

УДК:616.98:578.828.6-053.2

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Залялиева М.В.¹, Мирахмедова Н.Н.¹, Сафиуллин А.И.²,¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,²Республиканский центр по борьбе со СПИД

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсадини АРВ терапия олган ва қабул қилмаган ОИВ касаллиги бор болаларда қон зардобиди ва сўлак таркибининг гуморал иммунитет кўрсаткичларини ва сўлакда рН ни баҳолашлик белгилади.

Материал ва усуллар. ОИВ касаллигининг турли босқичида бўлган кичик мактаб ёшидаги 89 нафар болалар текширувдан ўтказилди. 68 нафар болалар антиретровирус терапия (АРВТ) олган, 21 нафари эса олмаган. Уларда иммуноглобулинларнинг (IgG, IgA, IgM) концентрацияси, қон ва сўлакнинг кислота-ишқорий (рН) ҳолати ўрганилди.

Натижа ва муҳокама. ОИВ/ОИТС касаллигини ривожланиши сари сўлак таркибидаги иммуноглобулинларнинг концентрациясини симптомсиз босқичи ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан кескин пасайиши аниқланди: IgG 10 баробарга, IgA – 3 ва IgM – 14 мартабага. Маҳаллий гуморал иммунитетнинг кўрсаткичлари қон зардобидидаги ошиш фонида пасайди. Касалликнинг иккинчи босқичидан бошлаб сўлакнинг рН кўрсаткичи ишонarli равишда нордонлашиши тарафига силжиши кузатилди. ОИВ беморларда оғиз бўйлигида шикастланиши ривожланиши сўлакни нордонлашиши билан кечади, бу эса юқори нафас олиш йўлларида оппортунистик инфекцияларини таснифлайди.

Хулоса. ОИВнинг турли босқичларида бўлган болаларнинг қон зардобиди ва сўлакда асосий иммуноглобулинларни тадқиқ қилиш уларни касалликнинг турли босқичларида ўзаро боғлиқликларини аниқ намоен этди. Иммуноглобулинларни ва сўлакда рН-ни аниқлаш шиллиқ қаватда оппортунистик инфекциялар ривожланиши хавфини башорат қилишда муҳим эга эканлигини кўрсатди.

Калит сўзлар: ОИВ-инфекцияси, қон зардобиди, сўлак, иммуноглобулинлар, рН.

Проблема ВИЧ-инфекции, несмотря на проведение мероприятий по профилактике и широкомасштабной антиретровирусной терапии, остается актуальной. Применение АРВТ позволило увеличить качество и продолжительность жизни ВИЧ-

SUMMARY

The aim of our study was to assess the status of humoral immunity parameters in blood serum and saliva, as well as salivary pH, in HIV-infected children both receiving and not receiving antiretroviral therapy (ART).

Materials and methods. A total of 89 early school-age children at various stages of HIV infection were examined. Of these, 68 children were receiving antiretroviral therapy (ART), and 21 were not. The study involved assessing the concentrations of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and the acid-base balance (pH) of blood and saliva.

Results and discussion. It was found that the concentration of immunoglobulins in saliva significantly decreased as HIV/AIDS progressed, compared to the asymptomatic stage and the control group — IgG by 10 times, IgA by 3 times, and IgM by 14 times. The levels of local humoral immunity declined despite an increase in their concentration in blood serum. From the second stage of the disease, there was a significant shift in salivary pH toward acidity. The development of oral lesions in HIV-infected individuals is accompanied by increased salivary acidity, which is characteristic of opportunistic infections of the upper respiratory tract.

Conclusions. The study of major immunoglobulin levels in blood serum and saliva of HIV-infected children at various stages of the disease revealed clear patterns in immunoglobulin concentrations. The determination of immunoglobulin levels and salivary pH is of significant importance for predicting the risk of opportunistic infections of the mucous membranes.

Keywords: HIV infection, blood serum, saliva, immunoglobulins, pH.

инфицированных пациентов, но, несмотря на это, многие вопросы остаются малоизученными [9]. По нашим данным наиболее часто у ВИЧ-инфицированных детей как на фоне, так и без АРВТ значительное место занимают оральные поражения: оральный или

орофарингиальный кандидоз, стоматиты, ангулярный хейлит, лабиальный герпес и др. [5,6].

