



УДК 616.23-002-007.272-053.2:57.083.3:612.017.1

ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ НА ФОНЕ ТИМОМЕГАЛИИ

А.И. СМЯН¹
Т.А. РОМАНОВА²
В.А. ПЛАХУТА¹
С.В. ПОПОВ¹
Д.П. СИЧЕНКО¹

¹Сумский государственный университет

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: smiyana@ukr.net

Целью исследования было изучение особенностей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом на фоне сопутствующей тимомегалии. Под наблюдением находилось 86 детей в возрасте от одного до трех лет. Изучение иммунного статуса пациентов проводили путем определения содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и В-лимфоцитов в сыворотке крови детей с острым обструктивным бронхитом и сопутствующей тимомегалией методом иммуофлюорисценции с моноклональными антителами, а также уровень основных классов иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini G. в динамике лечения.

Установлено, что изменение показателей клеточного и гуморально-го звеньев иммунитета при наличии сопутствующей тимомегалии характеризовалась более значительным снижением содержания лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ и повышением субпопуляций В-лимфоцитов. Параллельно у детей этой группы отмечалось уменьшение концентрации IgM, IgA и увеличение уровня IgG.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, дети, тимомегалия, иммунитет.

В последние годы отмечается выраженная тенденция к увеличению числа детей с заболеваниями органов дыхания, в частности бронхитами [1]. По некоторым данным ежегодная заболеваемость последнимидостигает 75-250 на 1000 детей в год, причем большая их часть протекают на фоне обструктивного синдрома [2]. Проблема острого обструктивного бронхита (ООБ) является одной из наиболее актуальных в современной педиатрии, что связано с высокой частотой, тяжелым течением, развитием осложнений, переходом в рецидивирующую форму и бронхиальную астму и возможным летальным исходом [3, 4].

В 70-80 % детей с частыми инфекциями респираторного тракта, в частности с ООБ, наблюдаются изменения иммунного статуса [5, 6]. У пациентов с обструктивным бронхитом отмечаются нарушения в виде изменения функциональной активности фагоцитирующих клеток, дефицита системы НК-клеток, снижение показателей клеточного звена иммунитета, дисиммуноглобулинемии, дефицита IgA [7, 8].

По данным литературы наличие иммунодефицита у детей с ООБ, в определенных случаях, связано с дисфункцией тимуса – центрального органа иммуно – и лимфоцитопоэза, что проявляется тимомегалией (ТМ) [9].

В тимусе происходит синтез значительного количества биологически активных веществ, которые как секретируются в кровь, так и действуют местно. Тимозиновые пептиды, выделяемые эпителиальными клетками, индуцируют созревание маркеров Т – лимфоцитов, увеличивают их митотическую активность, повышают реактивность Т – хелперов, а нейротрансмиттеры, такие как аргвазопрессин, вазопрессин, окситоцин влияют не только на дифференцировку Т – лимфоцитов, но и участвуют в модуляции иммунного ответа в целом [10].

Имеющиеся данные, что касаются иммунных аспектов сопровождающих ТМ разнородные. Рядом авторов установлено, что при соматической патологии, ассоциированной с тимомегалией,наблюдается повышение уровня CD8+ иIgM. В то же время в ходе других исследований были получены обратные результаты [10, 11, 12].

Поэтому представляется актуальным изучение иммунного статуса у больных ООБ, ассоциированным с гиперплазиейтимуса.

Целью исследования было изучение особенностей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом на фоне сопутствующей тимомегалии.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 86 детей в возрасте от одного до трех лет, которые находились на стационарном лечении в инфекционном отделении с диа-



гнозом острый обструктивный бронхит. Все пациенты были разделены на две группы. В I группу вошло 28 пациентов с ООБ без ТМ. Во II группу было отобрано 28 больных с ООБ и сопутствующей ТМ. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей репрезентативных по возрасту и полу.

