



УДК 616.9-078.7:616.34-002.2-053.2

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Е.Б. Талаева, И.В. Маянская, О.А. Тутина, А.Е. Лаврова,

ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

Талаева Елена Борисовна – e-mail: immunol@mail.ru

Исследование посвящено характеристике серологических показателей оппортунистических инфекций у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Показано, что IgM и IgG антитела к ЦМВ и *Toxoplasma gondii* наиболее часто регистрировались у пациентов с НЯК и болезнью Крона, реже – при аллергопатологии. IgG антитела к *Mycoplasma hominis* и *Chlamydomphila* чаще обнаруживались при аллергопатологии. У большинства детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и аллергопатологией выявлены антитела класса IgG к двум и большему количеству изучаемых инфекций.

Ключевые слова: Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, пищевая аллергия, атопический дерматит, оппортунистические инфекции.

The research is dedicated to the characteristics of serologic indexes of opportunistic infections of children with chronic diseases of digestive organs. It has been shown that IgM and IgG antibodies to CMV and *Toxoplasma gondii* have been more often registered with patients with NUC and Crohn's disease, more seldom – with allergopathology. IgG antibodies to *Mycoplasma hominis* and *Chlamydomphila* have been more often revealed at allergopathology. Antibodies IgG to two or more studied infections have been recognized with the majority of children with chronic inflammatory diseases of intestine and allergopathology.

Key words: Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, food allergy, atopic dermatitis, opportunistic infections.

Введение

Известно, что многие хронические заболевания увеличивают вероятность присоединения инфекций, осложняющих течение основного заболевания. Так, например, у детей с бронхолегочной патологией зарегистрирована высокая распространенность цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции [1], а у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей в 2 раза чаще, чем у условно-здоровых сверстников, обнаруживается *Chlamydomphila pneumonia* [2]. Следует отметить, что инфицированность этими патогенами детского населения весьма высока [3, 4].

Снижение резистентности организма к инфицированию, вызванное хроническим заболеванием, может быть связано с неблагоприятным воздействием последнего на специфические механизмы иммунной системы или на функционирование естественных барьеров организма – кожи и слизистых оболочек. С другой стороны, внедрение возбудителей оппортунистических инфекций неблагоприятно влияет на состояние здоровья детей с функциональной и органической патологией центральной нервной системы, поражениями сордечно-сосудистой, бронхо-легочной систем, заболеваниями печени и почек. Инфекция вызывает у них хронизацию соматических заболеваний, отягощает течение хронических заболеваний, является причиной инвалидизации и летальности [5, 6]. При длительной персистенции эти возбудители способны оказывать повреждающее воздействие на клетки и ткани в иммунокомпрометированном организме в результате индукции аутоиммунных реакций [7].

Неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) являются тяжелыми хроническими заболеваниями кишечника, этиология и патогенез которых до сих пор остаются не установленными. По определению Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (OMGE), неспецифический язвенный колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое клинически характеризуется рецидивирующим течением с периодами кровавой диареи и патоморфологически – диффузным воспалительным процессом в стенке толстой кишки. Болезнь Крона – это хронический воспалительный процесс, который потенциально может поражать любую часть кишечной трубки. Специфической особенностью этой патологии является локальность, при этом пораженные сегменты чередуются с неизмененными. В процесс вовлекаются все слои кишечной стенки. Типичным признаком заболевания является формирование лимфоидных гранул.

В течение долгого времени НЯК и болезнь Крона рассматривались как специфические инфекционные заболевания, однако поиск специфических возбудителей этих заболеваний не привел к определенному результату. В настоящее время не вызывает сомнения участие иммунопатологических, в первую очередь, аутоиммунных механизмов в патогенезе этих заболеваний [8]. Однако, по мнению Н. Janowitz (1985), это положение не исключает роли воздействия