Как известно, иммунологическая активность тесно связана с состоянием местного иммунитета. Местный иммунитет – это барьерная защита слизистых оболочек, которая является зоной контакта с антигенами окружения. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, имеет представительство в кишечнике, носоглотке, бронхах, конъюктиве, евстахиевых и фаллопиевых трубах, протоках экзокринных желез, слюнных, слезных и других, но отсутствует в урогенитальном тракте [4,7,8].

У ВИЧ-инфицированных больных слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и заканчивая прямой кишкой, является входными воротами и местом клинических проявлений многих оппортунистических и неоппортунистических инфекций и опухолей. MALT (mucosa associated lymphoid tissue) очень богата клетками, ответственными за защиту слизистых, которые при ВИЧ-инфекции по мере прогрессирования заболевания теряют свои функции. Более чем у половины ВИЧ-инфицированных развиваются различные поражения слизистой ротоглотки.

Исследования показателей системного гуморального иммунитета в основном касаются содержания сывороточных иммуноглобулинов. Информации о состоянии местного иммунитета слизистой полости рта, состояния кислотно-щелочного равновесия единичны. В связи с этим ЦЕЛЬЮ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка состояния показателей гуморального иммунитета в сыворотке крови и слюне, pH слюны у ВИЧ-инфицированных детей на фоне и без АРВ терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор клинического и биологического материала осуществляли на базе клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом. Анкетирование ВИЧ-инфицированных детей младшего школьного возраста проводилось с информированного согласия родителей по специально разработанной форме. Из общего количества обследованных 89 детей с ВИЧ-инфекцией на АРВТ терапии находилось 68 (76,4%) детей, из них на 1-ой стадии было – 8 (11,8%) детей, на 2-ой стадии – 16 (23,4%), на 3-й стадии – 22 (32,4%), на 4-ой стадии – 22 (32,4%) ребенка. Из не принимающих АРВ терапию 21 (24%) ребенка, на 1-й стадии было 10 (47,6%), на 2-ой стадии – 4 (19%), на

3-й стадии – 4 (19%), и у 3-х (14,4%) была 4-ая стадия болезни. Определение стадии ВИЧ-инфекции проводили с использованием стандартного набора CD4% casucountkit+dry на анализаторе CyFlow (Германия). Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей аналогичного возраста. Для исследования осуществляли забор образцов сыворотки крови и слюны. Кровь для анализов забирали утром натощак: в первую с ЭДТА и во вторую сухую пробирку. Сыворотку крови до проведения анализов хранили в глубокой заморозке. Сбор слюны проводили пассивным слюноотделением натощак в стерильную сухую пробирку объемом 10 мл в течение 5 минут. На пробирке указывали регистрационный номер пациента. Отбор образцов крови и слюны проводили в утреннее время. Был проведен инструктаж детей избегать употребление твердой пищи за час до взятия пробы и выполнить гигиену полости рта и зубов за 30 минут до сбора образца слюны. Сразу после сбора образцы помещали в термосумку с хладагентом. Отбор образцов крови и слюны проводился в промежутке между 9:00 и 11:00 часов, чтобы минимизировать вариации, связанные с циркадным циклом.

Определение иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии с помощью иммуноспецифических сывороток производства НИИ АМН России им. Гамалеи согласно инструкции производителя. Определение Ph слюны проводили физическим методом с помощью Ph-метра («Эксперт Ph», РФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота поражений слизистой ротоглотки на 1 и 2 стадиях заболевания не отличалась от данных детей контрольной группы. Содержание CD4 лимфоцитов на 1 стадии в среднем составило 698 ± 31 кл/мкл, на 2 стадии 558 ± 53 кл/мкл. У всех ВИЧ-инфицированных больных детей с 3-й и 4-й стадией болезни отмечались оральные поражения. Содержание CD4 в 3 стадии 230 ± 57 кмкл, в 4-й – 231 ± 22 кл/мкл. У детей без АРВТ показатели CD4 лимфоцитов выявлялись ниже. Основным поражением слизистой явился кандидоз полости рта. Содержание сывороточного IgG при 3-й стадии болезни составило в среднем 1503 ± 119 мг%, IgA – 250 ± 29 мг%, IgM – 200 ± 30 мг%. У больных с 4-й стадией ВИЧ-инфекции содержание IgG в среднем составило 1449 ± 171 мг%, IgA – 265 ± 16 мг% и IgM – 184 ± 41 мг% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели Ig A, M, G в сыворотке крови у детей

