

# THE ANALYSIS OF INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN EARLY AGE CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA WITH ACUTE HERPETIC STOMATITIS

A.L.Aliev<sup>1</sup>  D.B.Abdullaev<sup>2</sup>  Z.S.Kamalov<sup>3</sup> 

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

3. Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

## OPEN ACCESS

IJSP

### Correspondence

Aliyev Axmadjon Lutfullayevich  
Tashkent Pediatric Medical  
Institute, Tashkent,  
Uzbekistan.

e-mail: [docakhmatdjan44@gmail.com](mailto:docakhmatdjan44@gmail.com)

Received: 05 April 2024

Revised: 11 April 2024

Accepted: 14 April 2024

Published: 30 April 2024

Funding source for publication:  
Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays  
neutral with regard to jurisdictional  
claims in published maps and



**Copyright:** © 2022 by the  
authors. Licensee IJSP, Andijan,  
Uzbekistan. This article is an open  
access article distributed under  
the terms and conditions of the  
Creative Commons Attribution  
(CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Abstract.

Infection caused by herpes simplex virus (HSV) is the most common among people (80-95% of the population are lifelong carriers of the virus). Conducted seroepidemiological studies have shown that by the age of 15, about 83% of children are infected with HSV, and at the age of 30 years and older, more than 90% of the population have antibodies to HSV of one type or another. **Purpose of the study:** analysis of clinical and immunological features of the course of severe pneumonia in young children against the background of acute herpetic stomatitis. **Materials and methods:** this study included 60 children with an established diagnosis of pneumonia. Group 1 consisted of 30 children with pneumonia of bacterial etiology without HSV, group 2 included 30 children with herpetic stomatitis. The control (comparison) group consisted of 22 practically healthy children of a similar age. **Results:** the clinical and immunological features of the course of severe pneumonia in young children against the background of acute herpetic stomatitis were determined. **Conclusions:** 1) An imbalance in the production of Th1/Th2 cytokines was established in children with stomatitis with pneumonia of various etiologies before treatment. 2) A significantly increased level of serum TNF $\alpha$  was revealed in all groups of children with stomatitis before treatment. 3) The study of IL-10 concentrations established differently directed indicators before treatment in the group of children without HSV and with HSV.

**Keywords:** young children, pneumonia, stomatitis, herpes simplex virus, cytokines, immunity.

Неблагоприятным фоном для течения пневмонического процесса у детей раннего возраста является рахит, белково-энергетическая недостаточность, анемия, дисбактериоз и др. Они определяют во многом повторность пневмоний у ребёнка, длительность их течения, склонность к обострениям, рецидивам и осложнениям.

Герпетический стоматит — острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является вирус простого герпеса (ВПГ), широко распространенный в природе, передающийся контактным или воздушно-капельным путем. Источник инфекции — больной человек или вирусоноситель [1,2].

Большинство людей контактируют с вирусом в раннем детстве. Проявлением первичной герпетической инфекции чаще является острый герпетический стоматит (ОГС), наиболее распространенный у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет [3]. Это связано с исчезновением антител, полученных интерплацентарно от матери, с особенностями строения слизистой оболочки полости рта, высокой проницаемостью гистогематологических барьеров, недостаточной активностью местного иммунитета, а также с частыми естественными нарушениями целостности слизистой оболочки в результате прорезывания зубов и микротравм [4].

Состояние иммунной системы играет большую роль в возникновении и характере течения герпетической инфекции. Одним из механизмов, противостоящих действию защитных факторов иммунитета на вирусы, является персистенция последних в тканях, не подлежащих иммунному надзору. Способность к персистенции, несмотря на высокую иммуногенность, указывает на то, что вирус вырабатывает механизм ускользания от иммунного ответа [5].

Несмотря на огромное количество исследований в данном направлении, на сегодняшний день вопрос реализации иммунного ответа при острой пневмонии у детей раннего возраста с герпетическим стоматитом остаётся открытым. В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось изучение содержания концентрации фактора некроза опухолей альфа про- (ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) цитокинов в ротовой жидкости (РЖ) у детей раннего возраста от 6 месяцев до 3-х лет.

**Цель исследования:** анализ клинико-иммунологических особенностей течения тяжелых пневмоний у детей раннего возраста на фоне острого герпетического стоматита.

**Материал и методы.** В настоящее исследование были включены 62 детей с установленным диагнозом пневмонии. 1-ю группу составили 30 детей с пневмонией бактериальной этиологии без ВПГ, во 2-ю вошли 32 детей с герпетическим стоматитом. Группу контроля (сравнения) составили 22 практически здоровых детей, аналогичного возраста.

