

МАРУШКО Ю.В., ЗЕЛЕНА Н.А., МЕЛЬНИКОВ О.Ф., МОВЧАН О.С.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ДУ «Інститут отоларингології імені проф. А.І. Коломийченка» НАМН України
Дитяча поліклініка № 1 Святошинського району м. Києва

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ В ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. Вступ. На сьогодні актуальним є вивчення особливостей місцевого імунітету слизової оболонки ротоглотки в дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання (ДЧХ).

Мета. Визначити вміст β -дефензинів у ротоглотковому секреті (РГС) у ДЧХ на фоні хронічних вогнищ інфекції лор-органів.

Методи. Обстежено 30 дітей із групи ДЧХ із хронічним компенсованим тонзилітом віком від 4 до 12 років. Усі діти, яким було проведено дослідження вмісту β -дефензинів у РГС у негострому періоді, розподілені на дві групи за віком: Д1 — 4–7 років ($n = 15$), Д2 — 8–12 років ($n = 15$). У процесі дослідження використовувались клінічні, імунологічні, лабораторні, бактеріологічні та статистичні методи.

Результати. Уміст β -дефензинів РГС у ДЧХ 4–7 років значно нижчий, ніж у ДЧХ 8–12 років, і становить відповідно 0,85 (0,12–2,25) та 4,8 (0,26–9,88). Рівень дефензинів у дітей 4–7 років нижчий від мінімального нормативу, при якому β -дефензинів (HBD1-3) можуть проявляти свою антимікробну активність. Клінічно група ДЧХ 4–7 років характеризується більшою частотою ГРВІ та загострень хронічного тонзиліту, 73,3 % (11) дітей 4–7 років мали бактеріологічно підтверджений дисбактеріоз кишечника, старші діти (8–12 років) — 40 % (6). За даними бактеріологічного дослідження мазків слизової ротоглотки, *St. aureus* було виявлено у 60 % (9) дітей віком 4–7 років і в 46,7 % (7) дітей 8–12 років. Серед цих дітей реєструвалися найнижчі показники β -дефензинів: Д1 — 0,46 (0,12–0,59), Д2 — 2,61 (0,26–5,94).

Висновки. Установлено, що у ДЧХ із хронічним компенсованим тонзилітом низький вміст β -дефензинів у ротоглотковому секреті, особливо в молодшій віковій групі (4–7 років). Найнижчі показники вмісту β -дефензинів реєструвалися у ДЧХ, при бактеріологічному обстеженні мазків ротоглотки яких було виявлено золотистий стафілокок.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання, ротоглотковий секрет, β -дефензини.

Вступ

Актуальність проблеми дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), підтверджена численними роботами як вітчизняних, так і зарубіжних авторів [3, 4, 6, 8].

Багато уваги приділено вивченню питань етіопатогенезу ГРЗ у дітей різних вікових груп та особливостям системного імунітету. Натомість фактори місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів у дітей на сьогодні залишаються вивченими недостатньо [1, 2, 3, 5]. Але саме вони на відміну від механізмів специфічної імунної відповіді активуються одразу після проникнення патогену й забезпечують першу лінію протиінфекційного захисту організму.

На особливу увагу заслуговують такі показники гуморального неспецифічного захисту, як антимікробні пептиди, зокрема дефензини. Дефензини людини являють собою родину амфіфільних, катіонних, багатих на цистеїнові залишки пептидів із молекулярною масою 3–4 кД, молекула яких складається з 29–47 амінокислотних залишків. Сьогодні ідентифіковано три типи дефензинів — α -дефензин, β -дефензин, θ -дефензин.

