

## ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## АНАЛІЗ МОНОЦИТОГРАМИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ

АНАЛІЗ МОНОЦИТОГРАМИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ – У результаті проведених досліджень встановлено, що із збільшенням тяжкості перебігу ГРВІ спостерігають пригнічення моноцитарної системи, яке виражається у різкому зменшенні як промоноцитів, так і власне моноцитів, що підтверджується значним зниженням значень індексів їх проліферації та диференціації.

АНАЛИЗ МОНОЦИТОГРАММЫ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОРВИ – В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением тяжести течения ОРВИ наблюдается угнетение моноцитарной системы, которое выражается в резком уменьшении как промоноцитов, так и собственно моноцитов, что подтверждается значительным снижением значений индексов их пролиферации и дифференциации.

ANALYSIS OF THE MONOCYTOGRAM IN CHILDREN WITH SARS – As a result, found that with increasing severity of SARS observed inhibition of monocyte system, which is reflected in the sharp decrease as promonocytes, and actually monocytes, as evidenced by a significant decrease in indexes of proliferation and differentiation.

**Ключові слова:** респіраторна вірусна інфекція, діти, моноцитограма.

**Ключевые слова:** респіраторная вирусная инфекция, дети, моноцитограмма.

**Key words:** respiratory viral infection, children, monocytoqram.

**ВСТУП** Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) – велика група етіологічно неоднорідних гострозаразних вірусних захворювань, що характеризуються загальними симптомами інфекційного токсикозу з переважним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів [1, 2, 14]. Щорічно в країнах світу реєструють від 10 до 130 млн випадків захворювання на грип та ГРВІ. В Україні на грип та ГРВІ щороку хворіє близько 11–13 млн осіб, що складає 95 % усіх зареєстрованих випадків інфекційних захворювань [1, 11]. ГРВІ в структурі дитячих інфекцій посідає перше рангове місце. Майже 90 % дітей хворіють на ГРВІ щороку.

Без сумніву, підвищена сприйнятливність до інфекцій дихальних шляхів має тісний зв'язок з різними функціональними механізмами [1, 3, 12]. Сприйнятливність до грипу висока, загальна, за винятком дитячого віку до 6 місяців, які мають пасивний імунітет, переданий від матері [2, 16, 18]. Постійно циркулюючи серед населення, вірус грипу уражає всі вікові групи людей. Масовість захворювання на грип пояснюється легким шляхом передачі інфекції, коротким інкубаційним періодом, мінливістю антигенної структури збудника, нетривалим типоспецифічним імунітетом [9, 17].

У нормі існує баланс між факторами зовнішнього середовища та захисною системою організму. Проте ця рівновага доволі нестійка і за певних умов у дитячому ранньому віку, наприклад при переохолодженні, забрудненні повітря, вірусній інфекції, може порушуватись, що призводить до розвитку патологічного процесу, в основі якого лежить запалення [6].

Як відомо, запалення – найдавніша і складна судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження, направ-

лена не тільки на ліквідацію пошкоджувального агента, але й на відновлення пошкодженої тканини. Суть запалення полягає в унікальній реакції термінальних судин та сполучної тканини і забезпечується участю всіх систем захисту організму, який визначають неспецифічні фактори та імунологічна реактивність [6, 18].

На обов'язковий компонент запалення – альтерацію – виникає судинно-мезенхімальна реакція, яка і складає суть запалення, причому пошкодження та медіатори запалення нерозривні. Як відомо, виділяють плазмові (циркулюючі) медіатори, представлені калікреїн-кініновою системою, системою комплементу та системою згортання крові та клітинні (локальні) медіатори, пов'язані з лаброцитами, тромбоцитами, базофілами, поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), макрофагами, лімфоцитами та ін. Однак ці медіатори тісно співпрацюють, що дозволяє циркулюючим медіаторам забезпечити підвищення судинної проникності та активацію хемотаксису ПЯЛ для фагоцитозу і внутрішньосудинну коагуляцію у вогнищі запалення – для обмеження збудника і самого вогнища запалення [6, 9, 15, 19].

Проте, не дивлячись на принципові відмінності, неспецифічні неімунні фактори захисту, перш за все фагоцитоз, беруть участь в становленні імунітету при запаленні. Разом з тим, не зважаючи на неспецифічність самого процесу фагоцитозу, що здійснюється ПЯЛ та моноцитарними фагоцитами – макрофагами, місце фагоцитозу в системі імунітету визначається тим, що фагоцити, особливо макрофаги, беруть участь у переробці їх в імуногенну форму. Фагоцитоз доповнює і форми реакцій імунологічної реактивності, оскільки місце макрофагів у системі імунітету визначається також участю Т- і В-лімфоцитів у кооперації, необхідній для становлення імунної відповіді [19].

