

DOI: 10.26693/jmbs05.04.150

УДК 616.995.132.-612.017.1

Захарчук О. І.

СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ТОКСОКАРОЗ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці, Україна

zakharchuk.oleksandr@bsmu.edu.ua

Причинами широкого розповсюдження ларвального токсокарозу людини є прогресивне зростання чисельності собак, як в містах, так і в сільській місцевості; високі екстенсивні й інтенсивні показники ураженості собак токсокарозом; масивне забруднення навколишнього середовища, особливо ґрунту, пропативними стадіями збудника, що сприяє зараженню людей, особливо дітей. Проведено дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у 40 дітей, хворих на токсокароз віком від 1 до 14 років і у 25 практично здорових дітей відповідного віку. У хворих на токсокароз дітей розвивається дисбаланс імунологічних показників, кількісні і функціональні зміни лімфоцитів, порушення нормальних співвідношень клітинних субпопуляцій, дисімуноглобулінемія, що є свідченням різного ступеня і спрямованості порушень імунологічної реактивності та зниження резистентності організму при токсокарозі. Дисбаланс і дискоординація взаємодії імунологічних показників можуть призвести до різноманітних дефектів імунітету, що зумовлює, різноманітні клініко-імунологічні прояви при токсокарозі. Встановлено, що основою імунної відповіді при токсокарозі є підвищена продукція ІgЕ-антитіл, що стимулюють участь еозинофілів у формуванні протипаразитарного імунітету. Вміст ІgЕ-антитіл та специфічних ІgЕ-антитіл у крові у дітей з токсокарозом був достовірно підвищений ($p < 0.05$). Аналіз частоти змін показників імунітету дозволив встановити, що у переважної більшості хворих відбуваються зміни імунологічного статусу. При цьому особливості змін імунологічного статусу зумовлені тим, що одні показники імунітету частіше перевищують контроль, інші частіше знижені, а деякі переважно залишалися в межах норми. Дослідження імунологічних показників у динаміці (специфічні і загальні ІgЕ-антитіла, коефіцієнт гуморального імунітету KGI, еозинофілія, ЦІК) можуть бути використані в якості додаткових критеріїв не стільки при постановці діагнозу, скільки для оцінки тяжкості загального стану і природної резистентності організму, а також для обґрунтування імуномодуючої терапії. У дітей, хворих на токсокароз, спостерігається прогресування розвитку

дисбалансу показників гуморального імунітету, виникають порушення нормальних співвідношень клітинних субпопуляцій, дисімуноглобулінемія, що є прямим свідченням різного ступеня порушень імунологічної реактивності та зниження резистентності організму при токсокарозі.

Ключові слова: токсокароз, гуморальний імунітет, імуноглобуліни, антитіла, діти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в межах науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні особливості паразитарних хвороб як основа діагностики і лікування», № державної реєстрації 0101U001866.

Вступ. Токсокароз – паразитарне захворювання (тканинний гельмінтоз), що спричиняється міграцією личинок аскарид собак (*Toxocara canis*) в різних органах і тканинах, характеризується тривалим рецидивуючим перебігом і поліорганими ураженнями алергічної природи. За даними зарубіжної літератури захворюваність на токсокароз зростає за останні 50 років на 300% [1-5].

Токсокароз людини широко поширений і зазвичай не має чітко вираженої симптоматики. Майже 14% населення Сполучених Штатів Америки вражені токсокарозом [6]. У жителів сільської місцевості, у тропічних та слаборозвинених країнах даний показник значно зростає, інколи до 90% [7]. Більшість яєць потрапляє в навколишнє середовище через фекалії цуценят та дорослих собак. Захворювання зазвичай вражає дітей раннього віку, які вживали в їжу ґрунт, спілкувалися з собаками, а також тих, хто проживає в поганих соціально-економічних умовах [8, 9]. Пісочниці, де собаки та коти часто дефекують, становлять особливу небезпеку для зараження яйцями. Діти часто переносять яйця з рук у рот і можуть їсти забруднений пісок. Особливо ризикують дорослі та діти, які мають тягу до нехарчових продуктів, таких як ґрунт чи глина (пікацизм) [10, 11].

