

УДК: 616.31-022.6:612.017.1]-053.2

**ІМУННИЙ СТАТУС ДІТЕЙ,  
ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ МІКСТ-ІНФЕКЦІЮ**  
Кузнцов С.В., Кірсанова Т.О.  
Харківський державний медичний університет  
61022, Харків, пр. Леніна 4; E- mail:  
meduniver@Kharkov.ukrtel.net

Сьогодні близько 90 % всіх інфекційних захворювань викликаються вірусами (ротавірусами, коронавірусами, аденовірусами, ентеровірусами та інш.). З'являються нові інфекційні захворювання вірусної етіології. У 1973 році Рут Бішоп та її колегами були виділені та вивчені ротавіруси, які, на сучасний погляд, є найбільш частою причиною кишкових інфекцій у дітей перших років життя [1,2]. Ці РНК-вмісні віруси широко розповсюджені в об'єктах довкілля, надзвичайно стійкі до дії фізико-хімічних чинників та є збудниками понад 35% інфекційних гастроентеритів у дітей віком до 4 років, а взимку – 90% усіх кишкових інфекцій [3,4]. За даними ВООЗ щорічно в світі реєструється до 125 млн. випадків ротавірусної інфекції. Саме ротавіруси є основною причиною тяжких дегідруючих діарей у дітей економічно розвинених країн, є причиною майже 40-60% всіх випадків кишкових інфекційних захворювань [4,5].

Аналізуючи відомості, що є в літературі, можна зробити висновок, що проблема діагностики та лікування дітей, хворих на ротавірусну інфекцію, зберігає свою актуальність. Це обумовлено поширеністю цього захворювання серед дітей, особливо раннього віку, перебігом у достатньо тяжких формах, важкістю лікування хворих. Ротавірусна інфекція часто зустрічається у вигляді мікст-інфекції, що обумовлена поєднанням ротавірусу з бактеріальною флорою, особливо з умовно-патогенними бактеріями. Однак, не зважаючи на це, у доступній літературі немає даних про особливості клінічної картини, перебігу та діагностики ротавірусної мікст-інфекції у дітей [6,7]. Дані про характер імунних порушень при ротавірусній мікст-інфекції зовсім відсутні, не вивчені питання щодо цитокінового статусу й стану клітинної та гуморальної ланок імунітету дітей, хворих на ротавірусну мікст-інфекцію [8,9,10].

Все вищезазначене є передумовою проведення досліджень для вивчення особливостей реакції цитокінів та імунного відгуку хворих на ротавірусну мікст-інфекцію з метою удосконалення їх лікування.

#### Матеріали та методи дослідження

Проведене комплексне імунологічне обстеження 64 дітей, хворих на ротавірусну мікст-інфекцію. Верифікація діагнозу здійснювалася шляхом виявлення ротавірусного антигену в калових масах хворих та визначення титру антитіл до нього в динаміці захворювання методом імуоферментного аналізу; бактеріологічного дослідження випорожнень (виділення умовно-патогенних мікроорганізмів: протей та клебсієли; та патогенних бактерій: шигел, сальмонел, патогенних штамів ешеріхій) та виявлення динаміки титру антитіл за допомогою реакції аглютинації до виділених штамів мікроорганізмів за час спостереження за хворими.

Усім хворим в гострий період захворювання та в період ранньої реконвалісценції визначали кількісний вміст інтерлейкінів (ІЛ) -1 $\beta$ , -4, -6, фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП) (твердофазний імуоферментний метод), популяцій та субпопуляцій імунних клітин (CD3 $^+$ , CD4 $^+$ , CD8 $^+$ , CD14 $^+$ , CD19 $^+$ ) (метод моноклональних антитіл) та імуноглобулінів основних класів (А, М, G) (метод простої радіальної імунодифузії) в їх крові.

