

© Незгода І.І., Бобрук С.В., 2017
 УДК 616.98-053.2:616.311:612.017.1
 DOI 10.11603/1681-2727.2017.2.7997

І.І. Незгода, С.В. Бобрук

РІВЕНЬ ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЛИЗОВИХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) – це герпесвірусне захворювання, яке перебігає з клінічними ознаками гострого запалення та серйозними порушеннями з боку клітинного та гуморального імунітету, що призводить до приєднання бактерійних ускладнень та хронізації процесу.

Мета роботи – визначити ступінь порушення показників місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони у дітей, хворих на ІМ.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 110 дітей віком від 1 до 17 років, що перебували на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній інфекційній лікарні з приводу ІМ, залозисто-ангінозної форми, середнього ступеня тяжкості, за період з вересня по листопад 2016 р. Переважну кількість хворих – 52 (47,3 %) – склали діти віком від 3 до 6 років, 31 (28,2 %) дитина була перших трьох років, та лише 27 (24,5 %) хворих складала діти віком від 6 до 17 років. Дітей включали в дослідження рандомізовано по мірі їх поступлення до стаціонару. Діагноз встановлювали на основі клініко-лабораторних досліджень (повний клінічний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, УЗД органів черевної порожнини, ІФА та ПЛР).

Рівень місцевого імунітету оцінювали імуноферментним методом у 110 хворих дітей (основна група) та у 75 здорових дітей (контрольна група) за допомогою дослідження концентрації фактору некрозу пухлин (ФНП), сироваткового імуноглобіліну А (ІgА) та секреторного ІgА (sІgА) на 1-й та 14-й день від вступу до стаціонару в орофарингеальному секреті дітей різних вікових груп.

Результати. Проведене дослідження рівня порушення важливих показників місцевого імунітету орофарингеального секрету (ФНП і сироваткового та секреторного ІgА) свідчить, що ІМ перебігає не лише як вірусне запалення, а й є імунодефіцитним захворюванням, яке характеризується значними та тривалими змінами з боку показників імунітету.

Висновки. Матеріалом дослідження слугував орофарингеальний секрет, який отримували неінвазивним методом. Це дає змогу застосовувати цю методику для визначення ступеня імунологічних порушень у хворих дітей як критерій ефективності лікування та прогнозувати перебіг захворювання.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, діти, герпетична інфекція, фактор некрозу пухлин, секреторний імуноглобулін А, сироватковий імуноглобулін А, орофарингеальний секрет.

З кожним роком невпинно зростає захворюваність на ІМ серед дитячого населення. Лише за останні 5 років кількість зафіксованих випадків хвороби по Україні збільшилася у 6 разів [1]. ІМ перестав розглядатися як гостре вірусне захворювання, а все частіше виступає як вторинний імунодефіцит. Розшифрувавши етіологію хвороби, досі не вдається в повній мірі описати її вплив на показники стану клітинного та гуморального імунітету. Так, здатність герпесвірусів циклічно здійснювати репродукцію і тривало зберігатися в інфікованих тканинах створює певну загрозу імунній системі дитини, шляхом пригнічення основних її ланок захисту, що призводить в подальшому до тривалого рецидивного перебігу захворювання та формування хронічної форми інфекції [2, 3].

Однозначним залишається те, що нормальна імунна відповідь – результат адекватної функції всіх імунокомпетентних клітин організму, включаючи клітини, які презентують антиген (макрофаги, дендритні клітини), Т-лімфоцити та їх субпопуляції, В-лімфоцити, цитокіни. Кооперація цих клітин визначає відповідь неспецифічного клітинного і гуморального імунітету, забезпечуючи захист організму [4]. Науковцями було проведено безліч робіт з дослідження тих чи інших показників імунітету, які зазнають змін під впливом ІМ. Тоді як у літературі є небагато робіт, присвячених вивченню показників цитокінового статусу, а саме – фактору некрозу пухлин. Відомо, що у дітей, які перенесли ІМ, визначається ін-

дукована продукція прозапальних цитокінів, яка недостатня для адекватної відповіді, що свідчить про зниження резервних можливостей імунної системи і є результатом тривалого та масивного антигенного навантаження на організм дитини [5]. Це сприяє порушенню з боку гуморального імунітету (продукції імуноглобулінів) та приєднанню бактерійних ускладнень.

