

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ ПРИ ПНЕВМОНІЇ

Ю.Б. Кузьмін

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра педіатрії (зав. - проф. С.Л. Няньковський)

Реферат

Запалення легень виступає в якості основної причини дитячої смертності в світі. Особливо важливу роль у формуванні цієї бронхо-легеневої патології у дітей відіграє порушення імунітету.

Мета. Дослідження імунного статусу у дітей першого року життя, які вперше захворіли на пневмонію.

Матеріал і методи. Проведено оцінку клітинної і гуморальної ланки імунітету 86 дітей першого року життя, яких госпіталізовано у І-е педіатричне відділення міської дитячої лікарні м. Львова з приводу пневмонії.

Результати й обговорення. Клітинний склад периферійної крові в дітей, хворих на пневмонію, характеризується лейкоцитозом із лімфоцитозом. Виявлено зменшення абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$ клітин), Т-гелперів/індукторів ($CD4^+$) і Т-лімфоцитів цитотоксичних/супресорів ($CD8^+$). Відносна й абсолютна кількість В-лімфоцитів ($CD22^+$ клітин) та $CD16^+$ клітин - натуральних кілерів була збільшеною. Фагоцитна активність нейтрофілів крові та фагоцитне число були на рівні контролю. Встановлено збільшення вмісту сироваткових імуноглобулінів А та Е, а також підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів. Концентрації імуноглобулінів М та G суттєво не відрізнялися від контролю.

Висновок. Порушення імунної системи в дітей першого року життя, хворих на пневмонію, визначаються зменшенням кількості загальних Т-лімфоцитів ($CD3^+$), Т-гелперів ($CD4^+$) та Т-лімфоцитів цитотоксичних/супресорів ($CD8^+$), збільшенням кількості Т-лімфоцитів ($CD22^+$ клітин) та натуральних кілерів ($CD16^+$), збільшенням рівнів імуноглобулінів А, G, Е та циркулюючих імунних комплексів. Суттєвих вікових розбіжностей між клітинними показниками в дітей, хворих на пневмонію не встановлено, проте гуморальна імунна відповідь була виразнішою у дітей 7-12 місяців.

Ключові слова: діти першого року життя, пневмонія, імунна система

Abstract

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN INFANS WITH PNEUMONIA

Yu. B. KUZMINOV

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. A study of the immune status of infants who became ill with pneumonia for the first time.

Material and Methods. Evaluation of cellular and humoral immunity for 86 infants hospitalized in the 1st pediatric department of Lviv City Children Hospital over pneumonia.

Results and Discussion. The cellular composition of peripheral blood in children with pneumonia is characterized by leukocytosis with lymphocytosis. Reduction of the absolute and relative number of T-lymphocytes ($CD3^+$ cells), T-helpers/inductors ($CD4^+$) and cytotoxic T-lymphocytes/suppressor ($CD8^+$) has been found. Relative and absolute number of B-lymphocytes ($CD22^+$ cells) and $CD16^+$ cells - natural killer cells was increased. Phagocytic activity of neutrophils and phagocytic number were at the level of control. The increase of serum immunoglobulins A and E has been determined as well as elevated levels of circulating immune complexes. The concentrations of immunoglobulins M and G were not significantly different from the control and were within reference values.

Conclusions. Disturbance of the immune system in infants with pneumonia is defined by a decreasing number of total T-lymphocytes ($CD3^+$), T-helpers ($CD4^+$) and T-cells cytotoxic/suppressors ($CD8^+$), an increase in the number of T-lymphocytes ($CD22^+$ cells) and natural killer cells ($CD16^+$), increased levels of immunoglobulins A, G, E and circulating immune complexes. There were no significant age differences between cell parameters in children with pneumonia, but the humoral immune response was vivid in 7-12 months children.

Key words: infants, pneumonia, immune system

Вступ

Пневмонії (ПМ) у дітей залишаються у центрі уваги педіатрів, що пов'язано з високою питомою вагою цієї патології у структурі захворюваності [1, 2, 3]. Згідно з статистичними даними, оприлюдненими Організацією об'єднаних націй, запалення легень виступає в якості основної причини дитячої смертності в світі. Кількість дітей, що загинули від пневмонії перевищує кількість дітей, що загинули від кору, малярії та ВІЛ-інфекції разом узятих [4]. Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) та Всесвітня організація охорони здоров'я оголосили 2 листопада Всесвітнім днем боротьби з пневмонією, який починаючи з 2009 року проводиться щорічно [5]. Відомо, що патогенез ПМ складний та багатофакторний з участю практично всіх адаптаційних систем. Особливо важливу роль у формуванні бронхо-легеневої патології у дітей відіграє порушення імунітету [6]. Тому метою роботи було дослідити імунний статус дітей

першого року життя, які вперше захворіли на пневмонію.

