



УДК 613.95-053.5/.67:612.017:373.22

ВИСОЧИНА І.Л.

Державний заклад «Дніпропетровська державна медична академія» МОЗ України

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ ДИТЯЧИХ БУДИНКІВ У СТАНІ КЛІНІЧНОГО ЗДОРОВ'Я

Резюме. У статті наведені результати імунологічного дослідження, проведеного в динаміці спостереження у 196 клінічно здорових дітей із дитячих будинків віком від 6 до 18 років. Показано наявність відмінностей імунологічних показників залежно від віку обстежених дітей.

Ключові слова: діти шкільного віку, дитячі будинки, імунітет.

Вступ

Формування та становлення імунної системи людини є довготривалим процесом, і, подібно іншим системам, організація імунологічного захисту зазнає вікові зміни, повністю розвиваючись до 15–16 років життя [4–6]. Діти характеризуються особливим станом імунних структур і механізмів, що адекватні відповідному віковому періоду, є необхідними саме в цей період життя, і тому найкращим чином відповідають та забезпечують біологічні запити і функції у різні вікові періоди їх розвитку. Імунітет — важливий елемент збереження імунологічної індивідуальності та в загальнобіологічному плані — це механізм підтримання імунологічного гомеостазу організму людини, який забезпечується неспецифічними та специфічними клітинними та гуморальними факторами [4].

Реалізація та перебіг інфекційних захворювань у дітей багато в чому визначається станом імунологічної реактивності і як відповіддю на це — певним імунним захистом організму. За даними різних авторів, схильність дітей до гострих респіраторних захворювань значною мірою обумовлена незавершеністю розвитку імунної системи, у тому числі недостатністю місцевого імунітету [4–6].

У структурі інфекційної захворюваності домінують ГРВІ, питома вага яких залишається високою впродовж багатьох десятиліть і становить до 80 % у дитячій популяції [1, 9]. За результатами популяційного моніторингу у дітей, які спочатку виховуються в соціально неблагополучних сім'ях, а потім формують групу дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування (незалежно від віку та статі), рівень загальної захворюваності в середньому в 1,6–1,8 раза перевищує аналогічні середньостатистичні державні показники [3, 8].

Тому **метою** даного дослідження було вивчення особливостей імунної відповіді у дітей з дитячих будинків залежно від віку (від 6 до 18 років) у періоді клінічного благополуччя.

Матеріали та методи

Дане імунологічне дослідження проводилось відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біоетики, було добровільним та узгоджувалося з офіційними опікунами дітей, медичними працівниками та вихователями дитячих будинків.

Згідно з дизайном роботи, умовами включення дитини до цього дослідження були відповідність даних об'єктивного обстеження з констатацією стану соматичного здоров'я та відсутність проявів загострень хронічних вогнищ інфекції.

Імунологічне обстеження проводилось у періоді клінічного благополуччя та включало в себе визначення в сироватці крові вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, CD25⁺-клітин, сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G. Дослідження вмісту цитокінів IL-2, IL-4, IL-10, IL-12p70; IL-12p40+p70; TGF-β₁ (трансформуючого фактора росту β₁) проводилось за допомогою твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного методу (ELISA) із застосуванням тест-систем різних виробників (ELISA, Diaclone, France; ELISA Kit, Finland; DRG ELISA, Germany). Для оцінки рівня проєктивного імунітету слизових вивчали вміст SIgA («Вектор-БЕСТ», Росія) та протимікробних білків α-дефензинів 1–3 і лактоферину (Human HNP 1–3

© Височина І.Л., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

та Human Lactoferrin; Nycult® biotech) у ротоглотковому секреті.

Математична обробка результатів імунологічного дослідження у 196 клінічно здорових дітей із дитячих будинків віком від 6 до 18 років проводилась з використанням статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості розбіжностей статистичних відбірок використовувались пара- та непараметричні критерії [2, 7].