У людини виявлено α - (HNP — human neutrophils peptide) та β -дефензини (HBD — human β -defensins). Основними продуцентами α -дефензинів є нейтрофіли, незрілі дендритні клітини, моноцити, макрофаги, натуральні кілери, епітеліоцити, β -дефензинів — епітеліоцити, кератиноцити, моноцити, макрофаги, дендритні клітини. Широко представлені β -класи в слизовій шлунково-кишкового тракту, підшлунковій залозі, слинних залоз, не виключено, що певні β -класи продукуються пробіотичними бактеріями [1, 2]. Доведено, що дефензини чинять бактерицидну (проти грампозитивних та грамнегативних бактерій), фунгіцидну та віроцидну дію [1, 2]. Відіграють ключову роль в організації взаємозв'язку неспецифічних механізмів захисту та адаптивної системи організму, сприяють репарації тканин [1, 2]. Дослідженнями доведена висока бактерицидна активність β -дефензинів відносно *Moraxella*

© Марушко Ю.В., Зелена Н.А., Мельніков О.Ф., Мовчан О.С., 2013

© «Актуальна інфектологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Таблиця 1. Уміст β -дефензинів у ротоглотковому секреті у ДЧХ

Групи	n	Уміст β -дефензинів (HBD1-3) у РГС (мкг/мл)	Діапазон мікробіцидної активності HBD2,3 (мкг/мл), S. Joly (2004)
Д1 (4–7 років)	15	0,85 (0,12–2,25)	HBD2: 3,9–250
Д2 (8–12 років)	15	4,8 (0,26–9,88)	HBD3: 1,4–250

catarrhalis, *Str.pneumonia*, *St.aureus*, *E.coli*, *Enterococcus faecium*, протигрибкова відносно *Candida albicans* [1, 2, 5, 8]. Дефензини пригнічують реплікацію вірусу імунодефіциту людини, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу грипу, аденовірусу, папіломавірусу [1, 2, 8].

При захворюваннях органів дихання практично будь-якого генезу дефензини відіграють якщо не ключову, то далеко не останню роль [1]. Враховуючи вищенаведене, доцільним є вивчення їх умісту в ротоглотковому секреті у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання.

Мета роботи: вивчити вміст β -дефензинів в ротоглотковому секреті у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання на фоні хронічних вогнищ інфекції лор-органів.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 30 дітей із групи ДЧХ із хронічним компенсованим тонзилітом віком від 4 до 12 років. Пацієнтів, у яких експрес-тестом було виявлено патогенний стрептокок у мигдаликах, до участі в дослідженні не залучали. Усіх дітей, в яких було проведено імунологічне дослідження слини в негострому періоді, розподілено на дві групи за віком: Д1 — 4–7 років (n = 15), Д2 — 8–12 років (n = 15).

Місцевий імунітет оцінювався за рівнем β -дефензинів (HBD1-3) у нестимульованому ротоглотковому секреті (РГС), взятому натше (методичні рекомендації 2008 р.). Зазначені фактори вивчали у рідкій фазі РГС після центрифугування в центрифугі з охолодженням (4 °С) при 200 g за допомогою імуоферментного аналізатора Stat Fax 2100 (США) і наборів реактивів «Вектор-Бест» (РФ).

Також дітям було проведено клініко-лабораторне обстеження, що включало: збір скарг та деталізацію анамнезу, об'єктивний огляд, загальний аналіз крові та сечі, бактеріологічне дослідження мазків з носоглотки, аналіз калу на дисбактеріоз.

Статистична обробка даних проведена за допомогою параметричних та непараметричних методів.

Клінічні спостереження проведені на базі кафедри педіатрії № 3 НМУ імені О.О. Богомольця (Дитяча клінічна лікарня № 5 та Дитяча поліклініка № 1 Святошинського району міста Києва), імунологічні дослідження проведені в лабораторії імунології ДУ «Інститут отоларингології ім. А.І. Коломийченка» НАМН України.

Результати та їх обговорення

Нормативні показники β -дефензинів у нестимульованому ротоглотковому секреті як у дітей, так і в до-

рослих на сьогодні не встановлені. Але S. Joly та співавтори (2004) показали мікробіцидні рівні β -дефензинів: HBD2: 3,9–250 мкг/мл, HBD3: 1,4–250 мкг/мл.