Матеріал і методи

У дослідження було включено 86 дітей, яких госпіталізували у 1-е педіатричне відділення міської дитячої лікарні м. Львова з приводу пневмонії. Перша група діти віком від 1 міс. до 6 міс., друга група - від 7 міс. до 12 міс. Середній вік становив $8,1 \pm 0,17$ міс. Кількість хлопчиків в групах переважала над кількістю дівчаток в 1,72 рази.

Дослідження імунного статусу виконували в центральній науково-дослідній лабораторії ЛНМУ і включали оцінку клітинної і гуморальної ланки імунітету. Для оцінки стану клітинного імунітету визначали абсолютну та відносну кількість імунокомпетентних клітин: CD3⁺ (зрілі Т-лімфоцити); CD4⁺ (Т-гелпери/індуктори); CD8⁺ (Т-цитотоксичні клітини/супресори); CD22⁺ (В-лімфоцити), а також співвідношення CD4⁺/CD8⁺ з використанням діагностикумів еритроцитних для виявлення субпопуляцій Т і В лімфоцитів людини (ТзОВ НВЛ "Гранум" м. Харків). Стан гуморальної ланки імунітету оцінювали за концентраціями в сироватці крові основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG, IgE) та вмістом циркулюючих імунних комплексів. Уміст імуноглобулінів IgA, IgM, IgG в сироватці крові визначали методом радіальної інфузії в агарі Difko за G.Mancini et al. [7]. Оцінку рівня загального IgE в сироватці крові здійснювали твердо-фазним ензимозв'язуючим імуносорбетним аналізом за допомогою наборів "IgE общий-ИФА-БЕСТ" (ЗАТ "Вектор-Бест" Росія) на планшетному імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США). Циркулюючі імунні комплекси визначали за методом, який ґрунтується на преципітації високоглобулярних імунних комплексів крові високомолекулярним поліетиленгліколем з подальшим вимірюванням результатів спектрофотометричним методом [8]. Чутливість методу становить 2,5 МО/мл.

Фагоцитну активність (ФА) нейтрофілів периферійної крові визначали прямим візуальним методом Н.В. Васильєва [9]. Як об'єкт фагоцитозу використовували латекс. Принцип методу засновано на визначенні за допомогою світлового мікроскопа поглинальної здатності нейтрофілів крові стосовно до часток латексу після їх сумісної інкубації.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою електронних таблиць Excel - XP. Розраховували середню величину (M), середню помилку середньої арифметичної (m), достовірність розбіжностей визначали за критерієм Стьюдента (t). Різниці показників вважалися вірогідними при значенні $p < 0,05$, тобто у випадках, коли ймовірність відмінностей була більшою ніж 95%.

Забір крові для імунологічних досліджень проводили вранці натще.

Результати й обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що клітинний склад периферійної крові в дітей, хворих на ПМ, характеризувався лейкоцитозом із лімфоцитозом у 19 (22,09%) пацієнтів, відносним моноцитозом у 24 (27,9%) хворих. Відносна кількість лімфоцитів порівняно з показником контрольної групи була зниженою (на 21,3%). В обстежених дітей з ПМ виявлено зменшення абсолютної (на 24,07%) і відносної (на 21,8%) кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺ клітин). Зниження загальних Т-лімфоцитів зумовлене зменшенням відносної (на 26,24%) й абсолютної (на 28,62%) кількості Т-гелперів/індукторів (CD4⁺), а також відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів цитотоксичних/супресорів (CD8⁺) (на 14,44% і 16,35% відповідно показників контрольної групи). Імунорегуляційний індекс (CD4⁺/CD8⁺) у цій групі дітей суттєво не відрізнявся від показника контролю. Відносна й абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD22⁺ клітин) у дітей, хворих на ПМ, була збільшеною (на 32,42% та 29,01% порівняно з показниками контрольної групи). Також у дітей першого року життя, хворих на ПМ, порівняно з контролем, встановлено збільшення відносної (на 87,96%) та абсолютної (у 1,8 разу) кількості CD16⁺ клітин - натуральних кілерів. Показники, що характеризують фагоцитну активність нейтрофілів крові в дітей з ПМ, суттєво не відрізнялися від показників контрольної групи ($50,29 \pm 0,39\%$ проти $50,90 \pm 0,84\%$). Фагоцитне число в цій групі дітей ($6,83 \pm 0,15$ у.о.) також було на рівні контролю ($6,5 \pm 0,24$ у.о.).