Обговорення отриманих результатів

За результатами даного імунологічного дослідження, проведеного у 196 клінічно здорових дітей із дитячих будинків, показано, що незалежно від віку переважна більшість середніх показників (середньоарифметичний результат \pm стандартна помилка; $M \pm m$) знаходились у межах діапазону визначення тест-систем, або в межах існуючого нормативу в дитячій популяції, за винятком вірогідно вищої за нормативні значення концентрації CD25⁺-клітин та декілька нижчого за середній норматив тест-системи вмісту TGF- β_1 у сироватці крові, що поєднувалось зі зниженням SIgA у ротоглотковому секреті у всіх обстежених дітей незалежно від віку ($p < 0,05$).

Аналіз результатів імунологічного обстеження в різних вікових групах (1-ша група — діти до 9 років; 2-га — діти від 10 до 14 років та 3-тя група — діти, доросліші за 14 років) показав, що залежно від віку існують вірогідні відмінності або статистичні тенденції змін переважної кількості імунологічних показників, які вивчались, що наочно наведені на рис. 1. За показниками, що не наведені на рис. 1, не було зареєстровано вірогідних розбіжностей.

Порівняння результатів імунологічного обстеження у дітей першої та другої досліджуваних груп дозволило констатувати вірогідні відмінності у концентраціях лімфоцитів ($p = 0,032$), сироваткового IgA ($p = 0,013$), IL-4 ($p = 0,02$), які з віком збільшуються, та TGF- β_1 , концентрація якого, навпаки, вірогідно зменшується ($p = 0,009$) (рис. 1).

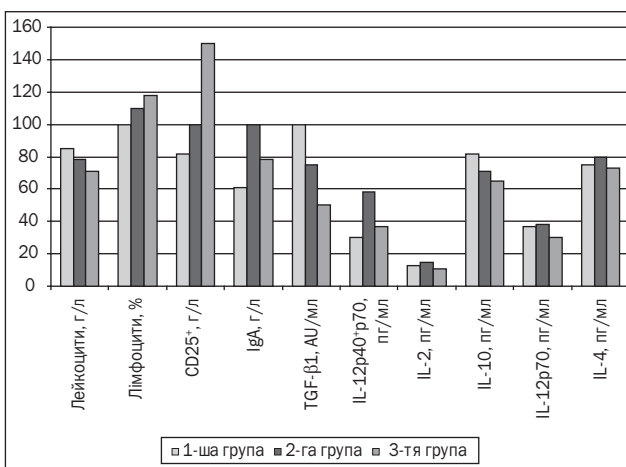


Рисунок 1. Вікові відмінності імунологічних показників у дітей із дитячих будинків у період клінічного благополуччя

З дорослішанням у дітей віком понад 14 років (3-тя група) порівняно з групою дітей віком від 10 до 14 років (2-га група) реєструється (рис. 1) подальше зростання відносної концентрації лімфоцитів ($p = 0,05$), вмісту CD25⁺ ($p = 0,011$), що поєднується зі зниженням абсолютної концентрації лейкоцитів ($p = 0,041$) та зменшенням вмісту цитокінів — IL-2 ($p = 0,027$), IL-4 ($p = 0,04$), IL-12p70 ($p = 0,006$), IL-12p40+p70 ($p = 0,006$) та TGF- β_1 ($p = 0,00002$) у периферичній крові. Також у дітей 3-ї групи у периферичній крові реєструється вірогідно низький вміст лейкоцитів ($p = 0,024$) та TGF- β_1 ($p = 0,002$), що поєднується з вірогідно високими концентраціями CD25⁺ ($p = 0,052$) та відотною кількістю лімфоцитів ($p = 0,024$) порівняно з результатами у дітей першої групи спостереження (рис. 1).