С целью изучения иммунного статуса пациентов было проведено определение содержания лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов), CD8+ (Т-супрессоров), CD16+ (NK-клеток), CD21+ (В-лимфоцитов) методом иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, а иммуноглобулина G (Ig G), иммуноглобулина M (Ig M) и иммуноглобулина A (Ig A) методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini G. [13] в сыворотке крови в динамике лечения ООБ: на 1–2 сутки после госпитализации и в период стабильного улучшения общего состояния (11–13 день).

Диагноз «тимомегалия» устанавливался на основе ультразвукового исследования железы в соответствии с нормативными данными [14].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационного ряда с вычислением средней арифметической величины, стандартной ошибки среднего арифметического. Достоверность разницы двух выборок оценивали при помощи критерия Стьюдента (t).

Результаты исследований и их обсуждение. При анализе клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов I группы установлено нарушение иммунного статуса в начале заболевания по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых детей (табл.1).

Таблица 1

Динамика показателей гуморального и клеточного звена иммунитета у детей раннего возраста, больных острым обструктивным бронхитом, в зависимости от наличия сопутствующей тимомегалии (M±m)

| Иммунологические показатели | Контрольная группа (n=30), % | Острый период | | Период ранней реконвалесценции | |
|-----------------------------|------------------------------|--|---|--|--|
| | | I группа (n=28), % | II группа (n=28), % | I группа (n=28), % | II группа (n=28), % |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Лимфоциты | 33,70 ± 0,95 | 27,86 ± 0,83 P ₁₋₂ <0,01 | 24,89 ± 0,74 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 30,82 ± 0,98 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 | 25,32 ± 0,70 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |
| CD3+ | 55,17 ± 0,85 | 46,82 ± 1,45 P ₁₋₂ <0,01 | 42,71 ± 0,80 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,05 | 51,39 ± 1,31 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ <0,01 | 43,78 ± 0,77 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |
| CD4+ | 36,37 ± 0,56 | 28,14 ± 0,98 P ₁₋₂ <0,01 | 24,14 ± 0,64 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 32,17 ± 1,01 P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,01 | 24,71 ± 0,69 P ₁₋₅ <0,05 P ₃₋₅ >0,05 |
| CD8+ | 17,93 ± 0,45 | 22,64 ± 0,94 P ₁₋₂ <0,01 | 14,96 ± 0,53 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,001 | 21,93 ± 0,55 P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ >0,05 | 14,86 ± 0,52 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |
| CD16+ | 24,13 ± 0,80 | 20,96 ± 0,57 P ₁₋₂ <0,01 | 32,46 ± 1,16 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 17,04 ± 0,40 P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,01 | 32,71 ± 1,29 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |
| CD21+ | 17,23 ± 0,42 | 24,00 ± 0,67 P ₁₋₂ <0,01 | 27,00 ± 0,84 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 20,93 ± 0,68 P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,01 | 27,85 ± 0,84 P ₁₋₅ <0,05 P ₃₋₅ >0,05 |
| Ig A | 3,78 ± 0,06 | 2,05 ± 0,96 P ₁₋₂ <0,01 | 1,54 ± 0,10 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 1,87 ± 0,09 P ₁₋₄ <0,01 P ₂₋₄ <0,05 | 1,76 ± 0,10 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |
| Ig G | 13,99 ± 0,21 | 10,59 ± 0,32 P ₁₋₂ <0,01 | 8,98 ± 0,26 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 9,84 ± 0,33 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 | 9,09 ± 0,27 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |
| Ig M | 1,94 ± 0,08 | 3,17 ± 0,13 P ₁₋₂ <0,01 | 5,46 ± 0,15 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 | 2,65 ± 0,12 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 | 5,09 ± 0,13 P ₁₋₅ <0,01 P ₃₋₅ >0,05 |

Примечание: P₁₋₂ – разница между данными у детей группы контроля и I группы в остром периоде; P₁₋₃ – разница между данными у детей группы контроля и II группы в остром периоде; P₂₋₃ – разница между данными у детей I и II группы в остром периоде; P₁₋₄ – разница между данными у детей группы контроля и I группы в период ранней реконвалесценции; P₂₋₄ – разница между данными у детей I группы в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции; P₁₋₅ – разница между данными у детей группы контроля и II группы в период ранней реконвалесценции; P₃₋₅ – разница между данными у детей II группы в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции.