Як видно з даних табл. 1, уміст β -дефензинів РГС у ДЧХ 4–7 років значно нижчий, ніж у ДЧХ 8–12 років, і становить відповідно 0,85 (0,12–2,25) та 4,8 (0,26–9,88). Причому показник у слині в молодшій віковій групі нижчий від мінімального нормативу, при якому β -дефензини (HBD1-3) можуть проявляти свою антимікробну активність. Клінічно група ДЧХ 4–7 років характеризується більшою частотою ГРВІ та загострень хронічного тонзиліту. Також слід відзначити, що 73,3 % (11) дітей 4–7 років мали бактеріологічно підтверджений дисбактеріоз кишечника, старші діти (8–12 років) — 40 % (6).

Проведене бактеріологічне дослідження мазків слизової ротоглотки показало, що *St.aureus* було виявлено у 60 % (9) дітей віком 4–7 років і у 46,7 % (7) дітей 8–12 років. Серед цих дітей реєструвались найнижчі показники дефензинів: у групі Д1 — 0,46 (0,12–0,59), Д2 — 2,61 (0,26–5,94).

За літературними даними, протистафілококова активність дефензинів (*S.aureus*) настає при відповідних концентраціях HBD2 — 9,5 мкг/мл та HBD3 — 210 мкг/мл [1]. Доведено, що певні штами золотистого стафілококу продукують стафілокіназу, яка порушує вторинну структуру дефензинів [1]. Саме з цим можуть бути пов'язані отримані нами низькі рівні β -дефензинів у дітей, інфікованих золотистим стафілококом.

Висновки

1. Установлено, що у ДЧХ із хронічним компенсованим тонзилітом низький уміст β -дефензинів у ротоглотковому секреті, особливо в молодшій віковій групі (4–7 років).

2. Найнижчі показники вмісту β -дефензинів реєструвались у ДЧХ, при бактеріологічному обстеженні мазків ротоглотки яких було виявлено золотистий стафілокок.

Список літератури

- Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензини и кателицидини. Ч. 1–5 // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 7(34). — С. 161–170; 2011. — № 8(35). — С. 37–142; 2012. — № 1(36); 2012. — № 2(37); 2012. — № 3(38).
- Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензини — мультифункциональные катионные пептиды человека // *Иммунология, аллергология, инфектология* — 2008. — № 2. — С. 31–40.
- Ершова И.Б., Кунегина Е.Н., Литус В.И., Федосеев Б.А. *Проблемы и перспективы лечения острых респираторных*

вирусных заболеваний в педиатрии // *Здоровье ребенка*. — 2007. — № 5(8). — С. 79–81.

4. Дранник Г.Н. Неспецифическая иммунопрофилактика острых респираторных вирусных инфекций // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. — 2006. — № 4(05). — С. 14–17.

5. Мельников О.Ф. и др. Концепция диагностики иммунной недостаточности на основании определения защитных белков в секретах // *Імунологія та алергологія*. — 2011. — № 1. — С. 3–8.

6. Романцов М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей. — Санкт-Петербург, 2008. — 76 с.

7. Чернишова Л.І. та ін. Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей // *Современная педиатрия*. — 2012. — № 4(44). — С. 104–107.

8. Dale B.V., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in oral environment expression and function in health and disease // *Curr. Issues. Mol. Biol.* — 2005. — 7(2). — P. 119–133.

9. Joly S., Maze C., Mc. Gray P.B., Guthmiller J. Human- β Defensin 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — 42(3). — P. 1024–1029.

Отримано 16.08.13 □

Марушко Ю.В., Зелена Н.А., Мельников О.Ф., Мовчан О.С. Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца
ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко» НАМН Украины
Детская поликлиника № 1 Святошинского района
г. Киева

Marushko Yu.V., Zelena N.A., Melnikov O.F., Movchan O.S. National Medical University named after O.O. Bogomolets State Institution «Institute of Otolaryngology named after prof. A.I. Kolomyichenko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Pediatric Outpatient Clinic № 1 of Svyatoshyh District of Kyiv, Ukraine

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Резюме. Введение. Сегодня актуально изучение особенностей местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки у детей, которые часто болеют острыми респираторными заболеваниями (ЧБД).

