

уровня антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола в плазме крови, что сопровождается повышенной десквамацией эндотелиальных клеток и сниженным образованием в эндотелии оксида азота.

Как известно, источниками образования активных форм кислорода при заболеваниях инфекционно-воспалительной природы являются преимущественно лейкоциты, повышенное скопление которых отмечается в зоне повреждения. Наряду с «дыхательным взрывом» в лейкоцитах возможно повышенное образование активных форм кислорода в реакции образования простагландинов, катехоламинов, а также в результате повышения восстановленности дыхательной цепи митохондрий из-за несоответствия доноров и акцепторов электронов вследствие местных расстройств микроциркуляции в тканях при воспалении. Вследствие активации индуцибельной NO-синтазы в макрофагах и образования в них избыточных количеств NO возникают условия для наработки пероксинитрита — мощного прооксиданта, индуктора нитрозативного стресса.

Таким образом, у преобладающей группы детей с пиелонефритами имеет место снижение образования NO эндотелием. Это приводит к выраженной периферической вазоконстрикции и гипоперфузии тканей и может вносить дополнительный вклад в патогенез нарушений системной и местной гемодинамики при пиелонефритах.

#### Заключение

Впервые установлено, что в крови у пациентов с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия, увеличена концентрация гомоцистеина ( $p < 0,01$ ), диеновых конъюгатов ( $p < 0,01$ ), оснований Шиффа ( $p < 0,01$ ) и снижено содержание  $\alpha$ -токоферола ( $p < 0,01$ ).

Предполагается, что выявленные изменения у детей с пиелонефритами, ослабляют потенциал процессов функциональной и морфологической устойчивости эндотелия сосудов и приводят к декомпенсации механизмов регуляции тонуса сосудов. Это, в свою очередь, приводит к замедлению процессов элиминации микрорфлоры из организма, увеличивает затраты на

лечение и ухудшает качество жизни пациентов. Комплексное изучение причин, приводящих к развитию дисфункции эндотелия, свидетельствует о различной степени выраженности про- и антиоксидантного равновесия и содержания в крови гомоцистеина у детей с пиелонефритами. Это позволяет наметить новые пути профилактики и патогенетической коррекции дисфункции эндотелия при изучаемой патологии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вильчук, К. У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: метод. рекомендации / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович. — Гродно, 2001. — 19 с.
2. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. — М., 1998. — № 7. — С. 43–51.
3. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов [и др.]. — Киев: книга плюс, 2002. — С. 133–135.
4. Мухин, Н. А. Гипергомоцистенемия как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин. — Клиническая медицина. — 2001. — № 6. — С. 13.
5. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции / Г. И. Сидоренко. — Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 56–59.
6. Показатели гомеостаза и функциональное состояние ферментов антиоксидантной защиты при хроническом пиелонефрите / В. Е. Цветчих [и др.] // Урология. — 2000. — № 3. — С. 13–15.
7. Харджан, К. Дж. Новые факторы риска развития ишемической болезни сердца: гипертрофия левого желудочка, повышение в крови уровня гомоцистеина, липопропротеина (А), триглицеридов или фибриногена, окислительный стресс / К. Дж. Харджан // Междунар. журнал медицинской практики. — 2001. — № 4.
8. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults / M. F. Bellamy [et al.] // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — № 18. — P. 1848–1852.
9. Celermajer, D. S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
10. Klahr, S. Oxygen radicals and renal diseases / S. Klahr // Miner. electrolyte metab. — 1997. — Vol. 23(3–6). — P. 140–143.
11. The effects of oxidative stress in urinary tract infection / E. B. Kurutas [et al.] // Mediators Inflamm. — 2005. — Vol. 4. — P. 242–244.
12. Palmer, R. M. J. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neutrophils: release and interaction with superoxide anion / R. M. J. Palmer, S. Moncada // Biochem. J. — 1989. — Vol. 261. — P. 293–296.
13. Pavlova, E. L. Oxidative stress in children with kidney disease / E. L. Pavlova, M. I. Liliva, V. M. Savov // Pediatr. Nephrol. — 2005. — Vol. 20 (11). — P. 1599–1604.
14. Rice-Evans, C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons // Elsevier. — 1991. — P. 291.
15. Zgraham, I. M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The Eur. Conc. Act. Rep. / I. M. Zgraham, L. E. Daly, H. M. Refsum // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 1775–1781.