Після проковтування яєць личинки знаходяться в кишечнику. Найбільш патогенну дію мають

гельмінтози в міграційній та тканинній стадіях [12]. Личинки проникають через кишкову стінку і поширюються через кров. Може бути уражена практично будь-яка тканина тіла, але найчастіше задіяна печінка та легені. Личинки не дозрівають в організмі людини, але вони можуть залишатися живими довгі місяці, інколи роками, завдаючи шкоди, рухаючись через тканини і стимулюючи запалення [12, 13].

Широкомасштабні обстеження населення за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) показали, що ураженість населення на токсокароз у різних регіонах коливається від 3% до 16,2% і залежить від чисельності собак, кліматичних особливостей, соціально-побутових умов, частоти пікацизму і географії у дітей [14, 15].

У дітей зустрічається і прихований токсокароз - це легке, субклінічне, гарячкове захворювання. Симптоми можуть включати кашель, утруднений сон, біль у животі, головні болі та поведінкові проблеми. Обстеження може виявити гепатомегалію, лімфаденіт та/або хрипи [9, 14].

За даними літератури встановлено, що розвиток органної патології при гельмінтозах є багатфакторним і визначається як якістю адаптаційних механізмів збудника в організмі хазяїна, так і недосконалістю захисних реакцій хазяїна на збудника [3, 4, 11].

Найбільш вірогідними причинами широкого розповсюдження ларвального токсокарозу людини є прогресивне зростання чисельності собак, як в містах, так і в сільській місцевості; високі екстенсивні й інтенсивні показники ураженості собак токсокарозом; масивне забруднення навколишнього середовища, особливо ґрунту, пропагативними стадіями збудника, що сприяє зараженню людей, особливо дітей [7, 8, 9].

Мета дослідження – визначити стан гуморального імунітету та оптимізувати принципи діагностики та профілактики токсокарозу у дітей на підставі вивчення клініко-імунологічних і епідеміологічних особливостей перебігу інвазії, оцінки тяжкості загального стану і природної резистентності організму, а також для обґрунтування імуномодулюючої терапії.

Матеріал та методи дослідження. Виходячи з того, що ступінь патологічних змін в організмі хазяїна залежить від характеру формування імунної відповіді на інвазію, проведено дослідження стану гуморального імунітету у хворих на токсокароз 40 дітей віком від 1 до 14 років, які знаходились на лікування на базі Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні, та у 25 практично здорових дітей відповідного віку.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення

наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків дітей.

Зважаючи на те, що більш самостійними параметрами, що дозволяють оцінити функціональну активність В-клітинної ланки імунітету, є показники вмісту імуноглобулінів різних класів (IgA, IgG, IgM), проведені відповідні дослідження сироватки крові обстежуваних дітей.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася за допомогою пакета прикладних програм оригінальних Primer of Biostatistics, Version 4.03, SPSS 16.0, Excel 2007 for Windows (Stat Soft Inc, США). Оцінка достовірності отриманих результатів проводилася за допомогою критерію Стьюдента-Фішера. Виходячи з того, що середні значення багатьох показників, які досліджувалися, знаходилися в межах прийнятої норми, був застосований більш інформативний у подібних випадках спосіб – аналіз частоти порушень показників. При числі спостережень до 100 величини відсотка та їх помилки визначалися за таблицею В. С. Генеса.

Результати дослідження. Дослідження гуморального імунітету дозволило встановити, що вміст імуноглобулінів (Ig) основних трьох класів (A, M, G) у хворих на токсокароз не відрізнявся від середніх показників контрольної групи (**табл. 1**).

Аналізуючи зміни досліджуваних показників імунітету в сироватці крові обстежуваних дітей, нами не виявлено статистичної достовірності відхилень між показниками, отриманими в різних вікових групах, що дозволило їх оцінювати незалежно від віку.

