

УДК 616.233-053.2-07:612.017.1

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Н.М. Ансаматова

Изложены результаты изучения особенностей иммунной системы: Т-клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом.

Ключевые слова: иммунная система; Т-клеточный; гуморальный иммунитет; цитокиновый статус; острый обструктивный бронхит; дети раннего возраста; особенности.

FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM IN ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AT CHILDREN OF EARLY AGE

N.M. Apsamatova

The article is devoted to studying the characteristics of the immune system: T-cellular, humoral immunity and cytokine status in infants with acute obstructive bronchitis.

Keywords: immune system; the T-cell; humoral immunity; cytokine status; acute obstructive bronchitis; young children; especially.

Актуальность. Болезни органов дыхания занимают ведущее место среди общей заболеваемости во всех возрастных группах [1]. Высокие показатели заболеваемости и смертности детей от респираторной патологии определяют необходимость поиска научно обоснованных мер по оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболеваний системы органов дыхания [2].

Особый интерес представляют острые обструктивные бронхиты (ООб), которые в структуре заболеваемости органов дыхания у детей первых трех лет жизни регистрируются в 30–50 % случаев [1]. Большое значение в этиоструктуре ООб придается вирусам и бактериальной флоре [3]. Инфекции респираторного тракта способны к длительному персистированию, парализуют механизмы мукоцилиарного клиренса. Способствуют гиперреактивности бронхов, и усугубляют иммуносупрессию [4]. Поэтому параллельно с поиском возбудителя в организме необходима оценка его иммунного статуса, так как 70–80 % детей с частыми инфекциями респираторного тракта имеют изменения, касающиеся, прежде всего, клеточного звена, системы интерферона и фагоцитоза [5].

К настоящему времени накоплены убедительные данные о важной роли иммунной системы в формировании и развитии ООб у детей [6, 7].

Сведения о реакции гуморального звена иммунитета при ООб и рецидивирующем обструктивном бронхите (РОБ) у детей противоречивы. Известно, что при снижении уровня секреторного иммуноглобулин А (IgA) нарушается его способность к адгезии и агглютинации бактерий, нейтрализации токсинов и вирусов [8]. Так, при легком и среднетяжелом течении заболевания отмечено повышение IgA и IgM в сыворотке крови, в то время, как при тяжелом течении происходит снижение уровня IgA при повышении IgM и IgG. Приблизительно у 20 % детей с ООб регистрируется парциальный селективный дефицит IgA, у 2 % – тотальный дефицит IgA. Среди больных с ООб парциальный селективный дефицит IgA выявлен в 16 % случаев [7]. В 2 % случаев отмечается компенсаторное его увеличение [6]. Установлена значимость IgE в формировании ООб аллергической этиологии [9].

Имеются данные, что в иммунном статусе детей с ООб выявлено снижение показателей Т-клеточного иммунитета, уменьшения функциональной активности фагоцитирующих клеток, дефицита системы НК-клеток, дисиммуноглобулинемий. Отмечено отчетливое снижение показателей Т-клеточного звена на уровне CD3⁺ и CD4⁺ и в меньшей степени CD8⁺-клеток, которое более

выражено в периоде клинического благополучия и, как следствие этого, регистрируется более низкий иммунорегуляторный индекс в сравнении со здоровыми детьми [6].

В противоположность этому имеются данные о том, что показатели спонтанного и индуцированного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов сохраняются в пределах нормы [7].

Полученные факты свидетельствуют о дисбалансе фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов у детей с ООБ. Установлено, что показатели фагоцитоза у 53 % детей младшего возраста, а именно, абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов, составляют менее $2,0 \times 10^9$. Кроме этого почти у 50 % пациентов наблюдается снижение переваривающей активности фагоцитов [10]. В то же время в других работах указывается, что уже на начальных этапах заболевания выявляется активация фагоцитоза [11].

Определение концентрации цитокинов и уточнение их роли в воспалительном ответе при различных заболеваниях является предметом продолжающихся дискуссий [12].

Как известно, на основе профиля цитокинов Т-лимфоциты подразделяются на Th1-лимфоциты, инициирующие пролиферацию и дифференцировку цитотоксических лимфоцитов, синтез интерлейкина-12 (IL-12) и интерферон (α -IFN). Известно, что новорожденные и дети раннего возраста высоко восприимчивы к инфекционным болезням, особенно вызванным внутриклеточными патогенами, что говорит о позднем постнатальном созревании функции Th1-лимфоцитов, а значит, высоком риске развития обструкции дыхательных путей под действием микроорганизмов и возможной ранней сенсibilизации к аллергенам [13].