Основну роль в пригніченні активності внутрішньоклітинних вірусів відіграють сенсibilізовані Т-лімфоцити, що, взаємодіючи із зараженими клітинами, виділяють лімфотоксини, які паралізують поділ клітин, а згодом їх руйнують. В той же час, продукуючи інші цитокіни, Т-лімфоцити підвищують фагоцитарну активність макрофагів [20].

Регулятором клітинних медіаторів вважають монокіни макрофагів, які здатні керувати диференціюванням гранулоцитів і моноцитів із стовбурової клітини, а також проліферацією цих клітин, тобто є регуляторами фагоцитозу. Фагоцитарна недостатність макрофагів визначає утворення в них епітеліоїдних та гігантських клітин, які втрачають фагоцитарні функції, в результаті чого запальна реакція стає дефективною за можливістю реалізувати кінцеву мету [19–21].

Послідовність процесів в імунологічній системі, які відбуваються після контакту з антигеном і приводять до формування імунітету, починається із неспецифічної передстадії – фагоцитозу антигена гранулоцитами (мікрофагами) і моноцитами (макрофагами). Після передачі антиген-інформації настає перша специфі-

чна стадія – клітинні реакції з переважною участю лімфоцитів. Після трансформації ранніх імунітоцитів у пізні (плазматичні клітини) настає друга специфічна стадія – гуморальні реакції з утворенням вільних антитіл. Велике значення має також активація неспецифічних факторів захисту, зокрема фагоцитарної активності макрофагів, що часто спостерігають при вірусній інфекції [5, 7, 8].

Встановлено, що загальнотоксична дія вірусу грипу пригнічує як клітинну, так і гуморальну ланки імунітету, що, поряд з усуненням захисної функції поверхневого епітелію і депресією місцевих факторів імунного захисту, сприяє активації бактеріальної інфекції, що сапрофітує в порожнині рота та дихальних шляхах, перш за все запалення при ГРВІ захоплює клітини поверхневих шарів СОПР та дихальних шляхів, розвивається місцева запальна реакція, однак вона може не обмежитись поверхневими шарами, а призвести до глибокого пошкодження епітелію порожнини рота та дихальних шляхів, ускладнюючи перебіг захворювання [4, 12, 16].

Результати ряду досліджень показують, що найчастіше ослаблення імунітету супроводжується, окрім дефіциту IgA, недостатнім виробленням інтерферону, також порушенням клітинно-опосередкованого імунітету (наприклад зміни субпопуляцій лімфоцитів), зниженням хемотаксису нейтрофілів. Разом з тим, у противірусному імунітеті істотним фактором є макрофаги, які беруть участь в імунній стимуляції, розпізнаванні антигена, регуляції проліферації і диференціюванні лімфоцитів, моноцитів [5, 13]. Крім того, вони активно допомагають руйнувати та видаляти із організму чужорідні антигени. Цитотоксична активність макрофагів має неспецифічний характер і проявляється на ранніх стадіях інфекційного процесу [5, 10, 20].

Клітинний імунітет, як відомо, відіграє більш важливу роль при вірусних інфекціях, ніж гуморальний. Лише частина вірусів швидко руйнує уражені ними клітини, більшість же вірусів не викликає негайної їх загибелі, тому заражені клітини стають мішенню для цитолітичної дії Т-ефекторів, природних кіллерів та макрофагів.

Таким чином, приведені дані літератури свідчать про значні зміни системи факторів неспецифічної резистентності організму при вірусній інфекції, зокрема порушення клітинно-опосередкованого імунітету, зміни субпопуляцій лімфоцитів, зниження хемотаксису нейтрофілів тощо. Очевидно, при взаємодії організму з вірусами – збудниками ГРВІ, механізми неспецифічного захисту не завжди здатні протистояти їх патогенному впливу.

Зважаючи на окреслені проблеми, актуальним є вивчення патогенетичних механізмів виникнення та перебігу ГРВІ у дітей, обґрунтування ефективних систем імунного захисту організму дітей до грипу та ГРВІ. Вивчення процесів активації неспецифічних факторів захисту, зокрема фагоцитарної цитотоксичної активності макрофагів, що проявляється на ранніх стадіях інфекційного процесу при респіраторній вірусній інфекції, визначило доцільність нашого дослідження.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведене нами клініко-лабораторне дослідження включало вивчення моноцитограми периферичної крові дітей, хворих на ГРВІ

як одного з тестів, що виявляє динамічні зміни в організмі дитини, характеризує здійснення фагоцитарної функції моноцитів та добре відображає реактивність організму на розвиток запалення [1, 4, 7, 8, 10].