Цель. Определить содержание β -дефензинов в ротоглоточном секрете (РГС) у ЧБД на фоне хронических очагов инфекции лор-органов.

Методы. Обследовано 30 детей из группы ЧБД с хроническим компенсированным тонзиллитом в возрасте от 4 до 12 лет. Всем детям было проведено исследование содержания β -дефензинов в РГС в неострый период. Дети были распределены на две группы по возрасту: Д1 — 4–7 лет ($n = 15$), Д2 — 8–12 лет ($n = 15$). В процессе исследования использовались клинические, иммунологические, лабораторные, бактериологические и статистические методы.

Результаты. Содержание β -дефензинов в РГС у ЧБД 4–7 лет значительно ниже, чем у ЧБД 8–12 лет, и составляет соответственно 0,85 (0,12–2,25) и 4,8 (0,26–9,88). Уровень дефензинов у детей 4–7 лет ниже минимального норматива, при котором β -дефензины (HBD1–3) могут проявлять антимикробную активность. Клинически группа ЧБД 4–7 лет характеризуется большей частотой ОРВИ и обострений хронического тонзиллита, 73,3 % (11) детей 4–7 лет имели бактериологически подтвержденный дисбактериоз кишечника, старшие дети (8–12 лет) — 40 % (6).

По данным бактериологического исследования мазков со слизистой ротоглотки, *St.aureus* был определен у 60 % (9) детей 4–7 лет и у 46,7 % (7) детей 8–12 лет. Среди этих детей были зарегистрированы самые низкие уровни дефензинов: Д1 — 0,46 (0,12–0,59), Д2 — 2,61 (0,26–5,94).

Выводы. Установлено, что у ЧБД с хроническим компенсированным тонзиллитом низкое содержание β -дефензинов в ротоглоточном секрете, особенно в младшей возрастной группе (4–7 лет). Самые низкие показатели были получены у детей, в мазках ротоглотки которых был обнаружен золотистый стафилококк.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, ротоглоточный секрет, β -дефензины.

STATE OF LOCAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS

Summary. Introduction. Today the study of the features of local immunity of oropharyngeal mucosa in children who are often suffer from acute respiratory diseases (sickly children — SC), is urgent.

Objective. To determine β -defensins content in oropharyngeal secretion (OPS) in SC on the background of chronic foci of infection of upper respiratory tract.

Methods. We examined 30 SC with chronic compensated tonsillitis aged from 4 to 12 years. In all children we investigated β -defensins content in OPS in non-acute period. The children were divided into two groups according to age: Ch1 — 4–7 years ($n = 15$), Ch2 — 8–12 years ($n = 15$). During investigation we used clinical, immunological, laboratory, bacteriological and statistical methods.

Results. The content of β -defensin in OPS of SC aged 4–7 years was significantly lower than in SC aged 8–12 years, and is respectively 0.85 (0.12–2.25) and 4.8 (0.26–9.88). Defensin levels in 4–7-year-old children is below the minimum standard at which the β -defensins (HBD1–3) can show antimicrobial activity. Clinically, group of SC aged 4–7 years is characterized by a greater incidence of ARVI and exacerbations of chronic tonsillitis, 73.3 % (11) of 4–7-year-old children had bacteriologically confirmed intestinal dysbiosis, older children (8–12 years) — 40 % (6).

According to the bacteriological examination of smears from the mucous oropharynx, *St.aureus* was detected in 60 % (9) of children aged 4–7 years and 46.7 % (7) of children aged 8–12 years. Among these children lowest levels of defensins were registered: Ch1 — 0.46 (0.12–0.59), Ch2 — 2.61 (0.26–5.94).

Conclusions. It is established that in SC with compensated chronic tonsillitis the content of β -defensins in oropharyngeal secretions is low, especially in the younger age group (4–7 years). The lowest rates were found in children, in oropharyngeal swabs of which we have detected *Staphylococcus aureus*.

Key words: children, acute respiratory infections, oropharyngeal secretion, β -defensins.