

ОЦЕНКА УРОВНЯ sIgA В СЛЮНЕ КАК БИОМАРКЕРА МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ.

Байрамова Р.С., Талыбова Дж.Х., Мансурова Х.Т.,
Новрузова М.С., Гасымова М.Ч.

*Кафедра Медицинской микробиологии и иммунологии
Азербайджанского Медицинского Университета, г. Баку*

Целью исследования явилось оценка уровня sIgA в слюне у детей при острых респираторных инфекциях (ОРИ). Обследовано 24 пациента в возрасте от 1 до 7 лет. По возрастному составу больные дети распределялись по группам: с 1 года до 2 лет – I группа (n=6;25,6%), от 3 до 5 лет – II группа (n=11;43,9%), от 5 до 7 лет – III группа (n=7;30,5%). Среди 11 детей раннего возраста(1-4 лет), больных острыми респираторными инфекциями, выявлено снижение sIgA в слюне в остром периоде заболевания. Из них у 8(72,7%) детей средний уровень составил $33,78 \pm 8,9$ мкг/л, а у 3 (27,3%) пациентов sIgA в слюне не определялся (менее 5 мкг/л). Среди пациентов 5-7 лет (13 детей) у 70,5% отмечали снижение sIgA в слюне в начале заболевания. В периоде ранней реконвалесценции у детей, имевших умеренные изменения исходно, уровень sIgA повышался до $138,45 \pm 24,86$ мкг/л, достигая показателей здоровых детей, ($p=0,003$). У 4 (23,07%) детей исходно отмечали повышение sIgA до $238,8 \pm 57,39$ мкг/л, что может свидетельствовать о повышенной микробной стимуляции. Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии у большинства детей, больных ОРИ в остром периоде заболевания дисбаланса местного секреторного иммунитета и требует поиска методов своевременной коррекции, в зависимости от исходных данных.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, секреторный иммуноглобулин A sIgA, мукозальный иммунитет, иммуноферментный анализ.

В настоящее время, острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются одной из самых распространенных заболеваний во всем мире. Согласно данным ВОЗ, ежегодно острыми респираторными инфекционными заболеваниями болеют 70% жителей нашей планеты. На долю острых респираторных инфекций приходится до 90% всей патологии, регистрируемой в детском возрасте [1,2,3]. Повторные заболевания дыхательного тракта у детей приводят к ослаблению иммунной резистентности организма, формированию хронических очагов инфекции, обострение которых нередко провоцируется различными микроорганизмами [4].

Ухудшение экологической обстановки, стрессовые состояния, нерациональное питание, медикаментозное воздействие приводят к нарушениям микробной экологии организма [5]. Следствием этого является формирование дисбиозов и вторичных им-

муннодефицитов, снижающих резистентность как к экзогенной инфекции, так и к эндогенным ее очагам [6, 7]. У новорожденных детей снижение количества нормальной микрофлоры обусловлено хроническими воспалительными заболеваниями матери, рождение путем кесарева сечения, поздним прикладыванием к груди, дефицитом естественного вскармливания [8, 9].

Исследованиями последних лет изучены механизмы взаимодействия представителей нормофлоры с иммунной системой хозяина, их влияние на баланс Th1/Th2/Th17/ Treg-субпопуляций, выявлены лигандрецепторные системы, с помощью которых они обеспечивают укрепление противoinфекционной защиты и иммунную толерантность макроорганизма [10,11]. Также рассмотрена роль иммуноглобулина IgA как фактора поддерживающего симбионтную колонизацию слизистых оболочек [12,13].

Микрофлора верхних дыхательных путей играет важную роль в поддержании здоровья, при нарушении ее состава происходит приобретение новых бактериальных или вирусных возбудителей [14,15]. Дисбаланс микрофлоры может привести к избыточному росту и инвазии бактериальных патогенов, вызывающих респираторное заболевание, особенно у детей с незрелой иммунной системой [16]. Вирусы усиливают развитие вторичных бактериальных инфекций вследствие нарушения эпителиального барьера, усиления адгезии бактерий, дисфункции различных компонентов иммунной системы. Исследование биотопов ротоглотки у детей в остром периоде респираторных инфекций является перспективным, так как позволит не только оценить состояние мукозального иммунитета верхних отделов дыхательных путей, но и разработать новые схемы эффективного лечения [17, 18].

