

*immune response on IL-2 indicators on the rising content of IL-4, which testified its switching with the development of humoral immunological tolerance to HIV herpesvirusiv. The using of ART by patients with IV stage of HIV infection allows us to control viral load, to improve the parameters of cellular*

*immunity and to activate the synthesis of IL-2. However, the full immunorehabilitation on the background of ART was not occurred.*

**Key words:** HIV-associated GI, cytokine status.

Отримано 20.01.2012 р.

© Йосик Я.І., 2012

УДК 616.2-022.6+616.921.5/.988.5]-092.19-07

Я.І. Йосик

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ПАРАГРИПІ, АДЕНОВІРУСНІЙ ТА РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНІЙ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Визначено стан гуморального імунітету при парагрипі, аденовірусній, респіраторно-синцитіальній інфекції за допомогою імуноферментного аналізу. Серологічні методи обстеження при уточненні етіологічного діагнозу були додатковими. При всіх досліджених інфекціях у гострому періоді хвороби встановлено зростання вмісту специфічних IgA, IgM і їх зниження в період реконвалесценції. Відповідні IgG виявляли майже у всіх хворих вже при госпіталізації.*

**Ключові слова:** ГРВІ, серологічні дослідження, IgA, IgM, IgG.

Вірусні інфекції дихальних шляхів найбільш поширені серед хвороб людини. У структурі інфекційної захворюваності майже 70 % припадає на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). До 90 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій [1].

Для встановлення етіологічного діагнозу ГРВІ розроблена й широко впроваджена в практику специфічна діагностика – виявлення антигенів збудників методом флуоресціюючих антитіл (МФА), імунохроматографічного аналізу (ІХА), визначення їх генетичного матеріалу в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), а також серологічної відповіді на віруси грипу (ІФА, РЗК, РГГА та ін.) [2]. У доступній літературі робіт стосовно стану гуморального імунітету при ГРВІ (крім грипу) нам знайти не вдалося.

Мета роботи – дослідити стан гуморального імунітету у хворих на ГРВІ до вірусів парагрипу, респіраторно-синцитіального, аденовірусу.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 55 хворих віком від 18 до 73 років, які лікувались стаціонарно з приводу грипу та інших ГРВІ під час сезонного підвищення захворюваності на ГРВІ (2010-2011 рр.). Чоловіків було 60 %, жінок – 40 %. За ступенем тяжкості хворі розподілені таким чином: тяжкий перебіг хвороби у 28 (50,9 %), середньотяжкий – у 26 (47,3 %), легкий – в 1 (1,8 %). Ускладнений перебіг ГРВІ був у 9 (16,4 %) хворих (пневмонія у 8, пієлонефрит – в 1), неускладнений – у 46 (83,6 %). Хворі були госпіталізовані з 1-го по 12-й день від початку хвороби, з них 8 – після 5-ї доби.

Для виявлення збудника у хворих забирали мазок із носа і ротоглотки й досліджували методом ПЛР на 12 різних вірусів респіраторної групи (апарат Rotor-Gene 6000, зареєстровані в Україні системи фірми «Амплі-Сенс», Росія), а також МФА (тест-системи виробництва НДІ епідеміології та мікробіології ім. Пастера, СПб, Росія).

Антитіла (IgA, IgM, IgG) у сироватці крові до вірусів парагрипу, респіраторно-синцитіального (RS) та аденовірусів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «DRG» (Німеччина). Серологічні дослідження здійснювали в динаміці, першу сироватку забирали в момент госпіталізації, другу –

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

через 7-15 днів. Дослідження проводилися в міжкафедральній клінічній лабораторії Тернопільського державного медичного університету. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики.

