

DOI: 10.26565/2313-6693-2023-47-06

УДК 616.931-097:[616.98:578.825.13]-071.1:612.017.1

Лядова Т. І.^{А, С, Е, F}, Попова А. М.^{В, С, D}

alisa.popova96@ukr.net

СТАН ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ У ДОРΟΣЛИХ, ЩО ПЕРЕХВОРИЛИ НА ВЕБ-ІНФЕКЦІЮ

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Анотація. Широке впровадження імуноферментних досліджень у рутинну практичну діяльність лікаря призвело до значного збільшення виявляємості кількості випадків на інфекційний мононуклеоз серед дорослих. Особливої уваги потребують особи, серед яких наслідки та ускладнення, пов'язані з інфекційним мононуклеозом тривають більше 3 місяців. Вірус Епштейна-Барр здатен вражати імунокомпетентні клітини, викликати лімфаденопатію, гепато- та спленомегалію, довічно зберігатися в лімфоцитах організму, викликати імунодефіцитний стан.

Мета дослідження. Дослідити стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію.

Матеріали і методи. Було обстежено 79 дорослих (1 гр) що перехворіли на ІМ: 30 осіб з легкою формою захворювання, 38 осіб – з середньотяжкою формою, 11 особи – з тяжкою формою і 25 дорослих (2 гр) з хронічною ВЕБ-інфекцією. Контрольну групу складала 41 особа. Рівень антитіл до дифтерійного та правцевого токсину вимірювали методом імуноферментного аналізу згідно з інструкцією. Захисний рівень антитіл до цих інфекцій відповідно до рекомендацій ВООЗ вважали > 0.1 МО/мл.

Результати. Було встановлено, що у дорослих, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз в легкій формі зниження рівня антитіл до дифтерії та правця нижче захисного рівня (< 0.1 МО/мл) не спостерігалось. У осіб, що перехворіли на середньотяжку форму інфекційний мононуклеоз захисні рівні антитіл до дифтерії не реєструвались у 44.7 %, до правця у 34.2%. У хворих, що перехворіли на тяжку форму інфекційний мононуклеоз рівні захисних титрів антитіл до дифтерії та правця не було у 54.5 %. Кількість дорослих контрольної групи, які не мали захисного рівня антитіл до правця складала – 12.1 %, до дифтерії – 26.7 %.

При обстеженні 25 дорослих з хронічною ВЕБ-інфекцією було встановлено, що захисного рівня антитіл до дифтерії не було у 76.0 %, до правця – у 64.0 %.

Висновки. У дорослих осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз та на хронічну ВЕБ-інфекцією виявлено вірогідне зниження рівня протиправцевих та протидифтерійних антитоксинів. У 38.7 % осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз були відсутні одночасно захисні рівні антитіл до цих інфекцій, у осіб що перехворіли на хронічну ВЕБ-інфекцією – 64.0 %. Отримані дані вказують на необхідність моніторингу імуного статусу осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію, і, вразі встановлення низьких рівнів антитіл до дифтерії та правця або їх відсутності – рекомендувати щеплення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ВЕБ-інфекція, імунітет, антитіла до дифтерії та правця

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Лядова Тетяна Іванівна, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Попова Аліса Миколаївна, аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: alisa.popova96@ukr.net ORCID ID – <https://orcid.org/0009-0005-7713-5776>

Для цитування:

Лядова ТІ, Попова АМ. СТАН ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ У ДОРΟΣЛИХ, ЩО ПЕРЕХВОРИЛИ НА ВЕБ-ІНФЕКЦІЮ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;47:57–63. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-47-06

ВСТУП

Інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) є важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язана з широким розповсюдженням та високою циркуляцією збудника серед населення, специфічною тропністю до імунокomпетентних клітин, довічною персистенцією вірусу в організмі та, часто, латентним перебігом. Останнім часом збільшилась кількість випадків захворювання на інфекційний мононуклеоз серед дорослих, а також осіб з перебігом хвороби більше 3 місяців. Вірус Епштейна-Барр здатен уражати імунокomпетентні клітини, викликати лімфаденопатію, гепато- та спленомегалію, довічно зберігатись в лімфоцитах організму, викликати імунodefіцитний стан [1, 2, 3, 4, 5].

