

**SUMMARY**

**IMMUNOLOGICAL STATUS OF NEWBORNS FROM MOTHERS WITH TORCH-INFECTION**

*A.A.Zhdanovich, T.V.Kolomiichenko, R.I.Zhdanovich*

State institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiyv, Ukraine

Herpes virus infection recently attributed to diseases of the immune system, as the frequency and severity of disease immunocompromised more pronounced in individuals and in newborns because of the immaturity of their immune systems.

**Purpose of the study** - to examine the state of immunity in newborns from mothers with TORCH-infection.

**Materials and methods.** A study of 140 newborns born to women infected with cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus type 2 (HSV 2). The control group consisted of 50 newborns from somatically healthy women. Serum peripheral blood were determined by ELISA specific antiviral antibodies

of classes G, M, to confirm intrauterine infection of the newborn DNA amplification method used by polymerase chain reaction (PCR). Determination of lymphocyte subpopulations in blood was carried out by two-color flow cytometry using monoclonal antibodies (Becton Dickinson, USA).

**Research results.** Immunological indices of newborns with prenatal herpes infection characterized by decreasing the relative number of T-lymphocytes and T-helper cells (CD3+4+). The proportion of cytotoxic T lymphocytes (CD3+8+) increased, and accordingly reduced the ratio of CD3+CD4+/CD3+CD8+, that along with a reduction in the share of B-cells (CD19+) and natural killer cells may be an indication specific immunosuppression.

**Conclusion.** Revealed the majority of newborns infected with herpes viruses in the tube side immunosuppression in the presence of clinical signs of infection is a theoretical basis for inclusion in complex therapy immunocorrective drugs.

**Key words:** herpes virus infection, newborn, intra-uterine infection, immunity.

УДК 616.21+616.321]-022.7-039.35-085:[612.017.1:57.04

**РОЛЬ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕФІЦИТУ ІМУНОГЛОБУЛІНУ А ПРИ РЕКУРЕНТНИХ ІНФЕКЦІЯХ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ**

*ЦАРИК В.В., КАЗМИРЧУК В.Є., ГРЕНИШЕНА М.М.,  
НИКИФОРОВА Г.Ю., ДУКЕЛЬСЬКА Н.Є.*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
Інститут імунології та алергології

Вступ. На сьогодні інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ) є найбільш частотою патологією, як серед дорослого, так і серед дитячого населення. При порушеннях гуморального імунітету, які зустрічаються найчастіше серед причин рекурентного перебігу інфекцій ВДШ, може формуватися хронічний перебіг захворювання та розвиватися ускладнення. Часті епізоди респіраторних інфекцій у дітей зумовлені незрілістю слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, тоді як у дорослого населення причинами хронізації та частих загострень можуть бути, як первинні, так і вторинні порушення гуморального імунітету. Як відомо, імуноглобуліни багатьох класів, зокрема IgE, секретуються на слизові оболонки ВДШ та являються першою лінією захисту від поширених патогенів. При тривалому запальному процесі на слизовій руйнуються епітеліальні клітини, що призводить до вторинних порушень місцевого імунітету та зниження продукції секреторного імуноглобуліну А. Серед первинних імунодефіцитів, які клінічно проявляються рекурентними інфекціями ВДШ найчастіше зустрічаються: селективний дефіцит імуноглобуліну А, дефіцит імуноглобуліну Е та

дефіцит специфічних антитіл до певних інфекційних агентів.

**Селективний дефіцит імуноглобуліну А**

IgA є найбільш важливим фактором імунного захисту в організмі людини і виконує дуже спеціалізовану роль, яка включає: імунітет слизових оболонок, розвиток імунної толерантності та захист від інфекції. IgA є ключовим імуноглобуліном дихального і шлунково-кишкового тракту, який забезпечує найбільш близький контакт між навколишнім середовищем і організмом. Референтні значення нормального рівня сироваткового IgA базуються на багатьох дослідженнях. За міжнародним консенсусом, тотальний селективний дефіцит IgA визначається його сироватковою концентрацією на рівні 0,07 г/л у віці старше чотирьох років за відсутності дефіциту IgG та IgM [9]. Проте, частіше зустрічається парціальний дефіцит IgA, для якого характерно зниження на два сигмальні відхилення від нижньої границі норми [7].

