

УДК 616.438+616.428[007.61-053.2-092:612.017.1]07

Н.Е.Санникова, И.Н.Шаланова, Г.Ж.Бурдина, Л.В.Левчук,
Н.А. Тютикова

СОСТОЯНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИКО-
ГИПОПЛАСТИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ
Кафедра пропедевтики детских болезней

Проблема лимфатико-гипопластического диатеза (ЛГД) продолжает привлекать пристальное внимание педиатров. Известно, что ЛГД имеет полигенную основу и является своеобразной иммунопатией с характерными патогенетическими маркерами. Наиболее часто обнаруживаемые у детей при ЛГД тимомегалия, гипертрофия периферических лимфатических узлов, лимфоидных образований носоглотки рассматривают в настоящее время как сигнал дисбаланса в системе иммунитета [1,2]. Особенности нейро-эндокринной регуляции и иммунологических механизмов защиты объясняют частоту возникновения, неблагоприятное течение со склонностью к хронизации заболеваний бронхолегочной системы, почек, кишечника, появление хронических очагов инфекции в ЛОР-органах, неадекватные реакции на профилактические прививки.

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к росту числа детей с ЛГД, который встречается у 13% детей раннего возраста. Среди детей с острыми и затяжными заболеваниями респираторного тракта, выявление тимомегалии, как основного патогенетического маркера, составляет 30,0 - 32,0% [3,4]. Трудность изучения указанной проблемы определяется многообразием причин развития ЛГД, нередко наличием лишь микропризнаков при отсутствии манифестных проявлений, сложностью в обосновании и проведении иммуно-корректирующей терапии. В то же время разработка методов ранней диагностики и проведение патогенетически обоснованной терапии при ЛГД будет способствовать благоприятному развитию ребенка, формированию у него полноценного иммунного и эндокринного статуса и уменьшению показателей заболеваемости и смертности.

Целью данной работы явилась клиническая оценка иммунологической компетентности у 220 детей с ЛГД в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Контрольную группу составили 69 здоровых детей и 60 детей с острыми заболеваниями бронхолегочной системы (бронхит, пневмония) без ЛГД (сравнимая группа).

Методы исследований. Нами были использованы общепринятые анамнестические, генеалогические, клинико-лабораторные, биохимические и стандартные иммунологические и радиоиммунные, морфологические и иммунофлуоресцентный методы исследования. Заболеваемость детей изучалась путем индивидуального анализа обращаемости в детские поликлиники, прививочные реакции - при анализе анамнестических и клинических данных.

При объективном осмотре помимо оценки общего статуса, выявления патологических синдромов, касающихся поражения бронхолегочной системы, обращалось внимание на состояние иммунокомпетентных органов: вилочковой железы, лимфоузлов различной локализации; небных и глоточной миндалин, селезенки.

Для определения поражения бронхолегочной системы и выявления тимомегалии назначалось рентгенологическое исследование грудной клетки в прямой и боковой проекции. Иммунологические исследования проводились комплексно с целью одновременного определения состояния клеточного, гуморального и местного иммунитета (иммунологическая лаборатория ЦНИЛ УрГМА, центр лабораторной диагностики -

зав. Я.Б. Бейкин) [5,6]. Морфоиммунологические исследования гипертрофированных миндалин проведены у 27 детей с ЛГД в ЦНИЛ и лаборатории патоморфологии (зав. проф. В.П. Быкова) Московского НИИ уха, горла, носа. Гистологические и гистохимические исследования наблюдали на парафиновых средах миндалин с окрашиванием по Ван Гизону, ставили реакцию Браше, Шик-реакцию, окраску альтиановым синим. Иммуноморфологические исследования осуществляли с использованием иммунофлюоресцирующих антител по прямому методу Кунса. Срезы обрабатывали иммунными сыворотками кролика против Ig A, Ig M, Ig G, Ig E человека с использованием необходимых контролей.

Изучение анамнеза у детей с ЛГД подтвердило наличие полигенного наследования данного диатеза, именуемого в иностранной литературе термином liability (подверженность). Практически у всех детей выявлены неблагоприятные факторы, воздействующие в анте-, интра- и постнатальном периодах. В случае воздействия нескольких генетических и средовых факторов манифестные проявления ЛГД имели место уже с первых месяцев жизни ребенка.

Основными клиническими критериями ЛГД являлись: пастозный вид; высокая масса тела при рождении, сопровождавшаяся в дальнейшем избыточной ежемесячной прибавкой массы и длины тела в течение первого года, увеличением подкожно-жирового слоя; бледность и мраморный рисунок кожи, усиленное развитие венозной сети по передней поверхности грудной клетки, снижение тургора тканей и мышечного тонуса.

