

УДК 616.24-002-074

Основные показатели системы клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных и детей раннего возраста с острыми очаговыми пневмониями

О.С. Зуева

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

The aim of our research was the examination of the humoral and cellular rates in young children with acute pneumonia

O.S. Zueva

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Целью нашего исследования было изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста с острой пневмонией. Обследовано 43 ребенка в возрасте от 2 недель жизни до 6 месяцев с острой очаговой пневмонией. При оценке иммунного статуса было выявлено снижение показателей CD3⁺T-общих, CD4⁺T-хелперов, CD22⁺, CD25⁺-лимфоцитов, ИРИ, уровня IgA в сыворотке крови, повышение CD8⁺T-супрессоров, IgM и IgG. После лечения пациентов по стандартной схеме нормализации измененных показателей иммунитета к моменту выздоровления не было обнаружено. Обоснована целесообразность назначения иммунокоррекции в комплексной терапии острой очаговой пневмонии у детей раннего возраста.

Ключевые слова

Острая пневмония, дети, показатели гуморального и клеточного иммунитета.

В основе современных представлений о патогенезе инфекционных заболеваний все более значимое место занимает иммунопатогенез, который рассматривается через призму взаимоотношений факторов микро- и макроорганизмов, свойств микроорганизмов, способных не только укрываться от иммунного ответа при помощи антигенной мимикрии, но и модифицировать иммунный ответ человека. Иммунная система играет важную роль в интегриро-

Summary

The aim of our research was the examination of the humoral and cellular rates in young children with acute pneumonia. We investigated 43 patients during first 6 months of life with acute lobular pneumonia. While estimating immune status of the patients the reduction of CD3⁺, CD4⁺, CD22⁺, CD25⁺-lymphocytes, level of IgA in blood and increase the level of CD8⁺-lymphocytes, IgM and IgG. After the treatment rates of humoral and cellular immunity had left on low levels. Advisability of the administration of immunocorrection into complex of treatment of young patients with acute pneumonia is scientifically based.

Key words

Acute pneumonia, children, rates of humoral and cellular immunity.

ванной деятельности организма, иммунобиологические механизмы защиты являются хорошим биоиндикатором влияния различных факторов на макроорганизм. Изменение резистентности организма приводит к частым заболеваниям, а частые заболевания, в свою очередь, способствуют угнетению функционирования иммунной системы [1].

По данным литературы дети первого года жизни, особенно первых 6 месяцев, составляют

группу высокого риска неблагоприятного течения инфекций респираторного тракта. Ребенок этого возраста характеризуется, во-первых, морфофункциональной незрелостью дыхательного тракта и его регуляции, во-вторых – неустановившимся еще микробиоцинозом слизистых верхних дыхательных путей, который у взрослых представляет собой мощный естественный противоинфекционный барьер. Наконец, дети грудного возраста и, прежде всего дети первых 6 месяцев жизни, характеризуются иным качественным и количественным уровнем иммунной защиты организма: напряженность и эффективность его несравненно ниже, чем в более старшем возрасте. Не случайно период первого полугодия жизни характеризуется как период физиологического транзиторного иммунодефицита.

Иммунологическая, функциональная и анатомическая незрелость организма ребенка раннего возраста и широкий диапазон возможных возбудителей способствует сохранению довольно высокой частоты пневмоний среди инфекционных заболеваний респираторного тракта. По данным Guyer В. и соавт. пневмонию диагностируют приблизительно у 20 на 1000 детей первого года жизни. Эксперты Европейского респираторного общества отметили, что в экономически развитых странах острые инфекции респираторного тракта остаются среди детей одной из основных причин заболеваемости и смертности, несмотря на то, что уровень их значительно снизился в течение последнего столетия. Campbell Н. отмечает, что частота смерти от внебольничных пневмоний (вместе с гриппом) достигает 13, 1 на 100000 населения. Причем при внебольничных пневмониях погибают главным образом дети раннего возраста (11,3 на 100000, родившихся живыми) [2].

Недавно проведенные кооперированные исследования показали, что даже при благоприятном исходе пневмония, перенесенная в раннем детстве, проявляется персистирующей легочной дисфункцией и формированием хронической легочной патологии во взрослом возрасте.

