УДК: 616.21:616.233-002:616-021.1

ИММУННОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ СИНДРОМА СВИСТЯЩЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Каримова Нилуфар Иргашевна – д.м.н., старший преподаватель
Каландарова Мохира Дурмаматовна – магистр
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Тожиддинов Улугбек Абдулазизович – Ph.D., самостоятельный соискатель
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. *Целью исследования явилось оценить иммунологические показатели фенотипов синдрома свистящего дыхания при рецидивирующем бронхите у детей. Исследование проводилось у 75 детей в возрасте от года до 5 лет, с персистирующими симптомами синдрома свистящего дыхания (ССД), из них 35 детей с рецидивирующим бронхитом (РБ) с эпизодическим фенотипом ССД (I) и 40 детей с РБ с мультифакторным фенотипом ССД (II). Сравнительный анализ концентрации натуральных киллеров у исследуемых детей констатирован статистически значимую супрессию у пациентов II группы, что является особенностью иммунопатогенеза синдрома бронхиальной обструкции. Патогенетически влиятельными факторами прогноза следует считать статистически значимый прирост сывороточных концентрации IL-4 и IgE.*

Ключевые слова: *рецидивирующий бронхит, синдром свистящего дыхания, клеточный иммунитет, цитокины, дети.*

Введение. В структуре заболеваемости детей до14 лет заболевания органов дыхания занимают первое место и составляют 62,0-65,0%. Рецидивующий бронхит с синдромом свистящего дыхания (РБ ССД) у маленьких детей нередко возникает вследствие частых эпизодов острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на фоне дисбаланса адаптации и иммунного ответа [2,5]. Бронхиальная обструкция (БО) на фоне ОРЗ у детей до 3 лет жизни характеризуется диффузным поражением бронхов различного калибра и является предиктором высокого риска повторных бронхообструкций при последующих эпизодах и формирования гиперреактивности бронхов, что в 15,0-30,0% может в дальнейшем реализоваться в развитие бронхиальной астмы (БА) [1,7]. Однако, на сегодняшний день не найдено ни одного надежного биомаркера для выявления детей с высоким риском развития БА. Гиперреактивность бронхов, являясь определяющим фактором развития РБ ССД у детей, также может быть обусловлена разными механизмами: детерминирована генетически, приобретена в результате хронического влияния поллютантов, вирусов, бактерий, или обусловлена нарушением нейроэндокринной регуляции. При воздействии вирусов на незрелые тканевые структуры развитие хронического воспаления возможно уже в раннем детском возрасте [3,9].

Цель исследования. Оценить иммунологические показатели фенотипов синдрома свистящего дыхания при рецидивирующем бронхите у детей.

Материалы и методы. Исследование проводилось у 75 детей в возрасте от года до 5 лет, с персистирующими симптомами синдрома свистящего дыхания (ССД), из них 35 детей с рецидивирующим бронхитом (РБ) с эпизодическим фенотипом ССД (I) и 40 детей с РБ с мультифакторным фенотипом ССД (II). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Все больные поступили в клинику в фазе обострения заболевания, находились на стационарном ле-

чении в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии.

Результаты и анализ. В патогенезе РБ ССД у детей важное значение имеет иммунный ответ, так при небольшом ослаблении иммунного ответа у маленьких детей увеличивается частота инфекций и атопии. Более всех опасны рецидивы ССД, возникающие на фоне ослабления иммунитета и формирующие вторичные иммунодефициты. Нами изучены нюансы иммунного ответа при ООБ и РБ ССД (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у исследуемых детей, (M±m)

Показатели	КГ, n=24	I группа, n=35	II группа, n=40	P	P_1
$CD3^+$-лимфоц.,%	61,5±2,2	42,9±1,0	35,4±0,9	<0,01	<0,001
$CD4^+$-лимфоц.,%	39,1±2,1	34,4±1,2	25,4±0,7	<0,01	<0,001
$CD8^+$-лимфоц.,%	19,5±1,8	15,7±0,7	7,3±0,4	<0,05	<0,01
(CD_4^+/CD_8^+) ИРИ	2,0±0,2	2,42±0,14	3,9±0,2	<0,05	<0,01
$CD20^+$-лимфоц.,%	16,4±0,5	23,9±2,8	26,7±0,9	<0,05	<0,01
$CD16^+$-лимфоц.,%	10,2±1,3	12,8±0,8	6,3±0,4	<0,05	<0,01
ФАН, %	58,5±2,3	41,9±0,8	36,6±0,5	<0,05	<0,001
IgG, мг/%	938,3±17,6	951,9±20,5	1280,5±6,2	<0,01	<0,001
IgA, мг/%	107,9±3,6	84,9±2,8	61,2±2,4	<0,001	<0,001
IgM, мг/%	90,7±2,8	167,1±3,9	197,5±3,2	<0,001	<0,001
IgE, мг/%	52,5±2,8	96,6±2,3	150,3±3,8	<0,001	<0,001

Примечание: P - достоверность различий между показателями I группы и КГ; P_1 – достоверность различий между показателями II группы и КГ.

