



УДК 616-097:616.2-002.6-039.1]-053.3\4

Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давидова

Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: діти, рекурентні респіраторні інфекції, імунітет.

Актуальність дослідження зумовлена поширеністю рекурентних респіраторних інфекцій, які змінюють імунну резистентність, у дітей молодшого віку. З метою вивчення особливостей імунної відповіді у таких пацієнтів обстежили 107 малюків, які схильні до рекурентних респіраторних інфекцій і хворіють епізодично. Вивчили імунограми першого рівня, фракції імуноглобулінів класу G. Встановили зниження фагоцитарної активності клітин при одночасному підвищенні їх функціонально-метаболічного стану, зростаючу готовність клітин до апоптозу. За даними частотного аналізу визначили у більшості хворих на рекурентні респіраторні інфекції тенденції імунологічних змін до дисбалансу регулюючих субпопуляцій Т лімфоцитів, уповільнення зниження імунорегуляторного індексу та вмісту субпопуляції IgG4. Зміни імунної відповіді в ранньому відновлювальному періоді рекурентних респіраторних інфекцій характеризуються дискоординованою взаємодією ланок, свідчать про неповну ерадикацію збудника інфекційного процесу.

Особенности иммунного ответа у детей раннего возраста с рекуррентным течением респираторных инфекций

Л. Н. Боярская, Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давыдова

Актуальность исследования обусловлена распространенностью рекуррентных респираторных инфекций, изменяющих иммунную резистентность у детей младшего возраста. С целью изучения особенностей иммунного ответа у таких пациентов обследовали 107 детей, подверженных рекуррентным респираторным инфекциям и болеющих эпизодически. Изучали иммунограммы первого уровня, фракции иммуноглобулинов класса G. Установили снижение фагоцитарной активности клеток при одновременном повышении их функционально-метаболического состояния, растущую готовность клеток к апоптозу. По данным частотного анализа определили у большинства больных рекуррентными респираторными инфекциями тенденции иммунологических изменений к дисбалансу регулирующих субпопуляций Т лимфоцитов, замедленному снижению иммунорегуляторного индекса и содержания субпопуляции IgG4. Изменения иммунного ответа в раннем восстановительном периоде рекуррентных респираторных инфекций характеризуются дискоординированным взаимодействием звеньев, свидетельствуют о неполной эрадикации возбудителя инфекционного процесса.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, иммунитет.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 62–65

Features of the immune response in children of early age with recurrent respiratory infections

L. N. Boyarskaya, T. S. Herasimchuk, Yu. V. Kotlova, A. H. Davydova

Topicality. Relevance of research is determined by the prevalence of recurrent respiratory infections in children of early age, altering their immune resistance.

Aim. With the purpose of immune response of these patients study we examined 107 patients with recurrent respiratory infections and those who had episodic respiratory infections.

Methods and results. We studied immunograms of the first level, immunoglobulin G fractions. We have found a decrease of the phagocytic activity of the cells, while increasing of their functional-metabolic state and growing willingness to apoptosis. According to the frequency analysis we identified trends to immunological changes in the form of an imbalance of T-lymphocytes regulatory subpopulations, slow decline of immunoregulatory index and IgG4 subpopulation content in the majority of patients with recurrent respiratory infections.

Key words: Children, Recurrent, Respiratory Infections, Immunity.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 62–65

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) становлять важливу проблему в педіатрії. У дітей раннього віку часто відзначають поєднання високого рівня захворюваності та частих бактеріальних ускладнень [1,2]. Аби підкреслити особливості перебігу респіраторних інфекцій, їхній затяжний і ускладнений характер, використовують термін «пацієнти з рекурентними респіраторними інфекціями» (РРІ) [2].

Експерти-імунологи вважають, що причина розвитку РРІ – зміни імунного реагування, але вони говорять не про імунодефіцитний стан, а лише про особливості імунної відповіді на інфекцію [1–3]. В основі зниження протиінфекційного резистентності у дітей із РРІ лежать транзиторні, а не стабільні порушення функції. На думку В.Г. Майданника (2002), механізм розвитку імунодефіцитного стану при РРІ полягає в тому, що бактеріальні, вірусні, лікарські агенти,

біологічні фактори впливають на клітини та органи імунної системи, змінюючи їхню метаболічну активність, поверхневі рецептори, активуючи і пригнічуючи окремі субпопуляції імунокомпетентних клітин [4].

Мета роботи

Вивчення імунологічних змін у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій.