Поступила 28.02.2013

УДК [612.017.1:616.2-053.4]:616-076.5:[615.37:616-036.66]-071

### ДИНАМИКА ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ В ПЕРИОДЕ РЕМИССИИ

<sup>1</sup>С. В. Зыблева, <sup>2</sup>П. Д. Новиков

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет

**Цель:** оценка иммунного статуса детей из группы часто и длительно болеющих рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, имеющих различные ведущие клинические проявления, в динамике на фоне проведения иммунореабилитации.

**Материалы и методы.** Исследованы субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии на основе моноклональных антител (CD3, CD8, CD11a, CD18, CD19, CD28, CD154, LPS), а также иммуноглобулины G, M, A, E турбодиметрическим методом у 78 детей в возрасте 2–6 лет из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, распределенных на подгруппы в зависимости от клинических вариантов острых респираторных инфекций. Все исследования были проведены трехкратно: до проведения иммунореабилитации, через 10 дней и через 2 месяца после курса иммунореабилитации.

**Результаты.** Было выявлено повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих CD18<sup>+</sup> рецепторы во всех клинических подгруппах и CD11a<sup>+</sup> в подгруппах с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, протекающих без осложнений и с осложнениями со стороны ЛОР-органов. Снижение липополисахаридсвязывающей активности лимфоцитов была отмечена в группах с осложненным со стороны ЛОР-органов (LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) и органов бронхо-легочной системы (LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, LPS<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>) течением острых респираторных инфекций, а снижение CD154<sup>+</sup> субпопуляции лимфоцитов — в группе с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, протекающих без осложнений. Проведение иммунореабилитации в период ремиссии положительно повлияло на иммунологические характеристики пациентов из группы часто и длительно болеющих: повышение уровня LPS<sup>+</sup> и CD154<sup>+</sup> лимфоцитов и уменьшение избыточной активации иммунной системы в виде снижения избыточной экспрессии рецепторов адгезии CD11a<sup>+</sup> и CD18<sup>+</sup> на нейтрофилах.

**Заключение.** Выявленные изменения могут служить критерием формирования групп риска рецидивов острых респираторных инфекций, протекающих с осложнениями со стороны ЛОР-органов и органов бронхо-легочной системы, а также обосновывают необходимость проведения иммунореабилитации и дальнейшего лабораторного мониторинга в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** частые респираторные заболевания, дети, иммунный статус, иммунореабилитация.

## THE DYNAMICS OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DURING IMMUNE REHABILITATION IN REMISSION

<sup>1</sup>S. V. Zybleva, <sup>2</sup>P. D. Novikov

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
<sup>2</sup>Vitebsk State Medical University

**Objective:** to assess the immune status of children who frequently and continuously suffer from recurrent respiratory tract infections with diverse clinical manifestations in dynamics in the course of immune rehabilitation.

**Materials and methods.** Neutrophil and lymphocyte subpopulations of peripheral blood were studied by flow cytometry method based on monoclonal antibodies (CD3, CD8, CD11a, CD18, CD19, CD28, CD154, LPS) as well as G, M, A, E immunoglobulins of peripheral blood were studied by turbodimetric method in 78 children aged 2–6. The group of the children included those who frequently and chronically suffered from respiratory infections. They were distributed into 3 groups according to the clinical variants of acute respiratory infections. All the studies were performed three times: before the immune rehabilitation, 10 days later and 2 months later after the course of the immune rehabilitation.