**Епідеміологія дефіциту IgA** показує цікаві розбіжності між географічними регіонами. Захворюваність серед населення Кавказу значно вища, ніж в інших країнах Європи і Азії. Селек-

тивний дефіцит імуноглобуліну А є найбільш поширеним первинним імунодефіцитом з частотою 1 на 600 у населення Кавказу. Поширеність в різних етнічних групах коливається від 1:155 в Іспанії до 1:18,550 в Японії. Основна маса дефіциту IgA найчастіше проявляється вірусними або бактеріальними інфекціями. Дефіцит IgA може бути парціальним або тотальним. Тотальний дефіцит IgA спричинений дефектом термінального диференціювання лімфоцитів, що призводить до порушення продукції сироваткового та секреторного IgA [5]. Парціальний дефіцит імуноглобуліну А на сьогодні розглядається як самостійне захворювання, так і при поєднанні з дефіцитом інших класів та субкласів імуноглобулінів імунорегуляторного характеру.

**Клінічні прояви.** Основними симптомами імунодефіциту є переважно синопульмональні або шлунково-кишкові інфекції, які важче протікають при його асоціації з дефіцитом IgG2, IgG4 та дефіцитом специфічних антитіл. Дефіцит IgA, як вважають, є початком розвитку загального варіабельного імунодефіциту при його ускладненому перебігу [5]. Серед клінічної симптоматики було виявлено поєднання дефіциту IgA з аутоіммунними захворюваннями, алергією і злоякісними новоутвореннями. Асоціація з аутоіммунними проявами є особливо цікавою, оскільки передбачає загальний генетичний зв'язок, який потенційно може пояснити геоепідеміологічну різноманітність. Обидві МНС і не-МНС асоціації були описані у 8,1 гаплотипі, які були пов'язані з аутоіммунітетом у пацієнтів з дефіцитом IgA в порівнянні зі здоровими. Асоціації з МНС включають генетичні локуси IFIH1 і CLEC16A. Було визначено мутації, що призводять до дефіциту IgA, але лише в деяких випадках було припущено, що патогенез включає в себе порушення комітованих В-клітин пам'яті, що спричиняє збільшення випадків рецидивуючих бактеріальних інфекцій або аутоіммунних захворювань [8].

За даними Domiguez O. зі співав., серед 330 часто хворіючих дітей у 39 (11,8%) було виявлено селективний дефіцит IgA, які страждали від рецидивуючих отитів (у 2 виникла вторинна глухота), у 58 (17,5%) – рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів, у 20 пацієнтів (6%) – рецидивуючі пневмонії, у 6 з яких виникли вторинні бронхоектази, а двом було проведено лобектомію. Зв'язок з atopічними захворюваннями був виявлений у 62 (18,78%) хворих. Що стосується порушень травлення, хронічна діарея відмічалась в 21 (6,5%), целиакія – в 22 (6,6%) і стійке підвищення трансаміназ плазми – у 3. Аутоіммунні прояви були виявлені у 38 (11,5%), серед яких зустрічались ювенільний ревматоїдний артрит, діабет 1 типу, вітіліго, цитопенії і хвороба Крона. Пухлини були ідентифіковані у 5 (1,5%). Дефіцит субкласів IgG підклас був

знайдений у 5 пацієнтів (4%) і у 6 пацієнтів було підтверджено дефіцит продукції специфічних антитіл [3].