Иммунологические исследования у обследуемых детей проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Концентрацию фактора некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой или с использованием коммерческой компьютерной программы «Microplate manager», отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

**Результаты и их обсуждение.** Широко известно взаимно ингибирующее действие цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами одного типа, на образование цитокинов Т-хелперами другого типа (например, Th1-цитокнины подавляют образование Th2-цитокнинов; и Th1- и Th2-цитокнины ингибируют синтез Th17-цитокнинов) [6]. Иммуный ответ организма на вирус состоит из двух фаз, где соответственно задействованы Th1/Th2 активированные клетки. В первой фазе происходит стимуляция продукции интерферонов и активация естественных киллеров и других иммунокомпетентных клеток. Макрофаги играют центральную роль в иммунной защите и вовлечены как в неспецифические, так и в специфические иммунные реакции против ВПГ-инфекции. Они отвечают на вирусные инфекции быстрой секрецией провоспалительных цитокинов, к числу которых относится и фактор некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ), имеющий важное значение для первичной защиты.

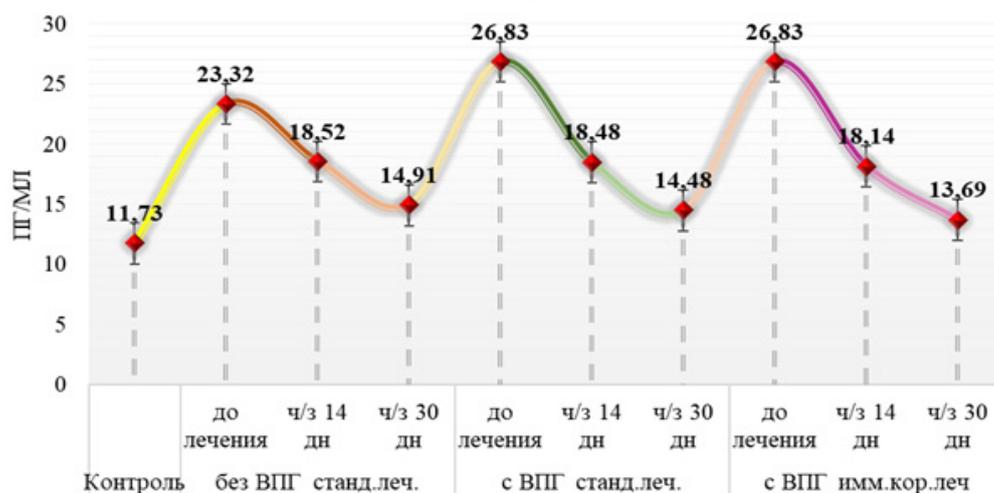
**Фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$  или TNF $\alpha$ )** — представитель другогосемейства иммунологически значимых белков. Основные продуценты ФНО $\alpha$  моноциты и макрофаги. Его секретируют также нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты при их вовлечении в воспалительный процесс. ФНО $\alpha$  выявляют в кровотоке раньше других провоспалительных цитокинов — уже через 20–30 мин после индукции воспаления. ФНО $\alpha$  участвует в формировании всех основных местных, а также некоторых системных проявлений воспаления. Он активирует эндотелиальные клетки, стимулирует ангиогенез, усиливает миграцию и активирует лейкоциты [2,7].

Установлены достоверно повышенные сывороточные показатели ФНО $\alpha$  во всех группах малышей. Так, в группе детей без ВПГ был выявлен диапазон колебаний от 14 до 31 пг/мл со средним значением  $23,3 \pm 1,05$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что почти в 2 раза, а в группе детей с ВПГ диапазон колебаний составил от 17 до 39 пг/мл, со средним показателем  $26,8 \pm 0,94$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что почти в 2,3 раза выше контрольных значений  $11,7 \pm 0,57$  пг/мл (Рис.1).

Вероятно, увеличенные концентрации провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$ , обуславливают тяжесть состояния больных детей со стоматитом на фоне сопровождающейся пневмонии, а кратное увеличение содержания кахексина свидетельствует о степени выраженности клинических проявлений и процесс хронизации.

Проведенный анализ содержания ФНО $\alpha$  в РЖ у детей всех групп выявил достоверно повышенную экспрессию независимо от этиологии стоматита (Рис.1.). Так в 1-ой группе детей без ВПГ содержание ФНО $\alpha$  оказалось выше контрольных значений в 2,3 раз, со средним показателем  $13,14 \pm 1,24$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), а концентрация во 2-ой группе детей с ВПГ повышена в 2,2 раза, со средним значением  $12,39 \pm 0,58$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), тогда как в группе здоровых детей данный показатель составил  $5,64 \pm 0,40$  пг/мл.

