

УДК: 616.24-002-02: 579. 882]-053.2:612.017

ІМУННИЙ СТАТУС ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЇ

Кучеренко О. О.*

Харківський національний медичний університет
пр-т. Леніна, 4, 61022, Харків, Україна
(отримано 28.03.2013, опубліковано 02.07.2013)

В роботі проведено порівнювальний аналіз імунної відповіді хворих пневмоніями хламідійної, бактеріальної і вірусної природи. Доказано, що при хламідійному ураженні легень у дітей цитокіновий і клітинний ланцюг імунітету функціонують у режимі дефіциту компенсації, а гуморальне – декомпенсації. Вірогідно, це може бути використано в якості основи для побудови нових діагностичних прийомів хламідійних пневмоній і удосконалення лікування хворих.

Ключові слова: діти, хламідійні пневмонії, імунітет.

* kucherenkood@yandex.ua

Вступ.

Негоспітальні пневмонії є одними з найбільш поширених захворювань у дітей [1,2]. Своєчасна їх діагностика обумовлює успіх лікування і попередження різних ускладнень [3,4].

Згідно з даними сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури в останні роки все частіше в якості етіологічного чинника запалення легень виступають хламідії і віруси [5,6,7]. Однак, перебіг пневмоній визначається не тільки етіологією запального процесу в легенях, але і станом імунітету у хворих дітей [5,6,7].

В зв'язку з цим, на наш погляд, вивчення особливостей реакції імунної системи у хворих на пневмонії, з урахуванням етіології захворювання, можуть бути важливими як з наукової, так і практичної точок зору.

Постановка завдання.

Метою роботи було: виявити особливості імунного статусу дітей, хворих на пневмонії хламідійної, бактеріальної і вірусної етіології.

Об'єкт і методи дослідження.

Під наглядом знаходилось 90 дітей у віці 1 місяця - 3 років, хворих на негоспітальні пневмонії. У 30 етіологічним фактором захворювання були хламідії, 30 – віруси і 30 - бактерії. Серед форм пневмоній домінували вогнищева та інтерстиціальна, по локалізації – однобічна, з дихальною недостатністю I-II ст., неускладнені. У обстежених нами хворих були відсутні супутні захворювання та фонові стани. Всі хворі були ретельно обстежені за допомогою загальноприйнятих клінічних і лабораторних методів в гострому періоді

захворювання та періоді ранньої реконвалесценції. Діагноз встановлювали відповідно до загальноприйнятої класифікації пневмоній у дітей [5,9], а при формулюванні діагнозу використовувалась МКХ-10 і відповідна клінічна класифікація захворювання.

Встановлення діагнозу пневмонії базувалось на клінічних і рентгенологічних результатах обстеження хворих.

Етіологія захворювання встановлювалась шляхом використання бактеріологічних методів, ІФА, ПЛР. Для цього досліджувались трахеобронхіальний секрет, мокротиння, кров.

Водночас досліджувались рівні інтерлейкінів крові (1- β ; 4; 6; ФНП α), Т-лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺) і імуноглобулінів (А,М,Г).

Всі результати обчислювались за допомогою методів Стюдента, Зосимова А.М. [9,10]. Логика математично-статистичного аналізу отриманих результатів проводилась на комп'ютері Pentium Intel (R) 4 CPU 2,40 GHz 496 МБ ОЗП із застосуванням програм Microsoft Exel 2003 та STATGRAPHICS Plus 3.0. При обробці цифрових параметрів досліджуваних показників розраховувались середня арифметична величина ряду (M), середнє квадратичне відхилення (y), помилка середньої арифметичної величини ряду (m). Вірогідність розходжень між середніми величинами визначалась за допомогою критерію Ст'юдента (t), взаємозв'язок між отриманими параметрами оцінювався на основі коефіцієнта кореляції (r) та критерію їх вірогідності (t).

Для комплексної оцінки функціонування імунної системи хворих було проведено

структурний аналіз за допомогою методу кореляційних структур А.М. Зосимова [3]. Аналіз значущості діагностичних критеріїв клініко-лабораторних і імунологічних параметрів хворих різними за етіологією пневмоніями, проводився згідно неоднорідній послідовній процедурі (НПП) Вальда-Генкіна [2].

Результати дослідження. Як видно з представлених у таблиці 1 даних між групами

обстежених хворих виявлені достовірні відмінності.

