

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-16

УДК: 616-98-053:577.112.083

## ЛАКТОФЕРРИН, ЯК ПОКАЗНИК ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ДІТЕЙ

Бобрук С.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: doctorbobruk@gmail.com

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 22 січня 2018 р.

**Анотація.** Мета роботи - провести дослідження рівня лактоферрину у пацієнтів з ІМ під час госпіталізації та через 14 днів та порівняти результати з такими, що визначаються у відносно здоровій групі пацієнтів. Під спостереженням знаходилися 55 дітей віком від 1 до 17 років, що отримували курс стаціонарного лікування у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні з приводу інфекційного мононуклеозу. Враховуючи складності під час отримання інтравенозного матеріалу у дітей в стані захворювання, в якості досліджуваного матеріалу було обрано орофарингеальний секрет (ротову рідину), яку отримували вранці натще у вертикальному положенні тіла вільним самопливом на 1 та 14 день від поступлення до стаціонару. Для дослідження використовували імуоферментний метод (ІФА, ELISA). Визначали показник за допомогою реактивів фірми "БЕКТОР-БЕСТ", РФ, методом твердофазного ІФА, аналізатором Stat Fax 2100, США. З метою порівняння та аналізу отриманих результатів, аналогічні обстеження отримали 55 відносно здорових дітей, які перебували на обліку в центрі медико-соціальної допомоги м. Вінниця, в день "здорової дитини". Інфекційний мононуклеоз представляє собою вірусне захворювання з поліморфним клінічним перебігом. Серед етіологічних чинників ІМ виступають герпесвіруси, які здатні вражати майже всі органи та системи. Найбільших змін зазнає саме імунна система, порушення з боку якої і призводить до тривалого перебігу запалення та хронізації процесу. Проведене порівняльне дослідження концентрації лактоферрину в орофарингеальній рідині у хворих на ІМ та у здорових дітей свідчить про значне його зростання в умовах інфекційного процесу ( $4919,2 \pm 117,9$  та  $753,2 \pm 16,3$  нг/мл, відповідно, при  $p < 0,01$ ). Це є абсолютно закономірним, адже в умовах захворювання дія лактоферрину направлена на активацію імунокомпетентних клітин для боротьби з інфекційним агентом. Серед обстежених дітей більшість склали хворі на ІМ зумовлений EBV (41,8% - 23 дитини). Відповідно і рівень лактоферрину у цієї категорії дітей був найвищим ( $6114,1 \pm 120,9$  нг/мл). Це свідчить про значні запальні структурні зміни у цієї категорії дітей, до яких призводить цей вірус. Найменші значення лактоферрину мали діти, що виділяли HHV6 - ( $3768,4 \pm 115,8$ ) нг/мл. Дослідивши показники лактоферрину в орофарингеальній рідині у дітей в динаміці через 14 діб, ми порівняли отримані дані з попередніми. Отже, діти хворі на ІМ після отриманого курсу лікування не мали достовірної різниці між показниками ( $4919,2 \pm 117,9$  та  $4317,8 \pm 113,6$  нг/мл відповідно, при  $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать на користь не завершення інфекційного процесу в момент настання клінічного одужання. Отже, дослідження рівня лактоферрину в орофарингеальній рідині дозволяє здійснити аналіз імунологічних порушень неінвазивним методом. Це є надзвичайно важливо, так як венозний доступ у хворих дітей є обмеженим. Значення лактоферрину може слугувати показником завершення запального процесу, або ж окреслити категорію дітей які мають хронічне запалення.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, лактоферрин, діти, ротоглотковий секрет.

### Вступ

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) - це гостре інфекційне захворювання, яке відоме людству вже майже 150 років. На сьогоднішній день у його розвитку доведеним вважається роль герпесвірусів. Та складність специфічної діагностики не завжди дає можливість чітко встановити етіологічний чинник ІМ, тому визначення хвороби, переважно, базується на наявному типовому симптомокомплексі [1].

Серед основних проявів ІМ виділяють тривалу лихоманку, генералізовану лімфаденопатію, гепатоспленомегалію та тонзиліт, який може носити не лише вірусне походження а й бактеріальне. Все це виникає внаслідок циклічного розмноження збудника хвороби, імунодефіциту на фоні пожиттєвої персистенції і тривалого інфікування органів та систем, що створює загрозу імунній системі дитини, шляхом пригнічення основних її ланок захисту [2, 4].