Однак кількість сумарних імуноглобулінів і процентний вміст кожного з них істотно відрізнялися від контролю. Це свідчить про те, що у хворих на токсокароз відбувається перерозподіл процентного вмісту основних імуноглобулінів сироватки крові, що є однією з ознак імунодепресії.

Підтверджується це і результатами визначення співвідношення IgG/IgA, а також низьким, порівняно з контролем, коефіцієнтом гуморального імунітету KGI.

Для комплексної оцінки стану гуморального імунітету у хворих на токсокароз, враховуючи частоту розвитку у них алергічних реакцій, проведено дослідження концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що представляють собою

Таблиця 1 – Показники гуморального імунітету дітей віком від 1 до 14 років, хворих на токсокароз

Показник	Результати дослідження (M±m)	
	Хворі на токсокароз (n=40)	Контроль (n=25)
Ig A, мг/мл	2,09 ± 0,24*	1,55 ± 0,15
Ig M, мг/мл	2,75 ± 1,15	1,56 ± 0,27
Ig G, мг/мл	13,85 ± 0,86*	17,78 ± 0,45
Загальний Ig E кЕ/л	378,00±17,50*	76,28±6,15
Специфічні Ig E-анти-тіла, ступінь реакції	3,80±0,20	0,04±0,09
IgG/IgA ум.од.	6,63±1,45*	11,47±4,50
KGI ум.од.	10,52±4,11*	17,67±3,20
Сумарні імуноглобуліни, мг/мл	18,69±0,52*	20,89±1,44
Ig A, %	11,18±0,27*	7,41±0,15
Ig M, %	14,71±0,43*	7,42±0,30
Ig G, %	74,11±3,19*	85,11±0,42
ЦІК, ум.од.	65,86 ± 20,99*	69,03 ± 6,03

Примітка: * – p < 0,05 достовірність різниці порівняно з контролем.

поєднання антитіл класів IgM і IgG з антигеном і комплементом.

Утворення ЦІК є фізіологічною реакцією організму, в нормі їх руйнують фагоцити. Імунні комплекси стають патогенними при різних дефектах фагоцитозу. У обстежених хворих на токсокароз показники ЦІК знаходилися в межах нормальних коливань. Однак при аналізі кожного показника встановлено, що тільки у половини хворих вміст ЦІК у крові був у межах норми, а в 37,8% випадках перевищував норму (рис. 1).

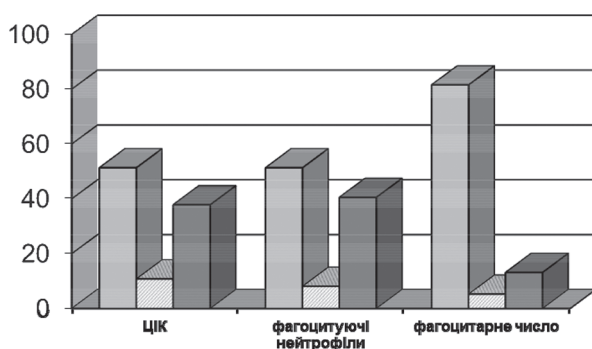


Рис. 1. Частота змін (%) показників неспецифічної резистентності у дітей віком від 1 до 14 років, хворих на токсокароз

Примітка: □ – у межах норми; ■ – знижений; ▨ – підвищений.

Обговорення отриманих результатів. За даними літератури встановлено, що основою імунної відповіді при токсокарозі є підвищена продукція

IgE-антитіл, що стимулюють участь еозинофілів у формуванні протипаразитарного імунітету [16].

Як видно з **таблиці 1**, вміст IgE-антитіл та специфічних IgE-антитіл у крові у дітей з токсокарозом був достовірно підвищений (p < 0.05).

Аналіз частоти змін показників імунітету дозволив встановити, що у переважної більшості хворих відбуваються зміни імунологічного статусу. При цьому особливості змін імунологічного статусу зумовлені тим, що одні показники імунітету частіше перевищують контроль, інші частіше знижені, а деякі переважно залишалися в межах норми.