Так у больных ООБ было обнаружено достоверное снижение концентрации лимфоцитов до $(27,86 \pm 0,83)\%$ против показателей контрольной группы $(33,70 \pm 0,95 \%, (p < 0,01)$, CD3+ – до $(46,82 \pm 1,45)\%$ относительно $(55,17 \pm 0,85) \%$ ($p < 0,05$). При изучении хелперной фракции клеточного звена иммунитета установлены достоверные снижение содержания CD4+ у детей с ООБ до $(28,14 \pm 0,98)\%$ в отличие от данных группы контроля $((36,37 \pm 0,56) \%)$ ($p < 0,001$). В то же время, у больных ООБ без ТМ наблюдалось повышение содержание CD8+, CD16+, CD21+ в сыворотке крови до $(22,64 \pm 0,94)\%$, $(20,96 \pm 0,57)\%$ и $(24,00 \pm 0,67)\%$ соответственно по сравнению с показателями здоровых детей ($p < 0,01$).

Во время анализа гуморального звена иммунитета в остром периоде заболевания у детей I группы была выявлена дисиммуноглобулинемия. Так, исследования Ig G и Ig A показало их достоверное снижение до $(10,59 \pm 0,32)$ г/л и $(2,05 \pm 0,96)$ г/л по сравнению с данными группы контроля ($p < 0,01$). В свою очередь, содержание Ig M у больных с ООБ достоверно повышалось и составляло $(3,17 \pm 0,13)$ г/л, по сравнению от $(1,94 \pm 0,08)$ г/л в группе практически здоровых респондентов ($p < 0,01$).

После проведенного комплексного стандартного лечения ООБ у детей без сопутствующей ТМ значения исследуемых показателей изменялись, однако ни один из них не достиг уровня здоровых детей. Так, в период реконвалесценции общее количество лимфоцитов в сыворотке крови повышалась до $(30,82 \pm 0,98)\%$ ($p < 0,05$), уровень CD3+ и CD4+ достоверно возрос до $(51,39 \pm 1,31)\%$, и $(32,18 \pm 1,01)\%$ соответственно ($p < 0,01$). В то же время, концентрация CD21+ достоверно снижалась $((20,93 \pm 0,68)\%, (p < 0,01))$. У детей с ООБ наблюдалась нормализация содержания IgM и параллельно уменьшение количества IgG ($p < 0,05$). Содержание CD8+ у детей I группы имело тенденцию к снижению и составляло $(21,93 \pm 0,55) \%$.

При оценке состояния вышеуказанных показателей у детей II группы был установлен более глубокий дисбаланс иммуноцитов. Так, концентрация лимфоцитов, CD3+, CD4+ и CD8+ уменьшалась ($p < 0,01$) по сравнению с показателями здоровых детей. Параллельно с тем, у детей с ООБ и сопутствующей ТМ в сыворотке крови наблюдалось повышение уровня CD16+ и CD21+ $((32,46 \pm 1,16)\%$ и $(27,00 \pm 0,84)\%, (p < 0,01)$.

В то же время, у детей с гиперплазией тимуса определялись изменения обеспеченности сывороточными иммуноглобулинами трех основных классов G, A, M. Результаты проведенных исследований показали, что уровень иммуноглобулина M в сыворотке крови детей II группы вырос более чем в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой и составлял $(5,46 \pm 0,15)$ г/л ($p < 0,01$). Тогда как содержание IgG и IgA уменьшался (соответственно $(8,98 \pm 0,26)$ г/л и $(1,54 \pm 0,10)$ г/л ($p < 0,01$)).