У большинства детей на первый план помимо указанных симптомов выступала гиперплазия лимфоидных органов и связанные с ними симптомы. Это прежде всего стойкая тимомегалия (I, II, III степени), имеющаяся у всех детей с ЛГД на первом году жизни и постепенно уменьшающаяся к 2-3 годам.

Увеличение тимуса выявляли методом осмотра ягулярной ямки, пальпации тимуса, перкуссии области сосудистого пучка, рентгенологического исследования с оценкой кардио-тимикотаракального индекса (КТТИ) по Sewolbetal (1979) и тимикотаракального индекса (ТТИ), предложенного нами (рац. предложение N 1413 от 17.03.1987).

Параллельно при ЛГД определялось увеличение периферических лимфоузлов: передне- и задне-шейных, подмышечных, паховых, гипертрофия небных и носоглоточных миндалин, увеличение селезенки. Выраженность отдельных симптомов зависела от возраста и степени тимомегалии.

Ранние клинические проявления ЛГД: тимомегалия, лимфоаденопатия, лимфоцитоз периферической крови, высокая частота инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний отражают нарушение в системе иммунитета с первых месяцев после рождения. В связи с этим нами изучены показатели клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты. Исследования проводились в динамике: в момент клинического благополучия (I и II гр.) и на фоне заболеваний (III гр.).

Дети с ЛГД в период клинического благополучия были разделены на две группы. I группу (28 человек) составили дети, которые болели редко и имели низкий инфекционный индекс. II группа (была представлена 82 детьми с ЛГД в возрасте до 4 лет, не болевших в течение последних одного-двух месяцев, но имевших в анамнезе частые заболевания респираторного тракта (более 5 раз в год).

Выявлено, что в обеих группах имеется дисбаланс в клеточном звене иммунитета, в виде: Т, Ттр, Ттч - лимфопении и лимфоцитоза, за счет недифференцированных форм лимфоцитов. Причем наиболее отчетливо эти изменения были у детей с ЛГД (II группы).

При оценке коррелятивных взаимосвязей между параметрами клеточного иммунитета у детей отмечается их сходство со здоровыми детьми обеих возрастных групп. Отличие состоит в исчезновении взаимосвязи между Т- и В-популяциями лимфоцитов и усилении связи между В- и О-пулами лимфоцитов ($r = -0,52$).

Найдена прямая и высокая ($\pm 0,71; \pm 0,55; \pm 0,82$) корреляционная связь между степенью тимомегалии и количеством лейкоцитов, лимфоцитов и О-лимфоцитов с количеством Т-лимфоцитов и субпопуляций (регуляторных). Подобные изменения в системе иммунитета, наряду с обнаруженной нами, сниженной функцией В-лимфоцитов, проявляющейся низким уровнем циркулирующих Ig А и Ig G и некоторым повышением продукции Ig н и Е отражают наличие гипофункции тимуса. Стабильно низкий уровень Ig А, медленно повышающийся с возрастом, но не достигающий нормативных цифр, отражает степень незрелости данной системы иммунитета в течение длительного времени.

Низкое содержание Ig А в сыворотке крови у детей (I, II, III групп) является патогномичным симптомом ЛГД и коррелирует с высокими показателями заболеваемости.

Частота снижения иммуноглобулинов других классов и их сочетание зарегистрировано примерно в равном проценте случаев среди детей I и II группы. Среди вариантов дисиммуноглобулинемий чаще выявлялось снижение иммуноглобулинов А и G; А и М. Самые выраженные изменения в содержании Ig отмечены при тимомегалии II-III степени, когда при нормальном уровне Ig М отмечается более значительное снижение А и в меньшей степени G. При исследовании уровня Ig Е у 30 детей с ЛГД (II группа) найдено его повышение. Среднее содержание Ig Е составило $32,49 \pm 5,7$ КИ/Л (при $12,58 \pm 2,65$ - у здоровых).

Среднее значение комплементарной активности сыворотки крови у детей I группы повышалось до $43,4 \pm 1,11$ при $39,01,0$ ($P < 0,001$). У детей II и III групп комплементарная активность не повышалась. Найденное повышение уровня лизоцима сыворотки, лизоцим-нейтрофильного индекса, $3,64; 3,84$ (против $2,83$ здоровых), а также некоторое повышение НСТ-теста, указывает на повышенную функциональную активность нейтрофилов и моноцитов.

