



УДК 616-097+577]:616.2-002.6-039.1-06:[616.98:578.825.12]]-053.3\4

Л. Н. Боярская, Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давыдова

Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: дети, рекуррентные, респираторные инфекции, цитомегаловирус, иммунитет, железо, холекальциферол.

У подавляющего большинства (72,5%) детей первых лет жизни с верифицированной цитомегаловирусной инфекцией респираторные заболевания вирусно-бактериальной этиологии приобретают рекуррентное течение. Цель исследования – установить иммунологические и биохимические изменения при рекуррентных респираторных инфекциях у детей младшего возраста, инфицированных цитомегаловирусом (n=37). Установлена статистически достоверная более низкая обеспеченность их организма ионами железа, 25-гидрокси-холекальциферолом, что влияет на функциональную активность клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Иммунный ответ в раннем восстановительном периоде инфекционного процесса характеризуется снижением функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, дисбалансом гуморального звена иммунитета.

Імунологічні та біохімічні зміни у дітей раннього віку, які інфіковані цитомегаловірусом, із рекуррентним перебігом респіраторних інфекцій

Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давидова

У переважної більшості (72,5%) дітей перших років життя із верифікованою цитомегаловірусною інфекцією респіраторні захворювання вірусно-бактеріальної етіології набувають рекуррентного перебігу. Мета дослідження полягала у вивченні імунологічних і біохімічних змін при рекуррентних респіраторних інфекціях у дітей молодшого віку, які інфіковані цитомегаловірусом (n=37). Визначили статистично достовірно нижчу забезпеченість їхнього організму іонами заліза, 25-гидрокси-холекальциферолом, що впливає на функціональну активність клітинної та гуморальної ланок імунітету. Імунна відповідь у ранньому відновлюваному періоді інфекційного процесу характеризується зниженням функціонально-метаболічної активності нейтрофілів, дисбалансом гуморальної ланки імунітету.

Ключові слова: діти, рекуррентні, респіраторні інфекції, цитомегаловірус, імунітет, залізо, холекальциферол.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 37–40

Immunological and biochemical changes in young children with recurrent course of respiratory infections and cytomegaloviral infection

L. N. Boyarskaya, T. S. Herasimchuk, Yu. V. Kotlova, A. H. Davydova

Aim. In most (72,5%) children of first years of life with cytomegaloviral infection respiratory diseases of viral and bacterial etiology get a recurrent course. Purpose of the work was to study some immune and biochemical changes in young children (n=37) with recurrent respiratory diseases and cytomegaloviral infection.

Methods and results. It was detected that statistically significant lower provision of their organism with iron ions and 25-hydroxy-cholecalciferol (vitamin 25(OH)D) has an influence on the functional activity of cell link of immunity.

Conclusion. Immune response in early recovery period of infection in the observation group of children was characterized by decreased functional-metabolic activity of neutrophil granulocytes, imbalance of humoral immunity.

Key words: Children, Recurrence, Respiratory Tract Infections, Cytomegalovirus, Immunity, Iron, Cholecalciferol.

Запорізький медичний журнал 2014; №4 (85): 37–40

Эксперты ВОЗ свидетельствует, что наиболее распространенная форма инфекции – внутриклеточная вирусная. Инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) практически здоровых детей разного возраста составляет от 50% до 64%. В последнее время определяется значительный рост ее распространенности. К году заражен каждый пятый, к 35 годам – 40% населения, к 50 – все 100%. По данным отечественных и зарубежных специалистов, от 0,5 до 5% детей рождаются с врожденной ЦМВ-инфекцией, из них подавляющее большинство детей (90%) – асимптоматичные носители вируса [1,2]. И острое течение инфекции, и длительная персистенция возбудителя сопровождается формированием иммунодефицитного состояния, что в последующем может стать одним из факторов повышенной инфекционной заболеваемости у детей в виде рекуррентных респираторных инфекций (РРИ).