Однако, совершенно очевидно, что, несмотря на указанные особенности иммунологической реактивности детей раннего возраста, далеко не каждый ребенок данной возрастной группы заболевает острыми инфекциями респираторного тракта, в частности пневмонией. Также остается открытым вопрос: сдвиги в иммунной системе, которые, как правило, имеют место при развитии острой пневмонии – это нор-

мальный иммунный ответ на инфекцию, или проявления вторичной иммунологической недостаточности [3].

Исследования, проведенные ранее, свидетельствуют о переменных изменениях в системе иммунитета при острой пневмонии в детском возрасте. Следовательно, изучение функционального состояния иммунной системы при инфекционной патологии у детей раннего возраста представляет как научный, так и практический интерес, так как имеет конечной целью не только обнаружение определенных закономерностей развития иммунной системы у детей, но и дифференциальный подход к иммунокорректирующей терапии в зависимости от возраста [4].

Материалы и методы

Нами обследовано 43 ребенка в возрасте от 2 недель жизни до 6 месяцев, находившихся на лечении по поводу острой очаговой пневмонии в инфекционном боксированном отделении Витебской областной детской клинической больницы. Диагноз острой пневмонии был выставлен на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания и подтвержден рентгенологическим исследованием органов грудной клетки. Всем пациентам были проведены общеклинические, общелабораторные и инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгенографическое обследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга, органов брюшной полости и вилочковой железы).

Иммунологическое исследование проводилось в периоды максимальных клинических проявлений и на момент выздоровления. Включало в себя: определение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD22⁺-, CD25⁺-рецепторам лимфоцитов, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), концентрации IgG, IgM, IgA в сыворотке крови по Манчини [5].

Изучение анамнеза пациентов показало, что со стороны матерей детей с очаговыми пневмониями часто отмечалось хроническая патология урогенитального тракта (носительство хламидийной инфекции выявлено в 12% случаев, вируса простого герпеса в 5%, у 9% матерей имел место хронический пиелонефрит с обострениями во время настоящей беременности).

При анализе акушерского анамнеза в исследовательской группе было отмечено наличие

3% самопроизвольных выкидышей, 15% медицинских аборт, у 67 % женщин выявлено отягощенное течение настоящей беременности: токсикозы первой половины беременности в 11% случаев, гестоз легкой и средней степени в 3%, у 31% женщин беременность протекала с угрозой прерывания, в 15 % случаев закончилась преждевременными родами. 13% женщинам во второй половине беременности при УЗИ плода был выставлен синдром задержки внутриутробного развития плода, потребовавший стационарного лечения.

Из соматической патологии у матерей отмечались: анемия I степени у 8%, бронхиальная астма средней степени тяжести у 5%, эндемический зоб I степени встречался в 4% случаев. 5% перенесли во время беременности ОРВИ, 2% женщин госпитализировались по поводу острой пневмонии. Курили во время беременности 5% матерей, 2% злоупотребляли алкоголем.

Результаты, полученные в ходе иммунологического исследования, выражали в виде среднего значения и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали при помощи *t* критерия Стьюдента.

В качестве контроля показателей иммунитета использованы результаты обследования 20 детей, поступивших в хирургическое отделение детской больницы для планового оперативного вмешательства по поводу паховых и пупочных грыж.

Результаты

Результаты исследования показали, что в период максимальных клинических проявлений у детей с острой очаговой пневмонией по сравнению с контрольной группой достоверно снижались как относительные, так и абсолютные по-

казатели CD3⁺T-общих и CD4⁺T-хелперов, которые составили $40,6\% \pm 1,66$ ($2,75 \pm 1,12 \times 10^9/\text{л}$) и $20,3 \pm 3,3\%$ ($1,4 \pm 0,57 \times 10^9/\text{л}$) соответственно ($p < 0,05$). Уровень CD8⁺-лимфоцитов был значительно повышен, причем это касалось как относительных, так и абсолютных значений указанных лимфоцитов – $15,6 \pm 0,63\%$ ($0,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). Также обращало на себя внимание увеличение относительного показателя CD25⁺-лимфоцитов, однако их абсолютное значение соответствовало норме. Иммунорегуляторный индекс, характеризующий соотношение T-хелперов и T-супрессоров, в группе исследования статистически достоверно был ниже, по сравнению со здоровыми детьми. Полученные результаты свидетельствуют о наличии нарушений T-клеточного звена иммунитета у детей с острым воспалительным процессом в легких, проявляющегося в резком уменьшении числа T-лимфоцитов и повышении супрессорной активности указанных клеток, что может свидетельствовать о существовании вторичной иммунологической недостаточности, особенно на фоне неблагоприятного преморбидного фона в группе исследования (табл. 1).