инфекции, активирующей иммунологические детерминанты больного с генетически обусловленной восприимчивостью. Отмечается, что при НЯК существенно чаще определяется наличие ЦМВ, а при болезни Крона – миксовирусов. Вирусологическое исследование выявило маркеры ЦМВ в кале у 43,3% больных НЯК. При более тяжелом течении заболевания маркеры ЦМВ выявлялись чаще ($p < 0,05$). О частом обнаружении ЦМВ и других вирусов при НЯК свидетельствуют результаты исследований многих авторов [8, 14]. Предполагается, что его персистенция в слизистой оболочке толстого кишечника поддерживает и усугубляет морфологические изменения слизистой оболочки, способствует формированию резистентных к стероидам форм заболевания [9]. При воспалительных заболеваниях кишечника отмечается факт более частого инфицирования вирусом Эпштейна–Барр, что является фоном для развития лимфом кишечника [10]. Нарушения в иммунной системе, реактивацию вирусных инфекций и сенсибилизацию макроорганизма при НЯК отмечают и другие исследователи [11]. Однако, остаются не выясненными вопросы распространенности оппортунистических инфекций при хронических заболеваниях кишечника у различных возрастных категорий больных.

Цель исследования – охарактеризовать серологические показатели оппортунистических инфекций у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения.

Материал и методы исследования

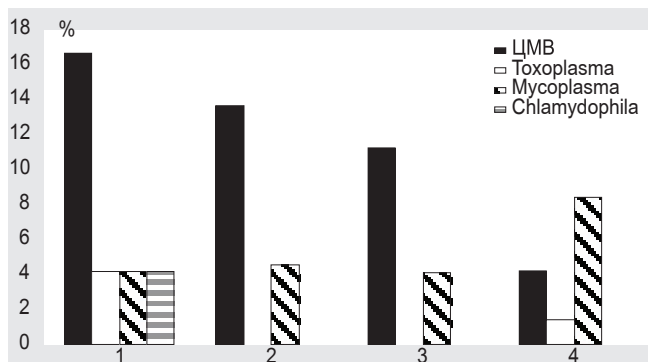
Иммунологические показатели исследованы у 68 детей с хроническими воспалительными заболеваниями органов пищеварения, из них: 44 – с НЯК, 24 – с БК, а также 152 ребенка с аллергопатологией (атопический дерматит (АД), пищевая аллергия (ПА)). В динамике обследовано 33 ребенка с перечисленными выше патологиями.

Изучено содержание IgM и IgG антител в сыворотке крови к ЦМВ, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamydomphila pneumonia et psittaci* у детей с различными хроническими заболеваниями органов пищеварения с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Учитывали коэффициент позитивности (отношение оптической плотности исследуемой сыворотки к оптической плотности критической): слабоположительный – менее двух, положительный – от двух до пяти, от пяти и более – сильноположительный результат оценки содержания антител. Анализ проводили согласно инструкции по применению. Наличие IgM расценивалось как свидетельство острой первичной инфекции или реинфицирования, IgG – как показатель инфицированности или контакта с инфекционным агентом в прошлом.

Результаты исследования и обсуждение

Выявлены особенности ответной реакции организма детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения на воздействие представителей различных оппортунистических инфекций. Так, IgM антитела к ЦМВ обнаруживали с

неодинаковой частотой при различных заболеваниях (рис. 1). При болезни Крона и НЯК они выявлялись в 16,7% и 13,64% случаев соответственно, при atopическом дерматите в 11,2% случаев. При пищевой аллергии IgM к ЦМВ выявлялись значительно реже, чем при БК. IgM к *Mycoplasma hominis* регистрировали у пациентов с болезнью Крона, НЯК, atopическим дерматитом, пищевой аллергией с частотой от 4,1 до 8,4% случаев. У детей с болезнью Крона IgM антитела к *Toxoplasma gondii* и *Chlamydomphila pneumonia et psittaci* выявлялись в 4,2% случаев, при остальных исследуемых заболеваниях они выявлялись в единичных случаях или отсутствовали (рис. 1). Обнаружение IgM антител к различным представителям оппортунистических инфекций при хронических воспалительных заболеваниях органов пищеварения свидетельствуют о «свежей» или о реактивации эндогенной инфекции. Следует отметить, что острые формы изучаемых инфекций клинически проявлялись редко, несмотря на обнаружение IgM в сыворотках крови. Тем не менее, наши исследования показывают [12], что присутствие оппортунистических инфекций на фоне значительных изменений клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета осложняет течение основного заболевания, в частности хронического энтерита. Это подтверждает мнение о том, что клинически значимая реактивация вирусных и других оппортунистических инфекций может наблюдаться при ослаблении клеточного иммунитета [13]. Следовательно, детям, имеющим IgM антитела в сыворотке крови, рекомендуется дополнительно проходить клиничко-лабораторное обследование и наблюдаться у педиатра после выписки из стационара.