Найефективнішим засобом боротьби з інфекційними хворобами є вакцинація. В Україні розроблено календарний план щеплень від найбільш небезпечних інфекцій [6]. Це дозволяє зберігати життя та здоров'я мільйонам дітей та дорослих. Тому актуальною проблемою медицини і зокрема імунології є підтримка на високому рівні загального та специфічного імунітету.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в рамках науково-дослідної теми: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» державної реєстрації № 0117U004874. Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського націо-

нального університету імені В. Н. Каразіна із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ІСН/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Включення пацієнтів до програми обстеження проводилось за наступними критеріями:

- 1) наявність клінічних проявів ВЕБ-інфекції;
- 2) етіологічні підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження сироватки крові та ротоглоткового секрету;
- 3) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження визначався як В27 (МКХ-10).

У пацієнтів старших 18 років, верифікація клінічного діагнозу інфекційний мононуклеоз (ІМ) проводилась відповідно до рекомендацій Ж. І. Возіанової і співавт (2001) [7].

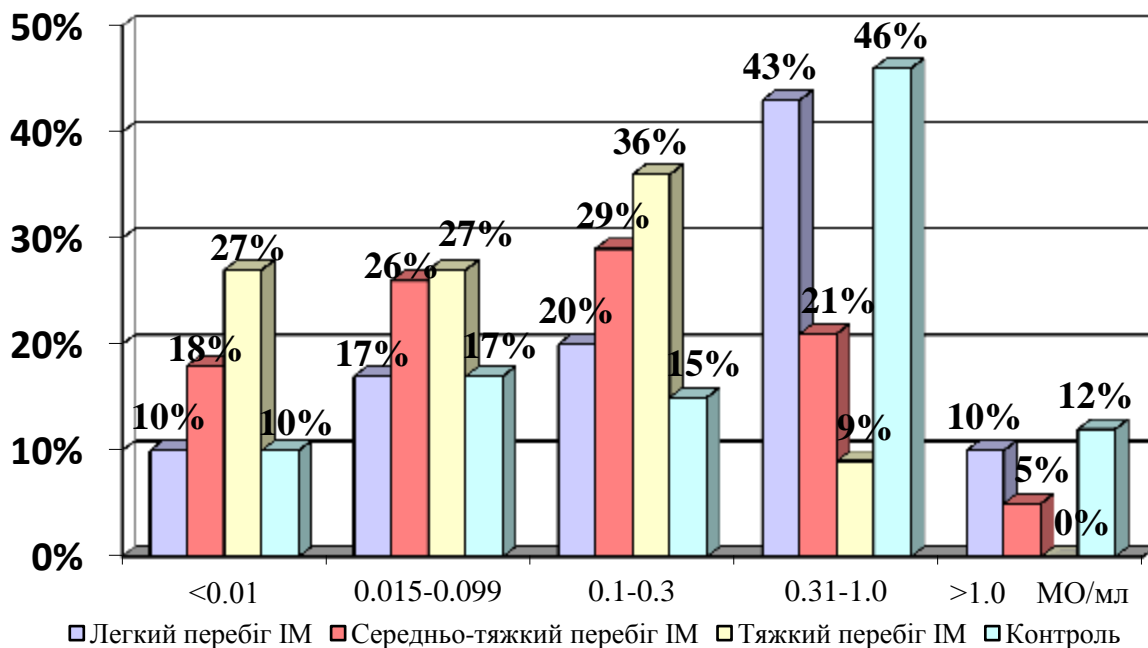
Було обстежено 79 дорослих (1 гр.) що перехворіли на інфекційний мононуклеоз (ІМ): 30 осіб з легкою (Л) формою захворювання, 38 осіб – з середньотяжкою (СрТ) формою, 11 особи – з тяжкою (Т) формою і 25 дорослих (2 гр.) з хронічною ВЕБ-інфекцією (ХВЕБІ). Контрольну групу складала 41 особа (К гр.).

Імунологічні дослідження були виконані в лабораторії «Аналітика» (ліцензія МОЗ України № 554074 від 20.05.2010 р.). Матеріалом для дослідження була сироватка пацієнтів, що перехворіли на ВЕБІ.