Вместе с тем значительное распространение дефицитных состояний у детей раннего возраста (дефицит железа, витамина Д) также сопровождается изменением у них иммунологической реактивности, что подтверждают исследования последних лет, в том числе и при сочетании с внутриклеточными инфекциями [3,4,6].

Исследование закономерностей иммунного ответа при хронической персистенции внутриклеточных возбудителей для разработки программ профилактики – одно из приоритетных направлений современной педиатрии.

Цель работы

Изучение иммунологических, биохимических изменений у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 104 ребенка (51 мальчик



и 53 девочки) в возрасте от 1 до 3 лет. Дети поступили на лечение по поводу острых респираторных инфекций в отделение раннего возраста КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5» с января 2011 по май 2013 г.

Инфицирование ЦМВ верифицировали одновременным определением специфических антиЦМВ-IgG, антиЦМВ-IgM в сыворотке крови и обнаружением ДНК вируса в средах организма (моче и/или слюне, сыворотке крови).

Группа наблюдения представлена пациентами с рекуррентным течением респираторных инфекций вирусно-бактериальной этиологии. В группу с РПИ включали пациентов при частоте респираторных заболеваний с бактериальными осложнениями 4 и более раз на втором году жизни и 5 и более раз у детей третьего года жизни. Пациенты с верифицированной ЦМВ-инфекцией и эпизодическими респираторными инфекциями (ЭРИ) составили группу сравнения. Критерии исключения из исследования: наличие первичных иммунодефицитных состояний и пороков развития бронхолегочной системы.

У всех пациентов определены уровни сывороточного железа, витамина Д3 («25(ОН)Д») в сыворотке крови с помощью иммуноэлектрохемиллюминесцентного метода (аппарат ELECSYS) на базе лаборатории «Брайт-Био» (г. Запорожье, лицензия № 526132 от 04.02.2001 г.).

Всем детям в периоде ранней реконвалесценции исследовали состояние иммунной системы методом прямого розеткообразования с эритроцитами, покрытыми моноклональными антителами к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (производство Витебского медицинского университета, Республика Беларусь), тестом восстановления нитросинего тетразолия («НСТ-тест спонтанный»), расчетом фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, определения уровня IgA, IgG, IgM в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini A. et al. (1965) на базе Городской иммунологической лаборатории детской клинической больницы №1.

Для статистической обработки использовали программу «Statistica-2006» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Оценки показателей проводили описательным методом (медиана (Me), границы квартильных отрезков [25%–75%]); сравнения количественных признаков в несвязанных парно выборках 2 групп проводили непараметрическим методом (Манна – Уитни (U-Test)), критерий χ^2 использовали для сопоставления двух эмпирических распределений одного и того же признака, корреляционную зависимость рассчитывали методом Спирмена, достоверность принимали на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 104 пациентов инфицирование ЦМВ верифицировали у 51 ребенка. Группу наблюдения составили 37 (72,5%) из 51 ребенка, у них диагностировали рекуррентное течение острых респираторных заболеваний. Группа сравнения представлена 14 (27,5%) пациентами с эпизодическими респираторными инфекциями. Значительная частота ЦМВ инфицирования у детей первых лет жизни, увеличивающа-

яся с возрастом, и высокий инфекционный индекс в виде рекуррентного течения у детей респираторных заболеваний подтверждаются исследованиями Р.Р. Климовой, Н.В. Околышевой (2014) [7].

Для оценки изменений иммунного статуса у детей провели сравнительную оценку иммунограммы по трем основным составляющим: фагоцитарной активности нейтрофилов, системы клеточного и гуморального иммунитета, с учетом частоты эпизодов ОРЗ.

Не установлено статистически значимых различий в количественной оценке фагоцитарной активности нейтрофилов у наблюдаемых детей. Вместе с тем отмечено снижение функционально-метаболической активности нейтрофилов – снижение показателя «НСТ-теста спонтанного» у детей в группе с РПИ и верифицированной ЦМВ: 17,0|12,0-22,0| и 21,5|17,0-30,0| в группах наблюдения и сравнения соответственно ($p < 0,05$).