В то же время Th2-лимфоциты отвечают за образование интерлейкинов (IL): IL-4, IL-5, IL-10, IL-11, IL-13. Противовирусное и иммуномодулирующее действие α -IFN обусловлено активацией NK-клеток, цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и антигенпрезентирующих клеток, повышении экспрессии главного комплекса гистосовместимости (MHC I и II класса), синтеза IL-12, индуцибельной NO-оксидсинтазы и противовирусных протеинов (dsRNA-зависимой протеинкиназы и олигоаденилатсинтазы), подавлении образования СС-хемокинов, IL-4 и IL-10 [14]. В свою очередь, IL-4 блокирует синтез α -IFN, NK-клеток, IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли (TNF- α), активирует Th2-лимфоциты и синтез IgE [13–15].

Таким образом, имеются данные о нарушении всех звеньев иммунного ответа организма детей при различных заболеваниях. Однако в доступной литературе в полной мере не представлены особен-

ности иммунного статуса у детей раннего возраста с ООБ. Изучение иммунореактивности у таких больных необходимо для выяснения ее роли в патогенезе заболевания, повышении эффективности терапии, предотвращении рецидивов заболевания.

Цель исследования – изучить особенности иммунной системы у детей раннего возраста при ООБ для совершенствования диагностики и терапии, повышающие эффективность профилактики и снижения рецидивов.

Материалы и методы. Данное исследование проводилось в отделении неотложной соматки Городской детской клинической больницы Скорой медицинской помощи № 3 (ГДКБСМП) г. Бишкек. Для исследования иммунологического статуса проводился забор крови детей в момент проведения лечебных внутривенных инъекций после получения информированного согласия родителей. Забор венозной крови осуществляли на 2-е сутки после поступления в стационар.

Иммунологическое обследование включало определение уровней сывороточных иммуноглобулинов класса А, М и G методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Определено общее количество Т-лимфоцитов и их субпопуляционный состав по маркерам CD3, CD4, CD8, индекс CD4/CD8 при помощи моноклональных антител. На определение Т-клеточного и гуморального иммунитета обследованы 25 детей раннего возраста с ООБ.

Результаты иммунологических исследований оценивались по установленным нормам в лаборатории иммунологии Национального центра охраны материнства и детства.

Определение цитокинового статуса на IL-6, IL-10, ФНО, СРБ и IgE в сыворотке крови ребенка оценивали методом ИФА в соответствии с инструкциями к тест-наборам. Для ИФА использовали тест-системы фирмы ЗАО “Вектор-Бест” г. Новосибирска. У 41 ребенка с острым обструктивным бронхитом в течение первых суток после поступления в стационар производили забор крови из вены. Забор венозной крови проводился стерильной одноразовой иглой в специальную транспортную пробирку вакутайнер. ИФА-исследование проводилось в медицинском центре “Научдиамед”, г. Бишкек.

Для оценки показателей периферической крови у 100 детей раннего возраста с ООБ, согласно их возрастным изменениям, использованы данные по таблице 26 [16].

Статистическую обработку результатов проводили в ППП SPSS. Проверка распределений параметров на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для

всех исследуемых параметров в каждой группе детей в зависимости от распределения рассчитывали: описательные статистики, при нормальном распределении – среднее значение, стандартное отклонение, ошибку среднего; при распределении, отличающемся от нормального – 95 %-ный доверительный интервал. Достоверность различий между группами детей для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали по Т-критерию для независимых выборок. Для сравнения долей использован z-критерий. При непараметрическом распределении использовали критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

В результате проведенного нами исследования определяется снижение ($p < 0,05$) количества клеток CD4 до $30,2 \pm 1,0$, при норме 33–46 % (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели Т-клеточного иммунитета у детей раннего возраста с ООБ

| Т-клеточный иммунитет | Среднее \pm ошибка среднего, n = 25 | Норма |
|-----------------------|---------------------------------------|---------|
| CD3 | $51,3 \pm 1,4$ | 50–70 % |
| CD4 | $30,2 \pm 1,0^*$ | 33–46 % |
| CD8 | $21,8 \pm 0,7$ | 17–30 % |
| Индекс CD4CD8 | $1,4 \pm 0,08$ | 1,4–2,0 |

Примечание. * – $p < 0,05$. Остальные показатели были в пределах нормы.

