

УДК 616.233-002-06:612.017.1]-053.2
DOI 10.11603/2415-8798.2016.4.7138

©А. М. Шамсиев, Ш. А. Юсупов, Л. А. Мухамадиева, Б. А. Юлдашев
Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ – Целью исследования явилась оценка состояния иммунного статуса при хроническом бронхите у детей. У детей с ХБ отмечаются изменения в системе как клеточного, так и гуморального иммунитета, которые носят однонаправленные иммунологические сдвиги, характеризующиеся Т-клеточным иммунодефицитом. У детей с хроническим бронхитом в период обострения заболевания установлено достоверное снижение лейкоцитов. Достоверно снижаются, по сравнению с нормой, такие показатели, как относительное и абсолютное количество лимфоцитов. Одним из основных показателей гуморального иммунитета являются иммуноглобулины сыворотки крови. Включаясь в цепь иммунологических реакций, иммуноглобулины играют определенную роль в патогенезе ХБ. Со стороны гуморального иммунитета у детей, больных ХБ, отмечалась выраженная гипоимуноглобулинемия, резкое повышение уровня IgM, по сравнению с группой практически здоровых детей, уровень IgA и IgG повышались больше в группе детей дошкольного возраста.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ – Метою дослідження була оцінка стану імунного статусу при хронічному бронхіті у дітей. У дітей із ХБ відзначаються зміни в системі як клітинного, так і гуморального імунітету, що носять односпрямовані імунологічні порушення, які характеризує Т-клітинний імунodefіцит. У дітей з хронічним бронхітом у період загострення захворювання встановлено достовірне зниження лейкоцитів. Достовірно зменшуються, порівняно з нормою, такі показники, як відносна й абсолютна кількість лімфоцитів. Одним з основних показників гуморального імунітету є імуноглобуліни сироватки крові. Включаючись в ланцюг імунологічних реакцій, імуноглобуліни відіграють певну роль у патогенезі ХБ. З боку гуморального імунітету в дітей, хворих на ХБ, були виражена гіпоімуноглобулінемія, різке підвищення рівня IgM, порівняно з групою практично здорових дітей, рівні IgA і IgG підвищувалися в групі дітей дошкільного віку.

THE FEATURES OF CHANGES OF IMMUNOLOGIC INDEXES IN CHILDREN WITH CHRONIC BRONCHITIS – The aim of investigation was the assessment of the condition of the immune status of children with chronic bronchitis. Changes in the system of not only in cell, but also in humoral immunity had been noted in children with chronic bronchitis which are going to have one-directed immunological shifts characterizing T-cell immunodeficiency. The reliably decreased amount of leucocytes determined in children with chronic bronchitis in the period of the disease exacerbation. Such indexes as relative and absolute amount of leucocytes reliably decreased in the comparison with normal parameters. One of the basic indexes of the humoral immunity is immunoglobulins of the blood urea. Including in the chain of the immunologic reactions immunoglobulins played a significant role in the pathogenesis of chronic bronchitis. From the point of humoral immunity in children with chronic bronchitis it was noted significant hypoglobuliemia, extremely increasing of IgM level in the comparison with the practically healthy children, the levels of IgA and IgG have increased mostly in the group of children of the preschool age.

Ключевые слова: дети; хронический бронхит; иммунный статус.

Ключові слова: діти; хронічний бронхіт; імунний статус.

Key words: children; chronic bronchitis; immune status.

ВСТУПЛЕНИЕ Хронические воспалительные заболевания бронхов являются актуальной проблемой педиатрии, поскольку их частота в последние годы нарастает, а клинические проявления характеризуются тяжестью течения и ранней инвалидизацией больных [1, 10, 11].

Сложность проблемы хронического бронхита нашла в определенной степени свое отражение в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр ВОЗ, 1995), где значатся разные наименования (варианты) хронического бронхита: простой, слизисто-гнойный, смешанный и др., которые клинически трудно различимы, что вызывает определенные сложности в повседневной практике [5, 9].

Нарушение дренажной функции бронхов способствует возникновению инфекционного процесса, активность и рецидивы которого в значительной степени зависят от местного иммунитета бронхов и развития вторичной иммунологической недостаточности [3, 5].