Пацієнти і методи дослідження

Під наглядом перебували 107 дітей віком від 1 до 3 років, які потребували лікування з приводу гострих респіраторних інфекцій у відділенні раннього віку багатопрофільної дитячої лікарні № 5 м.Запоріжжя (головний лікар – Е. І. Токар) за період із січня 2011 до травня 2013 р.

На підставі аналізу анамнестичних даних група спостереження (n=52) представлена пацієнтами з рекурентним



перебігом респіраторних інфекцій вірусно-бактеріальної етіології. До групи з РРІ включали пацієнтів, які мали частоту респіраторних захворювань із бактеріальними ускладненнями 4 і більше разів на другому році життя та 5 і більше разів у дітей третього року життя. Пацієнти з епізодичними респіраторними інфекціями (ЕРІ) (n=55) становили групу порівняння. Групи дітей не відрізнялись за віком: середній вік пацієнтів в основній групі –20,9±8,6 міс., у групі порівняння–19,9±6,7 міс. (p>0,05). Критерії виключення із дослідження: наявність первинних імунodefіцитних станів і вад розвитку бронхолегеневої системи.

У всіх дітей у періоді ранньої реконвалесценції досліджували стан імунної системи методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (виробництво Вітебського медичного університету, Білорусь); визначали тест відновлення нітросинього тетразолію («НСТ-тест спонтанний»), розраховували фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу, визначали рівень IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за А. Mancini et al. (1965) на базі міської імунологічної лабораторії дитячої клінічної лікарні № 1, кількісно встановлювали рівні субкласів IgG1–IgG4 у крові методом ІФА з використанням тест-системи ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ).

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму «Statistica-2006» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Показники оцінювали описовим методом (медіана (Me), межі квартильних відрізків [25%–75%]); кількісні ознаки у нез'язаних попарно вибірках 2 груп порівнювали за непараметричним методом (Манна – Уїтні (U-Test)), критерій χ^2 використовували для зіставлення двох емпіричних поділів однієї і тієї ж ознаки, кореляційну залежність розраховували методом Спірмена, вірогідними результати вважали при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Для визначення змін імунного статусу у дітей оцінили імунограми за трьома основними складовими: фагоцитарною активністю нейтрофілів, системою клітинного та гуморального імунітету, частотою епізодів ГРЗ.

Враховуючи наявність бактеріальних ускладнень у дітей із РРІ, можна припускати наявність порушень фагоцитарної системи, що, за даними фахової літератури, найбільше схильна до змін у таких дітей. Початок гострих бактеріальних інфекцій супроводжується підвищенням абсолютної кількості і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів, ці показники протягом реалізації протиінфекційного захисту зменшуються. За нашими результатами аналізу показників неспецифічної резистентності, виявили вірогідне (p=0,04) зниження фагоцитарного індексу у дітей із групи РРІ (табл. 1) та одночасне підвищення на 22,2% показника НСТ-тесту, вірогідніше, як компенсаторного явища. У результаті частотного аналізу встановили тенденцію до зниження індексу закінченості фагоцитозу, яке вірогідно частіше спостерігали у дітей із РРІ (табл. 2).

Різна інтенсивність кисень-залежних процесів у нейтрофілах у групах дітей може свідчити про швидше виснаження механізмів природного захисту пацієнтів із РРІ, що призводить до посилення депресії фагоцитарної і функціонально-метаболічної активності макрофагів при наступних епізодах інфекцій і посилюється через неможливість ефективного відновлення імунокомпетентних клітин під час повторення респіраторних інфекційних захворювань.

Аналіз клітинної ланки імунітету в періоді раннього реконвалесцентного періоду у дітей, які схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій і хворіють епізодично, засвідчив, що загальна та відносна кількість майже всіх показників в основній групі й у групі порівняння знаходилась в межах референтних значень (табл. 1).

Таблиця 1

Показники фагоцитарної ланки імунітету у дітей із різною частотою респіраторних інфекцій