Рівень АТ до дифтерійного та правцевого токсину вимірювали методом ІФА згідно з інструкцією. Захисний рівень АТ до цих інфекцій відповідно до рекомендацій ВООЗ вважали > 0.1 МО/мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

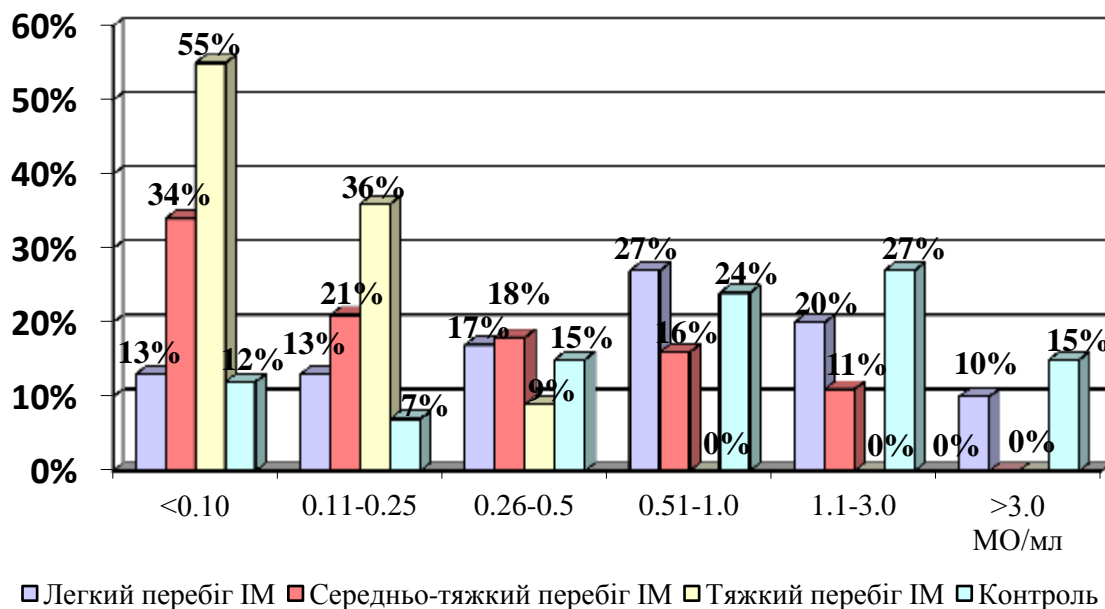
Аналіз результатів дозволив встановити, що у дорослих, які перехворіли на ІМ в Л формі не спостерігалось зниження рівня АТ до дифтерії та правця нижче захисного рівня (< 0.1 МО/мл) (Рис. 1, 2).



Примітка: По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Рис. 1. Рівень протидифтерійних антитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ, які щеплені за календарем вакцинації

Fig. 1. The level of diphtheria antitoxins in adults with IM who are vaccinated according to the vaccination schedule



Примітка: По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Рис. 2. Рівень протитетанових антитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ, які щеплені за календарем вакцинації

Figure 2. Levels of tetanus antitoxins in adults with IM who are vaccinated according to the vaccination schedule

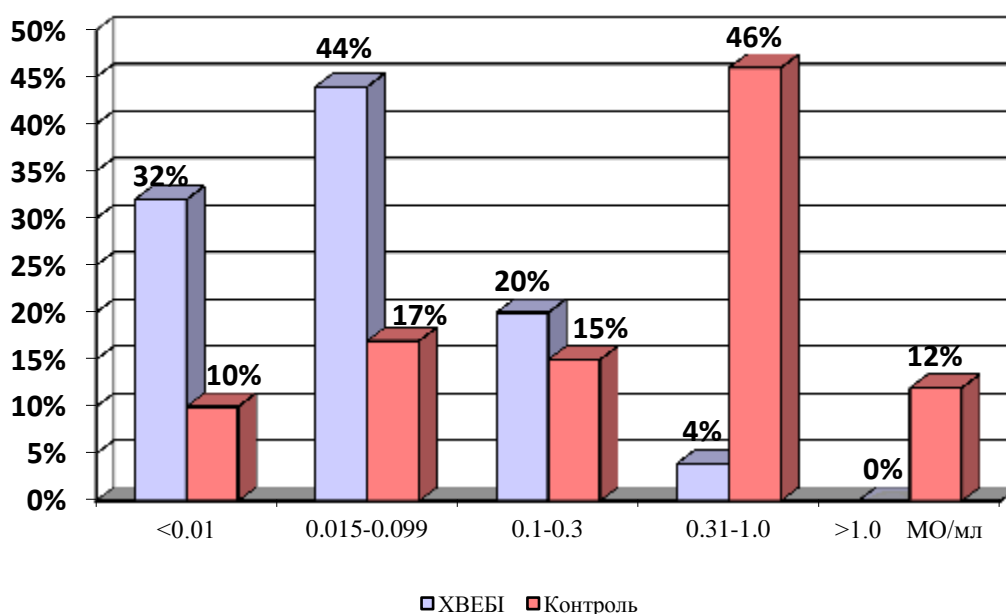
У осіб, що перехворіли на СрТ форму ІМ відсутність захисних рівнів АТ до дифтерії виявлено у 44.7 % (у 17 із 38 осіб), до правця у 34.2 % (у 13 із 38 осіб), у хворих, які перехворіли на Т форму ІМ захисних рівнів АТ до дифтерії та правця не було виявлено у 54.5 % (у 6 із 11 осіб). Кількість дорослих контрольної групи, у яких був відсутній захисний рівень АТ до правця складала 12.1 % (5 із 41 осіб), до дифтерії – 26.7 % (у 11 із 41 особи).