Враховуючи те, що вхідними воротами для герпесвірусів є переважно слизові оболонки ротової порожнини, нами було проведено дослідження ступеня змін таких показників місцевого імунітету, як фактора некрозу пухлин та імуноглобулінів: сироваткового та секреторного.

Пацієнти і методи

Наші наукові дослідження проводилися на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб. Під спостереженням знаходилось 110 дітей віком від 1 до 17 років, що перебували на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній інфекційній лікарні з приводу ІМ, залозисто-ангінозної форми, середнього ступеня тяжкості, за період з вересня по листопад 2016 р. Переважну кількість хворих – 52 (47,3 %) – склали діти віком від 3 до 6 років, 31 (28,2 %) дитина була перших трьох років та лише 27 (24,5 %) хворих склали діти віком від 6 до 17 років. Дітей включали в дослідження рандомізовано по мірі їх поступлення до стаціонару. Діагноз встановлювали на основі клініко-лабораторних досліджень (повний клінічний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, УЗД органів черевної порожнини, ІФА та ПЛР).

Рівень місцевого імунітету оцінювали у 110 хворих дітей (основна група) та у 75 здорових дітей (контрольна група) за допомогою дослідження концентрації фактору некрозу

пухлин (ФНП), сироваткового імуноглобуліну А (IgA) та секреторного IgA (sIgA) на 1-й та 14-й день від поступлення до стаціонару в орофарингеальному секреті дітей різних вікових груп. Для дослідження використовували імуноферментний метод.

Результати досліджень та їх обговорення

У здорових дітей продукція такого важливого цитокіну, як ФНП, знаходиться на досить низькому рівні, який забезпечує лише фізіологічне значення сигналів прямого та зворотного зв'язку в цитокіновій системі, підтримку нормальної регуляції імунореактивності. Зростання цього показника відбувається під впливом антигенів вірусів чи бактерій, у відповідь на запальний інфекційний процес.

При визначенні досліджуваного нами рівня ФНП у ротовому секреті дітей, хворих на ІМ, та у здорових дітей було виявлено, що рівні цього прозапального цитокіну визначалися майже в межах нормативних показників (від 0 до 10,0 пг/мл) і не мали статистично достовірної різниці – (9,95±1,25) та (7,50±1,23) пг/мл відповідно (табл. 1). Так як від ФНП напряду залежить IgA, який стимулює його продукцію, нами було досліджено рівень цих антитіл в орофарингеальному секреті у дітей обох дослідних груп. Тоді як у відповідь на інфекційний процес ФНП залишався в межах нормативних показників, абсолютно очікуваним було і зниження кількості IgA, рівень якого в здорових та хворих на ІМ дітей ілюструє таблиця 1. Як видно, в групі хворих дітей у ротовому секреті IgA мав значення (0,19±0,05) г/л, що не мало статистично достовірної різниці (p>0,05) із цими показниками у здорових дітей – (0,14±0,02) г/л та відповідало нормативним показникам.

Таблиця 1

Показники місцевого імунітету орофарингеального секрету у дітей основної та контрольної групи відповідно до норми, (M±m)

Показники, од. вим.	Норма	Основна група n=110	Контрольна група n=75	p
ФНП, пг/мл	0-10,0	9,96±1,25	7,50±1,23	>0,05
IgA, г/л	0-0,2	0,19±0,05	0,14±0,02	>0,05
sIgA, г/л	0,5-2,5	0,32±0,05	2,15±0,21	<0,05

Продуктовані навколишніми клітинами цитокіни, а саме ФНП, запускають процес вироблення й sIgA, концентрація якого в ротовому секреті у дітей основної групи, (0,32±0,05) г/л, була значно нижчою (p<0,05) за показник у дітей, які склали групу контролю – (2,15±0,21) г/л і майже вдвічі меншою за допустиму

нижню межу норми (0,5-2,5) г/л (табл. 1). Таке істотне зменшення sIgA у секреті слизових оболонок орофарингеальної зони може свідчити про порушення в системі регуляції функції імунокомпетентних клітин та недостатність місцевого імунітету.