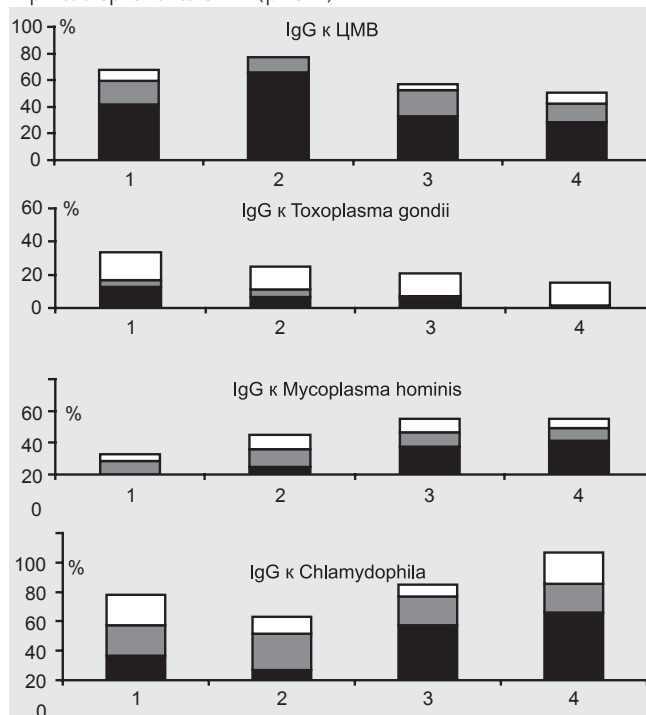
**РИС. 1.**

Частота выявления антител класса IgM (%) к ЦМВ, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamydomphila pneumonia et psittaci* у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения различной этиологии: 1 - болезнь Крона, 2 - НЯК, 3 - atopический дерматит, 4 - пищевая аллергия.

IgG антитела к ЦМВ обнаружены в 78% случаев у детей с НЯК, что достоверно чаще, чем при пищевой аллергии ($p < 0,001$). При этом сильноположительные реакции встречались значительно чаще у больных с НЯК, чем при пищевой аллергии ($p < 0,001$). (рис. 2). IgG к *Toxoplasma gondii* при болезни Крона регистрировалась в 33,3% случаев, причем сильноположительные и положительные реакции состави-

ли 50%. При пищевой аллергии IgG антитела к *Toxoplasma gondii* регистрировались в 15,4% случаев, положительные реакции составили лишь 9%, сильноположительных обнаружено не было.

IgG антитела к *Mycoplasma hominis* с высокой частотой (в 35% случаев) определялись у пациентов с atopическим дерматитом и пищевой аллергией, причем положительные и сильноположительные реакции составили 76% и 84% соответственно (рис. 2). IgG антитела к *Mycoplasma hominis* при болезни Крона и НЯК регистрировались реже, в 12,5% и 25% случаев. IgG антитела к представителям рода *Chlamydomphila* наиболее часто обнаруживали у детей с пищевой аллергией в 86,8% случаев, при НЯК и болезни Крона в 43% и 57% соответственно. Отмечен высокий процент положительных и сильноположительных реакций при НЯК и болезни Крона – 73,6% и 65,8%, несколько выше эти показатели при atopическом дерматите и пищевой аллергии 88% и 75,8%. Таким образом, IgM и IgG антитела к ЦМВ и *Toxoplasma gondii* наиболее часто регистрируются у детей с НЯК и болезнью Крона, реже – при аллергопатологии. Кроме того, IgG антитела к *Mycoplasma hominis* и *Chlamydomphila* часто обнаруживаются при аллергопатологии (рис. 2).

