.12:612.017]-053.2

С.М. Букій

Харківський національний медичний університет

ГУМОРАЛЬНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ ТА ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Проведено порівняльний аналіз показників гуморальної імунної відповіді при шигельозі у 90 дітей віком від 4 до 10 років, інфікованих цитомегаловірусом. Встановлено, що шигельоз у дітей раннього віку на фоні цитомегаловірусної інфекції характеризується повільними змінами показників основних класів імуноглобулінів у динаміці хвороби, за винятком сироваткового IgG. Вміст IgG у хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом є суттєво вищим як у порівнянні до групи контролю, так і до показників хворих без супутнього інфікування. Визначені особливості реагування гуморальної імунної відповіді можуть бути допоміжним діагностичним критерієм інфікування цитомегаловірусом дітей, хворих на шигельоз, а також причиною розвитку несприятливого перебігу хвороби, що вимагає подальшого дослідження.

Ключові слова: гуморальний імунітет, діти, шигельоз, цитомегаловірусна інфекція.

Вступ

Кишкові інфекції (КІ), зокрема шигельоз, належать до найбільш поширених інфекційних патологій [1]. Одним з факторів широкого розповсюдження шигельозу, особливо серед дітей, є не тільки дефіцит гігієнічних навичок, але й відсутність специфічних методів профілактики хвороби. На жаль, до сьогодні існує односторонній етіотропно-симптоматичний підхід до лікування шигельозу і зовсім не враховується імунний стан хворих [2]. Останнє пов'язано з недостатньо системним висвітленням цієї проблеми в літературі, отримані результати досліджень часто мають суперечний характер.

За останні роки отримано значні досягнення у вивченні імунного гомеостазу людського організму завдяки відкриттю цитокинової системи, адже виразність продукції цитокінів визначає не тільки інтенсивність захисних запальних процесів, але й спрямованість профілю специфічної імунної відповіді – клітинної чи гуморальної [3]. Баланс про- і протизапальних цитокінів є одним із факторів, що обумовлює клінічний стан дитини. Основним момен-

том в імунній відповіді є диференціація Т- і В-лімфоцитів в ефекторні клітини – цитотоксичні лімфоцити та плазматичні клітини. Відомо, що надлишкова активація будь-якого з типів Т-хелперних клонів може спрямувати імунну відповідь за одним з альтернативних варіантів, а не збалансування їх активації призводить до імунної патології [4]. У свою чергу диференціювання Т-лімфоцитів в Т-хелпери 2-го типу (Th2) призводить до стимуляції антитілоутворення і пригнічення відповіді Th1 шляхом секреції протизапальних цитокінів.

Тісно пов'язаною з клітинною імунною відповіддю є гуморальна ланка імунітету, якій належить чимала роль в одужанні організму при бактеріальних інфекціях, зокрема шигельозі. CD19+ -клітини контролюють активацію та диференціювання В-лімфоцитів. Останні, відповідальні за продукування специфічних антитіл, наростання вмісту яких в динаміці запального процесу є одним із механізмів санації організму, що призводить до одужання, а збереження їх концентрації в сироватці певний час є основою несприйнятливості до збудника [5]. При інфекційному захворюванні

першими з'являються низькоавидні IgM, які незабаром замінюються на високоавидні IgG. До високоавидних належать також IgA, секреторна форма IgA (sIgA) відіграє важливу роль у збереженні місцевого імунітету. Здатність sIgA формувати імунні комплекси з інфекційними агентами та продуктами їх життєдіяльності як на поверхні слизової оболонки кишківника, так і безпосередньо в lamina propria, є одним із запобіжників розвитку хвороби. Саме своєчасність та достатність антитілоутворення відповідальні за повноцінне одужання людини [6].

Актуальним є вивчення стану гуморальної ланки імунної відповіді хворих на шигельоз дітей, особливо за умов наявності у них супутньої патології. За останні десятиріччя зросла кількість людей, інфікованих герпесвірусами, зокрема цитомегаловірусом (ЦМВ), інфікування яким відбувається в ранньому віці [7]. Відомо, що ЦМВ може бути одним із факторів розвитку і маркером імунодефіцитного стану та порушення у діяльності імунної системи і це необхідно враховувати особливо при інфекційних захворюваннях.