Хронический бронхит (ХБ) у детей может быть проявлением целого ряда других бронхолегочных страданий (приобретенных, врожденных, наследственных), дифференциация которых нередко представляет определенные сложности [4–8, 12].

Среди важных факторов в патогенезе ХБ принадлежит неспецифическим и специфическим иммунным реакциям. Применительно к иммунной системе, посредством цитокинов регулируются характер, глубина, продолжительность воспаления и иммунного ответа [13].

Общие изменения иммунологического статуса детей, по-видимому, связаны с тем, что при всей этой патологии страдает бронхолегочная система. При дефиците иммунорегуляторных клеток развиваются антигенспецифические эффекторные реакции гуморального и клеточного типа, усиление в несколько раз, резко возрастает уровень антигенспецифических лимфоцитов, направленных не только против антигенов-возбудителей болезни, но и против самой легочной ткани. Снижение функции Т-супрессоров при различных формах ХНЗЛ является ключевым механизмом в развитии иммунопатологических реакций при различных заболеваниях у детей [3, 5].

В последние годы установлено, что одним из ведущих механизмов развития и прогрессирования клинко-патогенетических проявлений ХБ является степень выраженности и глубины структурной дезорганизации биологических мембран. Нарушение свободно-радикального окисления (СРО) представляется ранее неспецифическим механизмом повреждения, который лежит в основе различных патологических состояний, в том числе и неспецифических заболеваний легких.

В качестве причины хронизации бронхолегочного процесса у детей может быть первичная иммунная недостаточность. Анализ данных литературы показал, что в целом имеется значительное число работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению и коррекции иммунологических аспектов хронических бронхолегочных заболеваний.

Результаты изучения содержимого бронхоальвеолярного лаважа и бронхоальвеолярной биопсии показали, что воспаление при бронхоэктазах характеризуется тка-

невой нейтрофильной инфильтрацией, представленной, главным образом, за счет Т-клеток CD4 и макрофагов CD8, кроме того, значительным увеличением уровня интерлейкинов 8 и 6, туморнекротического фактора альфа.

Инфекция нижних дыхательных путей у детей может быть одним из основных проявлений недостаточности системы иммунитета. Особенности течения воспалительного процесса, его прогноз зависят от состояния специфического и неспецифического иммунитета [14].

По данным различных авторов, основные сдвиги в системе иммуноглобулинов при ХБ выражаются в повышении их уровня, особенно IgG. Исследования С. Ю. Кананова с соавт. показали, что у пациентов с бронхоэктатической болезнью происходит угнетение функциональных свойств Т-лимфоцитов.

Понимание иммунопатологических механизмов, лежащих в основе ХБ у детей, необходимо как для выявления механизмов частой хронизации и высокой частоты развития осложнений, так и для назначения патогенетически обоснованной терапии.

Среди факторов гуморального звена местного иммунитета большое значение принадлежит иммуноглобулинам. Основная роль в процессах защиты трахеобронхиального дерева принадлежит секреторному иммуноглобулину А (Sig A). Е. В. Климанская с соавт. считают, что длительное течение воспалительного процесса у детей с бронхоэктазами оказывает неблагоприятное воздействие на продукцию местных специфических и неспецифических факторов защиты. По мнению Н. Н. Розинской с соавт., основой хронической бронхолегочной патологии является локальный дефицит IgA. Вместе с тем, авторы не могут исключить вторичное нарушение синтеза SigA, как следствие активно текущего гнойного эндо-бронхита. Установлено, что значительное уменьшение IgA при длительно текущем воспалении бронха обусловлено отсутствием клеток в бронхиальном эпителии, способных синтезировать секреторный компонент.

Таким образом, ХБ у детей характеризуется общей и местной иммунологической недостаточностью. Роль иммунной системы в возникновении, течении и исходе ХНЗЛ у детей столь велика, что в настоящее время можно говорить, вероятно, о целой группе иммунопульмонологических болезней.

Целью исследования было оценить состояние иммунного статуса при хроническом бронхите у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Было проведено обследование 100 детей в возрасте от 3-х до 15 лет с хроническим бронхитом, находившихся на стационарном лечении в клинике Самаркандского медицинского института № 2. Контрольную группу составили 22 практически здоровых детей того же возраста. В эту группу вошли дети, не имеющие хронических очагов инфекции, не болевшие хроническими бронхолегочными заболеваниями. Диагноз ХБ ставился на основании данных анамнеза, клинической симптоматики, результатов бактериологических, рентгенологических, функциональных, биохимических, иммунологических и бронхолегочных исследований. Исследование иммунного статуса – это многокомпонентное исследование, которое состоит из нескольких этапов: оценка гуморального иммунитета, клеточного иммунитета, неспецифической резистентности организма.