Blais M.C. зі співавторами дослідили гуморальний імунітет у 267 дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів. З них, у 58% був виявлений дефіцит декількох з основних ізотипів імуноглобулінів IgG або його субкласів. У жодного із пацієнтів не було виявлено тотального дефіциту антитіл різних класів. Найбільш поширеною аномалією був парціальний дефіцит IgA, який був виявлений у третини пацієнтів. Двадцять шість пацієнтів мали лише часткове зниження субкласів IgG, у 20 із них лише одного підкласу. У трьох пацієнтів був ізольований парціальний дефіцит IgG1, IgG3 – у п'яти пацієнтів, IgG2 і IgG4 – у шести пацієнтів. У 19% пацієнтів була нормальною концентрація загальних сироваткових імуноглобулінів, але вони мали більш низькі рівні в порівнянні зі здоровими; 42% – мали парціальних дефіцит окремих класів антитіл [4].

Рекурентний паротит, негнійне запальне захворювання, є одним із в клінічних проявів ізольованого дефіциту імуноглобуліну А у дітей, який характеризується однобічним або двобічним запаленням залоз. Він також відомий як юнацький рецидивуючий паротит. Хоча етіологія його невідома, часто він виникає при вроджених аномаліях проток залоз, генетичній схильності, інфекціях, алергії, аутоіммунних захворюваннях і деяких імунодефіцитних хворобах [1].

Vinek A. зі співавт. описали випадки дефіциту секреторного імуноглобуліну А (sIgA). Більшість випадків дефіциту sIgA протікає безсимптомно і діагностуються випадково. Тим не менш, у деяких пацієнтів можуть виявлятися рецидивуючі інфекційні, алергійні та аутоіммунні захворювання. Такі аутоіммунні захворювання, як системний червоний вовчак, цукровий діабет 1-го типу, хвороба Грейвса і целиакія, пов'язані зі збільшенням поширеності дефіциту sIgA. Хворим на целиакію треба проводити скринінг для виявлення дефіциту sIgA. Пацієнти потребують лікування супутніх захворювань. Патогенез і молекулярний механізм дефіциту sIgA слід з'ясувати в майбутньому. Дані багатьох авторів показують, що більшість дітей з рецидивуючими інфекційними захворюваннями мають певний імунологічний дефект: селективний дефіцит субкласів IgG або комбінований дефіцит субкласів IgG [2].

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Для обстеження серед 376 часто хворіючих пацієнтів, які звернулися за консультативною допомогою до Інституту імунології та алергології НМУ імені О.О.Богомольця, ми відібрали хворих (n=65) на хронічні та рецидивні захво-

рювання ВДШ (хронічні тонзиліти, синусити, рецидивні бронхіти), у яких було відмічено зниження показників гуморального імунітету. В ході дослідження пацієнти були поділені на 2 групи: група №1 – хворі зі зниженням сироваткового IgA (n=31); група №2 – хворі зі зниженням концентрації секреторного IgA в слині (n=34). Групу контролю склали 33 відносно здорові особи приблизно такого ж віку. З дослідження виключали хворих з дефектами фагоцитозу та іншими порушеннями з боку клітинної ланки імунітету, а також хворих з atopією з підвищеним рівнем загального сироваткового IgE.

Клінічне обстеження пацієнтів включало загальний огляд органів і систем, збір анамнезу. Імунологічне обстеження: визначення гемограми та лейкограми з наступним проведенням визначення показників імунітету; рівень сироваткового імуноглобуліну E за допомогою методу ІФА (Вектор-Бест, Росія). Рівні IgG, IgM,

IgA визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії за Манчіні. Вивчення рівнів показників місцевого імунітету – секреторного IgA в слині (за допомогою тест-системи ТОВ «Хема-MEDICA», Москва).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Як бачимо, з приведених нижче даних (рис.1, 2, табл.1), хворі з парціальним дефіцитом IgA ( $0,43 \pm 0,08$  г/л в середньому) мали достовірно нижчі його сироваткові концентрації в порівнянні з хворими в групі зі зниженим секреторним IgA та контрольною групою ( $p < 0,01$ ). Також у хворих з парціальним дефіцитом IgA були достовірно нижчими рівні сироваткового IgG та секреторного IgA ( $p < 0,05$ ). Хворі на рекурентні інфекції ВДШ зі зниженням концентрації секреторного IgA в слині не мали достовірних відмінностей в концентрації інших класів імуноглобулінів ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