При анализе показателей гуморального звена иммунитета в группе больных с острой пневмонией концентрация CD22⁺-лимфоцитов была статистически достоверно снижена по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Более того, данный показатель снизился практически вдвое – $9,3 \pm 2,8\%$ ($0,54 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$), при норме $19,8 \pm 1,3\%$ ($1,15 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$). Содержание сывороточного иммуноглобулина А было несколько ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,05$). Уровни IgM и IgG в сыворотке крови были повышенными по сравнению с

Таблица 1
Показатели клеточного звена иммунитета у детей с острой очаговой пневмонией

Показатели	Контрольная группа (n=20)		Больные острой очаговой пневмонией (n=43)	
	$M \pm m$		$M \pm m$	
	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$
CD3 ⁺	$48,83 \pm 1,2$	$2,83 \pm 0,13$	$40,6 \pm 1,66^*$	$2,75 \pm 1,12^*$
CD4 ⁺	$36,3 \pm 0,87$	$1,63 \pm 0,2$	$20,3 \pm 3,3^*$	$1,4 \pm 0,57^*$
CD8 ⁺	$12,5 \pm 1,2$	$0,35 \pm 0,22$	$15,6 \pm 0,63^*$	$0,9 \pm 0,4^*$
CD25 ⁺	$9,1 \pm 2,5$	$0,5 \pm 0,1$	$10,3 \pm 2,8^*$	$0,54 \pm 0,22$
ИРИ		2,9		1,3*

Примечание – *отличие между контрольной группой и группой больных с острой очаговой пневмонией, $p < 0,05$.

группой контроля ($1,22 \pm 0,3\%$ и $8,9 \pm 1,96\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Увеличение IgM в группе исследования, по нашему мнению, следует рассматривать, как первичный иммунный ответ на инфекционного агента. Что касается IgG, то при нормальном иммунном ответе он берет на себя основную часть защитной функции в нейтрализации антигена. Повышение его можно расценивать в нашем случае с двух позиций: с одной стороны – это может быть переключение первичного иммунного ответа на вторичный, и резкий подъем иммуноглобулина G может быть критерием напряженности иммунитета у больных острой пневмонией. С другой стороны – в сыворотке крови ребенка в течение первых месяцев жизни циркулируют материнские антитела, а, следовательно, увеличение IgG может быть связано с данным обстоятельством (табл.2) [6].

Более значимым в нашем случае является уменьшение уровня IgA у детей группы исследования. Некоторые бактерии уклоняются от контактов с фагоцитирующими клетками, прикрепляясь к поверхности слизистых оболочек респираторного тракта и заселяя их. Функцию защиты слизистых оболочек и выполняет секреторный IgA, который, связавшись с бактериями, предотвращает их адгезию к поверхности слизистой. При недостатке иммуноглобулина A нарушаются механизмы местной защиты.

Среднее значение ЦИК ($73 \pm 3,4$ ед) в исследовательской группе было статистически достоверно увеличено, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Считается доказательным, что ЦИК играет немаловажную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и болезней системы органов дыхания. Повреждающее действие

ЦИК может быть опосредовано активацией медиаторных систем комплемента, либо воздействием на различные виды клеток. Воздействие ЦИК на нейтрофилы, моноциты и лимфоциты связано с тем, что эти клетки имеют рецепторы для Fc-фрагмента IgG и IgA, а также для C3b, C4b, C3a, C5a компонентов комплемента. ЦИК могут существенно влиять на выраженность иммунного ответа: подавлять ответ Т-клеток на различные митогены, ослаблять активность Т-хелперов и стимулировать функцию Т-супрессоров, угнетать фагоцитоз.

Уровни ЦИК при пневмонии находятся в прямой зависимости от концентрации бактериального антигена. Считается, что при умеренном избытке антигена и невысокой активности антител могут формироваться среднемолекулярные ЦИК, которые могут достаточно долго циркулировать в сыворотке крови и при высоких концентрациях запускать цепь последующих иммунопатологических процессов [6].