Для оценки иммунного статуса детям были проведены следующие исследования иммунологических показателей: определение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+}), естественных киллеров (CD^{16+}), В-лимфоцитов (CD^{20+}) модифицированным методом Н. И. Гурарий (1981) [2]; концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови по методу G. Manchini et al. (1965).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди различных форм бронхолегочных болезней неспецифической этиологии значительное место занимают хронические воспалительные процессы без бронхоэктазов.

Среди важных факторов в патогенезе ХБ принадлежит неспецифическим и специфическим иммунным реакциям. Применительно к иммунной системе, посредством цитокинов регулируются характер, глубина, продолжительность воспаления и иммунного ответа.

Общие изменения иммунологического статуса детей, по-видимому, связаны с тем, что при всей этой патологии страдает бронхолегочная система. При дефиците иммунорегуляторных клеток развиваются антигенспецифические эффекторные реакции гуморального и клеточного типа, усиление в несколько раз, резко возрастает уровень антигенспецифических лимфоцитов, направленных не только против антигенов возбудителей болезни, но и против самой легочной ткани. Снижение функции Т-супрессоров при различных формах ХНЗЛ является ключевым механизмом в развитии иммунопатологических реакций при различных заболеваниях у детей.

Как видно из таблицы, у детей с ХБ также отмечаются изменения в системе как клеточного, так и гуморального иммунитета, которые носят однонаправленные иммунологические сдвиги, характеризующие Т-клеточным иммунодефицитом. У детей с хроническим бронхитом в период обострения заболевания установлено достоверное снижение лейкоцитов в обеих группах до $6482 \pm 320,0$ и $5362 \pm 625,0$, соответственно $p < 0,001$; $p < 0,001$. Достоверно снижаются, по сравнению с нормой, такие показатели как относительное и абсолютное количество лимфоцитов $32,1 \pm 0,2$ и $31,8 \pm 1,1$ соответственно, что не носит отличительного характера между обеими группами.

Как видно из представленных данных, у детей с ХБ в период разгара заболевания выявлены следующие отклонения: достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD_3^+) (44,8±0,2) % у детей в возрасте от 7 до 15 лет и (49,1±0,3) % в возрасте от 3 до 6 лет при (61,5±2,2) % у практически здоровых детей, $p < 0,001$; $p < 0,001$), их субпопуляций: Т-хелперов (CD^{4+}) (21,2±3,2) % у детей в возрасте от 7 до 15 лет и (24,6±1,9) % у детей – от 3 до 6 лет; (39,2±2,1) % у практически здоровых детей $p < 0,001$; $p < 0,001$, $p < 0,001$) и Т-супрессоров (CD^{8+}) (15,7±0,4) % у детей дошкольного возраста; (13,0±0,1) % у детей школьного возраста при 19,5±1,8 у практически здоровых детей, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Изменения CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} -лимфоцитов были более выражены в возрастной группе 7–15 лет, по сравнению с детьми от 3 до 6 лет ($p < 0,01$; $p < 0,001$). У данных больных Т-клеточный иммунодефицит носил гипосупрессорную направленность, что подтверждалось низким уровнем Т-супрессоров.

ИРИ (CD^4/CD^8) в группе больных был снижен до 1,3 раза в основном за счет CD^{4+} -лимфоцитов.

Отмечалось достоверное повышение, по сравнению с практически здоровыми детьми, естественных киллеров – CD^{16+} -лимфоцитов, что составляет (16,8±1,7) % у детей в возрасте от 3 до 6 лет и (19,7±2,1) % в возрасте от 7 до 15 лет соответственно (10,2±1,3 у практически здоровых детей; $p < 0,001$).

Отмечалась тенденция к повышению В-лимфоцитов (CD^{20+}) в периферической крови, в абсолютных числах до 623±23,0 и 587±21,0, $p < 0,01$; $p < 0,05$. Особенно это отмечалось в группе детей старшего возраста.