При дослідженні стану імунної системи в дітей, хворих на ПМ, з урахуванням їхнього віку, встановлено, що абсолютна кількість лейкоцитів у групі дітей 1-6 місяців становила $12,50 \pm 0,35 \times 10^9/\text{л}$, а в ді-

тей групи 7-12 міс. $12,52 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$ і перевищувала показник контролю (табл. 1).

Відносна та абсолютна кількість лімфоцитів периферійної крові у віковій групі дітей 1-6 місяців суттєво не відрізнялася від показників контрольної групи, тоді як у 12 місячних дітей кількість лімфоцитів була меншою (на 30,07%).

У дітей групи 1-6 місяців відзначено вірогідне зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів (CD3^+) (на 17,95%), а в дітей 7-12 місяців (на 25%). Відносна кількість Т-лімфоцитів (CD4^+) гелперів/індукторів в обох вікових групах дітей, хворих на ПП, була суттєво зниженою (у дітей 1-6 місяців - на 26,61%, а 7-12 місяців - на 25,92%), зменшеною була й абсолютна кількість CD4^+ клітин (на 19,75% і 36,29%) порівняно з показниками контрольної групи. У групі дітей віком 1-6 місяців відносна кількість Т-цитотоксичних/супресорів (CD8^+) суттєво не відрізнялася від контролю ($23,21 \pm 0,67\%$ проти $24,3 \pm 0,95\%$), тоді як у дітей 7-12 місяців була зниженою (на 22,67%). Абсолютна кількість CD8^+ клітин у дітей групи 7-12 міс. була нижчою від показника контрольної групи на 33,96%). При такому розподілі Т-клітин імунорегуляційний індекс ($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$) у дітей 1-6 міс. був зниженим, а в дітей 7-12 міс. пе-

ребував на рівні показника контрольної групи. Що стосується В-лімфоцитів, то в дітей першого року життя, хворих на ПП, у групі 1-6 місяців і в групі 7-12 місяців відносна кількість CD22^+ клітин ($32,38 \pm 0,92\%$ і $33,21 \pm 0,72\%$), а також їхні абсолютні значення ($2,33 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ і $1,88 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$) статистично вірогідно відрізнялися від показників контролю ($24,8 \pm 0,72\%$ і $1,62 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$).

Із боку неспецифічної резистентності організму в обстежених дітей, хворих на ПМ, було визначено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення відносної й абсолютної кількості НК-клітин (CD16^+). Так, у групі дітей 1-6 місяців вони були підвищеними в 1,91 і 2,07 разу, а в групі дітей віком 7-12 місяців - у 1,85 і 1,57 разів. Фагоцитна активність нейтрофілів крові в обох вікових групах дітей, хворих на ПМ ($50,54 \pm 0,65\%$ і $50,09 \pm 0,46\%$), не відрізнялась між собою та від показника контрольної групи ($50,90 \pm 0,84\%$). Значення фагоцитного числа в обстежених дітей, хворих на ПМ ($6,85 \pm 0,30$ у.о. і $6,81 \pm 0,13$ у.о.), також було на рівні контролю ($6,5 \pm 1,3$ у.о.).

Для гуморальної імунної відповіді в дітей, хворих на ПП, було встановлено збільшення вмісту сироваткових Ig A (на, 66,66%) та Ig E (у 2,57 разу), а також підвищений рівень циркулюючих

Таблиця 1

Стан клітинної ланки імунітету в дітей першого року життя, хворих на ПМ, залежно від віку, ($M \pm m$)