Показники гуморального імунітету у хворих

Показник $M \pm m$	Група 1 $n=31$	Група 2 $n=34$	КГ $n=33$
Вік (роки)	$18,83 \pm 2,36$	$22,07 \pm 4,37$	$24,2 \pm 1,8$
IgA (г/л)	$0,43 \pm 0,08^*$	$1,22 \pm 0,26^*$	$2,4 \pm 0,22^*$
IgG (г/л)	$8,31 \pm 1,74^{**}$	$9,12 \pm 1,36$	$10,8 \pm 0,38^{**}$
IgM (г/л)	$1,01 \pm 0,31$	$1,14 \pm 0,27$	$1,09 \pm 0,06$
sIgA (МО/мл)	$82,39 \pm 5,94^*$	$77,55 \pm 4,33^*$	$390,63 \pm 39,3^*$

\*достовірна різниця між показниками  $p < 0,01$  \*\*достовірна різниця між показниками  $p < 0,05$

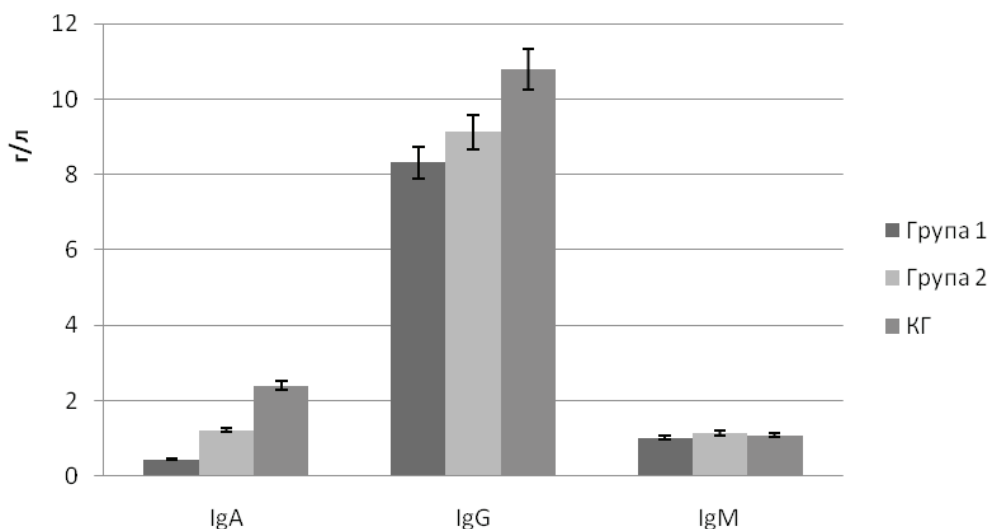


Рис. 1. Сироваткові концентрації імуноглобулінів класів А, G, М (г/л)

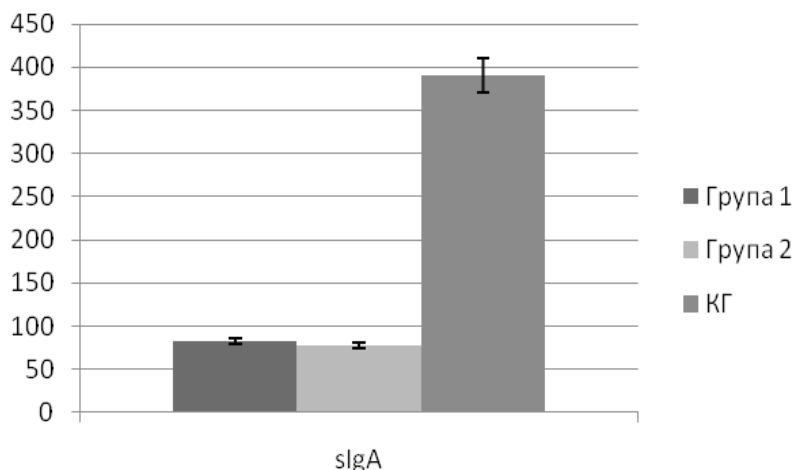


Рис 2. Концентрації секреторного імуноглобуліну А (МО/мл)