**Results.** The study detected an increase in the relative number of neutrophils expressing CD18<sup>+</sup> receptor in all the clinical subgroups and CD11a<sup>+</sup> receptor in the subgroups with recurrent upper respiratory tract infections without complications and with ENT complications. The groups with ENT (LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) and bronchopulmonary complications (LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, LPS<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>) observed reduction of the lipopolysaccharide-binding activity of lymphocytes. The group with recurrent upper respiratory tract infections without complications observed reduction of CD154<sup>+</sup>-subpopulation of lymphocytes. The immune rehabilitation performed in remission brought positive effect on the immunological characteristics of the patients from the group of frequently and chronically infected: increased LPS<sup>+</sup> and CD154<sup>+</sup> lymphocyte level and decreased excessive activation of the immune system in the form of lower overexpression of adhesion CD11a<sup>+</sup> and CD18<sup>+</sup> receptors on neutrophils.

**Conclusion.** The detected changes can serve as a criterion of forming risk groups of relapse cases of acute upper respiratory tract infections with ENT and bronchopulmonary complications as well as justify the need for further immune rehabilitation and laboratory monitoring in this group of the patients.

**Key words:** recurrent respiratory infections, children, immune status, immune rehabilitation.

### Введение

При рецидивирующих респираторных заболеваниях взаимосвязи между иммунитетом и инфекцией довольно сложные: инфекция может быть как причиной иммунной недостаточности, так и ее следствием. Изучение причинно-следственных взаимоотношений в системе «клинические маркеры иммунной недостаточности — иммунные показатели» является весьма актуальной задачей [1, 2].

Очень важно, что характерные сдвиги, полученные при изучении иммунного статуса детей из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, многими авторами регистрировались как во время обострения, так и на стадии ремиссии [2, 3, 4]. Это свидетельствовало не о транзиторности функциональных дефектов иммунной системы, а о стабильности сдвигов, связанных с частыми респираторными инфекциями, и подтверждает

необходимость особого внимания врачей к этой группе, как к группе риска в формировании самой разнообразной патологии, и прежде всего, хронических воспалительных заболеваний. В связи с этим в комплекс медицинской реабилитации часто болеющих детей необходимо включать помимо рационального режима дня и питания, закаливания, общеукрепляющей и лечебной физкультуры также лечебно-профилактические средства, направленные на нормализацию функций иммунной системы [5]. Под иммунореабилитацией подразумевается полное восстановление способности иммунной системы осуществлять защитные и регуляторные функции, то есть приведение показателей иммунной системы до исходного нормального уровня и ликвидация клинических проявлений иммунопатологии [5]. С этой целью рекомендуется назначение иммуностимулирующих препаратов микробного происхождения или их синтетических аналогов: бактериальные лизаты (бронхомунал, ИРС-19, имудон), комбинированные иммунокорректоры, содержащие антигены (рибомунил), синтетические препараты (ликопид), индукторы интерферона (циклоферон), препараты рекомбинантного  $\alpha 2$ -интерферона (виферон), иммуностимулирующие препараты (гепон, полиоксидоний).

#### **Цель работы**

Оценка иммунного статуса детей из группы часто и длительно болеющих с рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей, имеющих различные ведущие клинические проявления, в динамике на фоне проведения иммунореабилитации.

#### **Материалы и методы**

Исследованы субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови у 98 детей: 78 детей в возрасте 2–6 лет из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ) и 20 здоровых детей. К группе часто и длительно болеющих были отнесены дети, перенесшие в течение календарного года 6 и более эпизода острых респираторных инфекций. Пациенты наблюдались в периоде ремиссии по основному и сопутствующим заболеваниям.