Активность гуморального иммунитета по данным сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG у детей раннего возраста с ООБ практически не отличалась от нормы (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели гуморального иммунитета у детей раннего возраста с ООБ

| Гуморальный иммунитет | Среднее \pm ошибка среднего, n = 25 | Норма |
|-----------------------|---------------------------------------|---------|
| IgA | $2,7 \pm 0,2$ | 0,7–4,0 |
| IgM | $1,7 \pm 0,1$ | 0,4–2,4 |
| IgG | $10,5 \pm 0,4$ | 7–16 |
| IgE | $128,02 \pm 19,9^*$ | 0–60 |

Примечание. * – $p < 0,05$.

Содержание IgE было значительно ($p < 0,05$) выше нормы. Повышение IgE более чем в 2 раза свидетельствует о значительной аллергизации больных и способствует развитие ООБ (таблица 2). Значительные отклонения выявлены при изучении цитокинового статуса (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели цитокинового статуса у детей раннего возраста с ООБ

| Цитокиновый статус | Среднее \pm ошибка среднего, n = 41 | Норма |
|--------------------|---------------------------------------|-------------|
| ИЛ6 | $5,5 \pm 0,8$ | 0–10 пг/мл |
| ИЛ10 | $0,03 \pm 0,005$ | 0–31 пг/мл |
| ФНО | $1,2 \pm 0,2$ | 0–6 пг/мл |
| СРБ | $6,2 \pm 0,98^*$ | до 0,5 мг/л |

Примечание. * – $p < 0,05$.

Анализ приведенной таблицы 3 позволяет констатировать, что значительные изменения отмечаются в показателе СРБ. Низкие показатели ИЛ-10 являются показателем угнетения антимикробного ответа организма, уменьшением защиты от гипервоспаления и повреждения тканей.

При оценке лейкоцитарной формулы (таблица 4) отмечается лейкопения как у детей грудного возраста, так и у детей раннего детского возраста, при показателях нормы 10–12 и 10–11, соответственно. Также фиксируется снижение содержания моноцитов при норме 10–12 % и незначительное повышение значений нейтрофилов при норме для грудного возраста 25–30 % и 30–35 % для дошкольного возраста.

Как видно из приведенной таблицы 4 имеется статистически достоверно значимое снижение лейкоцитов, т. е. отмечается выраженная лейкопения ($p < 0,05$), снижение содержания моноцитов ($p < 0,05$) и повышение ($p < 0,05$) показателей нейтрофилов.

При анализе взаимосвязи между лимфоцитозом и количеством CD3, CD8, IgM, IgG (Т-клеточного и гуморального иммунитета) у детей раннего возраста с ООБ отмечена по значению обратная сильная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,7$ и $p < 0,05$), что говорит о том, что при увеличении количества лимфоцитов идет снижение вышеречисленных компонентов иммунной системы (таблица 5).

Как видно из приведенного графика (рисунок 1), при сравнении детей с показателями содержания CD3, CD4, CD8 и индекса CD4/CD8 Т-клеточного иммунитета ниже нормы, по отношению к детям с показателями выше нормы, наблюдается снижение всех показателей звеньев Т-клеточного иммунитета, тогда как ни у одного больного не отмечается повышение клеток выше нормы. Показатель CD3 уменьшился у 36 %, CD4 – у 76, CD8 – у 16 и индекс CD4/CD8 – у 60 % детей. В то же время у 12 % больных выявлено увеличение индекса. В гуморальном иммунитете у 16 % больных имеется активация IgA, у 12 % – IgM и у 8 % – IgG.