### Результати досліджень та їх обговорення

При комплексному обстеженні 55 стаціонарних хворих на грип та інші ГРВІ методом ПЛР позитивні результати отримано у 42 (76,4 %) осіб, у тому числі у 26 (61,9 %) – виявлено різні комбінації по 2-8 збудників одночасно в одного і того ж пацієнта. Спектр збудників був представлений таким чином (табл. 1): RS-вірус – у 15 (35,7 %), метаневмовірус – у 13 (30,9 %), парагрип-1 – у 21 (50,0 %), парагрип-2 – у 2 (4,8 %), парагрип-3 – у 19 (45,2 %), парагрип-4 – у 13 (30,9 %), коронавірус – у 19 (45,2 %), риновірус – у 5 (11,9 %), вірус грипу А – у 4 (9,5 %), А/Н1N1sw – у 7 (16,7 %), грипу В – у 12 (28,6 %). Аденовірус не знайдено у жодного хворого. Вірус парагрипу загалом виявлено у 39 (70,9 %) обстежених, у кожного третього в комбінації парагрип-3 + парагрип-4. Вірус грипу А («сезонного») в усіх випадках поєднувався з вірусом А/Н1N1sw, різними типами вірусів парагрипу і коронавірусами, а також у трьох випадках із чотирьох – з метаневмо- і RS-вірусом. Вірус грипу В тільки у 2 (16,7 %) пацієнтів був як моноінфекція, у решти – в комбінації з різними типами парагрипу (83,3 %), а також в 1 хворого визначено одночасно віруси грипу В+А+ А/Н1N1sw. За даними МФА (табл. 1), позитивні результати отримано у 16 (29,1 %) осіб, при цьому аденовірус – у 2 (3,6 %), віруси парагрипу – у 3 (5,5 %), грипу А – у 4 (7,3 %), А/Н1N1sw – у 3 (5,5 %), грипу В – у 4 (7,3 %) [2].

Таблиця 1

Етіологічна структура захворюваності на грип та інші ГРВІ, %

Збудник	Метод виявлення	
	ПЛР	МФА
Віруси грипу А	9,5	7,3
А/Н1N1sw	16,7	5,5
Вірус грипу В	28,6	7,3
Вірус парагрипу, серотипи 1-4	70,9	5,5
Аденовірус	-	3,6
RS-вірус	35,7	-
Метаневмовірус	30,9	-
Коронавірус	45,2	-
Риновірус	11,9	-
Разом	76,4	29,1

Загалом, за допомогою МФА позитивні результати зареєстровано в 2,6 рази рідше, ніж у ПЛР. Збіг позитивних результатів ПЛР і МФА спостерігався у 26,2 % осіб, додатково в МФА виявлено віруси грипу В – в 1, парагрипу – у 2, аденовіруси – у 2 хворих.

Частота отримання позитивних результатів залежала від строків забору матеріалу на дослідження (табл. 2). При проведенні дослідження методом ПЛР до 5-го дня хвороби включно результативність складала 82,2 %, з 6-го і пізніше – лише 50,0 % ( $p < 0,05$ ). У 5 хворих, які госпіталізовані після 5-ї доби, виявлено різні типи вірусів парагрипу, а у 2 пацієнтів додатково – RS. За даними МФА такої закономірності виявити не вдалось.

Таблиця 2

Розподіл позитивних результатів дослідження хворих на грип та інші ГРВІ за строками обстеження

Доба хвороби	Кількість обстежених	ПЛР		МФА	
		п	%	п	%
1-2-а	12	10	83,3	2	16,7
3-4-а	25	20	80,0	9	36,0
5-а	8	7	87,5	2	25,0
За 5 діб	45	37	82,2	13	28,9
6 і більше	10	5	50,0	3	30,0

Серологічні дослідження парних сироваток крові проведено у 41 хворого – за допомогою ІФА визначали імуноглобуліни (Ig) класів А, М, G до вірусів RS, парагрипу та аденовірусів.

### RS-інфекція

Із 15 хворих, в яких за даними ПЛР встановлено діагноз RS-інфекції, лише у 4 осіб отримано серологічне підтвердження. В той же час специфічні IgA виявлено у 22 (53,7 %) з числа обстежених хворих: у першій сироватці у 12 (29,2 %), у другій – у 13 (31,7 %), з яких у 10 вперше. IgA виявляли з 1-го по 18-й день хвороби. Із 12 позитивних на першому тижні сироваток у 9 (75,0 %) визначалась негативна динаміка: IgA у 5 осіб зникли в період з 8-го по 17-й день, ще у 4 – з 17-го по 24-й день. Із трьох хворих, в яких IgA залишилися позитивними і при повторному дослідженні, у другій сироватці відзначено у двох випадках деяке зниження і в одному – зростання концентрації даного імуноглобуліну.