Літературні дані щодо останніх досліджень вказують, що основними симптомами прояву токсокарозу у дітей є рецидивуюча гарячка, легеневий синдром, збільшення розмірів печінки, лімфаденопатія, еозинофілія, гіпергаммаглобулінемія [7, 9].

Це узгоджується з усталеним поглядом щодо розвитку імунної депресії при більшості паразитозів [6, 16, 17]. Виникнення дисбалансу і дискоординації взаємодії імунологічних показників може призвести до різноманітних дефектів імунітету, зокрема його гуморальної ланки, що зумовлює, ймовірно, різноманіття клініко-імунологічних проявів при токсокарозі [7, 10, 13, 14].

Проблема токсокарозу активно вивчається, зокрема в останні десятиліття: розшифровано цикл розвитку паразита, вивчена клініка, розроблені діагностичні тести, ПЛР-діагностика, запропонований ряд препаратів для лікування токсокарозу людини [13, 17]. Однак, ще цілий ряд клінічних та імунологічних аспектів цієї інвазії залишається неясним, крім того, в останні роки велике значення надається вивченню взаємовідносин у системі паразит-хазяїн [2, 7, 13].

Висновки. Таким чином, у дітей, хворих на токсокароз, спостерігається прогресування розвитку дисбалансу показників гуморального імунітету, виникають порушення нормальних співвідношень клітинних субпопуляцій, дисімуноглобулінемія, що є прямим свідченням різного ступеня порушень імунологічної реактивності та зниження резистентності організму при токсокарозі.

Перспективи подальших досліджень. Розглядаючи отримані дані з позицій їх діагностичного значення, слід зазначити, що дослідження імунологічних показників у динаміці (специфічні і загальні IgE-антитіла, коефіцієнт гуморального імунітету KGI, еозинофілія, ЦІК) можуть бути використані в якості додаткових критеріїв не стільки при постановці діагнозу, скільки для оцінки тяжкості загального стану і природної резистентності організму, а також для обґрунтування імуномодулюючої терапії. Сукупність даних висновків лягає в основу перспективи подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