Резистентность слизистых оболочек ротоглотки к инфекционным агентам зависит от секреции биологически активных специфических и неспецифических веществ (IgA, IgG, IgM, лизоцима, лактоферрина, пероксидазы, муцина), способных нейтрализовать патогенные агенты. Изменения в соотношении представителей отдельных классов иммуноглобулинов, а также лактоферрина и лизоцима являются основанием для диагностики иммунной недостаточности [19,20]. Секреторная составляющая мукозального иммунитета (секреторный иммуноглобулин, sIgA) занимает центральное место в неотложной защите слизистых верхних дыхательных путей. По данным большинства исследователей противоречивые показатели содержания в ротоглоточном секрете IgA при острых респираторных инфекциях носят разнонаправленный характер в зависимости от преморбидного фона, сопутствующей патологии и периода заболевания. Недостаточная освещенность вопросов состояния мукозального иммунитета и микрофлоры ротоглотки у детей в

остром периоде острых респираторных инфекций требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Оценка уровня sIgA в слюне у детей при острых респираторных инфекциях.

Материалы и методы исследования. Всего обследовано 24 пациента в возрасте от 1 до 7 лет. По возрастному составу больные дети распределялись по группам: с 1 года до 2 лет – I группа (n=6;25,6%), от 3 до 5 лет – II группа (n=11;43,9%), от 5 до 7 лет – III группа (n=7;30,5%). У всех пациентов (100%) острые респираторные инфекции протекали в среднетяжелой форме. На момент поступления (на 2-3 сутки от начала заболевания) все больные имели выраженные симптомы интоксикации, катаральные явления. Постановку диагноза осуществляли врачи-клиницисты Научно-исследовательского Института Педиатрии Детского Центра Восстановления. Среди наблюдаемых больных детей наиболее часто встречались следующие варианты течения заболевания: ринофарингит – у 66,6% (n=16) детей, ларинготрахеит – у 20,8% (n=5), рино-фарингит в сочетании с обструктивным синдромом – 8,33% (2), катаральный средний отит – 4,16% (1). При сборе анамнеза установлено, что патологическое течение беременности матери отмечали у 25% (6) детей, неблагоприятное течение перинатального периода – 12,5% (3), раннее искусственное вскармливание – 33,3% (8). Патологию ЛОР-органов имели 12,5% (3), хроническую патологию желудочно-кишечного тракта – 4,16% (1), анемию – 4,16% (1), аллергический ринит – 8,33% (2). Для оценки состояния мукозального иммунитета ротоглотки был изучен в динамике (в первые сутки обращения к врачу и в периоде реконвалесценции – 10-14 день лечения) уровень секреторного IgA в слюне методом ИФА с использованием набора реагентов ИФА для количественного определения уровня sIgA.



Рис.1. Клинический вариант острых респираторных инфекциях.

Обработка цифрового материала результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов в соответствии с общепризнанными методами статистики при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Достоверность различий «р» результатов исследования между средними величинами оценивали по критерию Стьюдента. Различия расценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. У 24 детей, больных острыми респираторными инфекциями проведено изучение одного из главных факторов мукозального иммунитета - уровня секреторного IgA в слюне при поступлении в Центр Восстановления и в периоде реконвалесценции на 7-14 день. Исходно у 19 (79,1%) пациентов выявлено снижение показателя sIgA в остром периоде заболевания. У 3 (12,5%) больных детей выявлено умеренное снижение показателя, тогда как у 2 (8,33%) обследуемых пациентов в слюне не определялся, что свидетельствовало о дефиците факторов местного