В период ранней реконвалесценции у детей с ООБ на фоне ТМ уровень CD3+, CD4+, CD16+, CD21+ имел тенденцию к увеличению, в то же время, содержание CD16+ уменьшалось ($p > 0,05$). Уровень IgG и IgA повышался, а IgM снижался, однако не достоверно по сравнению с соответствующими показателями до начала лечения ($p > 0,05$).

Анализ соотношения показателей иммунного статуса в остром периоде заболевания у детей с ООБ обнаружил достоверную разницу данных между основными группами. Установлено, что у детей с ТМ достоверно снижалась общая концентрация лимфоцитов, T – лимфоцитов, T – хелперов, T – супрессоров, а также IgG и IgA ($p < 0,05$), повышалось содержание популяции натуральных киллеров, B – лимфоцитов и IgM ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей с ООБ, протекающей на фоне ТМ происходит более существенные нарушения показателей как клеточного так и гуморального звеньев иммунитета, которые, в первую очередь, обусловлены угнетением функции иммунокомпетентных клеток.

Изменения в иммунном статусе у детей с ТМ соответствуют критериям тимус-зависимой иммунологической недостаточности, при которой нарушаются показатели T – клеточного звена иммунитета и, как следствие этого, наблюдается дисфункция гуморальных факторов [15].

По мнению ряда авторов резкое уменьшение содержания IgG у пациентов с ТМ обусловлено нарушением межклеточного взаимодействия на уровне клеток-предшественников антителопродукторов или отсутствием γ -интерферона и трансформирующего фактора роста β . Уменьшение концентрации IgG свидетельствует о нарушении процессов формирования B-клеток памяти [10].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета как у детей с ООБ без ТМ, так и у больных с обструктивным бронхитом и сопутствующей тимомегалией. Проведение стандартного лечения и клиническое выздоровление детей с обструктивным бронхитом не приводит к полной нормализации изучаемых показателей, особенно у детей с тимомегалией, поэтому дальнейшее изучение данной проблемы будет перспективным с целью поиска новых путей патогенетической терапии коморбидной патологии.



Выводы:

1. У детей с острым обструктивным бронхитом без сопутствующей тимомегалии иммунный статус характеризовался нарушениями клеточного звена с лимфопенией, Т – лимфопенией, снижением концентрации Т – хелперов и повышением уровня Т – супрессоров и В – лимфоцитов, а также признаками дисиммуноглобулинемия, что проявлялась снижением содержания Ig A и Ig G при одновременном повышении уровня IgM. В период ранней реконвалесценции отмечалась положительная динамика изучаемых показателей, хотя их полной нормализации не наступало.
2. У больных ООБ с сопутствующей тимомегалией в период разгара заболевания также наблюдалось снижение продукции субпопуляций Т – лимфоцитов, Ig A, Ig G, повышение уровня CD16+, CD21+ и Ig M по сравнению со здоровыми детьми. После проведенной базисной терапии динамика нормализации показателей была менее интенсивной, чем у пациентов без тимомегалии.
3. При сравнении данных, полученных в основных группах было выявлено, что изменение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при наличии сопутствующей тимомегалии характеризовалась более значительным снижением содержания лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ и повышением субпопуляций В-лимфоцитов. Параллельно у детей этой группы отмечалось уменьшение концентрации IgM, IgA и увеличение уровня IgG.