Рисунок-1.

Динамика сывороточного ФНО $\alpha$  в группах детей до и после лечения.

При повышенной локальной выработке ФНО $\alpha$  преобладают процессы повреждения тканей, проявляющиеся развитием геморрагического некроза [1]. Повышенное содержание в группах детей, объясняется тем, что одним из ключевых звеньев регуляции системы иммунитета в полости рта являются цитокины РЖ и они в некоторой степени определяют устойчивость полости рта как к бактериальным, так и к вирусным инфекциям и активность моноцитарно-макрофагальной структуры в слизистой оболочке. Вероятно поэтому, у детей и в группе без ВПГ и в основной группе с ВПГ на фоне пневмонии установлен повышенный синтез ФНО $\alpha$ .

Во второй фазе иммунного ответа запускается целый ряд иммунных реакций: продукция гуморальных специфических антител, активных Т-клеток (усиливающих или подавляющих функции других клеток), реакции Т-клеточного иммунитета, поэтому следующим этапом наших исследований было изучение уровня противовоспалительного ИЛ-10 во всех группах детей.

Интерлейкин 10 – (ИЛ-10 или IL-10) описан как ингибитор активности Th1-клеток. Основной противовоспалительный эффект ИЛ-10 реализуется через подавление активности макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно Th1 и Th17) — прежде всего синтеза этими клетками провоспалительных цитокинов. Продуцируется главным образом моноцитами и, в меньшей степени, лимфоцитами, включая Th2 типа, тучные клетки, некоторыми субпопуляциями активированных Т- и В-лимфоцитов. ИЛ-10 способствует развитию гуморального иммунного ответа; он служит синергистом ИЛ-4 при действии на В-клетки, защищая их от апоптоза, усиливая их пролиферацию, дифференцировку в антителообразующие клетки, синтез ими IgM и IgA [8].

В ходе исследования в сывороточном уровне выявлен разнонаправленный синтез ИЛ-10 во всех группах детей со стоматитом при пневмонии. Так, в группе детей без ВПГ на фоне пневмонии уровень ИЛ-10 превысил контрольные показатели в более чем в 1,8 раз по сравнению со здоровыми малышами группы контроля ( $15,46 \pm 0,77$  пг/мл против  $8,2 \pm 0,38$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ). Установлено более низкое содержание противовоспалительного ИЛ-10 у детей с ВПГ по сравнению с здоровыми детьми группы контроля (соответственно  $5,5 \pm 0,3$  пг/мл и  $8,2 \pm 0,38$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ) (Рис.2).

Надо полагать, что у детей с ВПГ в связи с низким содержанием ИЛ-10 не способны обеспечить противовоспалительное действие, в результате чего воспаление имеет тенденцию к большей распространенности и интенсивности, возникает слабая возможность ингибировать продукцию и других ключевых провоспалительных цитокинов и нейтрализовать действие патогенных агентов. Вероятно, вместе с этим, низкое содержание ИЛ-10 у детей с ВПГ по сравнению с детьми группы контроля, обуславливают более низкую активность гуморального звена, способствуют развитию провоспалительных реакций и процесса хронизации.

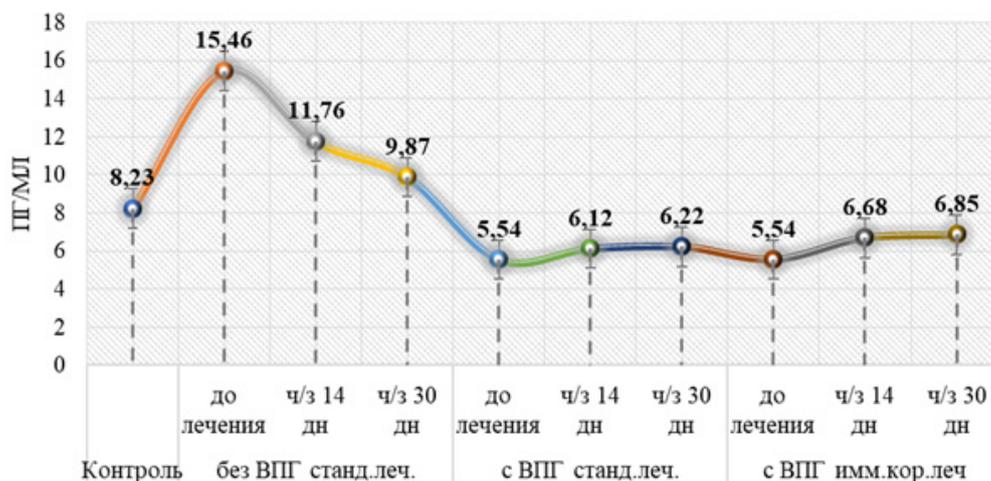
Изучение содержания сывороточного ИЛ-10 после начала лечения выявила следующие изменения, приведенные на рис.2.