З'ясувавши рівні ФНП у дітей різних вікових груп (табл. 2), встановлено, що у віці від 1 до 3 років прозапальний цитокін був вище допустимої норми – (15,12±1,30) пг/мл та достовірно вище, ніж у дітей контрольної групи цього віку. В усіх інших вікових групах (від 3 до 6 років та від 6 до 17 років) ФНП відповідав нормі – (7,69±1,31) та (7,06±1,16) пг/мл відповідно. Такі низькі показники ФНП при наявному

запальному процесі свідчать про відсутність активації захисних сил організму і вищу можливість ризику хронізації процесу.

З'ясувавши рівень IgA у дітей різних вікових груп, встановлено, що цей показник в орофарингеальному секреті мав достовірно вищий рівень лише у хворих дітей від 1 до 3 років – (0,23±0,06) г/л порівняно зі здоровими дітьми – (0,13±0,01) г/л ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники місцевого імунітету у дітей різного віку основної та контрольної групи, (M±m)

Показник, од. вим.	Основна група, n=110			Контрольна група, n=75		
	1–3 роки	3–6 років	6–17 років	1–3 роки	3–6 років	6–17 років
ФНП, пг/мл	15,12±1,30	7,69±1,31	7,06±1,16	8,52±1,22 ¹	7,12±1,34	6,86±1,13
IgA, г/л	0,23±0,06	0,18±0,05	0,16±0,04	0,13±0,01 ¹	0,15±0,03	0,14±0,02
sIgA, г/л	0,41±0,07	0,27±0,04	0,29±0,05	2,21±0,19 ¹	1,98±0,21 ²	2,25±0,23 ³

Примітки: ¹ – статистично достовірна різниця між групами дітей віком від 1 до 3 років;

² – статистично достовірна різниця між групами дітей віком від 3 до 6 років;

³ – статистично достовірна різниця між групами дітей віком від 6 до 17 років.

Це свідчить про відповідь місцевого імунітету на інфекційний процес у цієї категорії дітей, що є абсолютно очікуваним, враховуючи і підвищення рівня ФНП у хворих дітей цього віку (табл. 2). У хворих від 3 до 6 років цей показник в основній групі дітей був у межах (0,18±0,05) г/л та (0,15±0,03) – у групі контролю ($p > 0,05$). Достовірно не різнилися ці показники і у дітей від 6 до 17 років: (0,16±0,04) г/л у хворих та (0,14±0,02) – у здорових дітей відповідно.

В основній групі хворих дітей найнижчі показники sIgA (0,27±0,04) г/л спостерігалися у віці від 3 до 6 років, що було достовірно вищим порівняно з групою контролю (1,98±0,21) г/л (табл. 2).

Максимальний рівень секреторного імуноглобуліну серед хворих дітей спостерігався у віці від 1 до 3 років – (0,41±0,07) г/л, та він був менше допустимої норми і достовірно нижчим за рівень в групі контролю (2,21±0,19)

г/л. У віці від 6 до 17 років в основній групі sIgA був у межах (0,29±0,05) г/л, нижчим ($p < 0,05$) за показники в групі здорових дітей – (2,25±0,23) г/л.

Всі діти, які перебували під нашим спостереженням, отримали відповідно протоколів лікування ІМ. Дослідження рівнів показників стану місцевого імунітету показали, що за відсутності запального процесу, в стані клінічного здоров'я, у дітей зберігалися імунологічні порушення навіть через 14 днів після поступлення до стаціонару. Так, при вступі прозапальний цитокін ФНП у ротовому секреті хворих дітей сягав рівня (9,96±1,25) пг/мл. Достовірно нижчим у порівнянні він став через 14 днів – (1,89±0,32) пг/мл (табл. 3).

