

УДК 615.37 : 616 - 053.2

О.В. ПОВОРОВА, Л.Г. ВОРТКЕВИЧ,
Т.А. САПУНОВА, В.В. БЛИНОВ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИММУНОЗАВИСИМЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЕТЕЙ КЛИМОВИЧСКОГО РАЙОНА МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Работа выполнена при материальной поддержке и содействии Общественной организации «Чернобыль», Бельгия и Института радиационной безопасности «БЕЛРАД», Беларусь.

Цель настоящего исследования – характеристика иммунологических параметров у детей, проживающих в условиях длительного воздействия малых доз ионизирующего излучения: 1) при острых и хронических инфекционных за-

болеваниях бактериальной природы, 2) с различной частотой болеющих респираторными вирусными инфекциями.

Объект и методы исследования. Работа проведена в виде клинического мониторинга и иммунологического обследования 76 детей в возрасте 7-12 лет из 7 населенных пунктов Климовичского района Могилевской области в 1999 – 2000 гг. Радиометрия осуществлялась сотрудниками «БЕЛРАД». Данные о заболеваемости получены при анализе медицинских карт. Для иммунологического изучения забиралась кровь из кубитальной вены. Определение изотипов и субизотипов иммуноглобулинов осуществлялось методом иммуноферментного анализа с наборами реагентов на основе моноклональных антител фирмы «Полигност» (С.-Петербург, Россия). Размер ВСГ-постревакцинального рубчика определялся визуально. Диагноз рецидивирующих вирусных инфекций дыхательных путей выставлял ЛОР-врач на основании анализа медицинской документации, ЛОР-обследования, а также заключений бронхолога и аллерголога. Дети, болеющие рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, распределены на три группы в зависимости от частоты возникновения клинических симптомов: первая группа – не чаще 3 раз в году ($n=31$), вторая – 4-5 раз в году ($n=33$), третья – 6-10 раз в году ($n=13$).

Результаты и обсуждение

Иммунологическая характеристика острого и хронического бактериального воспаления

Воспаление – эффекторная функция системы иммунитета. От состояния иммунной системы зависит как активность воспалительного процесса – острый, подострый, хронический, так и тип воспалительного повреждения тканей и органов. В настоящее время различают несколько типов воспаления: микробный, аллергический, аутоиммунный.

Анализ функционального состояния иммунной системы обследованного контингента детей в зависимости от радиационного фактора представлен в табл. 1. Группа в целом характеризовалась снижением концентрации в сыворотке периферической крови иммуноглобулинов (Ig) G общего, G1, G2 и реакцией на ВСГ-вакцинацию. Среднестатистические показатели находятся на уровне минимальной нормы, но у 47,4% достоверно ниже нормального диапазона. При анализе данных обнаружено, что имеется существенная разница в показателях в зависимости от уровня радиационного воздействия. При этом надо учесть, что в подгруппах, выделенных по показателю степени загрязнения почвы мест проживания детей, представлены более общие результаты, а по уровню удельной активности – средние по индивидуальной реакции иммунной системы. В первой подгруппе различий в концентрации IgG, IgG1, IgG2 не выявлено. Показатели содержания в сыворотке крови детей из населенных пунктов с уровнем загрязнения почвы по Cs-137 выше 1 Ки/км². IgM, IgA, IgG4, IgE достоверно выше, а IgG3 и размер ВСГ-рубчика достоверно ниже таковых для детей из условно «чистых» населенных пунктов. Во второй подгруппе различий меньше, они представлены в виде достоверного снижения содержания IgG2 и IgG3, что свидетельствует о возможной супрессии цитокинов TGF- β и IFN- γ , играющих ведущую роль в противовоспалительной реактивности организма и в проявлении функции Тхелпер1- клеточного иммунитета (соответственно). В свете полученных данных мы рассмотрели иммунологические особенности при острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях у детей.