Для виявлення характеру розподілення та структури результатів імунологічного обстеження у дітей різного віку з дитячих будинків в період клінічного благополуччя залежно від відповідності до існуючих стандартів або діапазону тест-системи проведено індивідуальне порівняння всіх отриманих у даному дослідженні результатів у межах середніх значень, вищих за середні та нижчих за середні (табл. 1), що дозволило виділити дітей різного віку, дані імунологічного обстеження яких відрізнялись від середнього рівня концентрації (норма показника за віком).

Згідно з даними табл. 1, вміст лейкоцитів у 98,1 % всіх спостережень зареєстровано в межах норми, а концентрація лімфоцитів у 80,8 % за відносним вмістом та в 13,5 % всіх спостережень за абсолютною кількістю була вищою за нормальну, при цьому більшість високих результатів була зареєстрована у дітей, доросліших за 10 років (2-га та 3-тя група спостереження).

Концентрація сироваткових IgA, IgM та IgG залежно від фактичного результату мала різний характер — нижчу за віковий вміст було зареєстровано у 25,9; 9,3 та 1,9 % відповідно, для всіх спостережень. Максимально часто зміни щодо вмісту сироваткових імуноглобулінів були зареєстровані в другій групі спостереження. Вищий за віковий рівень було зафіксовано тільки для сироваткових імуноглобулінів IgM та IgG (42,6 та 51,9 % всіх спостережень відповідно), питома вага яких превалювала серед дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження порівняно з підлітками.

У групах обстежених дітей із дитячих будинків у період клінічного благополуччя вміст CD25⁺-клітин у периферичній крові як за показником абсолютної кількості (51,9 % даних спостережень), так і за показником оптичної щільності (48,1 %) був вищим за представлений лабораторією норматив, і серед цих дітей переважну більшість становили діти, старші за 14 років (75 %).

Вміст цитокінів (IL-2; 4; 10; 12p70; 12p40+p70) у сироватці крові обстежених дітей у переважній більшості випадків не відрізнявся від нормативу показників тест-системи виробника, за винятком

вірогідно не значущих відмінностей розподілення фактичного результату вмісту IL-10, IL-12p70 та IL-4 залежно від одиниць вимірювання (оптична щільність).

У 84,9 % усіх результатів було зафіксовано нижчий за середній рівень TGF- β_1 , представлений виробником тест-системи (57,75–152,25 AU/мл), але який повністю відповідав діапазону визначення даного цитокіну в сироватці крові (норматив тест-системи виробника DRG ELISA, Germany, щодо вмісту TGF- β_1 становить 3–600 AU/мл).

Оцінка результатів дослідження мукозальної імунної системи показала, що концентрація проти-мікробних білків лактоферину та α -дефензинів 1–3 у ротоглотковому секреті у всіх обстежених дітей відповідала нормативу тест-систем виробника, що в 79,7 % випадків поєднувалось зі зниженням вмісту SIgA серед усіх обстежених дітей. Максимально часто дефіцит секреторного імуноглобуліну А було зареєстровано в дітей раннього шкільного віку (1-ша група, 90 %), з дорослішанням питома вага даної складової зменшувалась у три рази (до 30 %) у дітей

другої групи спостереження та у 4,5 рази (до 20 %) — у підлітків.

За результатами проведеного кореляційного аналізу описаних вище імунологічних показників, вік обстежених дітей мав вірогідні зв'язки з концентрацією лейкоцитів ($p = 0,001$; $r = -0,4387$), лімфоцитів ($p = 0,009$; $r = 0,3599$) та вмістом цитокінів: IL-10 ($p = 0,03$; $r = -0,258$); IL-4 ($p = 0,042$; $r = -0,2923$); TGF- β_1 ($p = 0,003$; $r = -0,3999$). Стать обстежених дітей мала вірогідні кореляції з вмістом лейкоцитів ($p = 0,05$; $r = 0,2776$), лімфоцитів ($p = 0,042$; $r = -0,2923$); рівнем CD25⁺-клітин ($p = 0,042$; $r = -0,2923$); сироватковим IgM ($p = 0,021$; $r = 0,3135$) та TGF- β_1 ($p = 0,018$; $r = -0,3243$).