У 21,5% пациентов в период максимальных клинических проявлений СРБ в сыворотке крови отсутствовал, в 78,5% случаев имело место существенное повышение С-реактивного протеина ($30,9 \pm 3,57$ мг/л, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой детей. Повышение СРБ является основной особенностью острой фазы воспаления. СРБ – это компонент неспецифического иммунного ответа, который встречается на ранних стадиях после проникновения антигена в организм и стимулирует фагоцитоз нейтрофилов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Присоединенные к мембранам микроорганизмов и поврежденным клеткам комплексы СРБ с лигандами активируют каскад системы комплемента по классическому

Таблица 2

Показатели гуморального звена иммунитета у детей с острой очаговой пневмонией

Показатели	Больные острой очаговой пневмонией (n=43) M±m	Контрольная группа (n=20) M±m
CD22 ⁺	$9,3 \pm 2,8\%$ $0,54 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$	$19,8 \pm 1,3\%^*$ $1,15 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}^*$
IgA	$0,5 \pm 0,125$ г/л	$0,65 \pm 0,32$ г/л*
IgM	$1,22 \pm 0,3$ г/л	$0,82 \pm 0,41$ г/л*
IgG	$8,9 \pm 1,96$ г/л	$6,5 \pm 2,25$ г/л*
ЦИК	$73 \pm 3,4$ ед	$48 \pm 3,5$ ед*

Примечание – *отличие между контрольной группой и группой больных с острой очаговой пневмонией, $p < 0,05$.

и альтернативному путям, может действовать как антитело, специфически связывая антиген и тем самым, индуцируя клиренс бактерий из крови. При этом осуществляется другая важная функция СРБ – способствовать удалению эндогенных веществ, образующихся при деструкции клеток [7].

Следовательно, определение уровня СРБ и динамики его показателей в сыворотке крови является важным диагностическим критерием эффективности антибактериальной терапии. Кроме того, есть указания, что СРБ может заменять ИЛ-2 на раннем этапе защитной реакции, поскольку способен обеспечить итогенез, а значит, и рекрутирование лимфоцитов, сопоставимое по масштабам с эффектом ИЛ-2. На более поздних сроках, когда возрастает продукция ИЛ-2 Т-хелперами, СРБ может участвовать в ограничении экспансии иммунокомпетентных клеток, используя механизм блокирования ИЛ-2-зависимого митогенного сигнала [8]. Наличие зависимости подтверждает и корреляционный анализ, который показал, что между CD25⁺-лимфоцитами и СР-протеином в контрольной группе существует сильная прямая корреляционная связь ($r=0,7862$), которая при развитии острого воспаления в легких несколько снижается ($r=0,6845$), однако по-прежнему остается высокой.

К моменту выздоровления у пациентов при анализе клеточного звена иммунитета были получены следующие данные: относительные показатели всех субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-), за исключением CD25⁺-клеток, были достоверно снижены по сравнению с иммунологическими показателями, полученными в первые дни госпитализации ($p<0,05$). Абсолютные значения улучшились по всем изучаемым субпопуляциям лимфоцитов, однако они были достоверно ниже нормативных значений.

В гуморальном звене иммунитета имело место достоверное снижение относительного и незначительное повышение абсолютного значения CD22⁺-лимфоцитов ($p<0,05$). Практически втрое снизился уровень сывороточного иммуноглобулина А по сравнению с уровнем, определяемым в период максимальных клинических проявлений ($p<0,05$). Концентрация IgM не достоверно изменилась, имело место умеренное повышение IgG (табл. 3).

Таким образом, у всех детей с острыми очаговыми пневмониями обнаруживаются признаки нарушения иммунного гомеостаза, что подтверждает мнение о роли снижения иммунореактивности макроорганизма в патогенезе данной патологии. Однако анализ средних величин показателей является неточным, поскольку

Таблица 3

Показатели иммунологического статуса у детей с острой пневмонией на момент выздоровления

Показатели	Единицы измерения	Период максимальных клинических проявлений M±m	После проведения традиционного лечения M±m
CD3 ⁺	%	40,6±1,66	39,5±1,97*
	х10 ⁹ /л	2,75±1,12	3,23±1,14*
CD4 ⁺	%	20,3±3,3	19±0,5*
	х10 ⁹ /л	1,4±0,57	1,56±0,55*
CD8 ⁺	%	15,6±0,63	18,6±3,5*
	х10 ⁹ /л	0,9±0,4	1,38±0,41*
CD22 ⁺	%	9,3±2,8	8,6±3,2*
	х10 ⁹ /л	0,54±0,22	0,7±0,24*
CD25 ⁺	%	10,3±4,2	10,3±2,44
	х10 ⁹ /л	0,63±0,25	0,84±0,3*
ИРИ		1,3	1,02
ЦИК	ед	73±3,4	51,2±2,28*
IgA	г/л	0,5±0,125	0,13±0,11*
IgM	г/л	1,22±0,3	1,14±0,36
IgG	г/л	8,9±1,96	9,6±3,03*

Примечание: * - достоверные отличия средних арифметических ($p<0,05$) между показателями в период максимальных клинических проявлений и на момент выздоровления.