Все дети, в зависимости от ведущих клинических вариантов острых респираторных инфекций, были распределены на 3 подгруппы, условно названных ЧДБ1 (рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей (ВДП): ринитами, фарингитами (соответственно, J.01, J.02),  $n = 29$ , ЧДБ2 (дети, у которых эпизоды инфекции ВДП протекали с осложнением со стороны ЛОР-органов: синусит, аденоидит, отит (соответственно, J.01, J.35, H.65-67),  $n = 24$ , ЧДБ3 (дети, у которых наряду с эпизодами инфекции ВДП, в течение года имели место, по крайней мере, 2 заболевания с поражением органов бронхо-

легочной системы: (ларинго) трахеит, бронхит или пневмония (соответственно, J.04, J.15, J.20),  $n = 25$ . Группу сравнения составили 20 здоровых детей, болеющих респираторными инфекциями не чаще 4 раз в году и, не болевшие, по данным анамнеза и формы 112У «История развития ребёнка», в течение месяца до обследования острыми инфекционными заболеваниями. Получены информированные согласия от родителей на проведение обследований.

Материалом для исследования служили клетки периферической крови и сыворотка крови.

Определение иммунофенотипа лейкоцитов и лимфоцитов проводилось на основе моноклональных антител (МКАТ) фирмы «Beckman Coulter», Франция, к CD3 (Fitc), CD8 (PC-5, PE), CD11a (PE), CD18 (Fitc), CD19 (Fitc), CD28 (PC-5), CD154 (PE), фирмы «Sigma» LPS (Fitc) с использованием проточного цитофлуориметра «PAS» (производства фирмы «Partec», Германия) с применением двух- и трехпараметрического анализа, согласно инструкции производителя. Определение в сыворотке крови иммуноглобулинов G, M, A, E проводилось турбодиметрическим методом с помощью автоматического анализатора «Architect c8000» («Abbott», США). Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica», 6.0. При оценке полученных данных использовались непараметрические методы вариационной статистики (описательная статистика, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Числовые значения в таблицах представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %).

С целью сравнения групп по полу проводился анализ таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Статистически значимых различий по этому показателю между группами ( $p = 0,43$ ) не выявлено. Полученные результаты указывают на сопоставимость групп по полу, что позволяет проводить дальнейший анализ данных.

Курс иммунореабилитации детей из группы ЧДБ проводился в отделении «Имунопатология и аллергология» ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» и включал диетотерапию, режим, лечебную физкультуру, массаж, поливитамины, физиолечение (биоэлектрон, КВЧ), санацию носоглотки, иммунотерапию, одним из представленных препаратов по следующим схемам: виферон-1 по 1 свече 2 раза в день 10 дней, ликопид по 1 мг 1 раз в день 10 дней, полиоксидоний в дозе 15 мг/кг 1 раз в день через день 10 дней. Выписка проводилась по окончании курса иммунореабилитации. Побочных эффектов на фоне проводимого лечения не отмечено.

**Результаты и обсуждения**

На основании представленных данных, проведена оценка выявленных изменений иммунограмм у детей из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, имеющих различные ведущие клинические проявления. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из данных таблицы 1, в группе пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ЧДБ1) было выявлено статистически значимо более низкий уровень относительного ( $Z = -3,1$ ;  $p = 0,002$ ) и абсолютного ( $Z = -2,88$ ;  $p = 0,003$ ) количества  $CD154^+$  ( $CD40L$ ), чем в группе сравнения.

Таблица 1 — Показатели относительного содержания субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей и группы сравнения (Me[LQ/UQ] в %)