Развитие острых бактериальных инфекций сопровождается повышением абсолютного количества и функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов с максимальной их активностью в начале заболевания и постепенным снижением по мере разрешения процесса. Степень активации показателей при этом ассоциируется с выраженной тяжестью заболевания. Различная интенсивность кислородзависимых процессов в нейтрофильных гранулоцитах в сравниваемых группах может свидетельствовать о более быстрой истощаемости противинфекционной защиты у детей с РПИ при хронической ЦМВ-инфекции, что обусловлено особенностями течения рецидивирующего вирусно-бактериального инфекционного процесса и считается прогностически неблагоприятным признаком, объясняющим возможность внутриклеточного существования ЦМВ в условиях депрессии фагоцитарной и функционально-метаболической активности инфицированных макрофагов [8].

В нашем наблюдении не отметили достоверных изменений клеточного звена иммунного ответа в раннем восстановительном периоде у детей с верифицированной ЦМВ инфекцией и РПИ (группа наблюдения). Кроме того, у них же определили количественное компенсаторное увеличение общего числа В-лимфоцитов (CD 19+) на 7,4% ($p < 0,05$), сочетающееся со снижением показателей всех иммуноглобулинов: IgG – на 2,8% ($p > 0,05$), IgM – на 16,67% ($p < 0,05$), IgA – на 19,35% ($p < 0,05$), подтверждая гипотезу о В-клеточной лимфотропности ЦМВ [2].

Определение корреляционных взаимодействий установило наличие прямой средней степени корреляционной связи ($r = 0,50$, $p < 0,05$) между уровнем антиЦМВ-IgG и относительным (%) содержанием общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), что свидетельствует о механизмах перенапряжения иммунной системы, а также сильной корреляционной взаимосвязи ($r = 0,73$, $p < 0,05$) между уровнем антиЦМВ-IgG и относительным (%) содержанием Т-супрессоров/Т-цитотоксических клеток (CD8+), отражающих особенности взаимодействия иммунокомпетентных клеток в условиях отсутствия полноценного восстановительного периода



иммунной системы при рекуррентном течении вирусно-бактериальных респираторных заболеваний с одновременной персистенцией внутриклеточных возбудителей ЦМВ. По мнению Рябчук Ф.Н., (2009), имеет место синдром диссоциации различных звеньев иммунного ответа, который может свидетельствовать о наличии скрытых иммунных дефектов, проявляющихся на функциональном уровне взаимодействия иммунокомпетентных клеток [1].

Таким образом, у детей младшего возраста, инфицированных ЦМВ-инфекцией, выделяют некоторые иммунологические отличия, свидетельствующие о напряженности иммунного ответа при РПИ. Однако остается открытым вопрос о том, почему у части детей заболевания принимают рекуррентное течение. В этой связи проанализировали наличие наиболее часто отмечаемых у детей раннего возраста дефицитных состояний. В группе наблюдения дефицит ионов железа в сыворотке крови диагностировали у 45,9% детей, а в группе сравнения у 28,6%, дефицит витамина 25(ОН)D установили у 43,2% и 21,4% детей соответственно. Сочетание таких состояний диагностировали в группе наблюдения у 27,0% пациентов, в группе сравнения – у 7,1%.

Установлено, что концентрация сывороточного железа у детей группы наблюдения статистически достоверно ниже показателей пациентов, переносящих респираторные заболевания эпизодически (4,05[3,74-5,05] мкмоль/л), по сравнению с 8,6[4,92-11,72] мкмоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Существует прямая корреляционная зависимость между уровнем сывороточного железа и антиЦМВ-IgG ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

Эта закономерность сниженного уровня сывороточного железа у детей с ЦМВ при РПИ по сравнению с пациентами с ЦМВ при ЭРИ не может исключить нарушения процесса дифференцировки иммуноцитов при РПИ в формировании гуморального ответа, отмеченного рядом научных исследований [2,8,9]. В наших исследованиях получена позитивная умеренная корреляционная связь ($r = 0,49$, $p < 0,05$) между содержанием сывороточного железа и хелперной активностью фракции клеточного звена иммунитета (CD4+-лимфоцитов),

о чем также свидетельствуют исследования А.Е. Абатурова (2008), который констатировал факт ведущей роли ионов железа в работе механизмов, регулирующих функциональную активность Т-лимфоцитов [5].