Показатели	3 стадия (мг%) n=30	4 стадия (мг%)n=23	Контроль (мг%) n=12	p
IgA	250 ± 29	265 ± 16	$241 \pm 0,07$	$p < 0,05$
IgM	200 ± 30	184 ± 41	$208 \pm 0,05$	$p < 0,05$
IgG	1503 ± 119	1449 ± 171	$1539 \pm 1,02$	$p < 0,01$

В слюне содержание IgG у детей с 3-й стадией в среднем составило $20,75 \pm 2,04$ мг%, IgA – $6,3 \pm 0,62$ мг%, IgM – $0,595 \pm 0,27$ мг%; в 4-й стадии в среднем

IgG было $16,9 \pm 0,07$ мг%, IgA – $5,97 \pm 1,52$ мг%, IgM – $0,89 \pm 0,42$ мг% (табл. 2).

Показатели Ig A, M, G в слюне у детей

Показатели	3 стадия (мг%) n=30	4 стадия (мг%)n=23	Контроль (мг%) n=12	p
IgA	6,3±0,62	5,97±1,52	21,7±4,1	p<0,05
IgM	0,595±0,27	0,89±0,42	12,04±1,2	p<0,05
IgG	16,9±0,07	20,75±2,04	204,5±32,0	p<0,01

Полученные данные показали, что по мере перехода ВИЧ-инфекции из 3-й стадии в четвертую содержание IgG и IgM в сыворотке крови несколько снизилось, содержание IgA немного повышается, причем во всех случаях среднее содержание иммуноглобулинов достоверно превышало показатели контрольной группы ($p<0,01$ для IgG и $p<0,05$ для IgA и IgM). Напротив, концентрация иммуноглобулинов в слюне у больных с 3-й стадией ВИЧ-инфекции в сравнении со здоровыми детьми резко снижена - IgG в 10 раз, IgA – в 3,4 раза и IgM – в 14 раз. С прогрессированием заболевания разница содержания IgG в слюне нарастала, содержание IgA у пациентов с 3-й и 4-й стадиями было сопоставимым, а средняя концентрация IgM при переходе в 4-ую стадию повысилась в 1,5 раза относительно показателя в 3-й стадии. Значения местного гуморального иммунитета резко отличались от значений содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Так концентрация иммуноглобулинов в слюне относительно контрольной группы резко снижается с прогрессированием инфекции, а в сыворотке крови – повышается, что говорит о снижении барьерной функции слизистой полости рта, что подтвердилось закислением pH слюны.

pH физиологических жидкостей организма входят в состав неспецифических факторов защиты. Изменения кислотно-щелочного равновесия в полости рта могут быть физиологические и патологические. По нашим данным у детей в 1-ой стадии заболевания pH слюны не отличался от данных контрольной группы и в среднем составил $7,2\pm0,03$. Во 2-ой стадии заболевания pH слюны составил в среднем $5,8\pm0,2$ ($p<0,01$), почти у всех наблюдался сдвиг в кислую сторону. В 3-ей стадии на фоне АРВТ pH в среднем составил $6,35\pm0,21$, причем у 20% сдвиг был в щелочную сторону ($pH>6,5$). В 4-й стадии на фоне АРВТ у 75% ВИЧ-инфицированных детей наблюдался сдвиг в кислую сторону, в среднем $6,25\pm0,4$. Поскольку щелочная среда является главным фактором против вирусных инфекций, полученные данные, возможно, объясняют отсутствие оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей в бессимптомной стадии заболевания. В 3-ей и 4-ой стадиях болезни даже на фоне АРВТ наблюдалось смещение pH в кислую сторону, что объясняет развитие оральных оппортунистических инфекций. Таким образом, по нашим данным развитие оппортунистических инфекций сопровождается закислением слюны, что характерно для вирусных инфекций верхних дыхательных путей [1,2].