Анализ уровней противовоспалительного цитокина в группе детей без ВПГ показал, что при традиционном лечении через 14 дней экспрессия достоверно по-

низилась на почти 24% со средним показателем  $11,76 \pm 0,67$  пг/мл по сравнению с первоначальными значениями ( $p > 0,01$ ), а через 30 дней после начала лечения синтез снизился на 36% в сравнении с данными до лечения со средним показателем  $9,87 \pm 0,31$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис.2).

Рисунок-2.

### Динамика сывороточного ИЛ-10 в группах детей до и после лечения



Анализ содержания ИЛ-10 группе детей с ВПГ с традиционным лечением выявил не достоверные изменения, но с положительной динамикой и клиническими проявлениями. Так концентрация данного цитокина через 14 дней увеличилась со средним значением  $6,12 \pm 0,31$  пг/мл хоть по сравнению с данными до лечения ( $p > 0,05$ ), а через 30 дней после начала лечебных мероприятий уровень ИЛ-10 увеличился со средним значением  $6,22 \pm 0,41$  пг/мл в сопоставлении с первоначальными показателями ( $p > 0,05$ ) (рис.2).

Оценка сывороточной концентрации ИЛ-10 в группе детей с ВПГ с комбинированной иммунокорректирующей терапией установила, что при через 14 дней показатели этой когорты малышей достоверно повышался со средним показателем  $6,68 \pm 0,34$  пг/мл по сравнению с первоначальными значениями ( $p > 0,01$ ), а через 30 дней после начала терапии синтез увеличился, со средним показателем  $6,85 \pm 0,48$  пг/мл в сравнении с показателями до начала лечения ( $p < 0,01$ ) (рис.2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что несмотря на то что, не установлена статистическая достоверность в группе детей с ВПГ с традиционным лечением и выявленную достоверность в группе с комбинированным иммунокорректирующим лечением, увеличение ИЛ-10 после проведенной терапии позволяет предположить увеличение активности гуморального звена, ограничение продукции ФНО $\alpha$  и сокращение формирования провоспалительных реакций, процесса хронизации, а также увеличивается возможность нейтрализовать действие ВПГ на детский организм.

#### Выводы:

1. Установлен дисбаланс продукции Th1/Th2 цитокинов у детей со стоматитом при пневмонии различной этиологии до лечения.
2. Выявлено достоверно повышенное содержание сывороточного ФНО $\alpha$  во всех группах детей со стоматитом до лечения.
3. Изучение концентраций ИЛ-10 установило разнонаправленные показатели до лечения в группе детей без ВПГ и с ВПГ.

#### LIST OF REFERENCES

- [1] Immunologiya vospaleniya: rol sitokinov. MedImmunologiya 2001;3:361–8.
- [2] Yarilin A.A. Immunologiya. 2010.
- [3] Kazanseva I. A. Ostryy i residiviruyushiy gerpeticheskiy stomatit u detey. VESTNIK VolIGMU 2007:10–7.
- [4] Isakov V. A., Arxipova Ye. I., Isakov D. V. Gerpecvirusnye infekcii cheloveka : rukovodstvo dlya vrachev. 2013.
- [5] Rabinovich O. F., Rabinovich I. M., Razjivina N. V. Residiviruyushiy gerpeticheskiy stomatit. M: 2005.
- [6] Tereshenko A.V., Solovev A.M., Zadionchenko Ye.V. Gerpeticheskiy stomatit: etiologiya, klinika, lechenie. Rossiyskiy Jurnal Kojnyx I Venericheskix Bolezney 2007:10–

3.

[7] Begaydarova R.X., Kuzgibekova A.B., Nasakaeva G.Ye., Yuxnevich Ye.A., Alshynbekova G.K., Koychubekov B.K. ROL PRO- I PROTIVOVOSPALITELNYX SITOKINOV V GENEZE FORMIROVANIYa LYaMBLIOZA U DETEY. Uspexi Sovremennogo Yestestvoznaniya 2014;2:116–9.

[8] Malkin J.E., Stanberry L. Recommendations from the IHMF Management strategies Workshop. Cambridge; 2004.