Ключові питання імунітету набувають все більшої актуальності у зв'язку з чинниками, які його порушують, зокрема - з вірусоіндукованою імунопатологією, до

якої відноситься інфекційний мононуклеоз [5, 6]. Тому, дослідження стану як загального, а враховуючи й серйозні зміни в ротоглотці у хворих на ІМ дітей, так і місцевого імунітету є досить актуальним в питанні подальшого ведення хворих та їх реабілітації.

Важливим показником у розвитку запального процесу в ротоглотці у хворих на ІМ дітей є лактоферрин. Міститься захисний білок у всіх рідких середовищах організму, але, оскільки він функціонально є "захисником" слизових, як вхідних воріт для патогенів, його максимальна концентрація зосереджується в секреторних рідинах макроорганізму.

Приймаючи участь у системі гуморального імунітету, лактоферрин зв'язується з ліпосахаридами патогенів, руйнує їх оболонки, вилучає з клітин залізо, чим позбавляє їх життєдіяльності [3]. Прогностично сприятливим є зростання рівня лактоферрину при ІМ та зниження його показників при настанні клінічного одужання. Таким чином, лактоферрин необхідний хворому організму для боротьби з інфекційним процесом, а здоро-

вому - для запобігання хвороби.

Мета роботи - дослідити рівень лактоферрину у хворих на ІМ дітей при поступленні до стаціонару та на 14 добу та порівняти отримані показники з тими, які визначаються у відносно здорової групи обстежених.

**Матеріали та методи**

Під спостереженням знаходилися 55 дітей віком від 1 до 17 років, що отримували курс стаціонарного лікування у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні з приводу інфекційного мононуклеозу. Враховуючи складності під час отримання інтравенозного матеріалу у дітей у стані захворювання, в якості досліджуваного матеріалу було обрано орофарингеальний секрет (ротovu рідину), яку отримували вранці натще у вертикальному положенні тіла вільним самопливом на 1 та 14 день від поступлення до стаціонару. Для дослідження використовували імуноферментний метод (ІФА, ELISA). Визначали показник за допомогою реактивів фірми "ВЕКТОР-БЕСТ", РФ, методом твердофазного ІФА, аналізатором Stat Fax 2100, США.

З метою порівняння та аналізу отриманих результатів, аналогічні обстеження отримали 55 відносно здорових дітей, які перебували на обліку в центрі медико-соціальної допомоги м. Вінниця, в день "здорової дитини".

**Результати. Обговорення**

Порівнюючи отримані дані дослідження рівня лактоферрину у дітей хворих на ІМ (основна група) з показниками у відносно здорових (контрольна група), слід зазначити, що у хворих дітей рівень лактоферрину збільшений більше, ніж у 5 разів (табл. 1).

Абсолютно закономірним стало зростання лактоферрину у хворих дітей, що свідчить про активацію залізовмісного білка при наявному запальному процесі, показником якого він може слугувати. Тоді як у здорових дітей контрольної групи рівень лактоферрину був в межах нормативних значень (600-900 нг/мл).

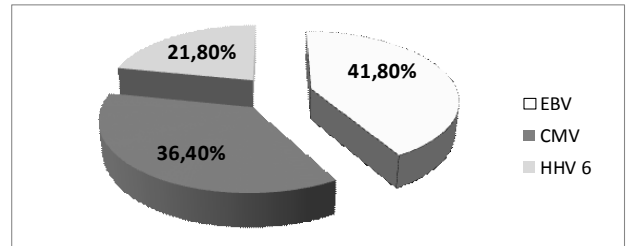
Розподіливши хворих за етіологічним чинником ІМ, ми поставили за мету визначити, при якому із збудників захворювання лактоферрин має найнижчі показники, а у яких випадках найвищі. Так, серед 55 дітей хворих на ІМ - 23 дитини (41,8%) виділяли вірус Епштейна-Барр (EBV), 20 хворих (36,4%) мали цитомегаловірус (CMV) та 12 дітей (21,8%) - герпес людини 6 типу (HHV6 типу) (рис. 1).