Таку ж саму тенденцію мали і зміни концентрації IgA. При госпіталізації його рівень хоч і був вищим (0,19±0,05) г/л, ніж через 14 днів – (0,12±0,06) г/л, та все ж не мав статистичної достовірності (табл. 3).

Таблиця 3

Показники місцевого імунітету орофарингеального секрету у дітей основної групи в момент поступлення та на 14-у добу від початку лікування, (M±m)

Показник, од. вим.	При поступленні n=110	На 14-й день n=110	p
ФНП, пг/мл	9,96±1,25	1,89±0,32	<0,05
IgA, г/л	0,19±0,05	0,12±0,06	>0,05
sIgA, г/л	0,32±0,05	0,27±0,04	>0,05

Рівень IgA при вступі до стаціонару був досить низьким і сягав показників у межах $(0,32 \pm 0,05)$ г/л. Майже не змінив своєї концентрації секреторний імуноглобулін і через 14 днів – $(0,27 \pm 0,04)$ г/л. Зниження синтезу IgA може бути внаслідок продовження процесу вірусного ураження В-лімфоцитів та значного враження епітеліоцитів, навіть при завершеному гострому запаленні.

Висновки

1. Отже, дослідивши показники місцевого імунітету, використовуючи для цього ротову рідину (орофарингальний секрет), можна стверджувати, що ця методика

може замінити інвазивні методи діагностики з метою моніторингу порушень в системі гуморального імунітету.

2. У дітей, хворих на ІМ, страждають усі ланки імунітету. При наявному запальному процесі показники місцевого імунітету не підвищуються, з метою боротьби з інфекційним агентом, чим сприяють ускладненому перебігу хвороби та хронізації запального процесу.

3. Після отриманого повноцінного курсу лікування порушення з боку імунітету зберігаються, що свідчить про необхідність вирішення питання подальшої реабілітації цієї категорії дітей.

Література

1. Пікуль К.В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / К.В. Пікуль, В.І. Ільченко // Світ медицини та біології. – 2011. – №4. – С. 137-141.
2. Крамарьов С.О. Інфекційний мононуклеоз у дітей: особливості сучасної клініки, імуногенезу, лікування / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська // Здоров'я України. – 2016. – № 1(36). – С.17-25.
3. Рекуррентные инфекции у детей младшего возраста и их связь с герпесвирусами / А.В. Звездина, Т.Г. Подгорная, Н.Б. Кирпичева, Э.А. Демус // Дитячий лікар. – 2016. – № 5 (50). – С. 34-36.

4. Банадига Н.В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н.В. Банадига, Т.В. Томашівська // Современная педиатрия. – 2008. – № 2 (19). – С. 36-38.

5. Маврутенков В.В. Діагностичне значення визначення $\alpha 2$ -мікроглобуліну в сироватці крові у хворих із гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів / В.В. Маврутенков // Медичні перспективи. – 2005. – Т. X, № 3. – С. 66-68.

References

1. Pikul, K.V., & Ilchenko, V.I. (2011). Osoblyvosti perebihu infektsiynoho mononukleozu u ditei [Peculiarities of infectious mononucleosis in children]. *Svit medytsyny ta biolohii – World of Medicine and Biology*, 4, 137-141 [in Ukrainian].
2. Kramarov, S.O., & Vyhovska, O.V. (2016). Infektsiinyi mononukleoz u ditei: osoblyvosti suchasnoi kliniky, imunohenezu, likuvannya [Infectious mononucleosis in children, features of modern clinic, immunogenesis, treatment]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 1 (36), 17-25 [in Ukrainian].
3. Zvezdina, A.V., Podgornaya, T.G., Kirpicheva, N.B., & Demus, E.A. (2016). Rekurrentnye infektsyi u detey mladshego vozrasta i ikh svyaz s herpesvirusami [Recurrent infections for the children of their age and their connection with herpesviruses]. *Dytiachyi likar – Pediatrician*, 5 (50), 34-36 [in Russian].