Також виражені відмінності між контрольною групою і дорослими, що перехворіли на ІМ в СрТ і Т формах були в середніх і високих рівнях АТ до правця та дифтерії. Так, відсоток дорослих що перехворіли в СрТ формі на ІМ мали середні рівні АТ до правцевого токсину складав 26.3 % (у 10 з 38 осіб), до дифтерійного токсину – 21.0 % (у 8 з 38 осіб), а дорослих що перехворіли в Т формі на ІМ середнього рівня АТ до правця не реєструвалось, до дифтерійного токсину у 9.0 % (у 1 з 11 осіб). Високі рівні АТ зустрічались лише у 5.2 % (у 2 з 38 осіб) до дифтерійного токсину що перехворіли у СрТ формі на ІМ і ні одного дорослого що перехворів в Т формі на ІМ, і ні у однієї особи що перехворіла у СрТ та Т формах до правцевого токсину (рис. 1, 3). У контрольній групі осіб ці показники були

наступні: середній рівень АТ до правцевого токсину був 51.1 % (у 21 з 41 особи), високий – у 14.6 % (у 6 з 41 особи), до дифтерійного токсину відповідно у 46.3 % (у 19 з 41 особи) та 12.1 % (у 5 з 41 особи) (рис. 1, 2).

Відсоток дорослих, що перехворіли в Л формі на ІМ які мали середні та високі рівні АТ до правцевого токсину складав відповідно 46.6 % (у 14 з 30 осіб) та 10.0 % (у 3 з 30 осіб), до дифтерійного токсину відповідно – 43.3 % (у 13 з 30 осіб) та 10.0 % (у 3 з 30 осіб) (рис. 1, 2).

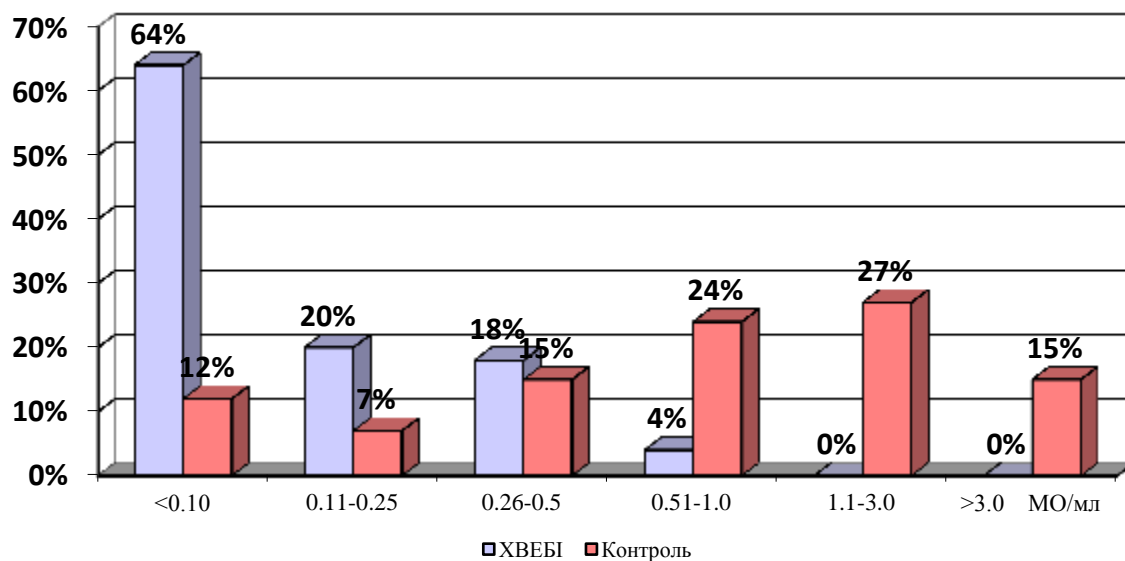
В наступній серії досліджень було обстежено 25 осіб з ХВЕБІ. Було встановлено, що захисного рівня АТ до дифтерії не було у 76.0 % (у 19 з 25 осіб), до правця – у 64.0 % (у 16 з 25 осіб) (рис. 3, 4). З 25 обстежених одночасно захисного рівня АТ до дифтерії та правця не було у 16 осіб (64.0 %) і був одночасно у 6 осіб (36.0 %). У осіб, які перехворіли на ІМ в Л, СрТ та Т формах захисного рівня АТ одночасно до дифтерії та правця не було у 23 осіб з 79 обстежених (29.1 %). У осіб з ХВЕБІ що мали захисні рівні АТ до цих інфекцій їх значення були мінімальні: до правця – 0.11–0.5 МО/мл (максимальні > 3.0 МО/мл), до дифтерії – 0.1–0.3 МО/мл (максимальні > 1.0 МО/мл) (рис. 3, 4).