Определили достоверно более низкое содержание уровня витамина 25(ОН)D (32,37[23,41-39,95] нг/мл) у детей младшего возраста, инфицированных ЦМВ и относящихся к группе РПИ, по сравнению с детьми группы сравнения (44,21[35,38-52,82] нг/мл), $p < 0,05$. Данные специализированной литературы последних лет свидетельствуют о его выраженном иммуномодулирующем эффекте: от окончательной дифференцировки макрофагов и стимуляции их антиген-презентирующей функции до влияния на активность и пролиферацию лимфоцитов Т-хелперов (CD4+) [3,10]. В наших исследованиях установлена умеренная степень корреляционной зависимости между уровнем витамина 25(ОН)D и антиЦМВ-IgG ($r = 0,35$). Сниженная концентрация последних объясняет неэффективность иммунных процессов нейтрализации и опсонизации возбудителей, клинически проявляясь персистенцией возбудителя и рекуррентным течением респираторных инфекций у детей.

Выводы

У подавляющего большинства (72,5%) детей первых лет жизни с верифицированной ЦМВ-инфекцией респираторные заболевания вирусно-бактериальной этиологии приобретают рекуррентное течение.

В раннем восстановительном периоде инфекционного процесса у детей с ЦМВ при РПИ иммунный ответ характеризуется снижением функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, дисбалансом гуморального звена иммунитета – сниженным антителобразованьем (IgA, IgM, тенденцией к снижению IgG), которые компенсируются увеличением общего количества В-лимфоцитов (CD19+).

У детей с ЦМВ-инфекцией и РПИ достоверно ниже обеспеченность организма ионами железа, витамином 25(ОН)D, что влияет на функциональную активность регуляторных клеток иммунного ответа.

Список литературы

1. Рябчук Ф.Н. Персистирующие инфекции у детей младшего и старшего возраста [Текст] / Ф.Н. Рябчук, В.А. Александрова, З.И. Пирогова. – СПб., 2009. – 12 с.
2. Юлиш Е.И. Влияние персистирующих инфекций на формирование и течение рекуррентных обструктивных бронхитов у детей [Текст] / Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко, А.С. Тюрина // Перинатология та педіатрія. – 2013. – № 1. – С. 106–112.
3. Перспективы изучения биологической роли витамина D [Текст] / [С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 122–131.
4. Serum 25 – hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults [Text] / [J.R. Sabetta, P. DePetrillo, R.J. Cipriani et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 14. – e:11088.
5. Абатуров А.Е. Роль микро- и макроэлементов в профилактике частых респираторных заболеваний у детей [Текст] / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, Т.П. Квитницкая // Здоровье ребенка. – 2008. – № 5(14). – С. 119–123.
6. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией [Текст] / [Р.Р. Климова, Н.В. Околышева, Е.В. Чичев и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 1. – С. 44–49.
7. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса [Текст] / Б.А. Никулин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 376 с.
8. Иозефович О.В. Оценка эффективности рибосомальной иммунокоррекции [Текст] / О.В. Иозефович, Т.В. Черняева, И.В. Фридман // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 5. – С. 107–111.
9. Ершова И.Б. Часто болеющие дети: возможности комплексной реабилитации [Текст] / И.Б. Ершова, А.А. Высоцкий, В.И. Ткаченко, И.А. Лашина, А.А. Мочалова // Дитячий Лікар. – 2009. – № 1. – С. 58–62.
10. Вплив вітаміну D3 та метиленбісфосфонату на імунну систему щурів за дисфункціонального остеопорозу [Текст] / [В.М. Рясний, Л.І. Апуховська, М.М. Великий та ін.] // Біологічні Студії. – 2013. – Т. 7. – С. 21–32.