З метою порівняння імунних показників хворих на ротавірусну мікст-інфекцію проведено обстеження 30 здорових дітей (контрольна група), аналогічних за статтю та віком, які протягом 3 останніх місяців не хворіли.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Під спостереженням знаходилися 64 дитини віком 1 місяць – 3 років, хворих на ротавірусну мікст-інфекцію, з них 35 (54,7%) – першого року життя, 29 (45,3%) – віком одного-трьох років. У 48 дітей (75,0%) ротавірусна мікст-інфекція була обумовлена сполученням ротавірусів та умовно-патогенними бактерій (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* та *P. vulgaris*) і у 16 (25,0%) – ротавірусів та патогенних мікроорганізмів (*Shigella*, *Salmonella*, патогенні штами *E. coli*).

При аналізі показників цитокінового статусу хворих на ротавірусну мікст-інфекцію дітей виявлено вірогідне підвищення вмісту всіх інтерлейкінів в гострому періоді захворювання, при цьому рівень ІЛ-1 $\beta$  збільшився майже в 15 разів, ІЛ-4 та ІЛ-6 – 6 разів, ФНП  $\alpha$  – 2 рази (табл. 1).

**Таблиця 1. Кількісний вміст інтерлейкінів в гострому періоді захворювання**

Показник	Здорові діти	Хворі діти	Вірогідність
ІЛ-1 $\beta$	26,41 $\pm$ 2,31	408,30 $\pm$ 22,34	p $\leq$ 0,001
ІЛ-4	25,24 $\pm$ 2,41	168,46 $\pm$ 10,20	p $\leq$ 0,001
ІЛ-6	34,56 $\pm$ 2,35	141,27 $\pm$ 11,57	p $\leq$ 0,001
ФНП $\alpha$	23,88 $\pm$ 2,31	56,36 $\pm$ 4,31	p $\leq$ 0,001

В періоді ранньої реконвалісценції кількісний вміст інтерлейкінів декілька знижувався, але залишався на високому рівні (табл. 2).

**Таблиця 2. Кількісний вміст інтерлейкінів в періоді ранньої реконвалісценції**

Показник	Здорові діти	Хворі діти	Вірогідність
ІЛ-1 $\beta$	26,41 $\pm$ 2,31	323,48 $\pm$ 17,39 <sup>1</sup>	p $\leq$ 0,001
ІЛ-4	25,24 $\pm$ 2,41	193,83 $\pm$ 9,95	p $\leq$ 0,001
ІЛ-6	34,56 $\pm$ 2,35	112,61 $\pm$ 11,61	p $\leq$ 0,001
ФНП $\alpha$	23,88 $\pm$ 2,31	44,43 $\pm$ 4,8	p $\leq$ 0,001

Примітка: тут і далі <sup>1</sup> – вірогідна різниця порівняно з показниками гострого періоду захворювання.

При аналізі показників клітинної ланки імунітету виявлено, що в крові дітей, хворих на ротавірусну мікст-інфекцію, в гострий період захворювання відмічалось зниження рівня субпопуляцій лімфоцитів CD3 $^+$ , CD4 $^+$  та CD8 $^+$  на тлі фізіологічного рівня CD14 $^+$

та підвищеного рівня CD19<sup>+</sup> у порівнянні з показниками здорових дітей (табл. 3).

У динаміці захворювання у хворих дітей відмічалося підвищення рівня CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD14<sup>+</sup> й зниження рівня CD19<sup>+</sup>, але ці зміни були незначними (табл. 4).

Рівень імуноглобулінів (Ig) А, М та G крові хворих в гострий період захворювання не відрізнявся від показників здорових дітей (табл. 5).

В динаміці захворювання кількісний вміст імуноглобулінів А та М не відрізнявся від показників здорових дітей, а рівень імуноглобуліну G підвищувався (табл. 6).

Проведення системного аналізу імунного гомеостазу хворих на ротавірусну мікст-інфекцію дозволило виділити патогенетичні патерни за допомогою методу максимального кореляційного шляху за А.М. Зосимовим та В.П. Голюком (2005). Для цього визначали зв'язок між тяжкістю захворювання та імунними показниками (табл. 7, рис. 1).

Дані табл. 7 вказують на те, що у хворих дітей по мірі зростання тяжкості захворювання відмічалося підвищення рівня ІЛ-1β та ФНП α й зниження вмісту CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, Ig А та ІЛ-4.