Наименование показателя	Основная группа (ЧДБ) (n = 78)				Контрольная группа (n = 20)
	подгруппы	до иммуно-реабилитации	через 10 дней после иммуно-реабилитации	через 2 месяца после иммуно-реабилитации	
CD154 <sup>+</sup>	ЧДБ1, n = 29	4,40 [1,9–9,2]*	6,15 [3,6–14,3]	10,2 [5,8–15,4]**	6,3 [3,2–12,9]
	ЧДБ2, n = 24	6,3 [3,2–12,9]	7,2 [4,8–12,6]	8,25 [5,0–16,95]	
	ЧДБ3, n = 25	6,5 [2,8–12,7]	5,1 [2,4–9,9]	5,4 [1,8–17,5]	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup>	ЧДБ1, n = 29	28,8 [26,0–32,8]*	28,3 [25,4–32,9]*	26,1 [22,8–30,4]	23,8 [17,5–30,8]
	ЧДБ2, n = 24	29,2 [24,8–34,4]*	26,2 [24,1–30,4]	24,2 [22,6–28,9]**	
	ЧДБ3, n = 25	27,2 [23,0–33,7]	26,6 [20,8–31,6]	24,5 [22,6–32,5]	
IgA	ЧДБ1, n = 29	0,82 [0,59–1,23]	0,90 [0,43–1,21]*	0,76 [0,35–1,2]**	0,8 [0,58–1,08]
	ЧДБ2, n = 24	0,83 [0,59–1,31]	0,75 [0,34–1,24]	0,75 [0,4–1,25]	
	ЧДБ3, n = 25	0,93 [0,69–1,32]	0,8 [0,61–1,12]	0,94 [0,58–1,33]	
IgM	ЧДБ1, n = 29	1,02 [0,9–1,44]	0,95 [0,75–1,28]*	1,1 [0,73–1,52]**	1,12 [0,83–1,33]
	ЧДБ2, n = 24	1,01 [0,87–1,32]	0,9 [0,70–1,51]	0,99 [0,83–1,42]	
	ЧДБ3, n = 25	0,93 [0,84–1,56]	1,09 [0,70–1,66]	1,29 [0,89–1,57]	

*Примечание.* ЧДБ1 — дети с частыми инфекционными заболеваниями ВДП: ринитами, фарингитами (соответственно, J.01, J.02), ЧДБ2 — дети, у которых эпизоды инфекции ВДП протекали с осложнением со стороны ЛОР-органов: синусит, аденоидит, отит (соответственно, J.01, J.35, H.65-67); ЧДБ3 — дети, у которых наряду с эпизодами инфекции ВДП, в течение года имели место по крайней мере 2 заболевания с поражением НДП: (ларинго)трахеит, бронхит или пневмония (соответственно J.04, J.15, J.20); \* отличия показателя от контрольной группы с  $p < 0,05$ ; \*\* отличия показателя от результата до иммунореабилитации с  $p < 0,05$ ; \*\*\* отличия показателя от результата через 10 дней после иммунореабилитации с  $p < 0,05$

Вследствие дефицита  $CD40L$  ( $CD154^+$ ) может быть нарушена и способность В-лимфоцитов к изотипическому переключению классов иммуноглобулинов и способность Т-клеток к дифференцировке в Т-хелперы 1 типа. Более того, отсутствие взаимодействия  $CD40$  —  $CD40L$  может приводить к преимущественно непрофессиональному представлению антигенов Т-лимфоцитам, так как нарушается экспрессия В-7 молекул на антиген-презентирующих клетках [6, 7].

Через 10 дней и 2 месяца после проведения курса иммунореабилитации данный показатель от уровня у здоровых детей не отличался,

а через 2 месяца как относительное ( $Z = 3,6$ ;  $p = 0,000318$ ), так и абсолютное ( $Z = 4,14$ ;  $p = 0,000032$ ) его количества стали статистически значимо выше исходных. В комплексе в группе пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей увеличение экспрессии  $CD154^+$ , необходимого для переключения синтеза классов иммуноглобулинов, изменение иммуноглобулинового профиля в сторону увеличения уровня IgA ( $Z = 2,18$ ;  $p = 0,029$ ) и снижение уровня IgM ( $Z = 2,27$ ;  $p = 0,023$ ) через 10 дней после курса иммунореабилитации свидетельствует об улучшении спо-

способности к переключению классов иммуноглобулинов, следующему за связыванием CD40 — CD40L (CD154<sup>+</sup>) (таблица 1).