Литература

1. Котлуков В. К. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В. К. Котлуков, Б. М. Блохин, А. Г. Румянцев // Педиатрия. – М., 2006. – № 3. – С. 14-21
2. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. – К.: Видавництво «Аспект-Поліграф», 2003. – 177 с.
3. Ахмедова Д. И. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста и принципы его лечения. / Д. И. Ахмедова, Б. Т. Халматова, Д. Т. Ашурова // – Т. – 2004. – С. 21.
4. Badr G. Blocking type I interferon (IFN) signaling impairs antigen responsiveness of circulating lymphocytes and alters their homing to lymphoid organs: protective role of type I IFN / G. Badr, H. Waly, H. M. Eldien, H. Abdel-Tawab, K. Hassan, I. M. Alhazza, H. Ebaid, S. H. Alwasel // Cell PhysiolBiochem. – 2010; 26(6):1029. – P. 40
5. Kilic A. Acute obstructive respiratory tract diseases in a pediatric emergency unit: evidence-based evaluation / A. Kilic, E. Ünüvar, M. Sütçü, A. Süleyman, Z. Tamay, I Yildiz, F. Oguz, M. Sidal, N. Güler // PediatrEmerg Care. – 2012. – № 28(12):1321- P. 7
6. Швец Е. А. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей / Е. А. Швец, В. Г. Савватеева, Е. И. Васильева // Сибирский медицинский журнал – Иркутск. – 2010. – № 2. – С. 8-11
7. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционных болезней у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Детские инфекции. – 2005. – Т.4, №1. – С. 6-11.
8. Германова О. Н. Бронхообструктивный синдрому детей с инфекциями респираторного тракта / О.Н. Германова, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2010. – № 4. – С. 42-48
9. Силантьева И. В. Сонометрические параметры вилочковой железы у здоровых и больных детей первых двух лет жизни / И. В. Силантьева, Ю. И. Ровда, О. С. Бадина, И. Г. Хасанова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 12-15.
10. Григорьева В. Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2007. – 28 с.
11. Халматова Б. Т. Некоторые показатели иммунного статуса и уровень кортизола у детей с тимомегалией/ Б. Т. Халматова// Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 119-123.
12. Смолягин А. И., Фроленко А.Л., Чайникова И.Н., Злодеева Е.А. Клинико – иммунологические особенности детей с тимэктомией /Материалы VI конференции иммунологов Урала// Ижевск. – 2007. –№1 (6). – С. 89-90.
13. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare, J. Haromans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235–239.
14. Сиротина О. Б. Ультразвуковое исследование тимуса у детей в норме, при некоторых заболеваниях и состояниях: автореф. дис... канд. мед.наук / О. Б. Сиротина// – Москва, – 2011. – 50 с.
15. Стинич О. А. Стан імунного та інтерферонового статусу у дітей раннього віку з гіперплазією тимусу в умовах запального процесу / Співак М.Я., Серденко Б.Б., Кохан Ю. М. // Аналі Мечніковського Інституту. – Харків. – 2001 – №1. – С. 78-79.



PECULIARITIES OF POPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES AND IMMUNOGLOBULINS IN PERIPHERAL BLOOD IN CHILDREN WITH ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS ON THE BACKGROUND OF THYMOMEGALIA

A.I. SMIYAN¹
T.A. ROMANOVA²
V.A. PLAKHUTA¹
S.V. POPOV¹
D.P. SICHNENKO¹

¹⁾ Sumy State University

*²⁾ Belgorod National
Research University*

e-mail: smiyana@ukr.net

The aim of the research was to study the peculiarities of the immune status on the basis of analysing cellular and humoral immunity in toddlers suffering from community-obstructive bronchitis associated with thymomegalia. 86 children aged from one to three years were examined.

The study of the patients' immune status was carried out by determining the lymphocyte level, CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16+, CD22+ in the blood serum by using monoclonal antibodies and immunoglobulin A, G, M by radial immunodiffusion in agar by Mancini G. et al. during the treatment.

It was found that the change of cellular and humoral immunity in the presence of concomitant thymomegalia characterized by more significant reduction of lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+ and increasing of subpopulations of B-lymphocytes. Also It has been determined the decreasing of concentration of IgM, IgA and increasing of number of IgG in the children of this group

Key words: acute obstructive bronchitis, children, thymomegalia, immunity.