**Таблиця 3. Рівень субпопуляцій лімфоцитів (%) крові хворих в гострому періоді захворювання**

Показник	Здорові діти	Хворі діти	Вірогідність
CD 3 <sup>+</sup>	60,6±1,2	52,2±0,9	p≤0,001
CD 4 <sup>+</sup>	36,3±0,8	30,1±0,7	p≤0,001
CD 8 <sup>+</sup>	25,7±0,7	19,8±0,8	p≤0,001
CD 14 <sup>+</sup>	13,3±0,7	13,6±0,9	p≥0,1
CD 19 <sup>+</sup>	17,3±0,8	23,3±0,6	p≤0,001

**Таблиця 4. Рівень субпопуляцій лімфоцитів (%) крові хворих в періоді ранньої реконвалесценції**

Показник	Здорові діти	Хворі діти	Вірогідність
CD 3 <sup>+</sup>	60,6±1,2	55,0 ±0,7 <sup>1</sup>	p≤0,001
CD 4 <sup>+</sup>	36,3±0,8	32,7±0,8 <sup>1</sup>	p≤0,01
CD 8 <sup>+</sup>	25,7±0,7	22,8±0,6	p≤0,01
CD 14 <sup>+</sup>	13,3±0,7	16,0±0,7 <sup>1</sup>	p≤0,02
CD 19 <sup>+</sup>	17,3±0,8	22,2±0,6	p≤0,001

**Таблиця 5. Рівень імуноглобулінів (г/л) А, М та G крові хворих в гострому періоді захворювання**

Показник	Здорові діти	Хворі діти	Вірогідність
Ig А	0,58±0,24	0,5±0,02	p≥0,1
Ig М	0,62±0,23	0,75±0,03	p≥0,1
Ig G	7,22±2,07	9,57±0,29	p≥0,1

**Таблиця 6. Рівень імуноглобулінів (г/л) А, М та G крові хворих в періоді ранньої реконвалесценції**

Показник	Здорові діти	Хворі діти	Вірогідність
Ig А	0,58±0,24	0,53 ±0,02	p≥0,1
Ig М	0,62±0,23	0,76 ±0,02	p≥0,1
Ig G	7,22±2,07	11,05 ±0,19 <sup>1</sup>	p≤0,1

**Таблиця 7. Коефіцієнти кореляції тяжкості ротавірусної інфекції з показниками імунітету у хворих в гострий період захворювання**

Показники імунітету	Коефіцієнт кореляції	Вірогідність
1	2	3
ІЛ-1β	0,31	< 0,05
ІЛ-4	-0,34	< 0,01
ІЛ-6	0,20	> 0,05
ФНП α	0,27	< 0,05
CD3 <sup>+</sup>	-0,62	< 0,001
CD4 <sup>+</sup>	-0,49	< 0,05
CD8 <sup>+</sup>	-0,27	> 0,05

1	2	3
CD14 <sup>+</sup>	-0,39	< 0,05
CD19 <sup>+</sup>	-0,57	< 0,01
Ig A	-0,43	< 0,01
Ig M	0,05	> 0,05
Ig G	-0,70	> 0,05