Показники	PPI (n=52)	EPI (n=55)	Референтні значення
	Me 25%–75%		
Фагоцитарний індекс, %	72,0 62,0–81,0 *	78,0 68,0–85,0	60–80
Фагоцитарне число	5 4–6	5 4–6	5–10
Індекс завершеності фагоцитозу, %	1,2 1,1–1,2	1,2 1,1–1,3	Більше 1
НСТ-тест, спонтанний	22,0 14,0–32,0	18,0 12,0–30,0	12–26
Індекс НСТ-тесту	0,5 0,3–0,7	0,5 0,2–0,7	0,2–1,1
Лейкоцити, абс.	7,6 6,6–9,0	7,8 6,0–10,6	5,8–8,0
Лімфоцити, %	56,5 49,5–67,5	59,0 50,0–67,5	39–59
Лімфоцити, абс.	4,55 3,55–5,84	4,35 3,64–6,05	2,26–4,72
CD3+, %	64,0 60,0–66,0	64,0 60,0–65,0	62–69
CD3+, абс.	2,89 2,15–3,82	2,76 2,22–3,84	1,4–3,3
CD4+, %	38,0 34,0–42,0	36,0 33,0–38,0	30–40
CD4+, абс.	1,64 1,36–2,21	1,48 1,23–2,21	0,7–1,9
CD8+, %	29,0 27,0–31,0	27,5 26,0–29,0	25–32
CD8+, абс.	1,21 1,03–1,61	1,21 0,98–1,52	0,6–1,5
CD4/ CD8	1,3 1,2–1,5	1,3 1,2–1,3	1,2–1,3
CD16+, %	23,0 21,0–27,0	23,00 20,00–25,50	8–15
CD16+, абс.	0,92 0,78–1,64	0,91 0,74–1,57	0,18–0,7

Примітки: * Манна – Уїтні критерій U=1075,50, Z=-2,08, p <0,038.



Зміни, які визначили в показниках імунограми у дітей, закономірні, відповідають фазі розвитку імунної відповіді при бактеріальному процесі і характеризують імунологічну відповідь у ранньому відновлювальному періоді – медіана імунорегуляторного індексу зареєстрована на верхній межі референтних значень у групах, природні кілери CD16+ активовані в обох групах – їхня абсолютна і відносна кількість в 1,5 раза перевищувала верхню межу референтних значень, у групах домінували діти з надлишком цих клітин, що притаманне відповіді на вірусну інфекцію.

Водночас частотний аналіз показників клітинної ланки імунітету виявив такі тенденції до змін у дітей із PPI: збільшення абсолютних показників Т-лімфоцитів (CD3+) та їх субпопуляцій на тлі зниження абсолютної кількості лейкоцитів і лімфоцитів. Визначили збільшення абсолютної кількості Т-хелперів (CD4+) та одночасне підвищення відносної кількості Т-цитотоксичних клітин (CD8+) в основній групі в порівнянні з групою EPI (табл. 2). В основній групі у 34,6% пацієнтів виявили гіперфункцію Т-хелперів (CD4+) проти 10,9% дітей з аналогічними змінами у групі порівняння ($p = 0,019$); гіперпродукцію Т-цитотоксичних клітин (CD8+) діагностували у 17,3% дітей із PPI проти 3,6% пацієнтів з EPI ($p = 0,036$).

Таблиця 2

Частотний аналіз фагоцитарної ланки імунітету у дітей із різною частотою респіраторних інфекцій

Показники	PPI (n=52)			EPI (n=55)		
	↓	N	↑	↓	N	↑
Фагоцитарний індекс, %	4	36	12	2	31	22
Фагоцитарне число	9	33	0	14	41	0
Індекс завершеності фагоцитозу	11*	41	0	2*	53	0
НСТ-тест, спонтанний	9	25	18	12	28	15
Індекс НСТ-тесту	0	51	1	0	54	1
Лейкоцити, абс.	7	26	19	12	18	25
Лімфоцити, %	5	26	21	6	23	26
Лімфоцити, абс.	3	29	20	1	33	21
CD3+, %	0**	48	4	17	38	0
CD3+, абс.	3	32	17	1	36	18
CD4+, %	0	34	18***	0	49	6
CD4+, абс.	2	35	15	1	40	14
CD8+, %	0	43	9****	5	48	2
CD8+, абс.	4	34	14	1	40	14
CD4/ CD8	6	27	19	5	40	10
CD16+, %	0	4	48	0	2	53
CD16+, абс.	0	11	41	0	12	43

Примітки: * $\chi^2 = 6,03$, $p = 0,014$; ** $\chi^2 = 14,23$, $p = 0,0002$; *** $\chi^2 = 5,49$, $p = 0,019$; **** $\chi^2 = 4,41$, $p = 0,036$.

Одночасна активація Т-лімфоцитів CD8+, що асоціюється з противірусним імунітетом, та CD4+ як маркера активованої гуморальної ланки у відповідь на бактеріальну інфекцію можуть призводити до гальмування обох ланок імунної відповіді та сприяти пригніченню системи імунітету загалом при рекурентному перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій.