Для оцінки роботи гуморальної ланки імунітету одним з основних показників є визначення рівнів сироваткових і секреторних імуноглобулінів (Ig) [8]. До 15 % від загальної кількості імуноглобулінів складає IgA, що забезпечує місцевий імунітет від патогенів, тому основна його частка знаходиться на поверхні слизових оболонок. Секреторний IgA, що продукується В-клітинами слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, виконує важливі захисні функції, запобігаючи адгезії патогенів та їх проникненню в ентероцити кишківника [9].

До 80 % всіх імуноглобулінів крові складають IgG, що синтезуються зрілими В-лімфоцитами. Саме ці протеїни відіграють велику роль у процесах нейтралізації бактеріальних токсинів, забезпечують тривалий захист від інфекції [10]. До 10 % всіх імуноглобулінів складають IgM, які мають достатньо короткий період напіврозпаду (4–5 днів) та виробляються організмом після першої зустрічі з патогеном – первинна імунна відповідь [11].

Особливо важливою є гуморальна відповідь при КІ, адже відомо, що кишківник містить велику кількість лімфоїдних і мієлоїдних клітин, більшість з яких перебувають в активованому стані та відіграють важливу захисну роль [12]. Саме цьому дослідження рівнів імуноглобулінів при КІ цікавлять багатьох науковців і залишаються актуальними до сьогодні [13,14].

Мета роботи – вивчення рівнів основних імуноглобулінів крові та секреторного імуноглобуліну кишківника у різні періоди гострого шигельозу в дітей, інфікованих ЦМВ.

Матеріал і методи

На базі Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова обстежено 90 дітей віком від 4 до 10 років, хворих на шигельоз, які були розподілені на дві групи, рівні за віком та статтю, ($p > 0,05$). До I групи увійшло 48 дітей, хворих на шигельоз без супутнього інфікування будь-якими вірусами (моноінфекція), середній вік яких становив $(8,23 \pm 1,71)$ року. II групу склали 42 хворих на шигельоз на тлі персистоючої неактивної ЦМВ-інфекції середній вік яких становив $(7,81 \pm 1,96)$ року. Лікування дітей проводили відповідно до затверджених чинних клінічних протоколів. До групи контролю увійшло 20 практично здорових дітей, середній вік яких становив $(7,21 \pm 1,22)$ року, аналогічних за статтю.

Заключний діагноз шигельозу встановлювали відповідно до МКХ-10 з урахуванням даних анамнезу, клінічних проявів, результатів бактеріологічного, вірусологічного і серологічного досліджень. Всі діти були обстежені на ЦМВ методом ІФА (визначення антитіл класу IgM та IgG до ЦМВ в сироватці крові), визначали наявність ЦМВ методом ПЛР в слині та крові. Умовою виключення із когорти дослідження було виявлення у хворих маркерів інших герпесвірусів (Епштейна–Барр вірусу, вірус герпесу 6-го типу), наявність супутньої патології, імунодефіцитного стану. Поряд із загально прийнятими дослідженнями визначали рівні сироваткових IgA, IgM, IgG та секреторного IgA (sIgA) в копрофільтратах методом радіальної імунодифузії за Манчіні.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерних програм Excel і Statistica 6,0.

Результати та їх обговорення

Показники гуморальної відповіді дітей груп спостереження в різні періоди шигельозу наведено у таблиці.

В гострому періоді шигельозу відмічено підвищення рівнів IgM у хворих обох груп спостереження, але у порівнянні з даними групи контролю це підвищення було не вірогідним ($p > 0,05$). До періоду реконвалесценції показники IgM суттєво зростали: максимальну різницю у порівнянні до групи контролю виявлено у хворих I групи ($p < 0,01$; $t = 2,75$). Однак, вірогідної різниці вмісту IgM між групами спостереження в динаміці шигельозу нами не виявлено ($p > 0,05$).

Показники основних імуноглобулінів крові та секреторного імуноглобуліну А копрофільтрату хворих на шигельоз в різні періоди хвороби, ($M \pm t$)

Показник	Період	I група (n=48)	II група (n=42)	Група контролю (n=20)
Ig M, мг/л	гострий	0,76±0,13	0,89±0,21	0,62±0,23
	реконвалесценції	1,39±0,16 ¹	1,19±0,15 ¹	
Ig G, мг/л	гострий	7,58±0,32	11,74±0,81 ^{1,2}	7,22±0,27
	реконвалесценції	10,02±0,72 ¹	13,15±0,67 ^{1,2}	
Ig A, мг/л	гострий	0,76±0,17	0,78±0,27	0,58±0,24
	реконвалесценції	1,09±0,14	1,55±0,26 ¹	
sIg A, мг/л	гострий	1,18±0,04 ^{1,2}	1,05±0,04 ¹	0,91±0,03
	реконвалесценції	0,84±0,03 ¹	0,98±0,02	

Примітки: ¹ – вірогідність ознаки до контролю;

² – вірогідність ознаки між групами спостереження.