Серологічне підтвердження за специфічними IgM отримано у 7 осіб. Загалом такі IgM виявлено у 26 пацієнтів (63,4 %) з числа обстежених: у першій сироватці у 19 (46,3 %), у другій – у 13 (31,7 %), з яких у 7 вперше. IgM виявляли з 1-го по 18-й день

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

захворювання. З 19 пацієнтів з позитивними даними перших проб сироватки у 9 (47,3 %) специфічні IgM зникли до 17-го дня, ще у 4 – їх вміст знизився майже до рівня контролю. З 6 хворих, у яких такі IgM збереглися позитивними і в других зразках сироваток, у 5 показники залишалися стабільними і в одного відзначено зростання вмісту даного імуноглобуліну майже вдвічі.

Специфічні IgG виявляли практично в усіх пацієнтів як у 1-й, так і в 2-й сироватці, без суттєвої динаміки.

### Парагрип

Із 25 хворих, в яких за даними ПЛР встановлено діагноз парагрипу, серологічне підтвердження за IgA (групоспецифічний, загальний для всіх типів вірусів парагрипу) отримано у 7 (17,1 %): у першій сироватці у 2 (4,9 %), у другій – в 5 (12,2 %) – усі вперше. IgA виявляли з 2-го по 16-й день захворювання. У двох хворих з позитивними даними першої сироватки IgA зникли до 9-го дня захворювання.

Серологічне підтвердження за IgM отримано у 19 (46,3 %) осіб: у першій сироватці – в 11 (26,8 %), у другій – в 13 (31,7 %), з яких у 8 вперше. IgM визначалися з 2-го по 18-й день хвороби. Із 11 хворих з позитивними результатами першої сироватки у 6 IgM зникли до 18-го дня. Із 5 хворих, у яких IgM зберігались і в другій сироватці, у 4 показники залишалися стабільними, а в одного – зросли.

Специфічні IgG виявляли практично в усіх пацієнтів як у 1-му, так і в 2-му зразках сироватки, із наростанням цього показника у динаміці майже втричі в 11 (26,8 %) хворих.

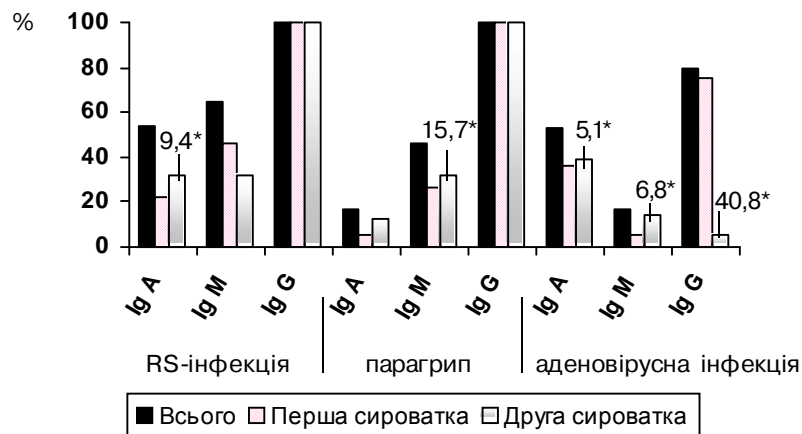
### Аденовірусна інфекція

За даними ПЛР аденовірус не виявлено у жодного хворого. Згідно з серологічними обстеженнями, діагноз аденовірусної інфекції можна було встановити по IgA у 22 (53,6 %) хворих: у першій сироватці – у 8 (19,5 %), у другій – в 16 (39,0 %), з яких 14 вперше. IgA визначалися з 2-го по 15-й день хвороби. Із 8 пацієнтів з позитивними першими зразками сироватки у 5 IgA зникли на 11-13-й день захворювання. Із 3 хворих, у яких IgA зберігались і в другій пробі сироватки, у 2 показники стабілізувалися, а в одного відмічено зростання концентрації IgA удвічі.