иммунитета. При исследовании sIgA у детей различного возраста в остром периоде острых респираторных инфекций было установлено, что в начале заболевания, величина показателей sIgA имела широкий диапазон колебаний. Среди 11 детей раннего возраста (1-4 лет) больных ОРИ выявлено снижение sIgA в слюне в остром периоде заболевания. Из них у 8 (72,7%) детей средний уровень составил $33,78 \pm 8,9$ мкг/л, а у 3 (27,3%) пациентов sIgA в слюне не определялся (менее 5 мкг/л). При повторном исследовании в периоде реконвалесценции лишь у 55% больных с исходно низкими показателями sIgA достигал субнормальных значений $116,4 \pm 11,9$ мкг/л, тогда как у 18,7% детей оставался сниженным, а у 26,3% детей отмечалась $31,2 \pm 7,4$ мкг/л лишь незначительная тенденция к повышению sIgA без достоверного отличия. У 1 пациента уровень sIgA соответствовал показателям нормы здоровых детей и составил $130 \pm 27,82$ мкг/л и при повторном исследовании оставался нормальным.

Таблица 1.

Возраст	1-4 (11)		5-7 (13)		
	8(72,7%)	3(27,3%)	7(53,3%)	2 (15,3%)	4 (23,07%)
Острый период	$33,78 \pm 8,9$	< 5	$57,4 \pm 5,99$	-	$238,8 \pm 57,39$
Период реконвалесценции	$116,4 \pm 11,9$	$31,2 \pm 7,4$	$138,45 \pm 24,86$	-	$188,5 \pm 27,39$

Среди пациентов 5-7 лет (13 детей) у 70,5% отмечали снижение sIgA в слюне в начале заболевания. Более чем у половины больных детей – 7 (53,3%) уровень sIgA был умеренно снижен до $57,4 \pm 5,99$ мкг/л, у 2 (15,3%) – не определялся. В периоде ранней реконвалесценции у детей, имевших умеренные изменения исходно, уровень sIgA повышался до $138,45 \pm 24,86$ мкг/л, достигая показателей здоровых детей ($p=0,003$). У 4 (23,07%) детей исходно отмечали повышение sIgA до $238,8 \pm 57,39$ мкг/л, что может свидетельствовать о повышенной микробной стимуляции. При динамическом исследовании через 7-10 дней отмечена некоторая тенденция к понижению

уровня sIgA у пациентов этой группы ($188,5 \pm 27,39$ мкг/л).

Таким образом, у детей при острых инфекционных заболеваний исходно наблюдали 3 типа реагирования системы местного иммунитета, осуществляемые sIgA: нормальный sIgA, снижение sIgA (дефицит), повышение sIgA (гиперстимуляция). Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии у большинства детей, больных ОРВИ в остром периоде заболевания дисбаланса местного секреторного иммунитета и требует поиска методов своевременной коррекции, в зависимости от исходных данных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Самсыгина, Г.А. Острые рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей / Г.А. Самсыгиной / Педиатрия. - 2012.-Том 91.-№2.- С.6-8
2. Баранов, А.А. Часто болеющие дети: профилактика и лечение – Союз педиатров России. Российский национальный педиатрический формуляр/ под ред. А.А. Баранова. – М. ГЭОТАР МЕДИА.-2011.- 912с
3. Калюжин, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции:современные вызовы, противовирусный ответ,иммунопрофилактика,иммунотерапия./О.В.Калюжин//Медицинские информационные технологии.М.- 2014.- С.40-43,65-82,88-92
4. Зверев, В.В. Микроэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / В.В. Зверев, Ю.В. Несвижский, Е.А. Воропаева, С.С.Афанасьев, В.А. Алёшкин, А.В. Караулов, Х.М. Галимзянов, О.В. Макаров, Е.А. Богданова, О.В. Рубальский, М.С. Афанасьев, Н.С. Матвеевская, Д.С.Афанасьев, Т.Н.Савченко, В.А.Метельская, Е.Е.Рубальская, Е.О.Рубальский //.-Астрахань-М.: Издательство. -2011.-80 с
- 5.Bassis, С.М. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals./С.М. Bassis, J.R. Erb-Downward, R.P. Dickson, С.М. Freeman, Т.М. Schmidt, V.B. Young, J.M. Beck, J.L .Curtis, G.B. Huffnagle, J.A. // MBio. 2015; 6. doi: 10.1128/mbio.00037-15.
- 6.Горелов, А.В. Современные подходы к комплексной оценке неспецифической иммунологической резистентности при острых респираторных заболеваниях у детей. /А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, О.А. Литвинчук, Д.В. Усенко// Фарматека. 2011.-№1.-С.66-70
- 7.Караулов, А.В. Показатели колонизационной резистентности слизистыхротоглотки как объективные критерии мукозального иммунитета при бронхитах у детей / А.В. Караулов, В.А. Алёшкин, Е.А. Воропаева, В.А.Метельская, В.В. Слободенюк, М.С. Афанасьев, А.М. Затевалов,А.П.Топтыгина, С.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, Ю.Н. Урбан, Е.О.Рубальский, Н.С. Матвеевская // Иммунология (двухмесячный научно-практический журнал).-2012.- Том 33.-№5.- С.255 -259
- 8.Strunk T., Currie A., Richmond P., Simmer K.,Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity.J. Matern Fetal Neonatal Med. 2011, 24, 25-31.
- 9.Sharma A. A., Jen R., Butler A., Lavoie P. M. The developing human preterm neonatal immune system:a case for more research in this area. Clin. Immunol.2012, 145, 61-68