Порівняльний аналіз визначив суттєве підвищення вмісту IgG в гострому періоді у хворих II групи ($p < 0,001$; $t = 5,29$), а у хворих I групи цей показник не відрізнявся від даних групи контролю ($p > 0,05$). В динаміці шигельозу реєстрували вірогідне підвищення рівня IgG: найбільш виразне підвищення спостерігали у хворих другої групи ($p < 0,001$; $t = 8,21$). Нами визначено вірогідну різницю за показником IgG у хворих обох груп як у гострому періоді ($p < 0,001$; $t = 4,78$), так і на етапі ранньої реконвалесценції ($p < 0,01$; $t = 3,18$).

В гострому періоді шигельозу вміст IgA в групах спостереження суттєво не відрізнявся від групи контролю ($p > 0,05$), але зростав до періоду реконвалесценції. Вірогідне підвищення концентрації IgA в динаміці шигельозу визначали лише у хворих II групи ($p > 0,05$; $t = 2,75$). Нами не виявлено вірогідної різниці показника IgA між групами спостереження в динаміці шигельозу ($p > 0,05$).

Дослідження копрофільтратів в гострому періоді шигельозу виявило вірогідно вищі рівні sIgA у хворих обох груп у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому, у дітей I групи вміст sIgA був вірогідно вищим за показники хворих з фоновим інфікуванням ($p < 0,05$; $t = 2,29$). До періоду ранньої реконвалесценції шигельозу у дітей відбувалось зниження кількісного вмісту sIgA, який суттєво не відрізнявся від даних групи контролю ($p > 0,05$). Але нами виявлено вірогідну різницю концентрації sIgA між групами спостереження ($p < 0,05$; $t = 3,88$) і найбільшими ці показники були у дітей II групи.

Порівняльний аналіз вмісту імуноглобулінів в гострому періоді хвороби та в періоді реконвалесценції виявив, що у пацієнтів I групи шигельоз супроводжувався підвищенням рівнів сироваткових IgM ($p < 0,01$; $t = 3,05$) і IgG ($p < 0,01$; $t = 3,09$) на тлі суттєвого зростання вмісту sIgA в копрофільтратах ($p < 0,001$; $t = 6,80$), а динаміка

вмісту сироваткового IgA була не вірогідною ($p > 0,05$; $t = 1,49$). У пацієнтів II групи ми спостерігали аналогічну направленість змін вмісту імуноглобулінів, але достовірність різниці показників в динаміці шигельозу було виявлено лише щодо IgA ($p < 0,05$; $t = 2,05$).

Отримані нами результати свідчать, що шигельоз у дітей на тлі інфікування ЦМВ супроводжується «торпідністю» реагування гуморальної ланки імунної відповіді в динаміці хвороби. Визначені високі показники вмісту IgG у хворих II групи в різні періоди шигельозу, на нашу думку, обумовлені тривалим інфікуванням дітей ЦМВ. Виявлені високі концентрації IgG у хворих на шигельоз в ранньому періоді хвороби повинні бути підставою щодо ретельного обстеження хворих з метою виявлення супутньої патології, зокрема ЦМВ-інфекції.

Висновки

1. Перебіг шигельозу у дітей супроводжується активацією гуморальної ланки імунітету.
2. Перебіг шигельозу у дітей раннього віку на фоні ЦМВ-інфекції характеризується поступовими «торпідними» змінами показників основних класів імуноглобулінів в динаміці хвороби, за винятком сироваткового IgG.
3. Вміст сироваткового IgG у хворих на шигельоз та інфікованих ЦМВ є суттєво вищим як у порівнянні до групи контролю, так і до показників хворих без супутнього інфікування.
4. Високі концентрації IgG у дітей в гострому періоді шигельозу можна розцінювати як один із маркерів супутнього інфікування.
5. Визначені особливості реагування гуморальної ланки імунної відповіді дають підставу вважати наявність ЦМВ-інфекції у дитини, хворої на шигельоз, як несприятливий фон, що потребує подальшого дослідження і корекції термінів диспансерного спостереження за хворими на шигельоз залежно від фонового інфікування.