Отже, дослідивши рівень лактоферрину у дітей з різним етіологічним чинником ІМ, слід зауважити, що найнижчі показники залізовмісного білка визначали у дітей з HHV6 - (3768,4±115,8) нг/мл, тоді як найвищі значення лактоферрину спостерігали у дітей які виділяли EBV (6114,1±120,9) нг/мл, що можна пояснити убіквітарністю та пантропністю віруса, який є найпоширенішим серед інших збудників ІМ (табл. 2). Подібні

**Таблиця 1.** Концентрація лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей основної та контрольної групи (розрахунок цифрових даних за критерієм Манна-Уїтні (p)).

Показники та одиниці вимірювання	Основна група n=55	Контрольна група n=55
Лактоферрин (нг/мл)	4919,2 [5037,1-4801,3]	753,2 [769,5-736,9]
p	<0,01	

**Примітка.** p<0,01 статистично достовірна різниця між двома групами.



**Рис. 1.** Розподіл дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, залежно від етіологічного чинника.

**Таблиця 2.** Концентрація лактоферрину в орофарингеальному секреті дітей хворих на інфекційний мононуклеоз в залежності від етіологічного чинника.

Показники та одиниці вимірювання	EBV, n=23	CMV, n=20	HHV6, n=12
	M±m		
Лактоферрин (нг/мл)	6114,1±120,9	4875,2±116,9	3768,4±115,8

**Таблиця 3.** Порівняльна характеристика рівня лактоферрину у дітей хворих на ІМ на 1 та 14 добу від початку лікування.

Показники та одиниці вимірювання	На 1 добу, n=55	На 14 добу, n=55
	M±m	
Лактоферрин (нг/мл)	4919,2±117,9	4317,8±113,6
p	>0,05	

**Примітка.** p>0,05 статистично не достовірна різниця між двома групами.

зміни в ротовому секреті у хворих на ІМ є свідченням пошкодження тканин, активної дегрануляції нейтрофілів під впливом вірусної та бактеріальної контамінації, яка направлена на імунообумовлену альтерацію тканин.

Абсолютно очікуваним було зростання рівня лактоферрину у дітей хворих на ІМ, коли в клінічній картині переважають ознаки запального та інтоксикаційного синдрому. Тому, було поставлено за мету дослідити концентрацію лактоферрину в орофарингеальній рідині у дітей через 14 днів від моменту госпіталізації та порівняти показники з тими, які визначалися на початку лікування (табл. 3).

Отже, через 14 днів після початку лікування діти мали всі ознаки клінічного одужання (відсутність запальних змін у ротоглотці, нормальну температуру тіла та відсутність скарг на загальне самопочуття). Відповідно і рівень лактоферрину за цей термін мав би нормалізу-

ватися, адже секретується він у відповідь на патологічний процес і має період напіввиведення від 4 до 5 діб.

Виходячи з даних, наведених у таблиці 3 видно, що концентрація лактоферрину залишалася досить високою після отриманого курсу стаціонарного лікування. Хоча показники лактоферрину знизилися, вони не мали достовірної різниці з попередніми значенням та залишалися аберантними.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Інфекційний мононуклеоз давно вже відноситься до імунопатології. Важкість перебігу даного захворювання обумовлене змінами в ротоглотці на фоні вірусно-бактеріального запалення.

#### Список посилань

1. Дранник, Г. Н. & Свидро, Е. В. (2007). Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса. *Здоровье Украины*, 2, 24-25.
2. Звездина, А. В., Подгорная, Т. Г., Кирпичева, Н. Б. & Демус, Э. А. (2016). Рекуррентные инфекции у детей младшего возраста и их связь с герпесвирусами. *Детский лікар*, 5 (50), 34-36.
3. Костевич, В. А., Соколов, А. В., Захарова, Е. Т. & Васильев, В. Б. (2014). Анализ содержания и насыщенности железом и медью лактоферрина в молоке у женщин с первого дня и до 5 лет лактации. *Медицинский академический журнал*, 14 (1), 80-86.
4. Крамарьов, С. О., & Виговська, О. В. (2016). Інфекційний мононуклеоз у дітей: особливості сучасної клініки, імуногенезу, лікування. *Здоров'я України*, 1 (36), 17-25.
5. Bobruk, S. V. (2017). The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. *Journal of Education, Health and Sport*, 3, 576-585.
6. Hellwig, T., Jude, K. & Meyer, B. (2013). Management options for infectious mononucleosis. *U.S. Pharm.*, 5, 38-41.