**РИС. 2.**

Частота выявления и степень выраженности антител IgG (%) к возбудителям оппортунистических инфекций (обозначены над гистограммами) у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения различной этиологии: 1 - болезнь Крона, 2 - НЯК, 3 - atopический дерматит, 4 - пищевая аллергия. Черный сектор гистограмм соответствует сильноположительному результату ИФА, серый – положительному, белый сектор – слабоположительному.

Анализ одновременного присутствия антител к двум и большему количеству оппортунистических инфекций показал, что наибольшее количество микст-инфекций наблюдается при пищевой аллергии, дети этой группы в 75% случаев

одновременно имели антитела, как минимум, к двум инфекционным агентам, в 31% случаев – к 3 или 4 возбудителям. Моноинфекция в группе с пищевой аллергией была обнаружена в 24% случаев, при НЯК и болезни Крона 34% и 20,8% соответственно (таблица). У пациентов, страдающих болезнью Крона, НЯК и атопическим дерматитом, антитела к нескольким возбудителям одновременно регистрировались в 67%, 64% и 63% случаев.

ТАБЛИЦА.

Содержание антител класса IgG к возбудителям оппортунистических инфекций: количество отрицательных результатов и моноинфекций

Заболевания	n	Отрицательные результаты	Моноинфекции
НЯК	44	2,3	34
Болезнь Крона	24	12,5	20,8
Атопический дерматит	169	5,9	30,8
Пищевая аллергия	71	1,4	24

Определенный интерес представляют данные о динамике содержания антител к возбудителям инфекций при различных хронических заболеваниях органов пищеварения. Исследование парных сывороток на присутствие антител в катамнезе (1–3 года) детей с хроническими заболеваниями ЖКТ выявило различный характер динамики их содержания к различным возбудителям оппортунистических инфекций.

Отличительной особенностью ЦМВ-инфекции является стойкое сохранение антител в крови в течение длительного срока наблюдения во всех группах обследованных. У всех детей с НЯК (N=12) антитела класса IgG к ЦМВ регистрировались в течение указанных периодов наблюдения. При этом концентрация антител не изменялась и сохранялась на уровне сильноположительной реакции. При болезни Крона исчезновение антител к ЦМВ было зарегистрировано лишь у одного из 5 детей. Таким образом, количество случаев элиминации IgG антител к ЦМВ при воспалительных заболеваниях кишечника было незначительным и составило от 0 до 20% (в среднем 5,9%, N=17). Наиболее вероятной причиной длительного сохранения антител класса IgG к ЦМВ у обследованных больных является персистенция инфекции. О возможности длительной персистенции ЦМВ свидетельствуют и другие наблюдения [14, 15]. Антитела к возбудителю предупреждают заражение ЦМВ, но не спасают от внутриклеточного вируса [13]. Поэтому для успешного устранения возбудителя продукции антител недостаточно, и необходимо вовлечение в иммунную реакцию CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов первого типа и естественных киллеров, продуцирующих интерферон-γ [16, 17]. По-видимому, одновременная мобилизация этих эффекторных механизмов иммунного ответа необходима как для уничтожения вирусов, так и для зараженных клеток хозяина, принадлежащих к различным гистологическим типам. Как известно, этот вирус заражает эпителиальные клетки слюн-

ных желез, фибробласты, а также вспомогательные клетки иммунной системы – моноциты, макрофаги и нейтрофильные лейкоциты [13].

Антитела класса IgG к *Toxoplasma gondii* элиминировались за один год наблюдения у пяти из 10 детей с НЯК и у трех из троих при болезни Крона. Подобные данные наблюдались при анализе динамики содержания антител к *Mycoplasma hominis* – IgG антитела к этому микроорганизму за один год наблюдения элиминировались в 66,7% случаев.