Вони полягали у тому, що у хворих з бактеріальною пневмонією, у порівнянні з

хламідійною пневмонією, відмічались більш високі рівні ІЛ-1- в 2,4 рази ($p < 0,001$), ФНП α - в 1,6 рази ($p < 0,001$) і ІЛ-4 – в 1,8 рази ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-6 не мав достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$) (Таблиця 1).

Таблиця 1. Вміст цитокінів сироватки крові у хворих, в гострому періоді пневмонії різної етіології ($M \pm m$).

Показники	Хламідійна пневмонія	Бактеріальна пневмонія	Вірусна пневмонія
ІЛ-1, пг/мл	110,8 \pm 5,47	267,0 \pm 14,02 $p < 0,001$	302,0 \pm 17,08 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
ФНП α , пг/мл	91,6 \pm 5,08	148,6 \pm 7,59 $p < 0,001$	232,3 \pm 10,1 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	123,3 \pm 4,83	132,2 \pm 5,41 $p > 0,05$	194,0 \pm 8,93 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ІЛ-4, пг/мл	48,1 \pm 5,13	83,7 \pm 6,09 $p < 0,001$	112 \pm 8,79 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$

Примітка: p - по відношенню до хламідійної пневмонії; p_1 - по відношенню до бактеріальної пневмонії

У хворих на вірусну пневмонію вміст цитокінів виявився самим високим і, у порівнянні з групою хламідійної пневмонії, рівень ІЛ-1 був вище в 2,7 рази ($p < 0,001$), ФНО α – в 2,5 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 - в 1,6 рази ($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 2,3 рази ($p < 0,001$).

Окрім того, у хворих на вірусну пневмонію, у порівнянні з бактеріальною пневмонією, встановлені достовірно більш високі рівні ФНП α (в 1,6 рази; $p < 0,001$), ІЛ-6 (в 1,4 рази; $p < 0,001$), ІЛ-4 (в 1,3 рази; $p < 0,01$) і тенденцію до підвищення вміста ІЛ-1 ($p > 0,05$).

При співставленні балансу ступеня збільшення рівня про-, і протизапальних цитокінів у групах, що розглядаються, в гострому періоді захворювання встановлено, що для всіх видів пневмонії характерен дисбаланс цитокінів на користь домінування про- над протизапальними цитокінами, що вказує на дефіцит компенсації цитокінового обміну.

Однак, якщо врахувати ступінь цитокінового дисбалансу, то він найбільше виражений у хворих на хламідійну пневмонію (3,5 рази), потім бактеріальною (1,8 рази) і вірусною (1,4 рази) пневмонією.

В періоді ранньої реконвалесценції також встановлені достовірні відмінності в

значеннях цитокінів між групами, що розглядаються (Таблиця 2).

Таблиця 2. Вміст цитокінів сироватки крові у хворих в періоді ранньої реконвалесценції пневмонії різної етіології ($M \pm m$).

Показники	Хламідійна пневмонія	Бактеріальна пневмонія	Вірусна пневмонія
ІЛ-1, пг/мл	49,7 \pm 4,01	176,3 \pm 8,93 $p < 0,001$	181,1 \pm 9,02 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
ФНП α , пг/мл	47,4 \pm 3,19	102,2 \pm 6,41 $p < 0,001$	114,7 \pm 7,22 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	82,3 \pm 4,95	89,9 \pm 5,07 $p > 0,05$	138,1 \pm 6,96 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ІЛ-4, пг/мл	68,8 \pm 4,04	86,6 \pm 4,68 $p < 0,01$	108,4 \pm 5,94 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$

Примітка: p - по відношенню до хламідійної пневмонії; p_1 - по відношенню до бактеріальної пневмонії

Так, у хворих бактеріальною пневмонією у порівнянні з хламідійною пневмонією відмічено підвищення рівня ІЛ-1 в 3,5 рази ($p < 0,001$), ФНП α в 2,2 рази ($p < 0,001$) і ІЛ-4 в 1,3 рази ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-6 не виявив достовірних розрізень ($p > 0,05$).

У хворих вірусною пневмонією вміст цитокінів був найбільш високим і у порівнянні з хворими хламідійною пневмонією рівень ІЛ-1 був вище в 3,6 рази ($p < 0,001$), ФНП α в 2,4 рази

($p < 0,001$), ІЛ-6 в 1,7 рази ($p < 0,001$) і ІЛ-4 в 1,6 рази ($p < 0,001$).

Окрім того, для хворих вірусною пневмонією у порівнянні з хламідійною пневмонією визначені більш високі рівні ІЛ-6 (в 1,5 рази; $p < 0,001$) і ІЛ-4 (в 1,2 рази; $p < 0,01$). Що стосується вміста ІЛ-1 і ФНПа, то він не виявив розрізень між цими групами ($p > 0,05$).