Показники вмісту лейкоцитів у обстежених дітей корелювали з вмістом IL-10 ($p = 0,027$; $r = 0,3589$) та лімфоцитів периферичної крові ($p = 0,001$; $r = -0,4611$), які, у свою чергу, мали прямиий зв'язок з вмістом IL-10 ($p = 0,067$; $r = 0,3004$) та концентрацією CD25⁺-клітин ($p = 0,014$; $r = 0,3398$).

Серед цитокінів рівень IL-12p70 (пг/мл) мав прямиий кореляційний зв'язок із IL-4 ($p = 0,036$; $r = 0,3009$)

Таблиця 1. Вікові особливості імунітету в дітей шкільного віку з дитячих будинків у періоді клінічного благополуччя, %

Показник	Межі оцінки	1-ша група	2-га група	3-тя група	Всі діти
Лейкоцити, г/л	Нижче норми	0	3,4	0	1,9
	Норма	100	96,6	100	98,1
Лімфоцити, %	Норма	71,4	13,8	6,3	19,2
	Вище норми	28,6	86,2	93,8	80,8
Лімфоцити, г/л	Норма	100	100	56,3	86,5
	Вище норми	0	0	43,8	13,5
IgA, г/л	Нижче норми	22,2	32,1	17,6	25,9
	Норма	77,8	67,9	82,4	74,1
IgM, г/л	Нижче норми	0	17,9	0	9,3
	Норма	77,8	21,4	76,5	48,1
	Вище норми	22,2	60,7	23,5	42,6
IgG, г/л	Нижче норми	0	3,6	0	1,9
	Норма	33,3	25	88,2	46,3
	Вище норми	66,7	71,4	11,8	51,9
CD25 ⁺ , %	Нижче норми	0	3,4	0	1,9
	Норма	71,4	58,6	25	50
	Вище норми	28,6	37,9	75	48,1
CD25 ⁺ , г/л	Норма	51,7	58,6	25	48,1
	Вище норми	42,9	41,4	75	51,9
IL-12p70, пг/мл	Нижче норми	0	16	5,9	10
	Норма	100	84	94,1	90
TGF- β_1 , AU/мл	Нижче норми	62,5	83,3	100	84,9
	Норма	37,5	16,7	0	15,1
SIgA	Нижче норми	90	78,9	76,9	79,7
	Норма	10	21,1	23,1	20,3

та зворотній з TGF- β_1 ($p = 0,05$; $r = -0,4662$). У свою чергу, вміст TGF- β_1 мав вірогідні кореляції з IL-4 ($p = 0,027$; $r = -0,5206$); IL-2 ($p = 0,05$; $r = 0,5604$) та сироватковим IgG ($p = 0,021$; $r = 0,3298$). Цитокіни сімейства IL-12p40⁺p70 були пов'язані тільки з рівнем IgG ($p = 0,06$; $r = 0,3814$), а IL-2 корелював із концентрацією IgM ($p = 0,039$; $r = 0,5776$).

У структурі показників мукозальної ланки імунітету концентрація SIgA в ротоглотковому секреті мала зворотній кореляційний зв'язок зі статтю обстежених дітей ($p = 0,006$; $r = -0,3173$) та з такими імунологічними показниками, як кількість лейкоцитів ($p = 0,018$; $r = -0,3520$), лімфоцитів ($p = 0,081$; $r = 0,2629$) та цитокінів: IL-10 ($p = 0,068$; $r = 0,2996$) та IL-4 ($p = 0,003$; $r = -0,8320$).

Вміст протимікробних білків лактоферину ($p = 0,029$; $r = 0,2732$) та α -дефензину 1–3 ($p = 0,032$; $r = -0,2686$) у ротоглотковому секреті мав зворотні кореляційні зв'язки зі станом бактеріоносійства умовно-патогенної флори на слизових верхніх дихальних шляхах; при цьому рівень лактоферину був обернено пов'язаний з вмістом сироваткового IgM ($p = 0,05$; $r = -0,9461$).