Примітка: По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Рис. 3. Рівень протидифтерійних антитоксинів у дорослих з ХВЕБІ

Fig. 3. The level of diphtheria antitoxins in adults with CHEBVI



Примітка: По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Рис. 4. Рівень протиправцевих антитоксинів у дорослих з ХВЕБІ
Figure 4. The level of anti-tetanus antitoxins in adults with CHEBVI

У осіб контрольної групи АТ в захисному рівні були відсутні до правця – у 12.1 % (у 5 з 41 обстеженого), і до дифтерії – у 26.7 % (у 11 з 41 обстеженого), одночасно у 12.1 % (у 5 з 41 обстеженого).

Зниження рівня захисних АТ у осіб що перехворіли на ВЕБ-інфекцію скоріш за все пов'язано зі здатністю вірусу вражати різні категорії імунокомпетентних клітин (макрофаги, Т- і В-лімфоцити, Т-хелпери, Т- і В-клітини «пам'яті», дендритні клітини) пригнічувати їх функціональну активність, порушувати їх кооперацію при розвитку та реалізації імунних реакцій. Відомо, що під впливом ВЕБ-інфекції індукуються Т-клітини супресори і підвищується рівень цитокінів в сироватці крові з супресорними властивостями (ІЛ-10). Зазначені процеси здатні гальмувати антитілоутворення та призводити до зниження рівня захисних АТ. Відомо, що ВЕБ-інфекція здатна індукувати імунодефіцитний стан та спричиняти розлади

в імунному стані. Отримані нами данні свідчать що під впливом ВЕБ-інфекції відбувається зниження і специфічного імунітету.

ВИСНОВКИ

У дорослих що перехворіли на гостру та хронічну форму ВЕБ-інфекції відбувається зниження рівня протиправцевих та протидифтерійних антитоксинів, та підвищення відсотка осіб без захисного рівня АТ до цих інфекцій. Відсоток хворих з ХВЕБІ що не мали захисного рівня АТ був значно більший ніж серед осіб що перехворіли на ІМ (64.0 % проти 38.7 %). Також у осіб з ХВЕБІ у яких були АТ в захисному рівні їх значення були нижчі ніж у осіб що перехворіли на ІМ. Отримані данні вказують на необхідність моніторингу імунного статусу осіб що перехворіли на ВЕБ-інфекцію і вразі низького рівня АТ до дифтерії та правця або їх відсутності рекомендувати щеплення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Balfour NH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA, et al. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology. 2015;Feb 4(2): e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
2. Rostgaard K, Balfour NH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. Plos one. 2019;14(12):e0226436. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>

3. Silvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2023;107(1):71–78.
4. Shetty K, Bronze MS, Benghe E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. *Medscape*. 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
5. Голубовська ОА, Андрейчин МВ, Шкурба АД. Інфекційні хвороби. К: ВСВ «Медицина». 2022. ISBN : 9786175059098. 464 с.
6. Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха АП, та ін. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навч. – метод. посіб.; за ред. Л.І.Чернишової, Ф.І.Лапія, А.П.Волохи. – К: ВСВ «Медицина», 2018. 304 с.
7. Возіанова ЖІ. Інфекційні і паразитарні хвороби. Київ: Здоров'я, 2001. Т.1., 2-е вид., перероб. і доп. 884 с.