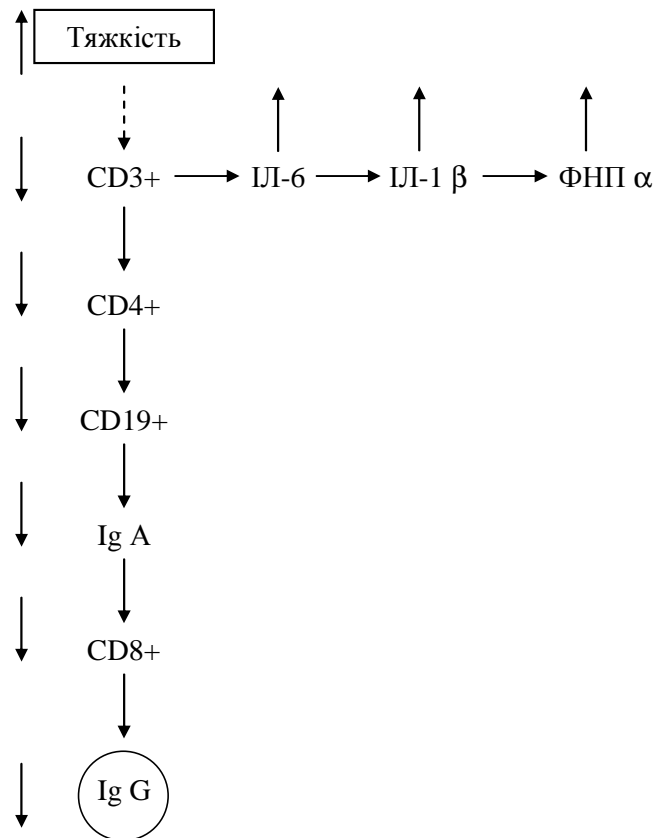


Рис. 1. Патогенетичні імунні патерни ротавірусної мікст-інфекції

— — — — — прямиий зв'язок; — — — — — зворотній зв'язок  
 ↓ - підвищення; ↑ - зниження

З рис. 1 видно, що у дітей, хворих на ротавірусну мікст-інфекцію, захворювання викликає зниження вмісту CD3<sup>+</sup>, яке сполучається зі зниженням рівня CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, Ig A, CD8<sup>+</sup> та Ig G. Крім цього зниження вмісту CD3<sup>+</sup> сполучається (по бічному ланцюжку) з підвищенням рівня ІЛ-6, ІЛ-1β та ФНП α. Звідси слідує, що депресія активності Т-ланки імунітету на тлі гіперактивності реакції цитокінів в кінцевій меті призводять до депресії антитілогенезу (Ig G та Ig A), що характеризує гіпокомпенсаторний варіант функціонування імунітету. Ці дані науково обґрунтовують призначення стимуляторів Т-ланки імунітету у хворих на ротавірусну мікст-інфекцію. Як видно з патерну підвищення вмісту CD3<sup>+</sup> по кореляційним векторам викличе: зниження тяжкості захворювання, ослаблення гіперактивності системи цитокінів та підвищення антитілогенезу. Для підтвердження вищесказаного необхідні подальші наукові дослідження.

#### Висновки

1. Показники цитокінового статусу хворих на ротавірусну мікст-інфекцію дітей характеризуються високими

показниками кількісного вмісту інтерлейкінів -1β, -4, -6 та фактору некрозу пухлини α протягом усього захворювання.

2. У хворих на ротавірусну мікст-інфекцію протягом усього захворювання спостерігається зниження рівню CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> субпопуляцій лімфоцитів на тлі фізіологічного рівня CD14<sup>+</sup> та підвищеного рівня CD19<sup>+</sup>.

3. Рівень імуноглобулінів А, М та G дітей, хворих на ротавірусну мікст-інфекцію, залишається на фізіологічному рівні в гострому періоді хвороби, а в періоді ранньої реконвалесценції рівень імуноглобуліну G підвищується.

4. При ротавірусній мікст-інфекції спостерігається депресія активності Т-ланки імунітету на тлі гіперактивності обміну цитокінів та депресії антитілогенезу (Ig G та Ig A), що, на наш погляд, є аргументом для призначення стимуляторів Т-ланки імунітету. Останнє потребує уточнення.