Серологічне підтвердження за IgM отримано у 7 (17,1 %) осіб: за даними дослідження першої сироватки у 2 (4,9 %), другої сироватки – у 6 (14,6 %), з яких 5 виявлено вперше. IgM визначали з 2-го по 17-й день хвороби. Із 2 в 1 пацієнта з позитивними результатами дослідження першої сироватки IgM зникли до 15-го дня хвороби, в 1 хворого, в якого IgM зберігались і в другій пробі сироватки, відзначено зростання концентрації даного показника удвічі.

Специфічні IgG виявлено у 33 хворих (80,0 %), причому у 31 (75,6 %) з них – у першій сироватці (тобто вже при вступі в стаціонар), а в другій – лише у 2 (4,9 %), повторно. В динаміці IgG зникли до 18-го дня захворювання.

Збіг результатів ПЛР і гуморальної відповіді на віруси, які вивчалися, спостерігався далеко не завжди. Узагальнені дані щодо частоти підвищення концентрації різних класів імуноглобулінів при досліджуваних інфекціях наведено на мал. 1.



Примітка: \* – з них % повторно позитивних сироваток.

Мал. 1. Частота підвищення концентрації різних класів специфічних імуноглобулінів до вірусів RS, парагрипу, аденовірусів за даними ІФА.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Показники гострої фази імунної відповіді на RS-вірус (рівнозначно IgA і IgM) виявлялись у 30 (73,2 %) обстежених з 1-го по 18-й дні хвороби, на парагрип – у 21 (51,2 %), переважно за рахунок IgM, на аденовірус – у 25 (60,9 %), частіше за рахунок IgA. Різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) лише між показниками відповіді на RS і вірус парагрипу. Що стосується IgG, то вони при досліджуваних інфекціях визначалися практично у всіх хворих, і вже в першій сироватці. Очікувану динаміку (зростання концентрації) відзначено лише при парагрипі у 26,8 % хворих; при RS-інфекції показники залишалися стабільними, а при аденовірусній інфекції спостерігалось навіть їх зникнення у 70,8 % пацієнтів. Оцінка стану гуморального імунітету за IgG з діагностичною метою утруднена, оскільки цей показник, як відомо, може відповідати як періоду ранньої реконвалесценції, так і бути анамнестичним.

### Висновки

1. Встановити етіологію ГРВІ вдалося у 76,4 % хворих за допомогою ПЛР і лише у 29,1 % у МФА. Результати ПЛР і гуморальної відповіді на віруси співпадали нечасто.

2. Виявлені зміни концентрації різних класів специфічних імуноглобулінів до вірусів RS, парагрипу і аденовірусів відповідали загальноновизначним закономірностям, тобто в гострому періоді хвороби спостерігалось зростання вмісту IgA, IgM, а в період реконвалесценції – їх зниження.

3. Сучасні методи лабораторного дослідження, які дозволяють виявити як самого збудника (ПЛР), так і відповідь на нього (ІФА на виявлення специфічних антитіл), взаємодоповнюють один

одного при уточненні етіологічного діагнозу. Серологічні методи обстеження при з'ясуванні етіологічного діагнозу залишаються додатковими, до того ж ретроспективними.

### Література

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Васильєва Н.А. Аналіз інформативності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ / Н.А. Васильєва, Л.Я. Дем'янова, Я.І. Йосик // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4. – С. 14-16.
3. Enzyme Immunoassay for the detection and quantification of human IgA, IgM, IgG antibodies against Parainfluenza virus type 1/2/3, adenoviral, respiratory-syncytial virus. – Germany, DRG, 2009. – 18 p.

### RESEARCH OF HUMORAL IMMUNITY BY PARAINFLUENZA, ADENOVIRAL AND RESPIRATORY-SYNCYTIAL INFECTION

Ya.I. Yosyk

*SUMMARY. In the diagnosis of ARVI defined the state of humoral immunity in parainfluenza, adenoviral, respiratory-syncytial infections by ELISA method. Serological examination methods for definition etiological decode are additional. In all investigated infections in the acute period of disease observed reaction of increase IgA, IgM, whose content decreases during convalescence. IgG determined in almost all patients already in hospital.*

**Key words:** ARVI, serological investigation, IgA, IgM, IgG.

Отримано 18.01.2012 р.