Среди показателей активации иммунной системы CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> имел схожие различия с группой сравнения у детей из групп ЧДБ1 и ЧДБ2: отмечалось статистически значимо более высокие величины в исследуемых группах ( $z = 2,59$ ;  $p = 0,01$  и  $z = 2,32$ ;  $p = 0,02$  соответственно) (таблица 1).

Клиническая значимость определения субпопуляции CD28<sup>+</sup> Т-клеток состоит в том, что по количеству CD28<sup>+</sup> Т-лимфоцитов можно предсказать эффективность взаимодействия между Т- и В-клетками при развитии иммунного ответа (продукция антител) на многие тимусзависимые бактериальные и вирусные антигены. Экспрессия CD28 не является статическим процессом, и уровень ее в значительной степени повышается при активации Т-клеток [8]. Избыточная активация субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-лимфоцитов может свидетель-

ствовать о повышенной супрессии иммунного ответа в группе часто болеющих детей и является необходимым компонентом иммунологического обследования детей из указанной диспансерной группы.

Через 10 дней после проведения курса иммунореабилитации в группе с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ЧДБ1) сохранялось прежнее значимое преобладание ( $z = 2,33$ ;  $p = 0,019$ ) над группой сравнения, а в группе ЧДБ2 произошло снижение CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> до уровня эпизодически болеющих детей. Через 2 месяца после курса иммунореабилитации данный показатель не имел значимых отличий от нормы в обеих указанных группах, что свидетельствует о нормализации активационных процессов в иммунной системе и положительной реакцией на проведенных курс иммунореабилитации.

Интересная динамика отмечалась в изменении показателей адгезии CD11a<sup>+</sup> и CD18<sup>+</sup> на нейтрофилах во всех клинических группах (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели относительного содержания субпопуляций нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии CD18<sup>+</sup> и CD11a<sup>+</sup>, и лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к липополисахариду (LPS<sup>+</sup>), у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей и в группе сравнения (Me [LQ/UQ] в %)

Наименование показателя	Основная группа (ЧДБ) (n = 78)				Контрольная группа (n = 20)
	под-группы	до иммуно-реабилитации	через 10 дней после иммуно-реабилитации	через 2 месяца после иммуно-реабилитации	
Нейтрофилы CD18 <sup>+</sup>	ЧДБ1, n = 29	99,70 [99,5–100,0]*	99,8 [98,7–99,9]*	99,6 [98,9–99,8]*	99,15 [98,8–99,5]
	ЧДБ2, n = 24	99,70 [99,2–99,9]*	99,7 [99,0–99,9]*	99,3 [98,2–99,8]	
	ЧДБ3, n = 25	99,9 [99,6–100,0]*	99,6 [97,2–99,9]	99,3 [98,2–99,9]	
Нейтрофилы CD11a <sup>+</sup>	ЧДБ1, n = 29	99,60 [99,3–100,0]*	99,25 [98,8–99,8]	99,6 [98,9–99,8]	98,75 [97,9–99,3]
	ЧДБ2, n = 24	99,70 [99,3–100,0]*	99,6 [99,1–99,9]	99,85 [99,1–100]*	
	ЧДБ3, n = 25	99,3 [98,8–100,0]	99,6 [99,1–99,9]	99,6 [99,0–99,8]	
LPS <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>	ЧДБ1, n = 29	0,25 [0,2–0,4]	0,2 [0,1–0,3]*	0,3 [0,1–0,6]***	0,4 [0,25–0,45]
	ЧДБ2, n = 24	0,2 [0,1–0,4]*	0,4 [0,12–0,75]	0,2 [0,1–0,5]	
	ЧДБ3, n = 25	0,2 [0,1–0,3]*	0,2 [0,2–0,5]	0,2 [0,1–0,4]	
LPS <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	ЧДБ1, n = 29	0,8 [0,6–1,3]	0,65 [0,3–1,2]*	0,9 [0,5–1,7]	1,1 [0,9–1,6]
	ЧДБ2, n = 24	0,85 [0,5–1,35]	1,15 [0,55–1,6]	1,05 [0,55–1,75]	
	ЧДБ3, n = 25	0,7 [0,6–1,1]*	1,0 [0,4–1,6]	0,8 [0,6–1,8]	