При исследовании уровня фагоцитоза мы отметили, что фагоцитоз у большинства детей с ХБ был значительно снижен до (46,4±1,2) % у детей в возрасте от 3 до 6 лет (при норме (58,5±2,3), $p < 0,001$).

Одним из основных показателей гуморального иммунитета, как известно, являются иммуноглобулины

Таблица. Иммунологические показатели детей с хроническим бронхитом (M±m)

Анализируемый показатель	Практически здоровые дети (n=22) (I)	Период обострения заболевания		p	p ₁	p ₂
		3–6 лет (n=38) (II)	7–15 лет (n=62) (III)			
Лейкоциты, абс.	8540±421,0	6482±320,0	5362±625,0	<0,05	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	34,6±2,3	32,1±0,2	31,8±1,1	<0,05	<0,01	<0,01
Лимфоциты, абс.	2948±234,0	2080±432,0	1705±105,0	<0,05	<0,01	<0,01
CD3 ⁺ , %	61,5± 2,2	49,1±0,3	44,8±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
CD3 ⁺ , абс	1676±193,0	1021±45,0	763±49,0	<0,001	<0,01	<0,01
CD4 ⁺ , %	39,2±2,1	24,6±1,9	21,2±3,2	<0,001	<0,001	<0,001
CD4 ⁺ , абс	1032±98,0	512±98,0	361±35,0	<0,05	<0,001	<0,001
CD8 ⁺ , %	19,5±1,8	15,7±0,4	13,0±0,1	<0,01	<0,01	<0,001
CD8 ⁺ , абс	595±75,0	493±19,2	473±38,0	<0,05	<0,01	<0,01
ИРИ (CD4/CD8)	2,0±0,2	1,6±0,3	1,6±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
CD16 ⁺ , %	10,2±1,3	16,8±1,7	19,7±2,1	<0,001	<0,001	<0,01
CD16 ⁺ , абс	278±32,0	349±11,0	335±11,0	<0,05	<0,05	<0,01
Фагоцитоз, %	58,5±2,3	46,4±1,2	43,7±0,8	<0,001	<0,001	<0,01
CD20 ⁺ , %	16,4±0,5	35,6±1,6	37,3±2,2	<0,001	<0,001	<0,01
CD20 ⁺ , абс.	774±97,0	623±23,0	587±21,0	<0,01	<0,01	<0,05
IgG, мг/%	938,3±17,6	1901,1±33,5	2118,2±40,7	<0,001	<0,001	<0,001
IgA, мг/%	107,9±3,6	168,4±4,0	184,4±3,2	<0,001	<0,001	<0,01
IgM, мг/%	90,7±2,8	202,4±5,0	212,3±4,2	<0,001	<0,001	<0,05
ЦИК	1,01±0,1	1,31±0,1	1,42±0,1	<0,05	<0,001	<0,05
АСЛ, %	1,1±0,1	3,2±0,8	4,9±0,6	<0,01	<0,01	<0,001

Примечание: 1) p – достоверность различий между первой и второй группами;

2) p₁ – достоверность различий между первой и третьей группами;

3) p₂ – достоверность различий между второй и третьей группами.

сыворотки крови. Включаясь в цепь иммунологических реакций иммуноглобулины, играют определенную роль в патогенезе ХБ. Со стороны гуморального иммунитета у детей, больных ХБ, отмечалась выраженная гипоиммуноглобулинемия, резкое повышение уровня IgM (202,4±5,0) мг/% и (212,3±4,2) мг/% против (90,7±2,8) мг/% у практически здоровых детей, p<0,001), уровень IgA и IgG повышались больше в группе детей дошкольного возраста (p<0,001).

Концентрация ЦИК у детей, больных ХБ, была также значительно выше, чем у практически здоровых детей (1,31±0,1 и 1,4±0,1, p<0,01; p<0,05), что свидетельствует об активности воспалительного процесса.

У детей, больных ХБ, в период обострения заболевания в крови обнаруживаются АСЛ, что указывало на наличие аутоиммунной реакции. При этом, АСЛ возрастал в 4–5 раз в группе детей школьного возраста и составлял (4,9±0,6) % и (3,2±0,8) % по сравнению с практически здоровыми детьми (1,1±0,1) %, p<0,001; p<0,01).