Таблица 4 – Показатели периферической крови у детей раннего возраста с ООБ

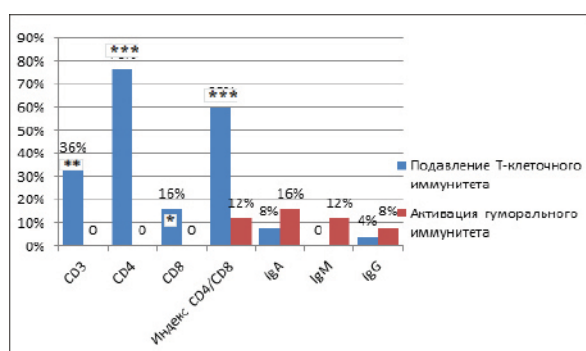
| Возраст | Лейкоциты, n = 100 | Эозинофилы, n = 100 | Нейтрофилы | | Лимфоциты, n = 100 | Моноциты, n = 100 |
|----------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------|
| | | | палочко-ядер- ные n = 100 | сегменто-ядер- ные n = 100 | | |
| Грудной | 5,5±0,2* | 1,5±0,2 | 2,3±0,1* | 37,6±1,5* | 55,4±1,4 | 3,1±0,2* |
| Ранний детский | 4,9±0,2* | 2,2±0,5 | 2,6±0,1* | 42,1±2,8* | 48,5±3,1 | 2,9±0,3* |

Примечание. * – p < 0,05.

Таблица 5 – Показатели коэффициента Пирсона иммунной системы у детей раннего возраста с ООБ

| Лимфоциты | CD3 | CD4 | CD8 | Индекс CD4/CD8 | IgA | IgM | IgG |
|---------------------|---------|--------|----------|----------------|--------|---------|---------|
| Pearson Correlation | -0,722* | -0,195 | -0,766** | 0,359 | -0,569 | -0,638* | -0,628* |
| Sig. (2-tailed) | 0,012 | 0,566 | 0,006 | 0,278 | 0,068 | 0,034 | 0,039 |
| N | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

Примечание. ** – p < 0,01; * – p < 0,05.



Примечание. *** – p < 0,001; ** – p < 0,01; * – p < 0,05.

Рисунок 1 – Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей раннего возраста с ООБ

Таким образом, установлено, что при ООБ у детей раннего возраста имеется склонность к снижению клеточного и активация гуморального звена иммунитета.

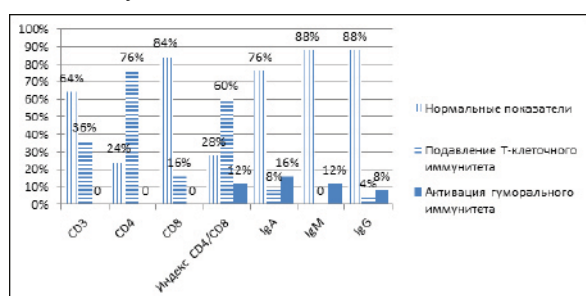


Рисунок 2 – Показатели иммунитета у больных с ООБ

Как видно из рисунка 2, в большинстве случаев у детей с ООБ показатели как клеточного, так и гуморального звена иммунитета в пределах возрастной нормы. Однако у части детей имеется нарушение в виде снижения клеточного

и повышения гуморального иммунитета. Достоверность снижения показателей определялась по z-критерию. Для CD3 z-критерий равен 2,9 и p < 0,01; для CD4 z-критерий равен 5,2 и p < 0,001; для индекса CD4/CD8 z-критерий равен 4,3 и p < 0,001. Следовательно, имеется достоверное снижение показателей клеточного звена иммунитета, наиболее выраженное по CD4, и индекса CD4/CD8. Активация гуморального звена менее выражена.

При исследовании лейкоцитарной формулы, обращают на себя внимание количественные нарушения лимфоцитов в виде лимфопении у 9 (36 %) детей (95 % ДИ от 39,3 до 48,6), в виде лимфоцитоза у 11 (44 %) детей (95 % ДИ от 63,2 до 69,4) и в пределах нормы у 5 (20 %) детей (95 % ДИ от 52,7 до 59,6) (рисунок 3).

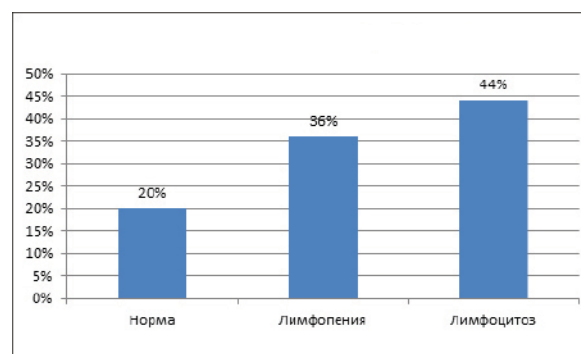


Рисунок 3 – Показатели лимфоцитов крови у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом

Как известно, особенностью периферической крови у детей раннего возраста является физиологический лимфоцитоз. У детей раннего возраста с ООБ у 44 % отмечается лимфоцитоз выше физиологической нормы, а у 36 % лимфопения ниже физиологической нормы.