10. Хавкин, А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы/ А.И. Хавкин//Вопросы современной педиатрии. -2012. -Том 11.-№3. -С.86-89
11. Медведева, Е.А. Метаболическая активность микрофлоры ротоглотки у детей с бронхитом и внебольничной пневмонией/ Е.А. Медведева, Е.Р.Мескина// Альманах клинической медицины.-2015. №42.- С.72-78
12. Румель Н. Б. Роль специфических секреторных и сывороточных антител при острых респираторных заболеваниях различной этиологии у детей /Румель Н. Б., Головачева Е. Г., Осщак Л. В., Королева Е. Г., Дринецкий В. П., Мурадян А. Я., Покровская Е. Е., Калинина Н. М.// Медицинская иммунология.-2013, Т.5, №5-6, стр. -609-614
13. Караулов, А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей?/А.В.Караулов //Вопросы современной педиатрии. - 2015.-Том 14.- №2.-С.260-264
14. Алешкин, В.А. Микробиоценозы и здоровье человека: руководство для врачей /под редакцией В.А. Алешкина, С.С. Афанасьев, А.В. Караулова -М.-Издательство Династия.-2015.-С.42-45.
15. Алешкин, В.А. Нарушения микробиоценозов у детей: Многоцентровое исследование. Сообщение 1. Микробиоценоз и дисбактериоз ротоглотки / В.А.Алешкин, Х.М. Галимзянов, С.С. Афанасьев // Астраханский медицинский журнал. 2019.- Том 5.- №3.-С.9-13
16. Харламова, Ф.С. Острые респираторные инфекции у часто и длительно болеющих детей: лечебная и профилактическая эффективность пидотимода/ Ф.С. Харламова, О.В. Кладова, С.Л. Бевза, В.Л. Фомина, Т.П. Легкова//Consiliummedicum/ Педиатрия. - 2014.-Том 3.-С.23-27.
17. Коровина, Н.А. Современные возможности эффективной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций в программах оздоровления часто болеющих детей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.В. Леписева, А.В. Суздальников, А.А. Гирина //Детские инфекции.-2011.-Том 10.№1. –С. 56-59
18. Алешкин, В.А. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет/ В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, Е.А. Воропаева// Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.-2013.- Том 27.- №2.-С.6-11.
19. Bitar, M.A. The role of OM85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children/ M.A. Bitar, R. Saade// Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.-2013.Vol.77.№ 5. P. 670-673
20. Brandtzaeg, P. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa/ P Brandtzaeg, F.L. Jahnsen F.L., I.N. Farstad et al. // Folia Otorhinolaryng. etPathol. Respiratoriae. - 2019. - Vol. 2.- № 1 -2. - P. 22-31.
21. Cong, Y.A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota /Y.Cong, T. Feng, K. Fujihashi//Nal. Acad. Sci. USA. - 2009. Vol. 106. - № 46. -P.19256 -1926

SUMMARY

Assessment of the level of sIgA in the saliva as a biomarker of mucosal immunity in Children

Bayramova R.S., Talibova C.H., Mansurova H.T., Novruzova M.S., Qasimova M.Ch.
Department of Medical Microbiology and Immunology, Azerbaijan Medical university, Baku.