Таблица 1

**Показатели функции иммунной системы детей
Климовичского района Могилевской области**

	n	IgG	IgM	IgA	IgE
норма		8-13 г/л	0,7-2,5	0,8-2,8	до 10-50
Вся группа	76	5,88±0,27	2,9±0,13	3,0±0,14	430,51±34,27
I. В зависимости от уровня радиометрических и радиоэкологических данных					
<1 Ки/км ²	56	6,77±0,26	1,7±0,09	1,5±0,1	410,51±43,98
>1 Ки/км ²	20	6,19±0,11	2,4±0,06	2,4±0,06	506,85±16,91
< 20 Бк/кг	28	7,46±0,08	1,9±0,03	1,6±0,03	444,7±11,52
>20 Бк/кг	31	6,13±0,33	1,8±0,12	1,8±0,2	397,29±60,28
II. В зависимости от частоты эпизодов ОРВИ					
1-3 раза в год	30	6,98±0,36	1,82±0,16	1,57±0,14	475,7±56,02
4-5 раза в год	33	6,72±0,37	1,96±0,16	1,76±0,17	431,18±56,21
6-10 раз в год	13	5,52±0,09	2,2±0,06	2,12±0,09	377,69±30,67

	n	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	Рубчик BCG
норма		7-12	2-7,5	0,2-1,8	0,1-1,2	5-15мм
Вся группа	76	3,96±0,12	1,55±0,1	0,54±0,03	0,5±0,03	6,17±0,12
I. В зависимости от уровня радиометрических и радиоэкологических данных						
<1 Ки/км ²	56	4,1±0,15	1,59±0,12	0,57±0,05	0,31±0,04	6,6±0,37
>1 Ки/км ²	20	3,71±0,06	1,48±0,07	0,47±0,02	0,44±0,02	5,97±0,07
< 20 Бк/кг	28	4,49±0,05	1,81±0,03	0,62±0,01	0,35±0,01	6,41±0,07
>20 Бк/кг	31	3,63±0,16	1,49±0,22	0,51±0,06	0,34±0,05	6,48±0,39
II. В зависимости от частоты эпизодов ОРВИ						
1-3 раза в год	30	4,14±0,2	1,59±0,16	0,63±0,05	0,33±0,05	7,35±0,09
4-5 раза в год	33	4,12±0,21	1,63±0,23	0,48±0,06	0,4±0,05	6,74±0,34
6-10 раз в год	13	3,34±0,06	1,27±0,03	0,51±0,03	0,22±0,02	5,83±0,2

Микробное воспаление по своим иммунным проявлениям зависит от индуктора воспалительного процесса. В частности, бактериальное воспаление, этиологически обусловленное микроорганизмами с внеклеточным типом размножения, характеризуется нейтрофильной инфильтрацией, явлениями фагоцитоза и регуляцией ИЛ-1, -6, -8 и ФНО- α . При остром воспалении такого типа преобладают гнойные процессы, в частности, ангины, отиты, бронхиты, фурункулез и др. Характеризуя группу детей с выявленными заболеваниями в остром периоде по показателям иммунного ответа, мы обратили внимание на низкое содержание в сыворотке крови IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgM, IgA изотипов. Эти показатели были не только ниже общепринятых норм, но и по группе в целом. Данный факт свидетельствует о том, что у детей имеет место патоморфоз острого микробного воспаления, проявляющийся в снижении продукции как провоспалительных, так противовоспалительных цитокинов. Это заключение мы основываем на том, что синтезируемые в ответ на бактериальную стимуляцию цитокины формируют не только воспалительный, но и гуморальный иммунный ответ, определяя дифференцировку В-лимфоцитов. Переключение синтеза IgM на IgG1, IgG4, IgE осуществляет медиатор острого воспаления ИЛ-4, IgA и IgG2- трансформирующий фактор роста – β 1 (TGF- β 1), IgG3 – интерферон- γ . Нарушение процессов синте-

за Ig обуславливает дефицит специфических антител. Известно, что антитела, направленные против гноеродных кокков (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* и др.), относятся к IgG1, к *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и др. инкапсулированным бактериям – к IgG2. Это означает, что в течение острых воспалительных процессов, обусловленных указанными микроорганизмами, супрессировано участие защитных механизмов, призванных ослаблять активность микробного очага путем опсонизации и активизации таким путем бактерицидной активности фагоцитов, в основном активно прибывающих в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов. Важно отметить, что у детей с удельной активностью по Cs-137, превышающей 20 Бк/кг массы или проживающих на территориях с загрязнением почвы Cs-137 от 1 до 5 Ки/км², еще в большей степени снижено содержание IgG2 и IgG3, последние из которых формируют в основном антитела против вирусов. В то же время обнаружено нарастание TGF- β 1-зависимых IgA и ИЛ-4-зависимых IgG4 и IgE [1]. Снижение концентрации IgG3 в сыворотке периферической крови у детей свидетельствует не только о нарушении гуморального антительного иммунного ответа на инкапсулированные бактерии, но также является косвенным показателем снижения клеточного иммунного ответа, основным проявлением которого является повышенная восприимчивость к вирусным и другим внутриклеточным инфекциям. Как правило, в таких ситуациях клинически наблюдаются частые рецидивирующие инфекции дыхательных путей или хронические бактериальные воспалительные процессы.