Література

1. *Малыш Н.* Современные аспекты эпидемиологии шигеллезов в северо-восточном регионе Украины / Н. Малыш, А. Л. Кузнецова // Украинский медицинский журнал. – 2013. – № 5 (97). – IX / X.
2. *Чемич М. Д.* Вплив лікувальних середників на перебіг шигельозу / М. Д. Чемич // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2005. – № 7. – С. 61–69.
3. *Супрун Е. Н.* Цитокины и аутоантитела к цитокинам / Е. Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 2. – С. 61–65.
4. *Чуклин С. Н.* Интерлейкины / С. Н. Чуклин, А. А. Переяслов. – Львів : Ліра-Прес, 2015. – 481 с.
5. *Rommagnani S.* The Th1/Th2 paradigm / S. Rommagnani // Immunol. Today. – 2007. – Vol. 18. – P. 253–257.
6. *Maman Y.* Bacteria Modulate the CD8+ T Cell Epitope Repertoire of Host Cytosol-Exposed Proteins to Manipulate the Host Immune Response / Y. Maman, R. Nir-Paz, Y. Louzoun // PLOS Computational Biology. – 2011. – Vol. 7 (10). : DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002220
7. *Орехов К. В.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Детские инфекции. – 2014. – № 1. – С. 43–48.
8. *Залялиева М. В.* Способы определения субпопуляций лимфоцитов / М. В. Залялиева, Р. С. Прохорова // № 1 DP 20000774 D/P МКП 6601 № 33/48 26.02.2001.
9. Antiviral cells in the control of primary human cytomegalovirus infection in early childhood / S. F. Chen, W. W. Tu, M. A. Sharp [et al.] // J Infect Dis. – 2009 May 1. – Vol. 179 (9). – P. 1619–1627.
10. *Шахгильдян В. И.* Герпесвирусные инфекции // ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство / В. И. Шахгильдян ; [под ред. В. В. Покровского]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
11. *Revello M. G.* Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant / M. G. Revello, G. Gerna // Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – Vol. 15. – P. 680–715.
12. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія : [за ред. академіка НАН України В.П. Широбокова]. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 415 с.
13. Критерии прогнозирования течения шигеллеза у детей раннего возраста / С. В. Кузнецов, С. О. Губарь, Т.С. Жаркова [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2014. – № 4 (323). – С. 75–81.
14. *Васильева Н. А.* Дифференційна діагностика хвороб із гострим діарейним синдромом / Н. А. Васильева, Б. А. Локай // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 58–66.

References

1. *Malysh N., Kuznetsova A.L.* (2013). Sovremennyye aspekty epidemiologii shigellezov v severo-vostochnom regione Ukrainy [Modern aspects of the epidemiology of Shigellosis in the north-eastern region of Ukraine]. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal – Ukrainian medical journal*, № 5 (97), IX / X [in Russian].
2. *Chemych M.D.* (2005). Vplyv likuvalnykh serednykiv na perebih shyhelozu [Influence of medical agents on the course of shigellosis]. *Visnyk Sumskoho derzhavnoho universytetu. Seriya Medytsyna – Visnyk of Sumy State University. Medicine series*, № 7, pp. 61–69 [in Ukrainian].
3. *Suprun E.N.* (2018). Tsitokiny i autoantitela k tsitokinam [Cytokines and autoantibodies to cytokines]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii – Allergology and immunology in pediatrics*, № 2, pp. 61–65 [in Russian].
4. *Chuklyn S.N., Pereyaslov A.A.* (2015). Interleykiny [Interleukins]. Lviv: Liha-Pres, 481 p. [in Ukrainian].
5. *Rommagnani S.* (2007). The Th1/Th2 paradigm. *Immunol. Today*, vol. 18, pp. 253–257.
6. *Maman Y., Nir-Paz R., Louzoun Y.* (2011). Bacteria Modulate the CD8+ T Cell Epitope Repertoire of Host Cytosol-Exposed Proteins to Manipulate the Host Immune Response. *PLOS Computational Biology*, vol. 7 (10), DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002220.
7. *Orekhov K.V., Golubeva M.V., Barycheva L.Yu.* (2014). Vrozhdannaya tsitomegalovirusnaya infektsiya [Congenital cytomegalovirus infection]. *Detskiye infektsii – Children's infections*, № 1, pp. 43–48 [in Russian].
8. *Zalyaliyeva M.V., Prokhorova R.S.* (2001). Sposoby opredeleniya subpopulyatsiy limfotsitov [Methods for determining lymphocyte subpopulations]. №1 DP 20000774 D/P МКП 6601 № 33/48 26.02.2001 [in Russian].