Показники	Групи спостереження		Контрольна група, n=20
	Перша – вік 1-6 міс. n=39	Друга – вік 7-12 міс. n=47	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$12,50 \pm 0,35^{1*}$	$12,52 \pm 0,31^{1*}$	$10,22 \pm 0,29$
Лімфоцити, %, $\times 10^9/\text{л}$	$57,41 \pm 0,72$ $7,16 \pm 0,21^{1*2*}$	$44,96 \pm 0,98^{1*}$ $5,60 \pm 0,16$	$64,30 \pm 1,30$ $6,55 \pm 0,19$
CD3^+ , %, $\times 10^9/\text{л}$	$50,95 \pm 1,08^{1*2*}$ $3,67 \pm 0,14^{2*}$	$46,57 \pm 0,69^{1*}$ $2,62 \pm 0,09^{1*}$	$62,10 \pm 0,82$ $4,07 \pm 0,16$
CD4^+ , %, $\times 10^9/\text{л}$	$27,74 \pm 0,84^{1*}$ $1,99 \pm 0,10^{1*2*}$	$28,00 \pm 0,73^{1*}$ $1,58 \pm 0,07^{1*}$	$37,80 \pm 1,06$ $2,48 \pm 0,11$
CD8^+ , %, $\times 10^9/\text{л}$	$23,21 \pm 0,67^{2*}$ $1,66 \pm 0,07^{2*}$	$18,79 \pm 0,50^{1*}$ $1,05 \pm 0,04^{1*}$	$24,30 \pm 0,95$ $1,59 \pm 0,08$
CD22^+ , %, $\times 10^9/\text{л}$	$32,38 \pm 0,92^{1*}$ $2,33 \pm 0,11^{1*2*}$	$33,21 \pm 0,72^{1*}$ $1,88 \pm 0,08^{1*}$	$24,80 \pm 0,72$ $1,62 \pm 0,05$
$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$	$1,22 \pm 0,07^{1*2*}$	$1,58 \pm 0,09$	$1,56 \pm 0,08$
CD16^+ , %, $\times 10^9/\text{л}$	$30,54 \pm 0,92^{1*}$ $2,18 \pm 0,09^{1*2*}$	$29,51 \pm 0,41^{1*}$ $1,65 \pm 0,05^{1*}$	$15,95 \pm 0,68$ $1,05 \pm 0,06$
Фагоцитна активність, %	$50,54 \pm 0,65$	$50,09 \pm 0,46$	$50,90 \pm 0,84$
Фагоцитне число, у.о.	$6,85 \pm 0,30$	$6,81 \pm 0,13$	$6,50 \pm 0,24$

1^* - вірогідність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)

2^* - вірогідність різниці показників порівняно з групою дітей 7-12 міс. ($p < 0,05$)

Стан гуморальної ланки імунітету в дітей першого року життя, хворих на ПМ, залежно від віку, ($M \pm m$)

Показники	Групи спостереження		Контрольна група, n=20
	Перша – вік 1-6 міс. N=39	Друга – вік 7-12 міс. n=47	
IgA, г/л	1,68±0,14 ^{1*}	1,63±0,10 ^{1*}	0,99±0,06
IgM, г/л	1,24±0,04	1,37±0,03	1,27±0,06
IgG, г/л	9,52±0,35 ^{2*}	12,80±0,29 ^{1*}	9,13±0,34
IgE, МО/л	9,21±0,80 ^{1*}	10,87±0,74 ^{1*}	3,92±0,22
ЦІК, у.о.	94,87±5,33 ^{1*2*}	121,79±1,67 ^{1*}	53,70±2,15

1* - вірогідність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)

2* - вірогідність різниці показників порівняно з групою дітей 7-12 міс. ($p < 0,05$)

імунних комплексів (на 104,05%), ($p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи). Концентрації IgM та IgG також суттєво не відрізнялися від контролю.

При дослідженні стану гуморальної ланки імунної системи в дітей першого року життя, хворих на ПП, залежно від віку встановлено, що у дітей групи 1-6 місяців був підвищений уміст IgA і IgE (на 69,7% і 84,94% відповідно), збільшений рівень ЦІК (на 76,66%). У групі дітей віком 7-12 місяців збільшеними були рівні IgG (на 40,19%), Ig E (у 2,77 разу) і ЦІК (у 2,26 разу) (табл. 2).

У дітей групи 1-6 місяців, хворих на ПМ, був підвищений уміст IgA і IgE (на 69,7% і 84,94%, відповідно), збільшений рівень ЦІК (на 76,66%) (табл. 2). У групі дітей віком 7-12 місяців збільшеними були рівні IgG (на 40,19%), Ig E (у 2,77 разу) і ЦІК (у 2,26 разу).