В I группе констатировано статистически значимое (p<0,001) уменьшение уровня CD3+-лимфоцитов до 42,9±0,8% относительно КГ, как и концентрации CD4+ и CD8+-лимфоцитов, причем уровень CD4+-лимфоцитов снижен сильнее относительно CD8+-лимфоцитов. В I группе уменьшение Т-хелперов относительно Т-супрессоров демонстрирует индекс CD4+/CD8+ с 2,0±0,2, в то время как в КГ – 1,9±0,09. В ИРИ больше уменьшаются CD4+ и цитотоксические CD8+, но сам индекс в I группе снижен незначимо. Уровень CD20+-лимфоцитов в I группе статистически значимо превосходит уровень КГ и составляет 23,9±0,5% (p<0,001). Однозначная тенденция к уменьшению активности Т-супрессоров активирует В-систему иммунного ответа, являющуюся основой аллергических реакций.

В иммунном ответе играют немаловажную роль и клеточные факторы – натуральные киллеры с цитопатической функциональностью, особенно при вирусно–микробных инфекциях, так как на их активацию не влияют макрофаги и иммунорегуляторы Т- и В- звеньев иммунитета. Натуральные киллеры активируются при контакте с антигеном, что приводит к цитотоксическому поражению инфицируемой клетки. Концентрация $CD16^+$- лимфоцитов у детей I группы констатирована несколько увеличенной в сравнении с КГ – 12,8±0,4% (p>0,05). Нами констатировано также статистически значимое угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов в I группе относительно КГ (p<0,001).

У детей II группы концентрация $CD3^+$, $CD4^+$, и $CD8^+$ в 1,7, 1,5 и 2,7 раз меньше уровня КГ, что имеет статистически значимую разницу (p<0,001). Максимум снижения продемонстрировали $CD8^+$ –7,3±0,2%, что говорит о гипосупрессорной иммунной реакции. ИИР (CD_4/CD_8) – 3,4±0,02, т.е.

увеличен 1,7 раза относительно КГ (p<0,001). Концентрация $CD20^+$ лимфоцитов статистически значимо (p<0,001) превышает уровень КГ, а $CD16^+$ составляет 6,3±0,2% и имеет статистически значимую разницу с КГ (p<0,001) Фагоцитарная активности нейтрофилов составляет 36,5±0,6% и статистически значимо меньше уровня КГ (p<0,001).Таким образом, при РБ СБО клеточный иммунный ответ характеризуется большими статистически значимыми отклонениями.

Показатели гуморального иммунитета (IgA, IgG и IgM, IgE) также имели неоднородные отклонения от КГ. В I группе констатированы большие отклонения от норм, так концентрация IgA уменьшена до 84,9±2,8 мг%, IgG – снижена до 951,9±20,5 мг%, IgM выросла до 167,1±3,9 мг%, а IgE – до 96,6±2,3 мг%. Общеизвестно, что острое воспаление вызывает прирост IgM, а уменьшение IgA связано с ростом их участия в региональном иммунном ответе бронхолегочной системы, что обусловливает дисбаланс гуморального иммунного ответа с формированием СБО и его рецидивированию.

Во II группе IgA статистически значимо (p<0,001) полуторакратно уменьшился относительно КГ, IgG увеличился в 1,1раз, а IgM – в 1,9 раз в сравнении с КГ, IgE возрос до 150,3±3,8 мг%, что характерно для усиления Th2 над Th 1 типа в иммунном ответе.

Особенности изменения показателей цитокинового иммунитета при различных фенотипах синдрома свистящего дыхания у детей представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Сравнительный анализ показателей цитокинового иммунитета у исследуемых детей, (M±m)

Показатели	КГ, n=24	I группа, n=35	II группа, n=40	P	P_1
TNF-α (пг/мл)	28,4±1,5	48,7±1,6	98,8±2,8	<0,01	<0,001
IL–4 (пг/мл)	4,6±0,6	18,9±0,7	26,9±0,82	<0,05	<0,001
IFNγ (пг/мл)	34,3±2,7	27,5±0,9	14,31±0,5	<0,05	<0,001
IL–8 (пг/мл)	19,2±2,4	32,5±1,3	100,9±2,9	<0,05	<0,001

Примечание: P - достоверность различий между показателями I группы и КГ; P_1 – достоверность различий между показателями II группы и КГ.