## ВИСНОВКИ

Таким чином, серед імунодефіцитів, парціальний ізольований дефіцит сироваткового IgA є найчастішою причиною рекурентних інфекцій ВДШ серед дітей [6]. У дорослих, як правило, частіше зустрічається парціальний дефіцит IgA, який часто є компенсованим та не має клінічної маніфестації. Хворі з дефіцитом IgA мають також нижчі рівні як сироваткового Ig G, так і секреторного, що свідчить про часте поєднання окремих порушень гуморального імунітету. Хворі з низьким рівнем секреторного Ig A не мають порушень гуморального імунітету, що є наслідком зруйнованого епітелію ВДШ при хронічному запаленні. Отже, часто хворіючі діти та дорослі з рекурентними інфекціями ВДШ обов'язково мають бути обстежені імунологічно для подальшої верифікації імунодефіциту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Akar H.H., Patiroglu T., Duman L. A selective IgA deficiency in a boy who presented recurrent parotitis // *Eur. J. of Microbiology and Immun.* – 2014. – Vol. 4(2) . – P. 144 –146.
2. Binek A., Jarosz-Chobot P. Selective immunoglobulin A deficiency // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 18(2). – P. 76–78. Review.
3. Domínguez O., Giner M.T., Alsina L. et al. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol // *An Pediatr. (Barc).* – 2012. – Vol. 76(5). – P. 261–267.
4. Gross S., Blaiss M.S., Herrod H.G. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of

recurrent infection in children // *J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 121(4). – P. 516–522.

5. Latiff A.H., Kerr M.A. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency // *Ann Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 44(2) . – P. 131–139. Review.
6. Nurkic J., Numanovic F., Arnautalic L. et al. Diagnostic significance of reduced IgA in children // *Med. Arch.* – 2014. – Vol. 68(6) . – P. 381. –383.
7. Shakkottai A., Bupathi K., Patel A.P. et al. Children with partial IgA deficiency: clinical characteristics observed in the pediatric rheumatology clinic // *Clin. Pediatr. (Phila)* . – 2012. – Vol. 51(1) . – P. 46-50.
8. Singh K., Chang C., Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13(2) . – P. 163 –177. Review.
9. Wang N., Shen N., Vyse T.J. et al. Selective IgA Deficiency in Autoimmune Diseases // *Molecular Medicine.* – 2011. – Vol. 17(11-12). – P. 1383–1396.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕФИЦИТА ИММУНОГЛОБУЛИНА А ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Царик В.В., Казмирчук В.Е., Гренишена М.М., Никифорова Г.Ю., Дукельская Н.Е.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца  
Институт иммунологии и аллергологии

**Введение.** На сегодня инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) являются наиболее частой патологией, как среди взрослого, так и среди детского населения. При нарушениях гу-

морального імунітета, которые зустрічаються частіше всього серед причин рекуррентного течення інфекцій верхніх дихальних шляхів, може формуватися хронічне течення захворювання і розвиватися ускладнення.

**Об'єкт дослідження.** Показателі імунітета у хворих з рекуррентними захворюваннями ВДП.

**Матеріали і методи.** Ми дослідували 376 хворих пацієнтів, серед яких були отобрані хворі (n = 65) з хронічними і рецидивуючими захворюваннями ВДП (хронічні тонзиліти, синусити, рецидивуючі бронхіти), у яких було відзначено зниження показателів гуморального імунітета. Групу контролю склали 33 відносно здорових осіб приблизно такого ж віку. Імунологічне дослідження проводили з визначенням гемограми і лейкограми. Рівень сировоточного імуноглобуліна Е і секреторного ІgА визначали в слині за допомогою методу ІФА. Рівні ІgG, ІgM, ІgА визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії по Манчінні.