4. Banadyha, N.V., & Tomashivska, T.V. (2008). Stan klitynnoho ta humoralnoho imunitetu u ditei rannoho viku z pozalikarnianoiu pnevmonieiu [Cellular and humoral immunity that young children with community-acquired pneumonia]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 2 (19), 36-38 [in Ukrainian].

5. Mavrutentkov, V.V. (2005). Diahnostychne znachennia vyznachennia $\alpha 2$ -mikrohlobulinu v syrovattsi krovi u khvorykh iz hostrymy zakhvoriuvanniamy verkhnikh dykhalnykh shliakhiv [Diagnostic value of $\alpha 2$ -microglobulin determination in blood serum of patients with acute diseases of overhead tract]. *Medychni perspektyvy – Medical Prospects*, 10 (3), 66-68 [in Ukrainian].

THE LEVEL OF LOCAL IMMUNITY OF ORAL MUCOSA IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

I.I. Nezhoda, S.V. Bobruk

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University

SUMMARY. Infectious mononucleosis (MI) is a herpes virus disease that occurs with clinical signs of acute inflammation and serious impairment of cellular and

humoral immunity, which leads to the attachment of bacterial complications and the chronization of the process.

The aim of the work – to determine the degree of disruption of the local immunity indices of the mucous membranes of the oropharyngeal zone in children with infectious mononucleosis.

Patients and methods. Under supervision were 110 children aged 1 to 17 years who were being treated in

the Vinnytsia Regional Children's Clinical Infectious Disease Hospital for infectious mononucleosis of the ferruginous-anginosa form of moderate severity for the period from September to November 2016. The overwhelming majority of patients 52 (47.3 %) among 110 were children aged 3 to 6 years, 31 children (28.2 %) were the first three years of life, and only 27 patients (24.5 %) were children aged 6 to 17 years. Children were included in the study randomly as they entered the hospital. The diagnosis was established on the basis of clinical and laboratory studies (complete clinical examination, a general blood test, a general urine test, a biochemical blood test, an ultrasound of the abdominal cavity, ELISA and PCR).

The level of local immunity was assessed in 110 children (the main group), and in 75 healthy children (control group) by studying the concentration of tumor necrosis factor (TNF), serum immunoglobulin A (IgA) and secretory immunoglobulin A (SIgA) at 1 and 14 Day from admission to the hospital in the oropharyngeal secret of children of different age groups. The enzyme-linked immunosorbent assay was used for the study.

Results. The conducted study of the level of violation of important indicators of local immunity of oropharyngeal secretion, such as tumor necrosis factor and immunoglobulins: serum and secretory, indicate that MI proceeds not only as a viral inflammation, but is an immunodeficient disease characterized by significant and prolonged changes from the side indices of immunity.

Conclusions. The material of the study was oropharyngeal secret, which was not received by an invasive method. This allows us to apply this technique to determine the degree of immunological disorders in sick children as a criterion for the effectiveness of treatment and to predict the course of the disease.

Key words: infectious mononucleosis; children; herpes infection; oropharyngeal secretions; tumor necrosis factor; serum immunoglobulins; secretory immunoglobulins.

Відомості про авторів:

Незгода Ірина Іванівна – завідувача кафедрою дитячих інфекційних хвороб Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, професор, доктор медичних наук. E-mail: nezgoda_ii@mail.ru

Бобрук Світлана Володимирівна – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. E-mail: doctor-bobryk@mail.ru

Information about authors:

Nezhoda I.I. – Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases of M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University, Professor, Doctor of Medicine. E-mail: nezgoda_ii@mail.ru

Bobruk S.V. – Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases of M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University. E-mail: doctor-bobryk@mail.ru

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 4.05.2017 р.