Аналіз балансу цитокінів показав, що в періоді ранньої реконвалесценції режим функціонування цитокінового обміну принципово відрізняється від гострого періоду захворювання.

При цьому для хворих хламідійною пневмонією більш характерним є режим гіперкомпенсації з домінуванням протизапальних над прозапальними цитокінами, а для бактеріальної і вірусної пневмонії - режим нормокompенсації з наявністю балансу між про- і протизапальними цитокінами.

При порівнянні показників клітинного імунітету у хворих з різною етіологією пневмоній було виявлено, що його стан суттєво відрізняється в залежності від збудника хвороби (Таблиця 3).

Таблиця 3. Значення показників клітинного імунітету у хворих з різною етіологією пневмоній в гострому періоді захворювання ($M \pm m$)

Показники	Хламідійна пневмонія	Бактеріальна пневмонія	Вірусна пневмонія
CD3 ⁺ , %	51,0±0,92	57,6±0,42 $p < 0,001$	55,1±0,39 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
CD4 ⁺ , %	36,0±0,81	38,1±0,68 $p < 0,05$	37,2±0,51 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
CD8 ⁺ , %	23,0±0,52	26,2±0,92 $p < 0,01$	28,9±0,77 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
CD16 ⁺ , %	13,7±0,63	15,9±0,47 $p < 0,01$	17,0±0,39 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
CD19 ⁺ , %	17,1±0,65	17,8±0,34 $p > 0,01$	17,6±0,59 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітка. p - по відношенню до хламідійної пневмонії; p_1 - по відношенню до бактеріальної пневмонії.

Так, у хворих бактеріальною пневмонією у порівнянні з хламідійною пневмонією встановлено більш високий вміст CD3⁺ ($p < 0,001$), CD4⁺ ($p < 0,05$), CD8⁺ ($p < 0,01$) і CD16⁺ ($p < 0,01$).

У хворих вірусною пневмонією ступінь відхилення значень показників був найвищий виражений і у порівнянні з хворими хламідійною пневмонією у них відмічено більш

високий вміст CD3⁺ ($p < 0,001$), CD8⁺ ($p < 0,001$) і CD16⁺ ($p < 0,001$).

Так, у хворих бактеріальною пневмонією у порівнянні з хламідійною пневмонією встановлено більш високий вміст CD3⁺ ($p < 0,001$), CD4⁺ ($p < 0,05$), CD8⁺ ($p < 0,01$) і CD16⁺ ($p < 0,01$).

У хворих вірусною пневмонією ступінь відхилення значень показників був найвищий виражений і у порівнянні з хворими хламідійною пневмонією у них відмічено більш високий вміст CD3⁺ ($p < 0,001$), CD8⁺ ($p < 0,001$) і CD16⁺ ($p < 0,001$). Окрім того, у хворих вірусною пневмонією у порівнянні з бактеріальною пневмонією відмічено більш низький вміст CD3⁺ ($p < 0,001$) і більш високий CD8⁺ ($p < 0,05$).

У відношенні до інших показників достовірних відмінностей між цими групами не виявлено ($p > 0,05$).

В періоді ранньої реконвалесценції відмічено, що у хворих з бактеріальною пневмонією відмічено більш високий, ніж в групі з хламідійною пневмонією, вміст CD3⁺ ($p < 0,001$) і CD19⁺ ($p < 0,001$), а у хворих вірусною пневмонією відповідно CD3⁺ ($p < 0,001$), CD16⁺ ($p < 0,01$) і CD19⁺ ($p < 0,001$) (Таблиця 4).

Таблиця 4. Значення показників клітинного імунітету у хворих з різною етіологією пневмоній в періоді ранньої реконвалесценції ($M \pm m$)

Показники	Хламідійна пневмонія	Бактеріальна пневмонія	Вірусна пневмонія
CD3 ⁺ , %	53,3±0,84	60,0±0,38 $p < 0,001$	59,8±0,49 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
CD4 ⁺ , %	37,8±0,53	38,3±0,39 $p > 0,05$	39,0±0,35 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
CD8 ⁺ , %	26,0±0,48	26,1±0,22 $p > 0,05$	27,3±0,55 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
CD16 ⁺ , %	11,9±0,51	12,0±0,38 $p > 0,05$	13,6±0,29 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
CD19 ⁺ , %	18,0±0,45	20,1±0,67 $p < 0,05$	22,2±0,41 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$

Примітка: p - по відношенню до хламідійної пневмонії, p_1 - по відношенню до бактеріальної пневмонії.