Моноцитограму периферичної крові та розрахунок різних форм моноцитів досліджували за загальноприйнятими гематологічними методиками у 147 хворих на ГРВІ дітей, віком від 6 місяців до 5 років; з них легку форму перебігу діагностовано в 51 дитини, форму середньої тяжкості – у 64 дітей, тяжку форму – в 32 дітей. Контрольну групу склало 30 здорових дітей відповідних вікових груп. Вивчення показників моноцитограми дітей, хворих на ГРВІ, проводили із врахуванням динамічності клітинних елементів крові у віковому аспекті, проводячи розрахунок абсолютного числа моноцитів. Відсоткове відношення різних видів моноцитів (моноцитограма) визначали за методом О. П. Григорової [5], згідно з класифікацією якої клітини розподіляються наступним чином: 1) монобласт – велика клітина з крупним незрілим ядром; 2) промоноцит – клітина з круглим ядром; 3) власне моноцит – клітина з бобоподібним ядром; 4) поліморфмоноцит – клітина з поліморфним ядром.

Визначали також індекс проліферації та диференціації моноцитів як показника стану життєдіяльності в клітинах моноцитарної системи. Індекс проліферації визначали як відношення кількості промоноцитів до кількості поліморфмоноцитів, індекс диференціації – відношення кількості моноцитів до тієї ж кількості поліморфмоноцитів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Оскільки будь-яке вогнище запалення в організмі людини викликає активацію моноцитопоезу внаслідок посиленої проліферативної активності імунітокомпетентних клітин, першими у вогнищі пошкодження завжди з'являються нейтрофільні гранулоцити, які активно стимулюють появу там моноцитів, лімфоцитів, еозинофілів [10, 13, 18]. Під впливом невстановлених факторів моноцити в тканинах диференціюються в органо- і тканиннспецифічні макрофаги. Серед клітин периферичної крові моноцити є носіями найбільшої активності дегідрогеназ, що свідчить про інтенсивність процесів дихання і гліколізу, необхідних для здійснення фагоцитарної функції моноцитів [15, 17].

Вивчення моноцитограми здорових дітей показало, що кількість моноцитів у них складає  $(0,53 \pm 0,002) \times 10^9/\text{л}$ , з яких промоноцитів –  $(23,0 \pm 0,33) \%$ , власне моноцитів –  $(29,83 \pm 0,40) \%$ , поліморфно-ядерних моноцитів –  $(47,21 \pm 0,47) \%$ . Індеси проліферації та диференціації моноцитів у контрольній групі дітей становлять 0,48 та 0,58 відповідно.

Порівняльний аналіз клінічної картини захворювання та змін моноцитограми при легкому перебігу ГРВІ показав, що на 100 порахованих моноцитів  $(24,1 \pm 0,30) \%$  припадає на промоноцити,  $(34,7 \pm 0,24) \%$  – на власне моноцити,  $(41,2 \pm 0,21) \%$  – на поліморфно-ядерні моноцити. При підрахунку індексів проліферації та диференціації встановлено, що у дітей з легкою формою перебігу ГРВІ індекс проліферації становить 0,58, а індекс диференціації – 0,84, що вказує на активацію моноцитарної ланки імунітету.

При вивченні моноцитограм дітей із середньотяжкою формою ГРВІ встановлено зміни в бік зменшен-

ня кількості промоноцитів та власне моноцитів. Показники моноцитограми при цій формі ГРВІ становлять: промоноцитів – (18,16±0,41) %, власне моноцитів – (27,61±0,61) %, поліморфно-ядерних моноцитів – (54,33±0,96) %. Що стосується індексів проліферації та диференціації, то при середньотяжкій формі перебігу ГРВІ значення індексів суттєво змінюється – індекс проліферації складає 0,34, індекс диференціації – 0,51.

Співставлення клінічної картини захворювання та змін моноцитограми дітей при тяжкій формі ГРВІ показало, що промоноцити складають (10,26±0,41) %, власне моноцити – (16,81±0,61) %, поліморфно-ядерні – (72,93±0,96) %. Кількість промоноцитів у цій групі обстежених зменшується в окремих випадках до 9 %, а кількість поліморфно-ядерних моноцитів значно збільшується, досягаючи 76 %. Із збільшенням тяжкості захворювання суттєво змінюється значення індексів, що виражається в різкому зменшенні як промоноцитів, так і власне моноцитів. Так, індекс проліферації у цій групі обстежених складає 0,18, індекс диференціації – 0,23.