усредняет вариации параметров отдельных лиц в группе, а они могут быть различными. Кроме того, не каждое формирование иммунодефицита служит основанием для назначения иммунокорректоров. Учитывая все указанные нюансы, мы применили универсальный метод частотного анализа выявления иммунных расстройств и определили количество пациентов, имеющих показатели определенной степени иммунологической недостаточности, для решения вопроса о необходимости назначения иммунокорректирующей терапии (степени иммунологических расстройств оценивались по абсолютным значениям субпопуляций лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови) [9].

Частотный анализ показал значительную долю иммунологических нарушений по всем изучаемым показателям иммунитета. Иммунологические нарушения средней степени преобладали по показателям CD4⁺-, CD22⁺- лимфоцитам и IgM. Содержание CD3⁺- лимфоцитов в 50% случаев соответствовали второй и

первой степени иммунологических расстройств. Выявлено преобладание высокой степени иммунологических нарушений при изучении уровня IgA и IgG в сыворотке крови. Показатель CD8⁺-лимфоцитов в 100% случаев соответствовал третьей степени иммунологических расстройств, что указывает на преобладание супрессорной активности клеточного звена иммунитета при острой пневмонии у детей раннего возраста (рис. 1).

Обсуждение

На основании проведенного иммунологического исследования пациентов с острой пневмонией в период максимальных клинических проявлений и к моменту выздоровления можно сделать вывод, что у детей с указанной патологией имеет место снижение экспрессия Т-клеточных рецепторов общей и хелперной субпопуляции, лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2, нарушение индекса иммунорегуляции. Определялся дефицит по CD3⁺-, CD4⁺-, CD22⁺-, CD25⁺-лимфоцитам, при чем преобладающими были