Надо отметить, что биохимические и иммуно-

логические исследования параметров слюны имеют значительные преимущества по сравнению с методами анализа крови. Слюну легче забирать и хранить, сбор слюны недорогой способ и легко осуществляется, что особенно важно у детей. Кроме того, небольшую аликвоту слюны можно собирать в течение 15-20 минут, поэтому результат позволяет более точно оценить состояние слизистой полости рта.

Таким образом, полученные нами результаты по исследованию показателей основных иммуноглобулинов в сыворотке крови и слюне у ВИЧ-инфицированных детей на разных стадиях заболевания показали наличие очевидных закономерностей по концентрации иммуноглобулинов. Так, по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, на фоне роста концентрации сывороточных иммуноглобулинов происходило их снижение в слюне. Очевидно, что патологические процессы при развитии оральных поражений тесно связаны со снижением функциональных потенций мукозального иммунитета. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, благодаря единому происхождению иммуноцитов и рециркуляции лимфоидных клеток обеспечивает единство MALT. ВИЧ по мере прогрессирования заболевания, в первую очередь ведет к иммунному повреждению барьерных тканей, снижению иммунной защиты от патогенов. Определение иммуноглобулинов и pH слюны имеет существенное значение для прогноза риска развития оппортунистических инфекций слизистых.

ВЫВОДЫ

1. Изучение концентрации иммуноглобулинов в слюне у ВИЧ-инфицированных пациентов выявило достоверное их снижение в 3-й и 4-ой стадиях ВИЧ/СПИД заболевания;
2. Установлен сдвиг кислотно-щелочного состояния pH слюны в кислую сторону по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции;
3. Полученные результаты позволяют рекомендовать изучение концентрации иммуноглобулинов и pH слюны для прогноза риска развития инфекций верхних дыхательных путей и их своевременной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залялиева М.В., Рашидова Ф.М., Нурузова З.А., Абдукадырова М.У., Мирахмедова Н.Н. Показатели врожденного и адаптивного (sIgA) иммунитета в слюне больных Covid-19. // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2022. – №2. – С. 90-93.
2. Курдин А.А., Амбалов Ю.М., Гнутов С.В.,

- Пантелеева В.В. Клинико- патогенетическое значение рН-метрии слизистой ротоглотки, мочи и кожи у больных гриппом и другими острыми респираторно- вирусными инфекциями. // Инфекционные болезни. – 2019. – №2 (66). –С. 55-57.
3. Меркушкина Т.А., Сафиуллин А.И., Бегишева Р.Р., Залялиева М.В. Изучение факторов неспецифической резистентности у детей при ВИЧ/СПИД заболевании. //Журн. теорет. и клин. медицины. – 2016 г. – №4. – С. 145-148.
4. Пинегин Б.В., Пашенков М.В., Пинегин В.Б., Хаитов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний. //Иммунология. – 2020. – №41(6).
5. Прожерин С.В., Подымова А.С., Рямова Е.П., Жукова В.В. Поражения кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных, находящихся на антиретровирусной терапии. //Тезисы IV конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. – 2016. – С. 196-197.
6. Сафиуллин А.И., Панина Е.С., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В. Клинические проявления ВИЧ- инфекции у детей и взрослых на разных стадиях заболевания на фоне и без антиретровирусной терапии. //Журн. теорет. и клин. медицины. – 2025. – №1. – С. 104-108.
7. Gesta M.F. Normal structure, function and histology of mucosa- associated lymphoid tissue. //Toxicol. Pathol. 2006, 34, 599-608.
8. Takeuchi T. and Ohno H. IgA in human health and diseases: Potential regulator of commensal microbiota. //Front Immunol. 2022; 13: 1024330. Published online 2022 Nov. 10. Doi: 10.3389/fimmu.2022.1024330.
9. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. 13.07.2023 г.
-