**АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ІМУНОГРАМИ У ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ**

***Сенаторова Ганна Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри***

***Черненко Лариса Миколаївна, кандидат медичних наук, асистент,***

***Тельнова Лариса Григорівна, кандидат медичних наук, доцент***

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Кафедра педіатрії №1 та неонатології

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) – одна із актуальних проблем педіатрії, значення якої виходить за межі неонатології і розглядається як хронічне обструктивне захворювання дітей раннього віку [1, 2]. В середньому частота розвитку БЛД складає 30% від новонароджених, які потребують проведення штучної вентиляції легень [3]. За сучасними даними, БЛД – це поліетіологічне хронічне захворювання морфологічно незрілих легень, яке розвивається у новонароджених, головним чином глибоко недоношених дітей, у результаті інтенсивної терапії респіраторного дистрес-синдрому та/або пневмонії [1, 2, 4].

**Мета дослідження** – оцінити особливості показників імунограми у дітей з бронхолегеневою дисплазією.

**Матеріали й методи.** Дослідження проводилося на кафедрі педіатрії №1 та неонатології ХНМУ (зав. кафедри – д.мед.н., професор Г.С.Сенаторова) на базі Обласного центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар – к.мед.н., доцент Г.Р.Муратов; керівник центру – к.мед.н., асистент О.Л.Логвінова). Діагноз БЛД був встановлений згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду. Для аналізу імунограми було обстежено 83 дитини віком від 1 місяця до 3 років з бронхолегеневої дисплазією. Для визначення нормативних показників було обстежено 20 умовно здорових дітей віком від 1 місяця до 3-х років, які склали групу контролю. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету програми Statistica 7.0.

**Результати**. Серед усіх обстежених з бронхолегеневою дисплазією дисбаланс клітинної ланки імунітету виявлено у 47,5±6,4% дітей (абсолютної чи відносної кількості Т-лімфоцитів, CD4, CD8, співвідношення CD4/CD8).

Таблиця 1

**Частота змін показників клітинної ланки імунітету**

**в обстежених дітей, %**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вище нормативу | | | Нижче нормативу | | |
| Діти із БЛД  (n=83) | Група контролю  (n=20) | р | Діти із БЛД  (n=83) | Група контролю  (n=20) | р |
| CD3+, % | 13,1±4,3 | 0,0±0,1 | >0,05 | 47,6±6,4 | 12,5±12,5 | <0,05 |
| CD3+, абс. | 16,4±4,7 | 0,0±0,1 | <0,05 | 27,9±5,7 | 25,0±16,3 | >0,05 |
| CD4+, % | 15,0±4,6 | 0,0±0,1 | <0,05 | 48,3±6,5 | 12,5±12,5 | <0,05 |
| CD8+, % | 37,3±6,3 | 0,0±0,1 | <0,001 | 23,7±5,5 | 12,5±12,5 | >0,05 |
| CD4+/CD8+ | 4,1±2,8 | 0,0±0,1 | >0,05 | 67,3±6,7 | 14,3±14,3 | <0,01 |
| Лейкоцити, абс. | 31,7±6,1 | 0,0±0,1 | <0,01 | 45,0±6,4 | 25,0±16,3 | >0,05 |
| Лімфоцити, % | 6,5±3,1 | 0,0±0,1 | >0,05 | 79,0±5,2 | 25,0±16,3 | <0,01 |

Примітка. Усі р для F-критерія Фішера (тут і в табл. 2).

Порівняльний аналіз стану клітинної ланки імунітету у обстежених дітей виявив, що серед пацієнтів контрольної групи ці показники достовірно частіше знаходилися в межах норми, а саме: CD3+ (р<0,01), CD4+ (р<0,01), CD8+ (р<0,01), CD4+/CD8+ (р<0,001), лімфоцити (р<0,01), лейкоцити (р<0,001). Тоді як серед пацієнтів із бронхолегеневою дисплазією частіше реєструвалося зниження показників клітинної ланки імунітету і у незначної кількості дітей - підвищення цих показників.

Треба зазначити, що діти, які мають хронічне захворювання мають зміни імунного статусу за рахунок зниження вмісту Т-лімфоцитів, дисбалансу імунорегуляторних клітин (CD3+, CD4+, CD8+). Стан клітинного імунітету людини в значному ступіні зумовлює характер захворювання, його частоту та інтенсивність перебігу, а також кількість повторних епізодів загострення. Можливо, виявлене зниження показника CD3+-клітин пов’язано з відповіддю на персистенцію інфекційного агента в організмі, що може проявлятися напругою імунітету, слабкою імуногенністю та відсутністю напруженого імунітету. У разі перенапруги імунної системи виникають істотні втрати Т-лімфоцитів, а багатоетапний процес дозрівання й селекції клітин у тимусі потребує часу [5, 6]. Крім того, ранній дитячий вік характеризується недосконалістю імунологічних механізмів: значно зниженим утворенням інтерферону у верхніх дихальних шляхах, сироваткового імуноглобуліну А, секреторного імуноглобуліну А, зниженою функціональною активністю Т‑системи імунітету [7-9].