В I группе уровень IL-4 статистически значимо (p<0,01) увеличен до 18,9±0,3 пг/мл относительно КГ, во II группе IL-4 возрос в 5,8 раз относительно КГ до 26,7±1,4 пг/мл. IL-8 – мощный легочный медиатор воспаления, участвующий в градиенте хемотаксиса фагоцитов. IL-8 в I группе статистически значимо относительно КГ (p<0,01) увеличен до 32,5±2,8 пг/мл, во II группе IL-8 возрос до 100,9±7,7 пг/мл, статистически значимо превышая уровень КГ в 5,2 раз (p<0,01). В I группе концентрация IFNγ равнялась 27,4±1,5 пг/мл (p<0,05), во II группе – 14,3±1,9 нг/мл, что в 1,2, 1,6-1,4 раз меньше показателей КГ (p<0,001), что обусловливает склонность к длительному рецидивирующему течению патологии.

Констатированное нами увеличение IL-4 при угнетении IFNγ характеризует увеличение Th2-типа иммунной реакции с неадекватной дифференцировкой Т-хелперов и иммунносупрессией, что приводит в дальнейшем к гиперсекреции цитокинов и апоптозу.

TNFα – плюрипотентный цитокин, активирующий эндотелий, увеличивающий экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и эндотелия, а также провоспалительных цитокинов-синергистов. У исследуемых нами детей TNF-α статистически значимо возрос в 3,5 раза во II группе относительно КГ (p<0,001), в I группе его уро-

вень достиг 48,7±3,5 пг/мл, что говорит об увеличении активности макрофагов.

Таким образом провоспалительные цитокины преобладают среди имунорегуляторных медиаторов, что увеличивает риск формирования аутоиммунных патологий при исчезновении иммунной толерантности к аутоантигенам, что является пусковым механизмом многих заболеваний, усиливает иммунодефицит и увеличивает тяжесть клинического течения патологий. Прирост концентрации цитокинов говорит об активности и прогрессе патологии и участии в ней иммунного ответа с последующим дисбалансом его звеньев, что еще более негативно повлияет на тяжесть бронхолегочной патологии, а значит подразумевает необходимость коррекции. Респираторная система обладает двумя субпопуляциями хелперов – Th-1 и Th-2, первый продуцирует цитокины, защищающие организм от инфекций, а второй участвует в пролиферации тучных клеток, выработке IgE, делению и жизни эозинофилов. Таким образом концентрация IL-4 предопределяет IgE. Увеличение IgE констатировано во всех исследуемых группах детей (табл.1), IgE было в I группе увеличен практически двукратно, у детей II группы– трехкратно относительно КГ, что еще раз подтверждает о преобладании Th-2 типа иммунного ответа у наших больных. Концентрации IL-4 у детей группы РБ СБО также подчёркивает преобладание Th-2 типа иммунного ответа и обусловливает гиперсекрецию IgG и IgE.

Заключение.

1. Сравнительный анализ компонентов иммунного ответа детей I и II группы констатировал статистически значимые отличия характера иммунной реактивности, ИИР и концентрациям $CD16^+$ и $CD3^+$, максимум супрессии по ИИР характеризовал детей II группы. Сравнительный анализ концентрации натуральных киллеров у исследуемых детей констатирован статистически значимую супрессию у пациентов II группы, что является особенностью иммунопатогенеза синдрома бронхиальной обструкции.

2. Развитие синдрома свистящего дыхания обусловлено одномоментным стечением влияний множества сил и факторов, что возникает или не возникает сугубо индивидуально, а статистически параметры не всегда точно могут отразить риск формирования патологии и ее тяжесть. Патогенетически влиятельными факторами прогноза следует считать статистически значимый прирост сывороточных концентрации IL-4 и IgE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипкин Ю.Г., Власенко Н.В., Арабская А.П. К вопросу диагностики переходных форм рецидивирующего бронхита у детей // Перинатология и педиатрия. – 2022. – №3. – С. 26–28.

2. Балаболкин И.И. Булгакова В.А., Сенцова Т.Б. Изменения в цитокиновом статусе у детей с атопической бронхиальной астмой и влияние на него иммунотерапии // Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». - М., 2020. - С.49.

3. Кобзеев Д.Ю., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых 5 лет жизни // Лечащий врач.- 2021.-№1.- С. 21-27.

4. Крючко Т.О., Кинаш Ю.М., Гасюк А.П. Особенности диагностики рецидивирующего бронхита у детей младшего возраста в периоде ремиссии // Современная педиатрия. – 2020. – №1. – С. 95–98.

5. Лапшин В.Ф. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы диагностики и лечения // Здоровье Украины. – 2017. – №2. – С. 10–11.

6. Caudri, D. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age //J Allergy Clin Immunol. - 2021. - Vol. 124. - P. 903-910.

7. Gern J.E. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life // J AllergyClin Immunol. - 2020. - Vol. 117. -P. 72-78.

8. Global strategy for asthma management and prevention in children 5 years and younger // http://www.ginasthma.com (GI NA pediatric report, May 2023).