*Отримано: 20.09.2023 року
Прийнято до друку: 23.10.2023 року*

Конфлікт інтересів: відсутній.

Liadova T. ^{A, C, E, F}, **Popova A.** ^{B, C, D}

alisa.popova96@ukr.net

STATUS OF POST-VACCINATION IMMUNITY TO DIPHTHERIA AND TETANUS IN ADULTS WITH EBV INFECTION

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Abstract. Recently, the number of cases of infectious mononucleosis has increased among adults, as well as with the course of the disease for more than 3 months. The Epstein-Barr virus is capable of attacking immunocompetent cells, causing lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly, being stored forever in the body's lymphocytes, and causing an immunodeficient state.

The aim of the study. To find out the state of post-vaccination immunity to diphtheria and tetanus in adults who have contracted EBV infection.

Materials and methods. 79 adults (1 group) with MI were examined: 30 people with a mild (L) form of the disease, 38 people with a moderate (SrT) form, 11 people with a severe (T) form, and 25 adults (2 groups) with chronic EBV infection (CHEBVI). The control group consisted of 41 people (K group).

The level of antibodies to diphtheria and tetanus toxin was measured by ELISA according to the instructions. According to WHO recommendations, the protective level of antibodies against these infections was considered > 0.1 IU/ml.

The results. It was established that in adults who fell ill with infectious mononucleosis in a mild form, a decrease in the level of antibodies to diphtheria and tetanus below the protective level (< 0.1 IU/ml) was not observed.

44.7 % of persons who fell ill with infectious mononucleosis in a moderate form did not have protective levels of antibodies to diphtheria, 34.2 % before tetanus, 54.5 % of people who fell ill with severe infectious mononucleosis did not have a protective level of antibodies against diphtheria and tetanus. The number of adults in the control group who did not have a protective level of antibodies to tetanus was 12.1 %, to diphtheria – 26.7 %.

During the examination of 25 adults with CHEBVI, it was established that 76.0 % did not have a protective level of antibodies to diphtheria, 64.0 % to tetanus.

Conclusions. In adults who have contracted the acute and chronic form of EBV infection, there is a decrease in the level of anti-tetanus and anti-diphtheria antitoxins, and an increase in the percentage of people without a protective level of antibodies to these infections. The percentage of patients with CHEBVI who did not have a protective level of antibodies was significantly higher than among persons who contracted infectious mononucleosis. The obtained data indicate the need to monitor the immune status of persons who have contracted EBV infection and recommend vaccination in case of a low level of antibodies to diphtheria and tetanus or their absence.

KEY WORDS: *VEB infection, immunity to diphtheria and tetanus*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyadova Tetyana Ivanivna, MD, PhD, Full Professor, professor of the department of infectious diseases and clinical immunology, dean of the medical faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University; 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Popova Alisa Mykolaivna, graduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: alisa.popova96@ukr.net, ORCID ID – <https://orcid.org/0009-0005-7713-5776>

For citation:

Lyadova T, Popova A. STATUS OF POST-VACCINATION IMMUNITY TO DIPHTHERIA AND TETANUS IN ADULTS WITH WEB INFECTION. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2023;47:57–63. DOI: **10.26565/2313-6693-2023-47-06** (in Ukrainian)

REFERENCES

1. Balfour HHJr, Dunmire SK, Hogquist KA, et al. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology. 2015;Feb 4(2): e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
2. Rostgaard K, Balfour HH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. Plos one. 2019; 14 (12): e0226436. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
3. Silvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. Am Fam Physician. 2023;107(1):71–78.
4. Shetty K, Bronze MS, Bengé E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. Medscape. 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
5. Holubovska OA, Andreichyn MV, Shkurba AD. Infektsiini khvoroby. K: VSV «Medytsyna». 2022. ISBN : 9786175059098. 464 s. [in Ukrainian]
6. Chernyshova LI, Lapii FI, Volokha AP, ta in. Imunoprofilaktyka infektsiinykh khvorob: navch. – metod. posib.; za red. L.I.Chernyshovoi, F.I.Lapiia, A.P.Volokhy. – K: VSV «Medytsyna», 2018. 304 s. [in Ukrainian]
7. Vozianova ZhI. Infektsiini i parazytarni khvoroby. Kyiv: Zdorovia, 2001. T.1., 2-e vyd., pererob. i dop. 884 s. [in Ukrainian]

Received: 09.20.2023

Accepted: 10.23.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.