Завдяки досягненням клінічної імунології вдалося встановити причини схильності окремих груп дітей до частих захворювань дихальних шляхів та до виникнення ускладнень під час їхнього перебігу. Однією з таких груп є група дітей, які народилися передчасно, імунологічний стан яких характеризується зниженою імунорезистентністю організму, розвитком вторинної імунної недостатності. Слід зазначити, що діти із бронхолегеневою дисплазією характеризуються неадекватним виснаженням функціональних резервів системи імуногенезу у відповідь на будь-які екстремальні умови [10, 11]. Отже, вивчення імунологічного стану дитини, хворої на бронхолегеневу дисплазію, є важливим для оцінки тяжкості перебігу захворювання та потребує своєчасної корекції виявлених порушень.

Вагомим фактором у формуванні імунної відповіді, крім клітинного імунітету, є функціонування гуморальної ланки.

Таблиця 2

**Частота змін показників гуморальної ланки імунітету**

**в обстежених дітей, %**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вище нормативу | | | Нижче нормативу | | |
| Діти із БЛД  (n=61) | Група контролю  (n=8) | р | Діти із БЛД  (n=61) | Група контролю  (n=8) | р |
| CD22+, % | 27,5±6,3 | 0,0±0,1 | <0,01 | 23,5±5,9 | 14,3±14,3 | >0,05 |
| CD22+, абс. | 18,8±5,6 | 0,0±0,1 | <0,05 | 16,6±5,4 | 14,3±14,3 | >0,05 |
| Ig A, г/л | 60,4±7,1 | 12,5±12,5 | <0,01 | 14,6±5,1 | 0,0±0,1 | <0,05 |
| Ig G, г/л | 73,5±6,3 | 25,0±16,3 | <0,01 | 8,1±3,9 | 0,0±0,1 | >0,05 |
| Ig M, г/л | 81,7±5,5 | 37,5±18,2 | <0,05 | 2,0±2,0 | 0,0±0,1 | >0,05 |

При аналізі стану гуморальної ланки імунітету (табл.2) виявлено, що у дітей із бронхолегеневою дисплазією вірогідно частіше відбувається підвищення продукції Ig А, G, М. Вочевидь, дані зміни гуморальної ланки імунітету пов’язані з наявністю персистуючого інфікування. Цьому доказ є отримання у 48,5±5,5% дітей із бронхолегеневою дисплазією підвищення рівня антитіл Ig G до внутрішньоклітинної інфекції, серед яких у 31 дитини виявлені IgG до цитомегаловірусу (37,3±5,3%), у 20 дітей – вірусу простого герпесу 1-2 типу (24,1±4,7%), у 11 дітей (13,3±3,7%) до токсоплазми, у 8 дітей (9,6±3,2%) мікоплазмової та у 6 дітей (7,2±2,8%) до хламідійної інфекції. На нашу думку, дані зміни можна вважати одним із етіологічних чинників розвитку БЛД, що асоціюється з більш високим ризиком формування захворювання, ніж не інфіковані [1, 4, 12, 13]. За думкою деяких авторів [12- 16], зазначені збудники можуть викликати хоріоамніоніт, передчасні пологи, ураження легень, при якому запалення супроводжується гіперреактивністю бронхів, індукції імунної відповіді з активацією продукції TNFα, IL-1ß, IL-6 IL-8 IL-11.

Персистуюча запальна реакція впливає на фізіологічну послідовність пульмонального росту та диференційовки, що призводить до порушення альвеолізації й васкулярізації, а репарація при цьому відбувається за допомогою проліферації фібробластів [17-20], що, за думкою багатьох авторів [17, 21-24], є патогенетичною ланкою формування бронхолегеневої дисплазії.

**Висновки**:

1. У 47,5±6,4% дітей з бронхолегеневою дисплазією виявлено дисбаланс клітинної ланки імунітету та підвищення продукції Ig А, G, М, що, ймовірно, пов’язано з наявністю персистуючого інфікування у 48,5±5,5% дітей.
2. Виявлено підвищення рівня антитіл Ig G до внутрішньоклітинної інфекції, а саме: до цитомегаловірусу (37,3±5,3%), вірусу простого герпесу 1-2 типу (24,1±4,7%), до токсоплазми (13,3±3,7%), мікоплазмової (9,6±3,2%) та хламідійної інфекції (7,2±2,8%).
3. Вивчення імунологічного стану дитини, хворої на бронхолегеневу дисплазію, є важливим для оцінки тяжкості перебігу захворювання та потребує своєчасної корекції виявлених порушень.
4. Враховуючи різноманітність патологічних станів, можна заключити, що діти, хворі на бронхолегеневу дисплазію, потребують мультідисциплінарного спостереження, а наявність у дитини з бронхолегеневою дисплазією виявлення порушень з боку імунної системи важливо враховувати під час індивідуального клінічного менеджменту.