9. Chen S.F., Tu W.W., Sharp M.A., Tongson E.C., He X.S. et al. (2009). Antiviral cells in the control of primary human cytomegalovirus infection in early childhood. *J Infect Dis.*, May 1, vol. 179 (9), pp. 1619–1627.
10. Shakhgildyan V.I. (2013). Gerpesvirusnyye infektsii. *VICH-infektsiya i SPID: natsional'noye rukovodstvo* [Herpesvirus infections. *HIV infection and AIDS: national leadership*]. V.V. Pokrovsky (Ed.); M.: GEOTAR-Media, 608 p. [in Russian].
11. Revello M.G., Gerna G. (2012). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 15, pp. 680–715.
12. Shyrobokova V.P. (Eds.). (2011). *Medychna mikrobiolohiya, virusolohiya, imunolohiya* [Medical microbiology, virology, immunology]. Vinnytsia: Nova knyha, 415 p. [in Ukrainian].
13. Kuznetsov S.V., Hubar S.O., Zharkova T.S., Olkhovskaia O.N., Kucherenko E.O. (2014). Kriterii prognozirovaniya techeniya shigelleza u detey rannego vozrasta [Criteria for predicting the course of shigellosis in young children]. *Zdravookhraneniye Tadjikistana – Healthcare of Tajikistan*, № 4 (323), pp. 75–81 [in Russian].
14. Vasylyeva N.A., Lokai B.A. (2006). Dyferentsiyna diahnozyka khvorob iz hostryim diareynym syndromom [Differential diagnosis of diseases with acute diarrheal syndrome]. *Infektsiyni khvoroby – Infectious diseases*, № 1. – pp. 58–66 [in Ukrainian].

С.Н. Букій

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ШИГЕЛЛЕЗОМ И ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

Проведен сравнительный анализ показателей гуморального иммунного ответа при шигеллезе у 90 детей в возрасте от 4 до 10 лет, инфицированных цитомегаловирусом (ЦМВ). Установлено, что шигеллез у детей раннего возраста на фоне ЦМВ-инфекции характеризуется торпидными изменениями показателей основных классов иммуноглобулинов в динамике болезни, за исключением сывороточного IgG. Содержание IgG у больных шигеллезом и инфицированных ЦМВ существенно выше как в сравнении с группой контроля, так и показателями детей без сопутствующего инфицирования. Выявленные особенности реагирования гуморального иммунного ответа могут быть вспомогательным диагностическим критерием инфицирования ЦМВ детей, больных шигеллезом, а также причиной развития неблагоприятного течения болезни, что требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, дети, шигеллез, цитомегаловирусная инфекция.

S.M. Bukiy

HUMORAL IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN WITH SHIGELLOSIS AND INFECTED WITH CYTOMEGALOVIRUS

A comparative analysis of the humoral immune response in shigellosis in 90 children aged four to ten years infected with cytomegalovirus (CMV) was performed. It was found that shigellosis in young children on the background of CMV infection is characterized by torpid changes in the parameters of the main classes of immunoglobulins in the dynamics of the disease, with the exception of serum IgG. The IgG content in patients with shigellosis and infected with CMV is significantly higher both in comparison with the control group, and in children without concomitant infection. The revealed features of the response of the humoral immune system can be an auxiliary diagnostic criterion for the infection of CMV in children with shigellosis, as well as the cause of the development of an unfavorable course of the disease, which requires further investigation.

Keywords: humoral immunity, children, shigellosis, cytomegalovirus infection.

Надійшла до редакції 19.11.2019

Контактна інформація

Букій Сергій Миколайович – аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61162, м. Харків, просп. Героїв Сталінграду 160.

Тел.: +380966513638.

E-mail: serejbukij@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1165-5611>.