References

1. Toxocariasis [Internet]. The Center for Food Security and Public Health; 2016. 14 p. Available from: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/toxocariasis.pdf>
2. Chen J, Liu Q, Liu GH, Zheng WB, Hong SJ, Sugiyama H, et al. Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. *Infect Dis Poverty*. 2018; 7(1): 59. doi: 10.1186/s40249-018-0437-0
3. Cianferoni A, Schneider L, Schantz PM, Brown D, Fox LM. Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: clinical evolution in an adolescent patient. *Pediatrics*. 2006; 117(2): e336-9. doi: 10.1542/peds.2005-1596
4. Otranto D, Deplazes P. Zoonotic nematodes of wild carnivores. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2019; 9: 370-83. doi: 10.1016/j.ijppaw.2018.12.011
5. Phasuk N, Punsawad C. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection and associated risk factors among primary schoolchildren in rural Southern Thailand. *Trop Med Health*. 2020; 48: 23. doi: 10.1186/s41182-020-00211-0
6. Santos LMd, Magalhães CG, Telmo PdL, Cerqueira MP, Donassolo RA, Leite FPL, et al. Sensitivity and specificity of recombinant proteins in *Toxocara* spp. for serodiagnosis in humans: Differences in adult and child populations. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0208991. doi: 10.1371/journal.pone.0208991
7. Ain Tiewsoh JB, Khurana S, Mewara A, Sehgal R, Singh A. Clinical and laboratory characteristics of patients with toxocariasis encountered at a tertiary care centre in North India. *Indian J Med Microbiol*. 2018; 36(3): 432-4. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_18_259
8. Zakharchuk OI. Epidemiolohichna nebezpeka parazytarnoho zabrudnennia toksokaramy na Bukovyni [Epidemiological danger of parasitic toxocara contamination in Bukovina]. *Clinical & experimental patholog*. 2010; 9(2): 141-5. [Ukrainian]
9. Wang S, Li H, Yao Z, Li P, Wang D, Zhang H, et al. Toxocara infection: seroprevalence and associated risk factors among primary school children in central China. *Parasite*. 2020; 27: 30. doi: 10.1051/parasite/2020028
10. Zakharchuk OI. Kliniko-laboratorni proiavy toksokarozu u ditei [Clinical and laboratory manifestations of toxocariasis in children]. *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. 2013; 8(2): 123-8. [Ukrainian]
11. Skulinova K, Novak J, Kasny M, Kolarova L. Seroprevalence of Larval Toxocarosis in the Czech Republic. *Acta Parasitol*. 2020; 65(1): 68-76. doi: 10.2478/s11686-019-00121-0
12. Chou CM, Fan CK. Significant apoptosis rather autophagy predominates in astrocytes caused by *Toxocara canis* larval excretory-secretory antigens. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(2): 250-8. doi: 10.1016/j.jmii.2018.06.006
13. Magnaval JF, Fillaux J, Cassaing S, Valentin A, Iriart X, Berry A. Human toxocariasis and atopy. *Parasite*. 2020; 27: 32. doi: 10.1051/parasite/2020029
14. Konanykhina SYu. Kliniko-immunologicheskie aspekty diagnostiki toksokarozu u detey [Clinical and immunological aspects of the diagnosis of toxocariasis in children]. *Infektsionnye bolezni*. 2005; 3(3): 5-11. [Russian]
15. Zakharchuk S, Zakharchuk O. Clinical and laboratory manifestation of toxocariasis in children. In: *Materials of the 2nd International Medical Students' Congress; 2016 Feb 4-7; Sarajevo, Bosnia and Herzegovina*. Sarajevo; 2016, p. 112.
16. Dlugosz E, Basalaj K, Zawistowska-Deniziak A. Cytokine production and signalling in human THP-1 macrophages is dependent on *Toxocara canis* glycans. *Parasitology Research*. 2019; 118(10): 2925-33. doi: 10.1007/s00436-019-06405-8
17. Kanobana K, Devleeschauwer B, Polman K, Speybroeck N. An agent-based model of exposure to human toxocariasis: a multi-country validation. *Parasitology*. 2013; 140(8): 986-98. doi: 10.1017/S0031182013000310

УДК 616.995.132.-612.017.1

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ТОКСОКАРОЗОМ Захарчук А. И.

Резюме. Причиной широкого распространения ларвального токсокароза человека является прогрессивный рост численности собак, как в городах, так и в сельской местности; высокие экстенсивные и интенсивные показатели пораженности собак токсокарозом; массивное загрязнение окружающей среды, особенно почвы, пропативными стадиями возбудителя, что способствует заражению людей, особенно детского населения. Проведено исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у 40 детей, больных токсокарозом в возрасте от 1 до 14 лет и у 25 практически здоровых детей соответствующего возраста. У больных токсокарозом детей развивается дисбаланс иммунологических показателей, нарушение нормальных соотношений клеточных субпопуляций, дисиммуноглобулинемия, что свидетельствует о разной степени и направленности нарушений иммунологической реактивности и снижении резистентности организма при токсокарозе. Дисбаланс и дискоординация взаимодействия иммунологических показателей могут привести к различным дефектам иммунитета, что влияет на разнообразие клинико-иммунологических проявлений при токсокарозе. Установлено, что основой иммунного ответа при токсокарозе является повышенная продукция IgE-антител, стимулирующих участие эозинофилов в формировании противопаразитарного иммунитета. Содержание IgE-антител и специфических IgE-антител в крови у детей больных токсокарозом было достоверно повышено ($p < 0.05$). Анализ частоты изменений показателей иммунитета позволил установить, что у подавляющего большинства больных происходят изменения иммунологического статуса. При этом особенности изменений иммунологического статуса обусловлены тем, что одни показатели иммунитета чаще превышают контроль, другие чаще снижены,

а некоторые преимущественно оставались в пределах нормы. Исследования иммунологических показателей в динамике (специфические и общие IgE-антитела, коэффициент гуморального иммунитета KGI, эозинофилия, ЦИК) могут быть использованы в качестве дополнительных критериев не столько при постановке диагноза, сколько для оценки тяжести общего состояния и естественной резистентности организма, а также для обоснования иммуномодулирующей терапии. У детей, больных токсокарозом, наблюдается прогрессирующее развитие дисбаланса показателей гуморального иммунитета, возникают нарушения нормальных соотношений клеточных субпопуляций, дисиммуноглобулинемия, что является прямым свидетельством разной степени нарушений иммунологической реактивности и снижения резистентности организма при токсокарозе.