**Список літератури.**

1. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. // Руководство для практикующих врачей. – Москва. – 2010. – С. 151.
2. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Муратов Г.Р., Золотухина Г.А., Черненко Л.Н. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная педиатрия. - № 1 (29). –– 2010. - С.105-112.
3. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия в хронической стадии первых трех лет жизни // Автореф. дисс. …докт.мед.наук. М., 2010.
4. Охотникова Е.Н., Шунько Е.Е. Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей // Здоров’я України. - №1 (23). – грудень 2009. – С.46-49.
5. Горячкина Л. А. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / Л. А. Горячкина, К. П. Кашкина. – М. : Миклош. – 2002. – 432 с.
6. Овчаренко Л. С. Оптимизация программы иммунореабилитации детей с частыми инфекционными заболеванями органов дыхания / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 72.
7. Ильина Н. И. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения) / Н. И. Ильина, Т. В. Латышева, Б. В. Пинегин, Н. Х. Сетдикова // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 8–9.
8. Володин Н. Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева // Педиатрия. – 2001. –№ 4. – С. 4–8.
9. Няньковський С. Л. Імунітет і харчування дитини / С. Л. Няньковський, Д. О. Добрянський, О. С. Івахненко // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4 (19). – С. 47–50.
10. Харченко М.В. Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / М.В.Харченко, Ю.Л.Мизерницкий, Т.В.Заболотских // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – №2. – С. 20–26.
11. Овсянников Д. Ю. Состояние иммунитета у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю.Овсянников, Л.Г.Кузьменко, Ж.Р.Газарян, С.А.Павлов [и др.] // Пульмонология. Приложение. – 2005. –Российское респираторное общество. Сб. материалов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, 1-го Учредительного конгресса Евроазиатского респираторного общества.– С. 311.
12. Овсянников Д. Ю. Роль инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю.Овсянников // Детские инфекции. – 2009. – Т.8. - №1. – С. 11-16.
13. Овсянников Д. Ю. Частота инфицирования внутриклеточными возбудителями и пневмоцистой детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, в хронической стадии / Д.Ю.Овсянников, Л.Г.Кузьменко, Е.А.Дегтярева, Є.Г.Зайцева [и др.] // Детские инфекции. Приложение. – 2006. –– Материалы конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей».– С. 118.
14. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д.Ю.Овсянников // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – №1. – С. 141-149.
15. Козарезов С. Н. Cовременные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (Часть I) / С. Н Козарезов // Медицинский журнал. – 2007. – №4.
16. Богданова А.В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, С.В.Старевская и др. // Пульмонология. – 2002.– №1. – С. 28–32.
17. Шишко Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Г.А. Шишко, Ю.А Устинович // Учебно- методическое пособие для врачей. – 2006. – Минск. – 33 с.
18. Bancalary E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / Е.Bancalary, N.Claure, I.Sosenko // Seminars in neonatology. – 2003. – Vol. 8. – P. 63 - 71.
19. Jobe А. Bronchopulmonary dysplasia / A.Jobe, E.Bancalary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – №163. – Р. 1723-1729.
20. Mestan K.K. Fetal origins of neonatal lung disease: understanding the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / К.К.Mestan, R.H.Steinhorn // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2011. – №301 (6). – Р. 858-859.
21. Спузяк М.І. Бронхолегенева дисплазія (поняття, термінологія, променева діагностика) / М.І.Спузяк, В.В.Шаповалова, І.О.Вороньжев, І.О.Краиний // Український Радіологічний Журнал. – 2007. – №15. – С.386-392.
22. Wong P. Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings / Р.Wong, С.Murray, J.Louw, N.French [et al.] // J Med Imaging Radiat Oncol. – 2011. – №55 (4). – Р. 373-378.
23. Wilson A.C. What does imaging the chest tell us about bronchopulmonary dysplasia? / А.С.Wilson // Paediatr Respir Rev. – 2010. – №11 (3). – Р. 158-161.
24. Samokhin P.A. Morphological manifestations of neonatal bronchopulmonary dysplasia and cell renewal in the lung in this condition / Р.А.Samokhin, I.V.Tsetkova // Arkh Patol. – 2010. – №72 (1). – Р. 30-32.