Хронические микробные воспалительные процессы в виде хронического тонзиллита, аденоидита, хронического отита, хронического пиелита, гастрита, гнойничковых заболеваний кожных покровов зарегистрированы у 17 из 76 детей (22,4%). Отличительной особенностью иммунограммы для детей данной группы в сравнении с группой болеющих острыми бактериальными инфекциями, явилось нарастание концентрации IgA, что может свидетельствовать о включении в процесс регуляции воспаления TGF- β 1 – мощного противовоспалительного цитокина [2]. В то же время низкий уровень IgG2, синтез которого также регулируется TGF- β 1, показывает недостаточность продукции данного медиатора, т.к. процесс не ликвидируется, а приобретает хроническое течение. Важным обстоятельством является активизация клеточного иммунитета по признаку достоверного повышения размеров постревакцинального рубчика, т.е. проявления ГЗТ-реактивности, что характерно для микроорганизмов с внутриклеточным механизмом размножения (микробы из родов *Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium* и др.) [6]. Из выраженных различий между группами облученных детей с острым и хроническим воспалением отмечено увеличение содержания в крови IgM, что может быть связано с активацией продукции ИЛ-1.

Таким образом, у детей Чернобыльского региона Могилевской области обнаружена дисфункция иммунной системы при бактериальном воспалении, проявляющаяся в снижении противовоспалительных механизмов, синтеза антител к инфекционным агентам и активизации ГЗТ-реактивности.

Иммунологическая характеристика вирусного воспаления у детей, часто и длительно болеющих инфекциями верхних дыхательных путей

Выявленные нами особенности иммунопатогенеза острого и хронического воспаления бактериального генеза у детей – резидентов Чернобыльского региона – заставили нас проанализировать закономерности развития воспалительного процесса у детей, болеющих респираторными инфекциями вирусной этиологии.

Ранее нами было показано, что у 62% детей, часто и длительно болеющих вирусными респираторными инфекциями, имеет место снижение местного

гуморального иммунного ответа, в частности, тотального иммуноглобулина А секреторного (IgAs). Кроме того, было обнаружено, что у детей, подвергающихся длительному воздействию ионизирующего излучения, наблюдается более длительный период (до 9-12 лет) созревания системы MALT [3]. Роль других изоципов иммуноглобулинов в формировании ЧДБ-синдрома у облученных детей, насколько нам известно, в литературе не описана.