**Результати дослідження.** Хворі з парціальним дефіцитом ІgА ( $0,43 \pm 0,08$  г / л в середньому) мали достовірно низькі його сировоточні концентрації порівняно з хворими в групі з пониженим секреторним ІgА і контрольною групою ( $p < 0,01$ ). Також у хворих з парціальним дефіцитом Іg А були достовірно нижчі рівні сировоточного Іg G і секреторного ІgА ( $p < 0,05$ ). Хворі рекуррентними інфекціями верхніх дихальних шляхів зі зниженням концентрації секреторного ІgА в слині не мали достовірних відмінностей в концентрації інших класів імуноглобулінів ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Таким чином, серед імунодефіцитів, ізолюваний дефіцит ІgА є найбільш частим причиною рекуррентних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей. У дорослих, як правило, частіше зустрічається парціальний дефіцит ІgА, який часто є компенсованим і не має клінічної маніфестації. Хворі з дефіцитом ІgА мають також низькі рівні як сировоточного ІgG, так і секреторного ІgА, що свідчить про часте поєднання окремих порушень гуморального імунітета. Хворі з низьким рівнем секреторного ІgА не мають порушень гуморального імунітета, що є наслідком руйнованого епітелію ВДП при хронічному запаленні. Ітак, часто хворі діти і дорослі з рекуррентними інфекціями верхніх дихальних шляхів обов'язково повинні бути досліджені імунологічно для подальшої верифікації імунодефіциту.

**Ключові слова:** селективний дефіцит ІgА, секреторний ІgА, рекуррентні інфекції.

## SUMMARY

### THE ROLE OF SELECTIVE IMMUNOGLOBULIN A DEFICIENCY IN RECURRENT INFECTIONS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

*Tsaryk V.V., Kazmirchuk V.E., Hrenyshena M.M., Nykyforova H.Y., Dukelska N.E.*

A.A. Bogomolets National Medical University  
Institute of Immunology and Allergology,

**Introduction.** Today infectious diseases of the upper respiratory tract (URT) is the most common pathology, both among adults and among children. In violation of humoral immunity, are among the most common causes of recurrent URT infections a few may form a chronic disease and to develop complications.

**Objective:** Indicators of immunity in patients with recurrent URT infections.

**Materials and methods.** We examined 376 patients and selected individuals (n = 65) with chronic and recurrent disease of URT (chronic tonsillitis, sinusitis, recurrent bronchitis), which was observed decrease humoral immunity. The control group were 33 relatively healthy people about the same age. Immunological examination performed with determination of hemogram. The level of serum immunoglobulin E and secretory IgA in saliva were measured by ELISA. Levels of serum IgG, IgM, IgA were determined by radial immunodiffusion method.

**Results.** Patients with partial IgA-deficiency ( $0,43 \pm 0,08$  g/l on average) had significantly lower its serum concentrations compared with patients in the group with low secretory Ig A and the control group ( $p < 0.01$ ). Also, patients with partial IgA-deficiency were shown significantly lower levels of serum IgG and secretory IgA ( $p < 0.05$ ). Patients with recurrent URT infections had reduced secretory IgA concentration in saliva and had no significant differences in the concentration of other immunoglobulins classes ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Thus, among immunodeficiencies, isolated Ig A deficiency is the most common cause of recurrent URT infections in children. Adults are usually more common have partial IgA-deficiency, which is often compensated and has no clinical manifestation. Patients with IgA-deficiency also have lower levels of both serum IgG, and secretory, indicating that some combination of frequent violations humoral immunity. Patients with low secretory IgA have no lack of humoral immunity and this disorder is the result of destroyed epithelium due to chronic inflammation. So, children and adults with recurrent URT infections need to be immunologically examined for further verification of immunodeficiency.

**Keywords:** selective IgA-deficiency, secretory IgA, recurrent infection