При співставленні тяжкості захворювання на ГРВІ у дітей із змінами моноцитограми при цьому виявлено, що співвідношення між окремими моноцитами достовірно (всі різниці достовірні у межах  $p < 0,01$ ) змінюється залежно від ступеня тяжкості захворювання. Отримані дані можуть свідчити про те, що із збільшенням тяжкості захворювання спостерігають пригнічення моноцитарної системи, яке виражається у різкому зменшенні як промоноцитів, так і власне моноцитів, що підтверджується також значним зниженням значень індексів проліферації та диференціації. Таким чином, проведені дослідження показали відповідність клінічного перебігу ГРВІ із змінами складових компонентів моноцитограми.

**ВИСНОВКИ** У результаті проведених досліджень встановлено, що при легкому перебігу ГРВІ збільшується кількість промоноцитів та зменшується кількість поліморфномоноцитів; при тяжкій формі – навпаки, що є прогностично несприятливою ознакою і вказує на тяжкість патологічного процесу. Отже, при легкій формі захворювання зміни моноцитограми перебігають на фоні моноцитозу, що, очевидно, може свідчити про активацію моноцитарно-макрофагальної системи. Що стосується перебігу ГРВІ у тяжкій формі, то зниження процесів проліферації та диференціації відповідає стану моноцитопенії, що є несприятливою ознакою і вказує на тяжкість патології.

Наведені дані слугують переконливим підтвердженням актуальності та практичної доцільності оптимізації системи імунного захисту організму дітей до грипу і ГРВІ та створення оптимізованих схем лікування та профілактики даних патологічних станів.

**Перспективи подальших розробок** Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення можливої взаємодії представників ефекторної та афекторної клітинних ланок імунного реагування, яке відображається певним чином співвідношенням лімфоцитів та моноцитів периферичної крові.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін Ю. Г. Актуальні питання вакцинації дітей / Ю. Г. Антипкін // Перинатологія і педіатрія. – 2008. – № 4. – С. 11–12.
2. Беляев Е. Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие как составная часть проблемы охраны здоровья населения России / Е. Н. Беляев // Здравоохран. Рос. Федерации. – 1992. – № 11–12. – С. 5–7.
3. Вотяков В. И. Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромом иммунодефицитов / В. И. Вотяков, А. Г. Коломиец // Клин. медицина. – 1991. – № 5. – С. 29–37.
4. Голик В. П. Особенности гемограммы у больных острыми язвенно-некротическими гингивостоматитами / В. П. Голик, А. Н. Зосимов, В. В. Ткаченко // Вісник стоматології. – 1998. – № 2. – С. 27–29.
5. Григорова О. П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма: медгиз / О. П. Григорова. – М., 1958. – 106 с.
6. Гусев Е. Ю. Варианты развития острого системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 9–17.
7. Земсков А. М. Доступные методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золотодов // Клинич. лаборат. диагностика : медицина. – 1997. – № 3. – С. 3–4.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск, 2000. – С. 311–446.
9. Кетлинский С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 156 с.
10. Кровь и инфекция / Козинец Г. И., Высоцкий В. В., Погорелов В. М. [и др.]. – М. : Триада-Фарм, 2001. – 137 с.
11. Крамарев С. А. Епідемія грипу в Україні / С. А. Крамарев // Наук.-практ. журн. для педіатрів "З турботою про дитину". – 2010. – № 1. – С. 9.
12. Маричев І. Л. Вплив інфекційних агентів на формування імунodefіцитних станів / І. Л. Маричев // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 11. – С. 64–67.
13. Мироненко Л. Г. Інформативність гематологічних індексів при різних формах дифтерійної інфекції / Л. Г. Мироненко, Т. О. Чумаченко, Ю. В. Мироненко // Лаб. диагностика. – 2000. – № 4. – С. 33–35.
14. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. – Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М., 2002.
15. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. – М., 1996. – 384 с.
16. Таточенко В. К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей / В. К. Таточенко // Вопр. современной педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 112–114.
17. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики / В. Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 127–132.
18. Хайтов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегина // Клинич. медицина. – 2001. – № 5. – С. 5–7.
19. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции / А. В. Цинзерлинг. – СПб. : Сотис, 1993. – 287 с.
20. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. Arzheim.-Forsch / P. Careddu, V. Mei, V. Venturoli, A. Corsini // Drug Res. – 1994. – 44 (Suppl2) (12A). – P. 1485–1489.
21. Darville T. Intravenous immunoglobulin (IVIg) modulates cord blood monocyte tumor necrosis factor-alpha (TNF) production in vitro / T. Darville, D. R. Tabor, R. F. Jacobs // Pediatr. Res. – 2003. – Vol. 33, № 4. – P. 282–284.

Отримано 04.09.13