#### References

1. Drannik, G. N. & Svidro, E. V. (2007). Infekcii, vyzyvayemye virusami prostogo herpesa. [Infections caused by herpes simplex viruses]. *Zdorove Ukrainy - Health of Ukraine*, 2, 24-25.

**Бобрук С.В.**

### ЛАКТОФЕРРИН, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

**Аннотация.** Цель работы - провести исследование уровня лактоферрина у пациентов с ИМ во время госпитализации и через 14 дней и сравнить результаты с такими, которые определяются в отношении здоровой группы пациентов. Под наблюдением находились 55 детей в возрасте от 1 до 17 лет, получавших курс стационарного лечения в Винницкой областной клинической детской инфекционной больницы в связи с инфекционным мононуклеозом. Учитывая сложности при получении интравенозного материала у детей в состоянии заболевания, в качестве исследуемого материала был выбран орофарингеальный секрет (ротовая жидкость), которую получали утром натощак в вертикальном положении тела свободным самотеком на 1 и 14 день от поступления в стационар. Для исследования использовали иммуноферментный метод (ИФА, ELISA). Определяли показатель с помощью реактивов фирмы "ВЕКТОР-БЕСТ", РФ, методом твердофазного ИФА, анализатором Stat Fax 2100, США. С целью сравнения и анализа полученных результатов, аналогичные обследования получили 55 относительно здоровых детей, состоящих на учете в центре медико-социальной помощи г. Винница, в день "здорового ребенка". Инфекционный мононуклеоз представляет собой вирусное заболевание с полиморфным клиническим течением. Среди этиологических факторов ИМ выступают герпесвирусы, которые способны поражать практически все органы и системы. Наибольшее влияния получает именно иммунная система, нарушения со стороны которой и приводит к длительному течению воспаления и хронизации процесса. Проведенное сравнительное исследование концентрации лактоферрина в орофарингеальной жидкости у больных ИМ и у здоровых детей свидетельствует о значительном его росте в условиях инфекционного процесса ( $4919,2 \pm 117,9$  и  $753,2 \pm 16,3$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,01$ ). Это является абсолютно закономерным, ведь в условиях заболевания действие лактоферрина направлено на активацию иммунокомпетентных клеток для борьбы с инфекционным агентом. Среди обследованных детей большинство составили больные ИМ,

2. Дослідження рівня лактоферрину у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз вказує на зростання його концентрації більше ніж у 5 разів порівняно зі здоровими дітьми.

3. Після курсу стаціонарного лікування у дітей з ознаками клінічного одужання рівень лактоферрину на 14 добу залишався аберантним, що свідчить про продовження запального процесу.

4. Досліджуваний показник може бути використаний як маркер завершення інфекційного процесу та допомогти окреслити дітей, які потребують подальшого диспансерного нагляду.

Перспективою подальших досліджень є визначення рівнів лактоферрину на біль пізніших термінах періоду реконвалесценції у дітей різного віку та статі.

2. Zvezdina, A. V., Podgornaya, T. G., Kirpicheva, N. B. & Demus, E. A. (2016). Rekurrentnye infekcii u detej mladshogo vozrasta i ih svyaz s herpesvirusami. [Recurrent infections in young children and their association with herpesviruses]. *Dytiachyi likar- Children's doctor*, 5 (50), 34-36.
3. Kostevich, V. A., Sokolov, A. V., Zaharova, E. T. & Vasilev, V. B. (2014). Analiz sodержaniya i nasyshennosti zhelezom i medyu laktoferrina v moloke u zhenshin s pervogo dnya i do 5 let laktacii. [Analysis of the content and saturation of iron and copper lactoferrin in milk in women from the first day to 5 years of lactation]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal - Medical academic journal*, 14 (1), 80-86.
4. Kramarov, S. O., & Vyhovska, O. V. (2016). Infektsiyni mononukleoz u ditei: osoblyvosti suchasnoi kliniki, imunohenezu, likuvannia. [Infectious Mononucleosis in Children: Features of a Modern Clinic, Immunogenesis, Treatment]. *Zdorovia Ukrainy - Health of Ukraine*, 1 (36), 17-25.
5. Bobruk, S. V. (2017). The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. *Journal of Education, Health and Sport*, 3, 576-585.
6. Hellwig, T., Jude, K. & Meyer, B. (2013). Management options for infectious mononucleosis. *U.S. Pharm.*, 5, 38-41. Retrieved from <https://www.uspharmacist.com/article/management-options-for-infectious-mononucleosis>