В свою чергу, у хворих вірусною пневмонією відмічено більш високий, ніж у хворих з бактеріальною пневмонією, вміст CD16⁺ ($p < 0,001$) і CD19⁺ ($p < 0,001$).

В гострому періоді захворювання не було виявлено достовірних розрізень між групами у рівнях імуноглобулінів.

В свою чергу, у хворих вірусною пневмонією відмічено більш високий, ніж у хворих з бактеріальною пневмонією, вміст CD16⁺ (p<0,001) і CD19⁺ (p<0,001).

В гострому періоді захворювання не було виявлено достовірних розрізень між групами у рівнях імуноглобулінів.

В гострому періоді захворювання відмічена лише тенденція у більш високих рівнях Ig у хворих бактеріальною у порівнянні з хламідійною пневмонією (p>0,05), а також у хворих вірусною у порівнянні з хламідійною пневмонією (p>0,05) (Таблиця 5).

Таблиця 5. Значення імуноглобулінів у хворих з різною етіологією пневмоній в гострому періоді захворювання (M±m)

Показники	Хламідійна пневмонія	Бактеріальна пневмонія	Вірусна пневмонія
IgA, г/л	0,57±0,08	0,69±0,11 p>0,05	0,66±0,12 p>0,05 p ₁ >0,05
IgM, г/л	0,63±0,09	0,68±0,16 p>0,05	0,75±0,13 p>0,05 p ₁ >0,05
IgG, г/л	7,1±0,44	7,2±0,36 p>0,05	7,4±0,13 p>0,05 p ₁ >0,05

Примітка: p - по відношенню до хламідійної пневмонії, p₁ - по відношенню до бактеріальної пневмонії.

В періоді ранньої реконвалесценції встановлені достовірні розрізнення між групами: у хворих бактеріальною пневмонією у порівнянні з хламідійною пневмонією виявлені більш високі рівні IgA в 1,7 рази (p<0,01), IgM в 1,8 рази (p<0,01) і IgG в 1,3 рази (p<0,001) (Таблиця 6).

Таблиця 6. Значення імуноглобулінів у хворих з різною етіологією пневмоній в періоді ранньої реконвалесценції (M±m)

Показники	Хламідійна пневмонія	Бактеріальна пневмонія	Вірусна пневмонія
IgA, г/л	0,61±0,11	1,03±0,10 p<0,01	1,31±0,15 p<0,001 p ₁ >0,05
IgM, г/л	0,79±0,14	1,44±0,15 p<0,01	1,68±0,17 p<0,001 p ₁ >0,05
IgG, г/л	8,1±0,42	10,4±0,43 p<0,001	10,4±0,27 p<0,001 p ₁ >0,05

Примітка: p - по відношенню до хламідійної пневмонії, p₁ - по відношенню до бактеріальної пневмонії

Подібна закономірність встановлена і у відношенні хворих вірусною пневмонією. В цій групі хворих по відношенню до хворих

хламідійною пневмонією встановлені більш високі рівні IgA (в 2,1 рази (p<0,001), IgM (в 2,1 рази; p<0,001) і IgG (в 1,3 рази; p<0,001).

Що стосується рівня Ig у хворих бактеріальною і вірусною пневмонією, то у останніх відмічена тенденція до підвищення рівня IgA (в 1,3 рази; p>0,05) і IgM (в 1,2 рази; p>0,05).

Отже, незалежно від етіології збудника пневмонії відмічена стереотипна реакція імунної системи у вигляді зниження вмісту Т-лімфоцитів і підвищення числа CD19⁺, CD16⁺, CD8⁺, CD4⁺ і підсилення антитілогенезу. Однак, сила такої відповіді різна.

Так, комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу всього числа вивчених імунологічних ознак показала, що як в дебюті, так і в періоді ранньої реконвалесценції найбільш виразне відхилення встановлено для хворих вірусною пневмонією (t=6,7; p<0,001 для гострого періоду захворювання і t=7,5; p<0,001 для періоду ранньої реконвалесценції), а менш – для хворих хламідійною пневмонією (t=4,9; p<0,001 для дебюту і t=3,3; p<0,01 для ранньої реконвалесценції). Подібні результати отримані і іншими авторами [5,9].

Проміжне в цьому плані місце займають хворі бактеріальною пневмонією (t=5,9; p<0,001 для дебюту і t=6,1; p<0,001 для ранньої реконвалесценції).