Примечание. ЧДБ1 — дети с частыми инфекционными заболеваниями ВДП: ринитами, фарингитами (соответственно, J.01, J.02), ЧДБ2 — дети, у которых эпизоды инфекции ВДП протекали с осложнением со стороны ЛОР-органов: синусит, аденоидит, отит (соответственно, J.01, J.35, H.65–67); ЧДБ3 — дети, у которых наряду с эпизодами инфекции ВДП, в течение года имели место по крайней мере 2 заболевания с поражением НДП: (ларинго)трахеит, бронхит или пневмония (соответственно, J.04, J.15, J.20); \* отличия показателя от контрольной группы с  $p < 0,05$ ; \*\* отличия показателя от результата до иммунореабилитации с  $p < 0,05$ ; \*\*\* отличия показателя от результата через 10 дней после иммунореабилитации с  $p < 0,05$

Так, нейтрофилы, несущие рецептор адгезии CD18<sup>+</sup> во всех 3-х группах наблюдаемых детей имели статистически значимо более высокие уровни по сравнению с нормой (ЧДБ1 ( $Z = 3,66$ ;  $p = 0,0003$ ), ЧДБ2 ( $Z = 2,75$ ;  $p = 0,0059$ ), ЧДБ3 ( $Z = 2,97$ ;  $p = 0,003$ )). Через 10 дней после начала курса иммунореабилитации данный показатель в группе ЧДБ3 значимо от группы сравнения не отличался, а в группах ЧДБ1 и ЧДБ2 сохранялся его более высокий уровень, чем в контроле ( $Z = 2,35$ ;  $p = 0,0097$  и  $Z = 2,77$ ;  $p = 0,0055$  соответственно).

Относительный уровень нейтрофилов, несущих рецептор адгезии CD11a<sup>+</sup>, статистически значимо был выше, чем в группе сравнения в группах ЧДБ1 и ЧДБ2 ( $Z = 2,43$ ;  $p = 0,002$  и  $Z = 2,39$ ;  $p = 0,0169$  соответственно). Но через 10 дней курса иммунореабилитации экспрессия данной молекулы адгезии на нейтрофилах стала ниже и значимо от контрольной группы не отличалась.

При оценке показателей адгезии нейтрофильных гранулоцитов (CD18<sup>+</sup> и CD11a<sup>+</sup>) через 2 месяца было установлено, что в группе с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ЧДБ1) уровень нейтрофилов с рецептором CD18<sup>+</sup> оставался статистически значимо более высоким по сравнению с группой сравнения ( $Z = 2,38$ ;  $p = 0,019$ ). В группах с частыми инфекциями верхних дыхательных путей с вовлечением ЛОР-органов (ЧДБ2) и органов бронхо-легочной системы (ЧДБ3) количество нейтрофилов, несущих CD18<sup>+</sup>, не имело статистически значимых отличий от группы эпизодически болеющих детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение у часто и длительно болеющих детей количества нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии, указывает на наличие сохраняющейся активации иммунной системы даже в период клинического благополучия (возможно, как результат хронической антигенной стимуляции). Достижение экспрессии рецепторов адгезии уровня контрольной группы свидетельствует о положительном эффекте иммунореабилитации и обосновывает ее необходимость в данной группе пациентов.