В основній групі привертає увагу статистично вірогідне збільшення відносної кількості активаційного маркера CD95+ $-31,0|30,0-34,0|*$ проти $26,0|24,0-28,0|$ у групі порівняння ($U=446,5$, $Z=6,13$, $p < 0,05$), що показує посилення експресії рецепторів апоптозу на імунокомпетентних клітинах і зростаючу їхню готовність до програмованої загибелі. У пацієнтів із PPI спостерігають суттєвішу стимуляцію чужорідними патогенами, від яких Т-лімфоцити отримують додаткові сигнали про активацію запрограмованої загибелі клітин, відзначають також слабшу імунну відповідь, котра формує недостатній захисний фон для скасування апоптозу активованих імунокомпетентних клітин.

Статистичне порівняння показників гуморальної ланки імунітету дітей, які схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій і хворіють епізодично, не визначив жодних відмінностей між досліджуваними групами ні під час кількісного оцінювання, ні протягом частотного аналізу.

Особливості гуморальної відповіді пацієнтів у періоді ранньої реконвалесценції проаналізували за вмістом субкласів IgG (табл. 3). Виявили тенденції до зменшення IgG1, IgG2, що може зумовлювати порушення процесів опсонізації – поглинання патогенів, недостатність синтезу антитіл до ліпополісахаридів. Рівень IgG3 виявився вищим на 31,7% у дітей групи PPI, що може показати напружений стан імунної системи при частих вірусних і бактеріальних інфекціях. Але статистично вірогідно вищим виявився рівень IgG4 (на 60,7%) у дітей із PPI, що констатувало притаманну дітям із PPI схильність до алергічних реакцій ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Середні показники рівня субкласів IgG у дітей, які схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій та хворіють епізодично

Групи	PPI (n=25)	EPI (n=17)	Референтні значення	p
IgG1, мг/мл	5,77 2,35–7,97	6,03 4,50–9,51	4,9–11,4	$p > 0,05$
IgG2, мг/мл	0,00 0,00–1,73	0,91 0,00–2,53	1,5–6,4	$p > 0,05$
IgG3, мг/мл	0,41 0,27–1,00	0,27 0,20–0,55	0,2–1,1	$p > 0,05$
IgG4, мг/мл	0,56 0,27–1,11	0,22 0,14–0,32	0,08–1,40	$Z=3,38$, $U=80,5$ $p < 0,05$

Висновки

Зміни імунної відповіді у дітей молодшого віку в ранньому відновлювальному періоді рекурентних респіраторних інфекцій характеризуються дискоординованою взаємодією ланок: синдромом компенсаторних змін збоку фагоцитарної ланки імунітету (зменшення абсолютної кількості фагоцитуючих нейтрофілів та одночасне підвищення їхньої функціонально-метаболічної активності) та дисоціації імунної відповіді (на тлі зниження абсолютної кількості лейкоцитів і лімфоцитів зареєстровано збільшення абсолютних показників CD3+ та їхніх субпопуляцій CD4+, CD8+, посилення експресії рецепторів апоптозу). Можливо, ці зміни зумовлені неповною ерадикацією збудника інфекційного процесу, що призводить до розвитку рекурентного перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій у дітей молодшого віку.

**Список літератури**

1. Беш Л.В. Лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють: прості відповіді на складні запитання : Текст / Л.В. Беш, О.І. Мацюра// Здоров'я України. – 2012. – № 4. – С. 51–52.
2. Муквіч О.М. Профілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей шкільного віку : Текст / О.М. Муквіч, Л.І. Омельченко // Дитячий лікар. – 2013. – № 6(27). – С. 65–70.
3. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии: Текст / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль//Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 66–74.
4. Майданник В.Г. Педіатрія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів : [Текст]/ В.Г. Майданник. – 2-е вид. – Х.: Фолио, 2002. – 1125 с.

References

1. Besh, L.V., & Matsiura, O.I. (2012). Likuvannia hostrikh respiratornykh virusnykh infektsii u ditei, yaki chasto khvoriut: prosti vidpovidi na skladni zapytannia. *Zdorovia Ukrainy*, 4, 51–52. [in Ukrainian].
2. Mukvich, O. M., & Omelchenko, L.I. (2013). Profilaktyka hostrykh respiratornykh infektsii u ditei shkilnoho viku. *Dytiachyi likar*, 6(27), 65–70. [in Ukrainian].
3. Samsygina, G. A., Koval', G. S. (2009). Chastoboleyushhiedeti: problemy diagnostiki, patogeneza i terapii. *Lechashhij vrach*, 1, 66–74. [in Russian].
4. Maidannyk, V. H. (2002). *Pediatrica*. Kharkiv: Folio. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Боярська Л.М., к. мед. н., професор, зав. каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com.

Герасімчук Т.С., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Котлова Ю.В., к. мед. н., доцент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Давидова А.Г., к. мед. н., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 07.07.2014 г.