При исследовании содержания IgG к *Chlamyidophila pneumoniae et psittaci* у пациентов с НЯК антитела исчезли из крови у семи из 9 наблюдавшихся. При болезни Крона из 6 пациентов данные антитела перестали определяться у троих и снизили свою концентрацию – у одного. Таким образом, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника IgG антитела к *Chlamyidophila pneumoniae et psittaci* сохраняли свое содержание лишь 33,3% обследованных. Известно, что постинфекционный иммунитет при хламидофилезной инфекции кратковременный и нестойкий [18]. В связи с этим, снижение концентрации антихламидийных антител у большинства больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника является типичным для данной инфекции в случае эрадикации возбудителя. Редкие случаи длительного сохранения антител у пациентов могут объясняться продолжающейся персистенцией возбудителя.

Выводы

1. Выявлена высокая частота встречаемости антител к оппортунистическим инфекциям при хронических заболеваниях кишечника. IgM и IgG антитела к ЦМВ и *Toxoplasma gondii* наиболее часто регистрировались у детей с НЯК и болезнью Крона, реже – при аллергопатологии. IgG антитела к *Mycoplasma hominis* и *Chlamyidophila* чаще обнаруживались при аллергопатологии.

2. У большинства детей (67%) с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и аллергопатологией выявлены антитела класса IgG к двум и большему количеству изучаемых инфекций, к моноинфекции – в 27,4%, антитела не обнаружены лишь в 5,5% случаев.

3. Выявлено стойкое сохранение антител IgG к ЦМВ в течение длительного срока наблюдения во всех группах обследованных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Москалец О.В., Машков А.Е., Друзюк Ю.А. с соавт. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике. Педиатрия. 2006. № 5. С. 32–35.
2. Капустина Т.А., Белова Е.В., Манчук Т.В., Кин Т.Н. Инфицированность хламидиями детей с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух носа. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 6. С. 65–66.
3. Савенкова М.С. Клиника, диагностика и лечение респираторного хламидиоза у детей. Автореф. дисс.докт. мед. наук. М., 2006.
4. Kuo C., Jakson I., Cambell L., Grayston J. Chlamidia pneumonia. Clin. Microbiol. Rev. 1995. № 8. С. 451–461.
5. Ожегов А.М., Мякишева Л.С., Мальцева С.В. с соавт. Влияние цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной и микоплазменной инфекции

на состояние детей раннего и дошкольного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 1. С. 61-64.

6. Кантемирова М.Г., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. с соавт. Состояние сердечно-сосудистой системы и спектр гетерофильных антикардиальных антител у детей с соматическими заболеваниями на фоне хламидийной и микоплазменной инфекций. Педиатрия. 2008. № 87. С. 41-46.

7. Berger A. Autoimmune reaction links chlamidia to heart disease. BMJ. 1999. № 318. 625 p.

8. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 250 с.

9. De Saussure P., Lavergne-Slove A., Mazon M.C. A prospective assessment of cytomegalovirus infection in active inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. 2004. № 20. P. 1323-1327.

10. Wong N.A., Mayer N.J., Anderson C.E. et al. Cyclin D1 and p21 in ulcerative colitis-related inflammation and epithelial neoplasia: a study of aberrant expression and underlying mechanisms. Hum. Pathol. 2003. № 34. P. 580-508.

11. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР МЕД, 2001. 500 с.

12. Глушкова О.А., Успенская И.Д., Ерзутова М.В. с соавт. Особенности иммунного статуса у детей с хроническим энтеритом на фоне оппортунистиче-

ских инфекций. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 34. Материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели. Москва. 2009. № 5. 119 с.

13. Маянский А.Н., Патогенетическая микробиология. Н. Новгород: Изд. НГМА, 2006. 518 с.

14. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека. СПб. 2006. 95 с.

15. Рахманова А.Г., Киприченко Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций. СПб. 2003. 47 с.

16. Chen S.F., Tu W.W., Sharp M.A. et al. Antiviral CD8 T cell in the control of primary human cytomegalovirus infection in early childhood. J. Inf. Dis. 2004. № 189. P. 1619 -1627.

17. Jonjic S., Mutter W., Weiland F. et al. Site-restricted persistent cytomegalovirus infection after selective long-term depletion of CD4+ T-lymphocytes. J. Exp. Med. 1989. № 169. P. 1199-1212.

18. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И., Сьемщикова Ю.П. Хламидийная инфекция у детей: этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 5. С. 43-50.