ВЫВОДЫ Исследование иммунного статуса у детей с ХБ позволило выявить глубокие изменения Т-клеточного звена иммунитета в виде значительного снижения количества и функциональной активности нейтрофилов, что является предопределяющим эндогенным моментом формирования и прогрессирования хронического бронхита у детей, которые были выше в группе больных школьного возраста.

У детей с ХБ также отмечаются изменения в системе как клеточного, так и гуморального иммунитета, которые носят однонаправленные иммунологические сдвиги, характеризующиеся Т-клеточным иммунодефицитом. У детей с хроническим бронхитом в период обострения заболевания установлено достоверное снижение лейкоцитов. Достоверно снижаются, по сравнению с нормой, такие показатели, как относительное и абсолютное количество лимфоцитов.

Одним из основных показателей гуморального иммунитета являются иммуноглобулины сыворотки крови. Включаясь в цепь иммунологических реакций иммуноглобулины, играют определенную роль в патогенезе ХБ. Со стороны гуморального иммунитета у детей, больных ХБ, отмечалась выраженная гипоиммуноглобулинемия, резкое повышение уровня IgM, по сравнению с группой практически здоровых детей, уровень IgA и IgG повышались больше в группе детей дошкольного возраста.

Главным нарушением в работе системы иммунитета является аутоиммунный процесс, который в комплексе с воспалительными реакциями разрушает органы и ткани. Поэтому нарушения иммунного статуса при хроническом бронхите должны рассматриваться не изолированно, а в комплексе с другими важными системами жизнедеятельности организма. Комплексная оценка состояния различных звеньев иммунной системы должна учитывать как количественные, так и качественные изменения показателей иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бубнова Н. И. Хронические неспецифические заболевания легких у детей // в кн. "Клеточная биология легких в норме и при патологии"; под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М., 2000. – С. 351–357.
2. Гурарий Н. И. Количественный анализ Т- и В-лимфоцитов и их антигенсвязывающих субпопуляций у здоровых и больных пневмонией детей : автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Н. И. Гурарий. – Самарканд, 1981. – 23 с.
3. Калуцкий П. В., Шварцкопф Е. С., Окушко Р. В. // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 124–126.
4. Капранов Н. И. Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом / Н. И. Капранов. – Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. – М., 2002. – 267 с.

5. Кушелевская О. В. Частота микоплазменной и хламидийной инфекции у детей с врожденными пороками развития легких и бронхов / О. В. Кушелевская, И. В. Зубкова, Т. Б. Сенцова // Вопросы совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 321.
6. Латыпова Ш. А. Роль NO-ергической системы в формировании рецидивирующих форм бронхитов у детей и принципы их лечения : автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Ш. А. Латыпова. – Ташкент, 2011.
7. Палеев Н. Р. Хронический бронхит / Н. Р. Палеев, В. А. Ильченко // Болезни органов дыхания : в кн. "Руководство по внутренним болезням" ; под ред. Н. Р. Палева. – М. : Медицина, 2000. – 287 с.
8. Рачинский С. В. Место хронической пневмонии и хронического бронхита в бронхолегочной патологии у детей / С. В. Рачинский, В. К. Таточенко, И. Б. Волков // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 58–66.
9. Резолюция конгресса XIV конгресса Педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 3. – С. 61.
10. Розилова Н. Н. Трудный пациент. Клинические формы хронических воспалительных заболеваний лёгких у детей: критерии диагностики и принципы терапии / Н. Н. Розилова // Ж. Архив. – № 10. – 2007.
11. Шамсиев Ф. М. Структура заболеваемости органов дыхания в регионах республики / Ф. М. Шамсиев, У. А. Каримов, Н. Д. Азизова // Вестник врача общего профиля. – Самарканд, 2004. – № 4 (32). – С. 113–115.
12. Dombi V. H. Primary ciliary dyskinesia, immotile cilia syndrome, and Kartagener syndrome: diagnostic criteria / V. H. Dombi, H. Walt // Schweizerische Medizinisch Wochenschrift. J. Suisse de Med. – 1996. – Vol. 126. – P. 421–433.
13. Kitz R. Immunoglobulin levels in bronchoalveolar lavage fluid of children with chronic chest disease / R. Kitz // Pediat. Pulmon. – 2000.

Получено 16.10.16