обумовленим EBV (41,8% - 23 ребѣнка). Соответственно и уровень лактоферрина у этой категории детей был самым высоким ( $6114,1 \pm 120,9$ ) нг/мл. Это свидетельствует о значительных воспалительных структурных изменениях у этой категории детей, к которым приводит этот вирус. Наименьшие значения лактоферрина имели дети, которые выделяли HHV6 - ( $3768,4 \pm 115,8$ ) нг/мл. Исследовав показатели лактоферрина в орофарингеальной жидкости у детей в динамике через 14 дней, мы сравнили полученные данные с предыдущими. Итак, у детей, больных ИМ, после полученного курса лечения не наблюдалось достоверной разницы между показателями ( $4919,2 \pm 117,9$  и  $4317,8 \pm 113,6$  нг/мл соответственно, при  $p > 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют в пользу незавершенного инфекционного процесса в момент наступления клинического выздоровления. Таким образом, исследование уровня лактоферрина в орофарингеальной жидкости позволяет осуществить анализ иммунологических нарушений неинвазивным методом. Это чрезвычайно важно, так как венозный доступ у больных детей ограничен. Значение лактоферрина может служить показателем завершения воспалительного процесса, или же определить категорию детей, которые имеют хроническое воспаление.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, лактоферрин, дети, ротоглоточный секрет.

**Bobruk S.V.**

#### LACTOFERRIN, AS AN INDICATOR OF INFLAMMATORY PROCESS ON INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

**Annotation.** Aim of the work - to investigate the level of lactoferrin in patients with IM at hospitalization and after 14 days and compare the findings with those that are determined in a relatively healthy group of patients. Under supervision were 55 children aged 1 to 17 years old who received a course of in patient treatment at the Vinnytsia Regional Clinical Infectious Diseases Hospital for infectious mononucleosis. Given the difficulty in obtaining intravenous material in children in the state of the disease, the oropharyngeal secret (oral fluid) was selected as the study material, which was received in the morning on the on set in the upright position of the body by free graft on the 1 and 14 days after admission to the in patient department. The study used an enzyme-linked method (ELISA). The index was determined using reagents from VEKTOR-BEST, RF, by the solid-state IFA method, by the Stat Fax 2100 analyzer, USA. In order to compare and analyze the results obtained, 55 relatively healthy children who were registered at the Vinnytsia Social Health Center on the day of the "healthy child" received similar surveys. Infectious mononucleosis is a viral disease with a polymorphic clinical course. Among the etiological factors of IM are herpesviruses, which can affect almost all organs and systems. The most significant changes are undergoing the immune system, the violation of which lead stop a prolonged process of inflammation and chronicity of the process. A comparative study of the concentration of lactoferrin in oropharyngeal fluid in patients with IM and in healthy children indicates a significant increase in the conditions of the infectious process ( $4919.2 \pm 117.9$  and  $753.2 \pm 16.3$  ng/ml, respectively, at  $p < 0.01$ ). This is absolutely logical, since in a disease the effect of lactoferrin on the activation of immunocompetent cells to fight an infectious agent. Among the examined children, the majority were with EBV etiology (41.8% - 23 children). Accordingly, the level of lactoferrin in this group of children was highest ( $6114.1 \pm 120.9$ ) ng/ml. This indicates significant inflammatory structural changes in this group of children, which appear because of this virus. The smallest value of lactoferrin was in children who isolated HHV6 - ( $3768.4 \pm 115.8$ ) ng/ml.

Having examined the level of lactoferrin in oropharyngeal fluid in children in the dynamics after 14 days, we compared the findings with the previous ones. Consequently, children with IM after the received treatment didn't have a significant difference between the scores ( $4919.2 \pm 117.9$  and  $4317.8 \pm 113.6$  ng/ml, respectively, with  $p > 0.05$ ). The obtained data proved about the in complete infectious process at the time of the onset of clinical recovery. Thus, the study of the level of lactoferrin in the oropharyngeal fluid allows to estimate the immunological disorders by non-invasive method. This is very important, since venous access in sick children is limited. The value of lactoferrin can be used as an indicator of the completion of the inflammatory process, or to describe the category of children with chronic inflammation.

**Keywords:** infectious mononucleosis, lactoferrin, children, oropharyngeal secret.

---