Key words: acute respiratory infections, secretory immunoglobulin A (sIgA), mucosal immunity, linked immunosorbent assay.

In children, 24 patients aged 1 to 7 years were examined to assess the state of the immune system during acute respiratory infections (ARI) by determining the level of sIgA. According to the age composition, patient children were divided into the following groups: from 1 to 2 years - to group I (n = 6; 25.6%), from 3 to 5 years - to group II (n = 11; 43.9%), from 5 to 7 years up to group III (n = 7; 30.5%). In 11 children aged 1-4 years with ARI, a decrease in oral sIgA was found during the acute

phase of the disease. Of these, 8 (72.7%) children had an average level of 33.78 ± 8.9 mcg / l, and 3 (27.3%) patients did not have sIgA in their saliva (<5 mcg / l). Decreased oral sIgA was reported in 70.5% of patients aged 5-7 years (13 people). During the early convalescence, sIgA increased from the previous low level and reached 138.45 ± 24.86 mcg / l in healthy children ($p = 0.003$). An early increase in sIgA 238.8 ± 57.39 mcg / l in 4 (23.07%) children is an indication of microbial stimulation. The results of the study show that the majority of patients with ARI have an imbalance in the local secretory immunity in the acute period, which requires the search for modern methods of correction, depending on the results obtained.

XÜLASƏ

Uşaqlarda kəskin respirator infeksiya zamanı mukozal immunitetin biomarkeri kimi ağız suyunda sİga-nin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi

Bayramova R.S., Talibova C.X., Mansurova H.T., Novruzova M.S., Qasımova M.Ç.
Azərbaycan Tibb Universitetinin Tibbi Mikrobiologiya və İmmunologiya kafedrası, Bakı.

Açar sözlər: *kəskin respirator infeksiyalar, sekretor İgA, mukozalimmunitet, immunoferment analiz.*

Uşaqlarda kəskin respirator infeksiyalar(KRİ) zamanı immun sistemin vəziyyətinin sİgA-nın səviyyəsini müəyyənləşdirilməklə qiymətləndirilməsi. 1 dən 7 yaşa qədər 24 xəstə müayinə olunmuşdur. Yaş tərkibinə görə xəstə uşaqlar qruplara: 1 yaşdan 2 yaşa qədər – I qrupa ($n=6$; 25,6%), 3 yaşdan 5 yaşa – II qrupa ($n=11$; 43,9%), 5 yaşdan 7 yaşa qədər – III qrupa ($n=7$; 30,5%) bölünmüşdür. KRİ ilə xəstə olan erkən 1-4 yaşda 11 uşaqda xəstəliyin kəskin dövründə sİgA –nın ağız suyunda azalması aşkar edilmişdir. Onlardan 8(72,7%) uşaqda orta səviyyə $33,78 \pm 8,9$ mkq/l, 3(27,3%) xəstədə sİgA ağız suyunda (<5 mkq/l) təyin olunmamışdır. 5-7 yaş arasında (13 nəfərdə) 70,5% xəstələrdə ağız suyunda sİgA-nın azalması qeyd edilmişdir. Erkən rekonvalesensiya dövründə əvvəlki aşağı səviyyəsindən sİgA artaraq $138,45 \pm 24,86$ mkq/l sağlam uşaqların göstəricilərinə ($p=0,003$) çatmışdır. 4 (23,07%) uşaqda sİgA $238,8 \pm 57,39$ mkq/l əvvəldən artması mikriob stimulyasiyasının göstəricisidir. Tədqiqatdan nəticələri göstərir ki, KRİ ilə xəstələrin əksəriyyətində kəskin dövrdə yerli sekretor immunitətdə disbalans olduğundan əldə edilən nəticələrdən asılı olaraq müasir korreksiya üsullarının axtarılmasını tələb edir.

Talibova Cəmilə Xəlid qızı

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu PHŞ-nin

Uşaq Bərpa Mərkəzi.

E-mail: ubmm@tabib.gov.az

Redaksiyaya daxil olub: 20.06.2022

Çapa tövsiyə olunub: 22.06.2022.