Привертає до себе увагу те, що у хворих бактеріальною і вірусною пневмоніями в періоді ранньої реконвалесценції ступінь відхилення показників імунітету знаходиться на тому ж рівні, що і в дебюті захворювання. Ця закономірність обумовлена гіперактивацією антитілогенезу, який в дебюті пневмонії не відрізнявся від норматива.

Висновки.

- комплексна оцінка встановила, що найбільші відхилення імунного гомеостазу мали місце у хворих вірусною пневмонією, в порівнянні з пневмоніями хламідійної і бактеріальної етіології;
- незалежно від етіології пневмонії в дебюті захворювання, найбільші порушення відмічені з боку обміну цитокінів, потім клітинного імунітету при відсутності змін в антитілогенезі;
- незалежно від етіології пневмонії як в її дебюті, так і періоді ранньої реконвалесценції встановлено суттєве збільшення рівня цитокінів, у хворих хламідійними пневмоніями

- спостерігається гіперкомпенсація цитокинового обміну;
- серед показників клітинного імунітету в дебюті хламідійної пневмонії значними відхиленнями від нормативу були зниження вмісту CD3⁺, CD8⁺ і підвищення CD16⁺, в той час як при бактеріальній пневмонії спостерігалось підвищення CD16⁺ і зниження CD3⁺, а при вірусної пневмонії – підвищення числа CD16⁺ і CD8⁺ і зниження CD3⁺.
 - для хламідійних пневмоній в періоді ранньої реконвалесценції типовим є дефіцит CD3⁺, в той час як при бактеріальних і вірусних пневмоніях мало місце збільшення рівня показників клітинного імунітету.
 - в періоді ранньої реконвалесценції у хворих хламідійною пневмонією характерним є відносний дефіцит антитілогенезу у вигляді відсутності реакції антитілогенезу на хламідійну інфекцію той час як при бактеріальних і вірусних пневмоніях спостерігалось підсилення антитілогенезу;
 - виявлені достовірні відмінності у функціонуванні імунологічного гомеостазу у хворих з різною етіологією пневмоній є науковим обґрунтуванням для розробки опосередкованих критеріїв етіологічної діагностики пневмонії на основі даних імунологічного обстеження хворих в дебюті захворювання.

Список використаної літератури:

1. Бурова А.А. роль Chlamydia pneumoniae в етиологии острых бронхитов у детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2001. – № 4. – С. 53–55.
2. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
3. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.
4. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Детские инфекции. – 2005. – № 1. – С. 6–11.
5. Иванова Е.И., Куракин Д.Н. Острые пневмонии у детей. Чувашский университет, МУЗ. - Чебоксары, 2000. – 75 с.
6. Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю.В. Лобзин // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7.— № 2. — С. 7—12.
7. Мари Д. Инфекционные болезни у детей. / Пер. с англ. М., Практика, 2006. — 928 с.
8. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. — 2003. — № 4. — С. 3—7.
9. Lecomte J.M. Bacterial pneumonia in children. // Int. J. Antimicrobial Agents J. – 2005. – № 14. – P. 81–87.
10. Fabbiani M. Epidemiological and clinical study of viral respiratory tract infections in children from Italy. / Fabbiani M., Terrosi C., Martorelli B., Valentini M. // J. Med Virol. – 2009. – Vol. 8. – P. 1750–756

ИМУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ

Кучеренко Е. О.

Харьковский национальный медицинский университет
пр-т. Ленина, 4, 61022, Харьков, Украина

В работе проведен сравнительный анализ иммунного ответа больных пневмониями хламидийной, бактериальной и вирусной природы. Доказано, что при хламидийном поражении легких у детей цитокиновое и клеточное звено иммунитета функционируют в режиме дефицита компенсации, а гуморальное – декомпенсации. Вероятно, это может быть использовано в качестве основы построения новых диагностических приемов хламидийных пневмоний и совершенствования лечения больных.

Ключевые слова: дети, хламидийные пневмонии, иммунитет.

IMMUNOLOGICAL STATUS OF THE CHILDREN WITH PNEUMONIA

Kucherenko O. O.

*Kharkiv National Medical University
4, Lenin Avenue, 61022, Kharkiv, Ukraine*

In our research we analyzed the immune response of the patients to Chlamydia pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia. If the Chlamydia lesions of lungs in the children had occurred, so cytokins and cellular links of the immunity functioned with the deficit of compensation, but humoral acted in a decompensation manner. Probably, it can be used as a basis for the new diagnostic methods development for treating Chlamydia pneumonia and enhancing the general patient's treatment.

Key words: children, Chlamydia pneumonia, immunity.