Выводы

1. При ООБ у детей раннего возраста достоверно выявлено снижение ($p < 0,05$) количества клеток CD4.

2. IgE заметно ($p < 0,05$) выше нормы, что свидетельствует о значительной аллергизации больных и способствует развитию ООБ.

3. Существенные изменения отмечаются в показателях СРБ.

4. Выявлено статистически достоверно значимое снижение лейкоцитов, отмечается выраженная лейкопения ($p < 0,05$), снижение содержания моноцитов ($p < 0,05$) и незначительное повышение ($p < 0,05$) значений нейтрофилов.

5. У большинства детей чаще отмечается лимфоцитоз, чем лимфопения.

6. У детей раннего возраста с ООБ взаимосвязь между лимфоцитозом и количеством CD3, CD8, IgM, IgG (Т-клеточного и гуморального иммунитета) отмечена обратная сильная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,7$ и $p < 0,05$),

7. Имеется склонность к снижению клеточного и активации гуморального звена иммунитета.

Литература

1. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей / О.В. Зайцева, С.В. Зайцева // Российский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 38–44.
2. Таточенко В.К. Принципы назначения детям жаропонижающих средств / В.К. Таточенко // Приложение Consilium medicum. 2008. Педиатрия. № 2. С. 124–126.
3. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей / О.В. Зайцева // Педиатрия. 2005. № 4. С. 94–104.
4. Савенкова М.С. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами / М.С. Савенкова А.А. Афанасьева. В.С. Минасян // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 6. С. 92–96.
5. Малкоч А.В. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии / А.В. Малкоч, Л.А. Анастасевич, А.С. Боткина // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 16–18.
6. Зайцева О.В. Профилактика и лечение рецидивирующих респираторных инфекций у детей / О.В. Зайцева // Педиатрия. 2009. № 1. С. 13–17.
7. Швец Е.А. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей / Е.А. Швец, В.Г. Саватеева, Г.И. Васильева // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 93. № 2. С. 8–11.
8. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В.К. Таточенко // Здоровье Украины. 2009. № 19/1. С. 60–61.
9. Петрова Т.И. Роль бактериальной инфекции в формировании обострений бронхиальной астмы и возможность их профилактики / Т.И. Петрова, Н.П. Андреева // Практическая медицина. 2010. №. 40. С. 67–70.
10. Siroux V., Boudier A., Bousquet J., Vignoud L., Gormand F., Just J., Le Moual N., Leynaert B., Nadif R., Pison C., Scheinmann P., Vervloet D., Anto J.M., Kauffmann F. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life // Respir Med. 2012. Jun. № 106 (6). P. 820–8.
11. Тихомирова А.П. Клинико-иммунологическая характеристика детей младшего возраста с бронхообструктивным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Тихомирова. СПб., 2008. С. 20.
12. Castro-Rodriguez J.A. Risk factors for X-ray pneumonia in the first year of life and its relation to wheezing a longitudinal study in a socioeconomic disadvantaged population / J.A. Castror Rodriguez., J. Mallol // Allergol Immunopathol. 2008. Vol. 1. P. 3–8.
13. Differences in Participation of Innate and Adaptive Immunity to Respiratory Syncytial Virus in Adults and Neonates / S. Krishnan et al. // The Journal of Infectious Diseases. 2003. Vol. 188. P. 433–439.
14. Role and Development of Th1/Th2 Immune Responses in the Lungs / A.C. Herring, Y. Hernández. G.B. Huffnagle. G.B. Toews // Semin Respir Crit Care Med. 2004. Vol. 25. № 1. P. 3–10.
15. Krishnan S. Craven M. Welliver R. C. et al. Differences in participation of innate and adaptive immunity to respiratory syncytial virus in adults and neonates // J Infect Dis. 2003. Vol. 188. № 3. P. 433–9.
16. Боконбаева С.Дж. Клиническое исследование здорового и больного ребенка: учебное пособие / С.Дж. Боконбаева, Т.Д. Счастливая, Х. М. Сушанло и др.; под ред. проф. С.Дж. Боконбаевой. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2013. С. 179.