Содержание лизоцима в ротоглоточном секрете детей с ЛГД оказалось сниженным в 2 раза по сравнению со здоровыми детьми ($23,5$ против $46,8$ мкг/л). Одновременно выявлено повышение секреторного Ig А, за счет свободного секреторного компонента, уровня Ig G и Н в ротоглоточном секрете.

Гистологическое и гистохимическое исследования глоточной и небных миндалин выявили выраженную гиперплазию лимфоидной ткани этих органов, что проявилось в первую очередь образованием крупных вторичных фолликулов с реактивными центрами и накрофагальной реакцией в них. При этом картина гиперплазии лимфоидной ткани сочеталась с задержкой дифференцировки В-лимфоцитов в зрелые иммунопродуценты, низкой степенью плазматизации и меньшей выявляемостью иммунопродуцентов в сравнении с контрольной группой. Светящиеся Ig А и Ig G клетки у детей с ЛГД встречались как единичные или небольшими группами, преимущественно в субэпителиальной зоне.

Таким образом, у детей с ЛГД и на высоте бронхолегочных заболеваний имеют место определенные изменения в системе иммунитета, проявляющиеся гиперплазией лимфоидных органов (разная степень тимомегалии, гиперплазия миндалин и периферических лимфоузлов); нарушением функциональных свойств Т-лимфоцитов, снижением процессов дифференциации, потерей свойств экспрессировать рецепторы на своей поверхности, а отсюда повышением количества циркулирующих

недифференцированных лимфоцитов; снижением регуляторных субпопуляций, особенно Т_{тч}, снижением функциональной активности нейтрофилов, В-лимфоцитов. Снижение функции иммуноглобулинов А и G, а также снижением плазматизации и уровня иммунопродуктов - Ig А и G в ткани гиперплазированных миндалин. В связи с этим при оценке коррелятивных взаимосвязей между показателями клеточного и гуморального иммунитета у детей с ЛГД найдены существенные различия со здоровыми детьми. В-первых, теряется связь между Т- и В-лимфоцитами, у детей второй возрастной группы, особенно часто болеющих, и на высоте острых бронхолегочных заболеваний. Стабильные коррелятивные взаимоотношения, имеющие место у здоровых детей в обеих возрастных группах: Т- В-; Т_{тр} - Т_{тч}; Т_{тр} - В-; Т - Ig М; В - Ig М; В - Ig А, сохраняются у детей с ЛГД в виде: Т_{тр} - Т_{тч}, В - Ig М вне заболевания, и появляются новые связи: Т - О; Т_{тч} - В; Т - Ig М; Т_{тр} - Ig А.

В случае возникновения острых бронхолегочных заболеваний у детей отсутствие коррелятивных связей между Т- и В-; Т_{тр}- и Т_{тч}- лимфоцитами отражает наличие наиболее выраженного полома в Т-зависимом звене иммунитета, подтвержденного данными иммуноморфологического исследования миндалин.

При повторном воздействии вирулентных и авирулентных штаммов бактерий или вирусов происходит преимущественное развитие первичного иммунного ответа, что не дает достаточной напряженности иммунитета и формирует группу часто болеющих детей.

Таким образом, выявлены клинико-иммунологические взаимосвязи, отражающие наличие функциональной незрелости и нестабильности различных звеньев иммунитета у детей с ЛГД.

Установлено, что ЛГД - компенсированное состояние с наследственной предрасположенностью к различной степени иммунологической и эндокринной недостаточности, когда в ответ на функциональную недостаточность тимуса макроорганизм отвечает гиперплазией периферических лимфоидных органов с явлениями лимфопролиферации и снижением иммунокомпетентности Т- и В-системы с нарушением функциональных связей между эндокринной и иммунной системами.

Комплексный подход к проблеме позволил систематизировать многообразие процессов, разыгрывающиеся при ЛГД и на основании коррелятивных связей уточнить основные механизмы компенсации, которые и определяют методы реабилитации и диспансеризации, с включением на определенных этапах методов иммунологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю.Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма //Вопросы охраны материнства и детства. 1989.№10.с.3-12
- 2.Зайратьянц О.В. Гиперплазия тимуса и тимико-лимфотическое состояние: новое содержание старых понятий //Иммунология. 1986.№5. С.89-93
- 3.Краснов М.В. Иммунный статус здоровых и больных детей с тимомегалией: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1990.
- 4.Санникова Н.Е., Быкова В.П., Гробов А.О. Особенности иммунитета у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом //Педиатрия. 1989.№9. С.22-26
5. Jondal M. et all //Immunology. 1986. Vol.59, N3. p.353-357
6. Mancin G., Carbonara A.O., Heremans C.J.F. //Immunochemistry.1965. Vol.2, N2. p. 235-254.