References

1. Ryabchuk, F. N., Aleksandrova, V. A., & Pirogova, Z. I. (2009) *Persistiruyushhie infekcii u detej mladshogo i starshego vozrasta [Persistent infection in infants and older children]. Saint Petersburgs.* [in Russian].
2. Yulish, E. I., Vakulenko, S. I., & Tyurina, A. S. (2013) Vliyanie persistiruyushhikh infekcij na formirovanie i techenie rekkurentnykh obstruktyvnykh bronkhитov u detej. [Influence of persistent infections on the formation and course of the recurrent obstructive bronchitis in children]. *Pernatologiya ta pediatriia*, 1, 106–112.
3. Semin, S. G., Volkova, L. V., Moiseev, A. B., & Nikitina, N. V. (2012). Perspektivy izucheniya biologicheskoy roli vitamina D [Prospects for the biological role of vitamin D studying]. *Pediatriya*, 91(2), 122–131. [in Russian].
4. Sabetta, J. R. DePetrillo, P., Cipriani, R. J., Smardin, J., Burns, L. A., Landry, M. L. (2010) Serum 25 – hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*, 14, 11088.
5. Abaturon, A. Ye., Gerasimenko, O. N., Kvitnitskaya, T. P. (2008) Rol' mikro- i makroe'lementov v profilaktike chastyikh respiratornykh zabolevanij u detej. [Role of Micro- and Macronutrients in Prophylaxis of Frequent Respiratory Diseases in Children]. *Zdorov'e rebenka*, 5(14), 119–123. [in Russian].
6. Klimova, R. R., Okolysheva, N. V., Chichev, E. V., Tyulenev, Yu. A., Kisteneva, L. B., Malinovskaya, V. V., Kushch, A. A. (2014) Chastota obnaruzheniya markerov herpesvirusnykh infekcij u chasto boleyushhkh detej s ostroj respiratornoj infekciej [Frequency of herpesviral infections markers detection in frequently ill children with acute respiratory infection]. *Pediatriya*, 1, 44–49. [in Russian].
7. Nikulin, B. A. (2008) *Ocenka i korrekciya immunnogo statusa [Evaluation and correction of immune status].* Moscow: GEOTAR: Media. [in Russian].
8. Iozefovich, O. V., Tchernaeva, T. V., Fridman, I. V. (2011) Ocenka e'ffektivnosti ribosomalnoj immunokorrekcii. [Ribosomal immunocorrection efficacy assessment]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 10(5), 107–111. [in Russian].
9. Ershova, I. B., Vysockij, A. A., Tkachenko, V. I., Lashina, I. A., & Mochalova, A. A. (2009) Chasto boleyushhie deti: vozmozhnosti kompleksnoj rehabilitacii [Frequently ill children: the possibility of comprehensive rehabilitation]. *Ditiachyj Ilkar*, 1, 58–62. [in Ukrainian].
10. Riasnyi, V. M., Apukhovska, L. I., Velykyi, M. M., Shymanskyi, I. O., Labudzynskyi, D. O., Komisarenko, S. V. (2013) Vplyv vitaminu D3 ta metylenbisfosfonatu na imunnu systemu shchuriv za dysfunktsionalnoho osteoporozu [Influence of vitamin D3 and metylenbisphosphonate on the immune system of rats with dysfunctional osteoporosis]. *Biologichni studii*, 7(3), 21–32. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Боярская Л.Н., к. мед. н., профессор, зав. каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com.

Герасимчук Т.С., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Котлова Ю.В., к. мед. н., доцент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Давыдова А.Г., к. мед. н., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 18.06.2014 г.