#### Список літератури

1. Cheng A.C., McDonald J.R., Thielman N.M. Infectious diarrhea in developed and developing countries // Journal

- of clinical gastroenterology. – 2005. – Vol. 39, Issue 9. – P. 757-773.
2. Parashar U.D., Gibson C.J., Glass R.I. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // *Emerging infectious disease*. – 2003. Vol. 9, Issue 5. – P. 565-572.
3. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresse J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // *Emerging infectious disease*. – 2006. – Vol. 12, Issue 2. – P. 304-306.
- Мінков І.П., Пігель Г.О. Ротавірусна інфекція у дітей // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2001. – № 6. – С. 5-7.
4. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Аксенов О.А. Ротавирусная инфекция у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2004. – № 5. – С. 51-56.
5. Reidy N., O'Halloran F., Fanning S. et al. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001-2004 // *Journal of medical virology*. – 2005. – Vol. 77, Issue 4. – P. 571-578.
6. Дзюблик І.В., Шунько Є.С., Катоніна С.П. та інш. Ротавірусна інфекція: Навч.-метод. посібник для лікарів. — К.: Олпрінт, 2004. – 118с.
7. Azim T., Zaki M.H., Podder G. et al. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarrhoea // *Journal of medical virology*. – 2003. – Vol. 69, Issue 2. – P. 286-295.
8. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. – 2003. – Vol. 10, № 6 – P. 995–1001.
9. Yeung C.Y., Lee H.C., Lin S.P. et al. Serum cytokines in differentiating between viral and bacterial enterocolitis // *Annals of tropical paediatrics*. – 2004. – Vol. 24, Issue 4. – P. 337-343.

**UDC: 616.31-022.6:612.017.1]-053.2**

**IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH ROTAVIRAL MIXED INFECTION**

**Kuznetsov S.V., Kirsanova T.A.**

The article presents the results of the study of cytokine status and immune response of 64 children with rotaviral mixed infection. Investigation shows that acute period of rotaviral mixed infection accompanied by reliable increase of interleukines  $-1\beta$ ,  $-4$ ,  $-6$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . In early convalescence period the level of these interleukines stays increased. The immune response of rotaviral mixed infection is characterized by decreased level of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  lymphocytes at the background of physiological level of  $CD14^+$ , increased level of  $CD19^+$  during the whole period of the disease, physiological level of antibodies A, M, G in acute period and increased level of antibody G in early convalescence period. Mathematically proven fact is children with rotaviral mixed infection has hypocompensatory variant of operation of immunity.

**Key words:** rotaviral mixed infection, immunity, children.

**УДК: 616.31-022.6:612.017.1]-053.2**

**ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РОТАВИРУСНОЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ**

**Кузнецов С.В., Кирсанова Т.А.**

В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса и иммунного ответа 64 детей, больных ротавирусной микст-инфекцией. Выявлено достоверное повышение количественного содержания интерлейкинов  $-1\beta$ ,  $-4$ ,  $-6$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в остром периоде заболевания, сохраняющееся и в периоде ранней реконвалесценции их уровень оставался высоким. Показатели иммунного ответа больных на протяжении всего заболевания характеризуются снижением уровня субпопуляций лимфоцитов  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  и  $CD8^+$  на фоне физиологического уровня  $CD14^+$  и повышенного содержания  $CD19^+$ , физиологическим уровнем иммуноглобулинов А, М и G в остром периоде заболевания и повышенным уровнем иммуноглобулина G в периоде ранней реконвалесценции. Математически доказан гипокompенсаторный вариант функционирования иммунитета.

**Ключевые слова:** ротавирусная микст-инфекция, иммунитет, дети.

**УДК: 616.31-022.6:612.017.1]-053.2**

**ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, ХВОРИХ НА РОТАВИРУСНУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЮ**

**Кузнецов С.В., Кирсанова Т.О.**

У статті представлено результати дослідження цитокинового статусу та імунного відгуку 64 дітей, хворих на ротавірусну микст-інфекцію. Виявлено вірогідне підвищення кількісного вмісту інтерлейкінів  $-1\beta$ ,  $-4$ ,  $-6$  та фактору некрозу пухлини  $\alpha$  в гострий період захворювання, яке зберігалось і в період ранньої реконвалесценції рівень цих інтерлейкінів залишався високим. Показники імунного відгуку хворих протягом усього захворювання характеризуються зниженням рівня субпопуляцій лімфоцитів:  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  та  $CD8^+$  на тлі фізіологічного рівня  $CD14^+$  та підвищеного рівня  $CD19^+$ , фізіологічним рівнем імуноглобулінів А, М та G в гострий період хвороби та підвищеним рівнем імуноглобуліну G в періоді ранньої реконвалесценції. Математично доведений гіпокомпенсаторний варіант функціонування імунітету.

**Ключові слова:** ротавірусна микст-інфекція, імунітет, діти.