Висновок

Порушення імунної системи у дітей першого року життя, хворих на пневмонію, характеризуються пригнічення Т-клітинної ланки специфічного імунітету (зменшення кількості загальних Т-лімфоцитів (CD3⁺), Т-гелперів (CD4⁺), Т-лімфоцитів цитотоксичних/супресорів (CD8⁺)). Також відбувається стимуляція функціональної активності натуральних кілерів (CD16⁺), які відіграють провідну роль у формуванні неспецифічної резистентності організму, а саме, забезпечують протівірусний, протибактерійний та протипухлинний захист. Збільшуються рівні імуноглобулінів А, G, E та циркулюючих імунних комплексів. Суттєвих вікових розбіжностей між клітинними показниками в дітей, хворих на пневмонію не встановлено, проте гуморальна імунна відповідь біль виразніша у дітей 7-12 місяців.

Література

1. Kostromina V. P. Pnevmonija u ditej: principii startovogo kontrol'ovanogo likuvannja / V.P. Kostromina, Strizh V.O. // Zdorov'ja Ukraїni. - 2010. - №2. - S. 5-11. Ukrainian: (Костроміна В. П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В.П. Костроміна, Стриж В.О. // Здоров'я України. - 2010. - №2. - С. 5-11).
2. Marushko Ju.V. Shef G.G., Movchan O.S., Zelena N.A. Dosvid zastosuvannja preparatu cefodoks u kompleksnij terapii poza likarnjanoi pnevmonii u ditej riznih vikovih grup / Marushko Ju.V. Shef G.G., Movchan O.S., Zelena N.A. // Zdorov'e rebjonka. - 2013. - №1(44). - S. 61-64. Ukrainian: (Марушко Ю.В. Досвід застосування препарату цефодокс у комплексній терапії поза лікарняної пневмонії у дітей різних вікових груп / Марушко Ю.В. Шеф Г.Г., Мовчан О.С., Зелена Н.А. // Здоров'я ребенка. - 2013. - №1(44). - С. 61-64).
3. Olejnik V.S. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti immunologicheskoi adaptacii detej pervogo goda zhizni, bol'nyh negospital'noj pnevmoninej / Olejnik V.S. // Zdorov'e rebjonka. - 2013. - №3(46). - S. 50-54. Russian: (Олейник В.С. Клинико-диагностические особенности иммунологической адаптации детей первого года жизни, больных негоспитальной пневмонией / Олейник В.С. // Здоровье ребёнка. - 2013. - №3(46). - С. 50-54).
4. A WHO Fact Sheet № 331- August 2009 - Access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331./ru/index.html>. Russian: (Информационный бюллетень ВОЗ № 331- Август 2009 г. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331./ru/index.html>).
5. Shlapak J. Stop "main killer" of children up to five years / Ya Shlapak // Ukrainian word <http://ukrslovo.net/family-circle/zdorovya/21314.html> Ukrainian: (Шлапак Я. Зупинимо "головного вбивцю" дітей до п'яти років / Я. Шлапак // Українське слово <http://ukrslovo.net/family-circle/zdorovya/21314.html>).
6. Zheleznikova G. F. Varianty immunopatogeneza ostrah infekcij u detej / G. F. Zheleznikova, V. V. Ivanova, N. E. Monahova. - SPb: OOO "Izdatel'stvo Foliant", 2007. - 256 s. Russian: (Железникова Г. Ф. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова. - СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2007. - 256 с.).
7. Mancini G. Immunological quantitation of antigens by single

- radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare, G. Heneman // *Immunochemistry*. - 1965. - Vol. 2. - №4. - P. 235
8. Grinevich Ju. A. Opredelenie immunnyh kompleksov v krovi onkologicheskikh bol'nyh / Ju .A. Grinevich, A. N. Alferov / // *Lab. Delo*. - 1981. - №8. - S. 493-495. Russian: (Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю .А. Гриневич, А. Н. Алферов // *Лаб. Дело*. - 1981. - №8. - С. 493-495).
9. *Klinicheskaja immunologija i allergologija: uchebnoe posobie dlja sistemy poslevuzovskoj podgotovki vrachej / pod red. A. V. Karaulova*. - Moskva. : Medicinskoje informacionnoje agentstvo, 2002. - 650 s. Russian: (Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие для системы послевузовской подготовки врачей / под ред. А. В. Караулова. - Москва. : Медицинское информационное агентство, 2002. - 650 с.).