Как следует из второй части таблицы 1, лимитирующее значение для частоты эпизодов ОРВИ имеет содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) изоципа G тотального, а также его субизоципов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Однако их роль неоднозначна. Если для первой и второй группы детей, т.е. болеющих 1-5 раз в году, поддерживается одинаковый уровень IgG, IgG1, IgG2, то снижение концентрации IgG3 имеет пороговый уровень условной «нормы». Она составляет $0,63 \pm 0,05$ г/л. Возможно, этот порог – то количество иммуноглобулинов данного субизоципа, при котором сохраняется защитный уровень специфических антител G3. Колебания ниже данной концентрации не имеют принципиального влияния на частоту вирусных респираторных инфекций у данного ребенка. Уровень в сыворотке крови IgG4, по-видимому, имеет отношение к развиту и частоте проявлений респираторных вирусных инфекций при снижении не менее $0,25$ г/л. Хотя в ряде исследований показано, что дефицит подкласса IgG4 у многих пациентов связан с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, значение этих данных трудно однозначно интерпретировать, поскольку низкая концентрация антител данного подкласса наблюдается достаточно часто и у здоровых лиц [4]. Значение других субизоципов IgG, безусловно, коррелирует с частотой возникновения инфекций. Не случайно, у детей третьей группы с частыми эпизодами ОРВИ обнаружено достоверное снижение IgG1, IgG2, IgG3 и IgG. С другой стороны, антитела, относящиеся к изоципам IgA и IgM, нарастают по мере увеличения эпизодов ОРВИ. Нам представляется, что причину этому следует искать в постоянной смене возбудителей ОРВИ. Это – антитела к прошлым вирусам и их антигенам, поэтому защитного характера они не имеют, но постоянная смена синтеза держит систему иммунитета в состоянии перенапряжения. Возможно, именно на фоне сочетанного низкого уровня sIgA, повышенного, но неэффективного IgM и IgA формируются условия для гиперпродукции IgE [5]. Четкая обратная зависимость выявлена между размером рубчика, возникшего после ревакцинации BCG, и выраженностью частоты вирусных инфекций респираторного тракта у детей: самый большой показатель ГЗТ-реактивности в ответ на введение противотуберкулезной вакцины ($7,35 \pm 0,09$ мм) соответствует редким эпизодам ОРВИ. При средней длине рубчика – $6,74 \pm 0,34$ мм – у детей возникают заболевания верхних дыхательных путей с периодичностью 4-5 эпизодов в год. Очень часто болеющие дети (более 6 раз в году) образуют еще меньший рубчик – $5,83 \pm 0,2$ мм. Рубчик – это знак саморегулируемой в своем развитии локальной гранулемы, в формировании которой основную функцию выполняют Т-клетки 1 типа, синтезирующие гамма-интерферон, TNF-альфа и бета и ИЛ-2 [6]. Гамма-интерферон, в свою очередь, активизирует цитотоксичность специфических киллеров – профессиональных убийц зараженных вирусом клеток. Таким образом, вирусное воспаление у детей Климовичского района характеризуется избыточным синтезом неэффективных для нейтрализации вирусных антител и снижением потенциала клеточного иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина. – 1999. – 608 с.
2. Тоголян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1. – № 1-2. – С. 75-108.

3. **Orlova E.E., Bortkevich L.G., Badygina N.A., Pashkova O.L., Sapunova T.A.** The role of local and system immunity and atopy in the pathogenesis and clinics of frequent respiratory diseases in children from Chernobyl region // *Int. Journal of Tuberculosis and Lung diseases.* – Nov. 2001. – Vol. 5. – No. 11. – P. S183.
4. **Moss R.B., Carmack M.A., Esrig S.** Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection // *J. Pediatr.* – 1992. – V. 120. – № 1. – P. 16-21.
5. **Борисова А.М., Артемова О.П., Порошина Ю.А. и др.** Особенности гуморального местного иммунитета у больных хроническими аллергическими заболеваниями респираторного тракта // *Иммунология.* – 1996. – № 6. – С. 50-53.
6. **S. Pottumarthy, A.J. Morris, A.C. Harrison, and V.C. Wells.** Evaluation of the Tuberculin Gamma Interferon Assay: Potential To Replace the Mantoux Skin Test // *Journal of Clinical Microbiology.* – 1999. – Vol. 37. – No. 10. – P. 3229-3232.
7. **Gentile D.A, Doyle W.J, Zeevi A., Howe-Adams J., Trecki J., Skoner D.P.** Association between TNF-alpha and TGF-beta genotypes in infants and parental history of allergic rhinitis and asthma // *Hum. Immunol.* 2004 Apr; 65(4):347-51.

SUMMARY

While analyzing the functional state of immune system of children from Mogilev region Klimovich district the essential difference in data of dependence of radioactive influence has been found. It results into the dysfunction of immune system after bacteria inflammation which is reflected by the decrease of anti-inflammatory mechanisms, synthesis of antibodies to infection agents and atomization DTH-reactivity. The reversible dependence between the size of scar which appears after the revaccination of BCG and the indication of number of virus infections of respiratory system has been found. The biggest indicator of DTH-reactivity to the antituberculosis vaccination corresponds to rare cases of the acute respiratory viral infection but children who suffer from respiratory viral infection more then 6 times a year have small scars after the illness. Children of Klimovich district suffering from virus inflammation have excessive synthesis of ineffective antibodies to neutralize viruses and the reduction of immune system resistance.