Таким чином, отримані результати оцінки імунологічних показників у сироватці крові та вмісту протимікробних білків і секреторного імуноглобуліну А у ротоглотковому секреті дітей шкільного віку з дитячих будинків в періоді клінічного благополуччя свідчать про дисбаланс різних ланок імунної відповіді, зниження мукозального імунітету слизових та напруження механізмів місцевого захисту, що підтверджувалось результатами проведеного кореляційного аналізу.

Висновки

1. З віком у дітей шкільного віку з дитячих будинків відбувається збільшення представництва CD25⁺-клітин на тлі поступового зниження концентрації IL-10 і TGF- β_1 в периферичній крові.

2. Серед дітей шкільного віку з дитячих будинків в періоді клінічного благополуччя незалежно

від віку у 50 % даних спостережень концентрація CD25⁺-клітин у середньому була вірогідно вищою за межу нормальних показників, що поєднувалося зі зниженням у 84,9 % випадків вмісту TGF- β_1 (порівняно з середніми показниками тест-системи), та реєструвалось зниження SIgA в ротоглотковому секреті у 79,7 % усіх обстежених дітей ($p \leq 0,05$).

3. Проведений кореляційний аналіз показав наявність переважно зворотних кореляцій віку обстежених дітей з імунологічними показниками, які між собою мають численні зв'язки, що характеризує структурні перебудови імунітету в групах обстежених дітей.

Список літератури

1. Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України / Р.О. Моїсеєнко, Я.І. Соколовська, Т.К. Кульчицька, Т.М. Бухановська // *Современная педиатрия*. — 2010. — № 3(31). — С. 13–17.
2. Герасимов А.Н. *Медицинская статистика*. — М.: МИА, 2007. — 475 с.
3. Державний комітет статистики України. *Захист дітей, які потребують особливої уваги суспільства. Статистичний збірник*. — Київ, 2011. — 13 с.
4. *Дитяча імунологія: Підручник / За ред. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи*. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 720 с.
5. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г. *Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики*. — Киев, Полиграф плюс: — 2009. — 143 с.
6. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. *Клінічна імунологія і алергологія*. — Вінниця: Нова книга, 2006 — 504 с.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
8. *Состояние здоровья и принципы реабилитации детей-сирот и детей, лишенных родительской опеки / Н.Н. Корнев, И.С. Лебец, Р.А. Моїсеєнко, О.М. Носова // Современная педиатрия*. — 2004. — № 2. — С. 24–29.
9. *Характеристика здоров'я дитячого населення України / Г.О. Слабкий, Т.К. Кульчицька, В.В. Лазоришинець, Н.С. Бедій // Современная педиатрия*. — 2009. — № 6(28). — С. 35–40.

Отримано 01.06.13 □

Высочина И.Л.

Государственное учреждение «Днепропетровская государственная медицинская академия» МЗ Украины

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ИЗ ДЕТСКИХ ДОМОВ В СОСТОЯНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Резюме. В статье представлены результаты иммунологического исследования, проведенного в динамике наблюдения у 196 клинически здоровых детей из детских домов в возрасте от 6 до 18 лет. Показано наличие различий иммунологических показателей в зависимости от возраста обследованных детей.

Ключевые слова: дети школьного возраста, детские дома, иммунитет.

Высочина И.Л.

State Institution «Dnipropetrovsk State Medical Academy» of Ministry of Public Health of Ukraine, Dnipropetrovsk, Ukraine

AGE FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM IN CLINICALLY HEALTHY CHILDREN FROM ORPHANAGES

Summary. The article presents the results of an immunological study, carried out in the dynamics of observation in 196 clinically healthy children from orphanages aged from 7 to 18 years. The presence of differences in immunological parameters is shown depending on the age of examined children.

Key words: school-age children, orphanages, immunity.