Липополисахарид (ЛПС)-связывающая способность лимфоцитов является интегральным показателем состояния защиты организма от бактериальной инфекции и может служить одним из важных показателей нормальной работы системы иммунитета [9, 10, 11].

При оценке ЛПС-связывающей способности лимфоцитов у детей из группы ЧДБ были выявлены следующие изменения: в группе ЧДБ1 от группы сравнения отличий выявлено не было. LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> в группе ЧДБ2 ( $Z = -2,13$ ;  $p = 0,03$ ) и LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> и LPS<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> в группе ЧДБ3 ( $Z = -2,27$ ;  $p = 0,019$  и  $Z = 2,22$ ;  $p = 0,019$ ) были статистически значимо ниже, чем в группе здоровых детей (таблица 2). Через 10 дней после курса иммунореабилитации уровни LPS<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> и LPS<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> во всех вышеперечисленных группах стали выше и уже от контроля значимых отличий не имели. Через 2 месяца после курса иммунореабилитации значения липополисахарид-связывающей активности лимфоцитов сохранялись в пределах показателей здоровых детей во всех группах наблюдения. Из представленных данных можно сделать вывод о роли рецепторов к липополисахаридам клеточной стенки бактерий в патогенезе формирования риска осложненных (со стороны ЛОР-органов и органов бронхо-легочной системы) клинических форм рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и служить прогностическим критерием эффективности иммунореабилитации.

### Выводы

1. Повышение экспрессии рецепторов адгезии нейтрофилов и снижение липополисахарид-связывающей способности лимфоцитов в период ремиссии могут служить критериями формирования групп риска рецидивов инфекций органов дыхания, а также обосновывают необходимость проведения иммунореабилитации и дальнейшего лабораторного мониторинга в данной группе пациентов.

2. Иммунореабилитация в период ремиссии положительно влияет на иммунологические характеристики пациентов из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями: повышение уровня LPS<sup>+</sup> и CD154<sup>+</sup> лимфоцитов, уменьшение избыточной активации иммунной системы в виде снижения повышенной экспрессии рецепторов адгезии CD11a<sup>+</sup> и CD18<sup>+</sup> на нейтрофилах.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Порядин, Г. В.* Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г. В. Порядин, Ж. В. Салмаси, А. Н. Казимирский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 1. — С. 2–7.
2. *Маркова, Т. П.* Длительно и часто болеющие дети / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов // Ремедиум. — 2006. — № 6. — С. 26–28.
3. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections / A. Aghamohammadi [et al.] // Am J. Otolaryngol. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 385–392.
4. *Хаитов, Р. М.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4–6.
5. *Самсыгина, Г. А.* Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Лечащий врач. — 2009. — № 1. — С. 10–15.
6. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system / R. Elgueta [et al.] // Immunol Rev. — 2009. — Vol. 229, № 1. — P. 152–172.
7. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity / T. Kawabe [et al.] // Nagoya J Med Sci. — 2011. — Vol. 73, № 3/4. — P. 69–78.
8. CD8+CD28- T suppressor cells and the induction of antigen-specific, antigen-presenting cell-mediated suppression of Th reactivity / R. Cortesini [et al.] // Immunol Rev. — 2001. — № 182. — P. 201–206.
9. *Новиков, Д. К.* Характеристика связывания липополисахаридов бактерий лимфоцитами для оценки иммунного статуса / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков // Клиническая иммунопатология. — 2009. — С. 108–109.
10. *Rabin, R. L.* Lipopolysaccharide and peptidoglycan share binding sites on human peripheral blood monocytes / R. L. Rabin, M. M. Bieber, N. T. Teng // J. Infect. Dis. — 1993. — № 168. — P. 135–142.
11. *Qing, G.* Lipopolysaccharide Binding proteins on polymorphonuclear leukocytes comparison of adult and neonatal cells / G. Qing, S. Howlett, R. Bortolussi // Infect. Immune. — 1996. — Vol. 64, № 11. — P. 4638–4642.