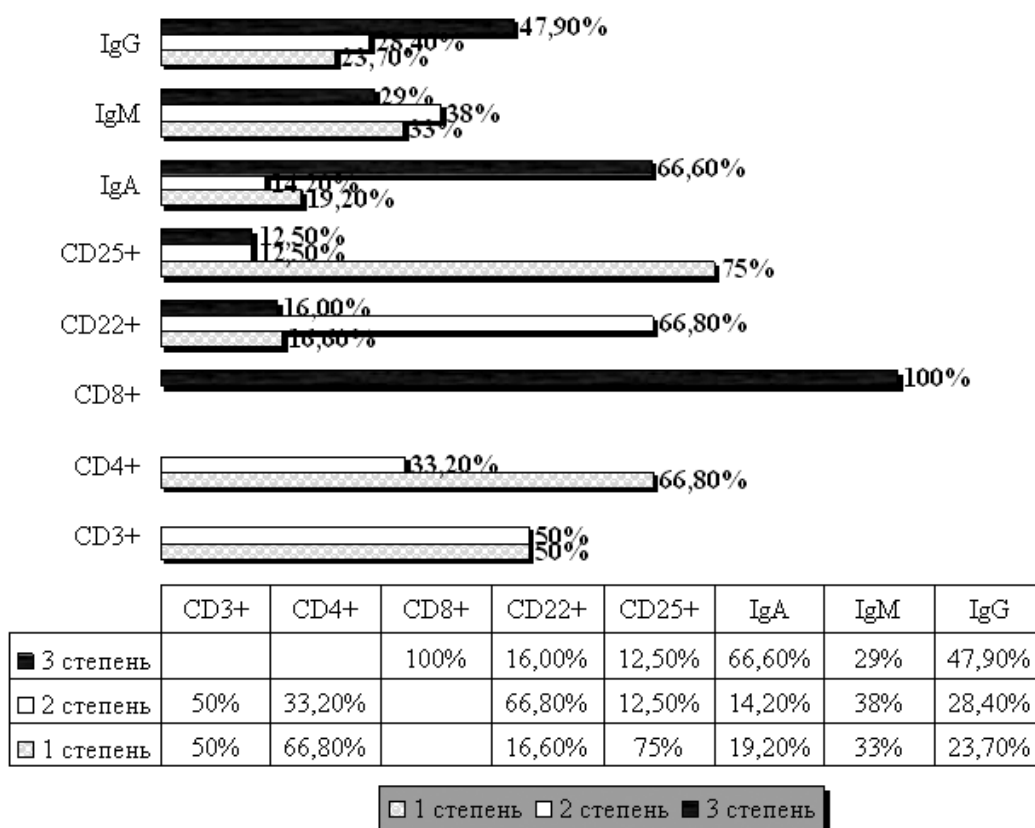


Рис. 1. Сводные данные по степеням иммунологических нарушений в группе исследования

II-III степени иммунологических нарушений, требующие проведения иммунокоррекции. Значительно увеличивалась функциональная активность супрессорно/цитотоксического звена иммунитета. Была выявлена высокая степень иммунологической недостаточности IgA, что может указывать на значительное нарушение местного иммунитета и снижение резистентности респираторного тракта к проникновению микроорганизмов. Повышение содержания IgG в группе исследования может быть не совсем показательным, в виду преобладания у детей изучаемой возрастной группы пассивного иммунитета. Случаи, в которых имела место гиперэкспрессия CD3⁺-лимфоцитов, по нашему мнению, следует рассматривать, как реакцию либо на массивное проникновение в организм инфекционного агента, либо и при отсутствии выраженной антигенемии, но при несостоятельности антиэндотоксиновых систем кишечника, печени, крови.

Таким образом, при острой очаговой пневмонии у детей периода новорожденности и раннего возраста обнаруживаются признаки нарушения иммунного гомеостаза, в поддержании которого несомненную роль играет условно-патогенная микрофлора. Свой вклад в развитие патологии вносит отягощенный преморбидный фон, который усугубляет иммунодефицит. Иммунодефициты создают ситуацию, при которой организм не может ответить полноценной иммунной реакцией на антигены. Антибактериальная терапия не всегда достигает желаемых результатов, так как убить всех бак-

терий часто затруднительно, а оставшиеся в живых, благодаря слабой сопротивляемости организма, поддерживают вялотекущий процесс в легких, что приводит к назначению новых комбинаций антибактериальных средств, которые часто еще больше подавляют и без того ослабленную иммунную реактивность. Вторичная иммунологическая недостаточность не способствует традиционно-классическому ходу болезни, часто приводит к повторным заболеваниям и прогрессивному нарушению функций детского организма.

Кроме того, говоря о воспалительном процессе у детей, следует подчеркнуть, что он характеризуется и такой особенностью воспалительного очага, как потеря способности к отграничению по сравнению с взрослыми, ввиду чего принято считать, что его репарация превращается в источник либо генерализации с развитием сепсиса, либо развития инфекционно-аллергических и даже аутоиммунных болезней. Эта особенность проявляется и у новорожденного, и в раннем возрасте, что зависит также от степени сбалансированности регулирующих систем организма – нервной, иммунной, эндокринной.

Становится очевидным, что для более успешного лечения острого воспалительного процесса в легких у новорожденных и детей раннего возраста, необходим обязательный контроль за состоянием иммунной системы пациентов и осуществление мероприятий по иммунокоррекции, как необходимого компонента терапии данной патологии.

Литература

1. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Витебск, 2006, 392 с.
2. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.:Миклош, 2006, 280 с.
3. Новиков Д.К. Противобактериальный иммунитет. Иммунопатология, аллергол., инфектол. 2002, 2: 7-12.
4. Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д. Вторичные иммунодефицитные болезни. Иммунопатология, аллергол., инфектол. 2003, 2: 8-26
5. Ильина Н.И., Латышева Б.В., Пинегин Б.В. и соавт. Синдром вторичной иммунологической недостаточности. Иммунология, 2000, 5: 8-9
6. Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Местный клеточный и гуморальный иммунитет у больных пневмонией. Клиническая медицина, 2000, 10: 32-36.
7. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммуноцитотропные эффекты С-реактивного белка. Иммунология, 1993, 4: 6-9.
8. Назаров П.Г. Взаимодействие С-реактивного белка с б-цепью рецептора интерлейкина-2. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1998, 6: 657-659.
9. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство, 2002, 651 с.