Ключевые слова: токсокароз, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, антитела, дети.

UDC 616.995.132.-612.017.1

The State of the Humoral Link of Immunity in Children with Toxocariasis

Zakharchuk O. I.

Abstract. Toxocariasis is a parasitic disease (tissue helminthiasis) caused by the migration of *Toxocara canis* larvae in various organs and tissues, characterized by a long recurrent course and multiple allergic organ lesions. According to the literature, the morbidity from toxocariasis has increased by 300% over the past 50 years. The reasons for the widespread human larval toxocariasis are the progressive increase of dogs' number, both in cities and in rural areas; high extensive and intensive indices in toxocariasis in dogs; excessive pollution of the environment, especially the soil, by propagating stages of the pathogen, which contributes to the infection of people, especially children.

The purpose of the study was to determine the state of humoral immunity and optimize the principles of diagnosis and prevention of toxocariasis in children based on the study of clinical, immunological and epidemiological features of the invasion, assessment of the severity of the general condition and natural resistance of the organism, as well as to justify immunomodulatory therapy.

Material and methods. We conducted the study of cellular and humoral immunity in 40 children with toxocariasis at the age from 1 to 14 years and in 25 healthy children of the appropriate age. Children with toxocariasis suffer from an imbalance of immunological parameters, quantitative and functional changes of lymphocytes, violation of normal ratios of cellular subpopulations, dysimmunoglobulinemia, which is an evidence of varying degrees and direction of immunological reactivity and reduced body resistance to toxocariasis.

Results and discussion. The imbalance and incoordination of the immunological parameters interaction can lead to various immune defects bringing to a variety of clinical and immunological manifestations of toxocariasis. It was established that the basis of the immune response in toxocariasis was the increased production of IgE-antibodies stimulating the participation of eosinophils in the formation of antiparasitic immunity. The content of IgE-antibodies and specific Ig E-antibodies in the blood of children with toxocariasis was significantly increased ($p < 0.05$). Analysis of the frequency of immune parameters changes revealed that the vast majority of patients experience changes in immunological status. The peculiarities of immunological status changes are due to the fact that some immunity indices often exceed control, others are often reduced, and some mostly remained within normal limits. To comprehensive assessment of the humoral immunity state in patients with toxocariasis, taking into account the frequency of allergic reactions, a study of the concentration of circulating immune complexes, which is a combination of IgM and IgG antibodies with antigen and complement. The concentration of circulating immune complexes formation is a physiological reaction of the organism; normally they are destroyed by phagocytes. Immune complexes become pathogenic in various defects of phagocytosis. In the examined patients with toxocariasis, the concentration of circulating immune complexes values was within normal fluctuations. However, during the analysis of each index, we found out that only in half of the patients the content of concentration of circulating immune complexes in the blood was within normal limits, and in 37.8% of cases exceeded the norm. The study of immunological parameters in the dynamics (specific and general IgE-antibodies, humoral immunity coefficient, eosinophilia, concentration of circulating immune complexes) can be used as additional criteria not so much in the diagnosis, but to assess the severity of the general condition and natural resistance to the body and substantiation of immunomodulatory therapy.

Conclusion. There is a progression of the imbalance of humoral immunity indices, quantitative and functional changes in lymphocytes in children with toxocariasis. They also have violations of normal ratios of cellular subpopulations, dysimmunoglobulinemia, which is a direct evidence of varying degrees of immunological reactivity and decreased body resistance.

Keywords: toxocariasis, humoral immunity, immunoglobulins, antibodies, children.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.05.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування