

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Лебеденко А.А.¹, Семерник О.Е.¹, Тарасова Н.Е.¹, Емельянова В.В.¹, Рудякова В.С.¹, Казимурзаева К.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru

Вторичные иммунодефицитные состояния являются значимой проблемой как педиатрии, так и клинической медицины в целом. Особенно остро вопросы диагностики и лечения данной патологии волнуют многих ученых в настоящее время, когда мир столкнулся с пандемией COVID-19. В ходе данной исследовательской работы изучены особенности анамнестических, клинических данных, а также иммунологического профиля у детей разных возрастных групп, имеющих диагноз «вторичное иммунодефицитное состояние». Всем пациентам проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование с изучением иммунологического статуса, а также определение уровня антител к COVID-19. По данным проведенного исследования установлены изменения компонентов адаптивного или врожденного иммунного ответа у больных разных возрастных групп, а также отличия иммунологических параметров у детей, перенесших инфекцию COVID-19. Выявлено, что у всех пациентов, перенесших данную инфекцию, отмечается достоверное снижение уровня IgA в сыворотке крови ($p = 0,024$), а также повышение значений В-лимфоцитов ($p = 0,011$), сопряженное со снижением показателей NK-клеток ($p = 0,012$). Установленные изменения в иммунном статусе у детей обуславливают не только повышенную предрасположенность к присоединению острых инфекций и поддержанию хронических воспалительных процессов на слизистых, но и формированию аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: иммунодефицитное состояние, дети, диагностика, иммунологические параметры, часто болеющие дети, COVID-19.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF SECONDARY IMMUNODEFICIENT CONDITIONS IN CHILDREN, INCLUDING WITHOUT COVID-19

Lebedenko A.A.¹, Semernik O.E.¹, Tarasova N.E.¹, Emelyanova V.V.¹, Rudyakova V.S.¹, Kazimurzayeva K.S.¹

¹FGBOU VO "Rostov State Medical University" of the Health Ministry of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru

Secondary immunodeficiency states are a significant problem in both pediatrics and clinical medicine in general. The issues of diagnosis and treatment of this pathology are of particular concern to many scientists at the present time, when the world is faced with the COVID-19 pandemic. In the course of this research work, the features of anamnestic, clinical data, as well as the immunological profile in children of different age groups with an established diagnosis of a secondary immunodeficiency state were studied. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination with the study of the immunological status, as well as the determination of the level of antibodies to COVID-19. According to the study, changes in the components of the adaptive or innate immune response in patients of different age groups, as well as differences in immunological parameters in children who had COVID-19 infection, were established. It was found that in all patients who had this infection, there was a significant decrease in the level of IgA in the blood serum ($p = 0.024$), as well as an increase in the values of B-lymphocytes ($p = 0.011$), associated with a decrease in the values of NK cells ($p = 0.012$). The established changes in the immune status in children cause not only an increased predisposition to the addition of acute infections and the maintenance of chronic inflammatory processes on the mucous membranes, but also the formation of autoimmune pathology.

Keywords: immunodeficiency, children, diagnostics, immunological parameters, frequently ill children, COVID-19.

Иммунодефицитные состояния (ИДС) являются значимой проблемой как педиатрии, так и клинической медицины в целом. В последние годы наблюдается высокий рост

количества заболеваний инфекционно-воспалительной природы, с быстрым прогрессированием, хроническим и рецидивирующим течением [1; 2]. По результатам научных исследований известно, что в настоящее время абсолютно здоровыми являются не более 10% детей старшего дошкольного и не более 5% детей подросткового возраста [1]. По сведениям ряда авторов известно, что встречаемость часто болеющих детей (ЧБД) составляет от 15 до 75% детской популяции [1; 2]. ЧБД – это группа диспансерного наблюдения, в которую входят дети с частыми ОРВИ, возникающими из-за временных корригируемых отклонений в иммунитете. К причинам столь повышенной восприимчивости к инфекционным факторам можно отнести изменения в иммунной системе, формирующиеся при вторичных ИДС.

Особенно остро вопросы диагностики и лечения ИДС волнуют многих ученых в настоящее время, когда мир столкнулся с пандемией COVID-19 [3-5]. При этом важно отметить, что данное заболевание определяет предрасположенность не только к рецидивирующим инфекционным процессам, но и к аутоиммунным, и аутовоспалительным процессам.

Иммунодефицитные состояния представляют собой группу заболеваний, которые проявляются количественными и/или функциональными изменениями в элементах, составляющих врожденный и адаптивный иммунный ответ [1]. Выделяют первичные и вторичные иммунодефициты. Первичные ИДС характеризуются врожденными нарушениями иммунной системы, чаще всего связанными с генетическими дефектами. Вторичные формы зачастую проявляются нарушениями процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы [1; 2]. И именно вторичные ИДС встречаются значительно чаще первичных. Клиническими признаками вторичных форм являются частые обострения вялотекущих хронических воспалительных заболеваний с различной этиологией и локализацией, частые острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), обострения персистирующих вирусных инфекций и многое другое. Учитывая высокую распространенность ИДС, проведение исследований в этом научном направлении представляет большой практический интерес.

Поэтому целью данной работы явилась оценка анамнестических, клинических и иммунологических показателей у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования были проанализированы 50 случаев ИДС у больных в возрасте от 3 до 16 лет, поступивших в 2021-2022 гг. в педиатрическое отделение клиники РостГМУ с диагнозом «иммунодефицитное состояние». Среди обследованных пациентов в равном количестве были лица мужского и женского пола (26 мальчиков и 24 девочки).

Обследуемые были разделены на следующие возрастные группы: 1-я группа – дети в возрасте от 3 до 6 лет (n=7), 2-я группа – больные 7-9 лет (n=8) и 3-я – 10-16 лет (n=24).

Всем пациентам проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование с изучением иммунологического статуса, а также определение уровня антител к COVID-19.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office и компьютерной программы Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что большинство (94,8%) детей с ИДС относятся к группе ЧБД. При этом у многих пациентов отмечалось наличие влияний неблагоприятных ante- и постнатальных факторов. Так, беременность у матерей данных пациентов в 32% случаев протекала с осложнениями: в 18,9% случаев имелась угроза прерывания беременности, а у 13,5% - наблюдался гестоз как на ранних, так и на поздних сроках. На грудном вскармливании находились 30% (n=15), на искусственном – 70% (n=35) обследованных пациентов.

Изучение особенностей иммунологического профиля больных с ИДС в зависимости от возраста обследованных пациентов показало отсутствие достоверных отличий в трех группах (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические параметры у больных с вторичными формами ИДС в зависимости от возрастной группы

Показатели	1-я возрастная группа (n=7)	2-я возрастная группа (n=8)	3-я возрастная группа (n=24)	p
Т общ.	73,9 ± 6,7	78,5 ± 6,1	73,9 ± 5,5	p ₁₂ = 0,236 p ₂₃ = 0,999 p ₁₃ = 0,102
Т-хелперы	43,1 ± 7,8	48,3 ± 7,7	42,5 ± 5,8	p ₁₂ = 0,242 p ₂₃ = 0,966 p ₁₃ = 0,059
Индекс	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,5	p ₁₂ = 0,426 p ₂₃ = 0,454 p ₁₃ = 0,149
Т-цитотокс.	28,4 ± 5,5	27,4 ± 5,4	29,3 ± 6,8	p ₁₂ = 0,951 p ₂₃ = 0,919 p ₁₃ = 0,707
Киллеры	7,0 ± 3,8	7,8 ± 2,5	9,2 ± 4,6	p ₁₂ = 0,926 p ₂₃ = 0,393 p ₁₃ = 0,642
В общ.	13,9 ± 5,2	12,0 ± 4,3	12,4 ± 4,1	p ₁₂ = 0,650 p ₂₃ = 0,672 p ₁₃ = 0,968
НСТ спонт.	90,0 ± 4,1	94,3 ± 8,5	93,8 ± 6,7	p ₁₂ = 0,361

				$p_{23} = 0,319$ $p_{13} = 0,971$
НСТ индуц.	$138,1 \pm 7,0$	$141,9 \pm 7,8$	$144,0 \pm 7,1$	$p_{12} = 0,538$ $p_{23} = 0,117$ $p_{13} = 0,727$
Индекс акт. НСТ	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$p_{12} = 0,724$ $p_{23} = 0,996$ $p_{13} = 0,534$
ЦИК	$95,5 \pm 19,3$	$70,7 \pm 40,1$	$78,5 \pm 21,1$	$p_{12} = 0,124$ $p_{23} = 0,223$ $p_{13} = 0,707$
IgG, г/л	$12,4 \pm 0,8$	$12,7 \pm 0,9$	$12,5 \pm 1,1$	$p_{12} = 0,759$ $p_{23} = 0,988$ $p_{13} = 0,738$
IgM, г/л	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$p_{12} = 0,910$ $p_{23} = 0,999$ $p_{13} = 0,847$
IgA, г/л	$1,2 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,6$	$p_{12} = 0,936$ $p_{23} = 0,983$ $p_{13} = 0,965$

Примечание: НСТ – метод, использующийся для оценки состояния клеток, обладающих фагоцитарной активностью; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Однако при этом стоит отметить, что у большинства обследованных детей установлено значительное снижение уровня функциональной активности нейтрофилов (как спонтанной, так и индуцированной), что указывает на истощение метаболических резервов нейтрофилов.

При этом значительно повышены показатели гуморального звена иммунитета – уровень IgG в сыворотке крови больных выше нормальных показателей (в норме данный параметр колеблется в пределах от 8,76 до 11,39 г/л). А также отмечается повышение уровня ЦИК, особенно у детей первой группы: при норме до 80 у.е. у обследованных нами пациентов данный показатель составил $95,5 \pm 19,3$ у.е.

Также в ходе данной работы были установлены достоверные отличия иммунологических параметров у детей, перенесших инфекцию COVID-19, от больных, не имеющих антител и указания на нее в анамнезе (табл. 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели у детей, перенесших инфекцию COVID-19, и пациентов, не имеющих антител к данному вирусу

Показатели	Дети, имеющие IgG антитела к COVID-19	Дети, не имеющие IgG антител к COVID-19	p
Т общее количество	$73,33 \pm 5,52$	$73,38 \pm 6,18$	0,984
Т-хелперы	$42,44 \pm 4,21$	$42,7 \pm 6,19$	0,918
Т-цитотоксические	$28,44 \pm 5,83$	$29,15 \pm 5,98$	0,785
Индекс	$1,53 \pm 0,35$	$1,54 \pm 0,49$	0,969
НК-клетки	$5,88 \pm 3,21$	$10,53 \pm 4,94$	0,012

В общее количество	14,77±4,71	11,07±2,81	0,011
НСТ спонтан.	92,0±4,35	93,92±8,16	0,527
НСТ индуцир.	143,88±4,72	141,76±8,36	0,501
Индекс активации НСТ	1,56±0,05	1,51±0,068	0,07
ЦИК	68,66±27,71	81,46±17,37	0,196
IgM, г/л	1,28±0,22	1,16±0,12	0,133
IgG, г/л	12,64±1,05	12,60±1,24	0,940
IgA, г/л	1,01±0,56	1,57±0,60	0,024

Примечание: НСТ – метод, использующийся для оценки состояния клеток, обладающих фагоцитарной активностью; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов, имеющих указание на перенесенную коронавирусную инфекцию в анамнезе, отмечается достоверное снижение уровня NK-клеток ($p = 0,012$). При этом общее количество В-лимфоцитов в сыворотке крови у больных, имеющих антитела к данной инфекции, выше, чем у больных с ИДС, не имеющих указания на нее в анамнезе ($p = 0,011$). Основной задачей В-лимфоцитов является реализация гуморального адаптивного иммунного ответа, однако повышение их концентрации также может привести к активации аутоиммунных процессов в организме больного ребенка.

Важно отметить, что у больных, перенесших COVID-19, также отмечается снижение уровня IgA в сыворотке крови ($p = 0,024$).

Иммунная система осуществляет защиту организма от негативного влияния повреждающих факторов с помощью реакций врожденного или естественного и приобретенного (адаптивного, специфического) иммунитета. Реакции врожденного иммунитета осуществляются через различные клеточные элементы (макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, NK-клетки, некоторые негемопозитические клетки) и через гуморальные факторы (естественные АТ, цитокины, комплемент, катионные противомикробные пептиды, лизоцим и др.). Приобретенный или адаптивный (антигенспецифический) иммунитет осуществляет работу на более высоком уровне. При этом к конкретным антигенам вырабатываются АТ, и созревают клоны клеток памяти только к этим конкретным АГ (бактерии, вирусы, грибы, аллергены и т.п.) [1].

По результатам ряда научных работ было установлено, что COVID-19 – это тяжелое заболевание, ассоциированное с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов) иммунитета [5-7]. Аналогичные данные были получены в ходе нашей работы: у детей, перенесших данную инфекцию, отмечалось снижение уровня NK-клеток практически в два раза ($5,88±3,21$) по сравнению с пациентами, не имеющими указания на перенесенную инфекцию и антител к COVID-19 ($10,53±4,94$) [$p = 0,012$]. А как известно, именно клетки-

киллеры осуществляют антителонезависимый лизис клеток-мишеней за счет действия перфорин-гранзимового механизма, а также обладают выраженной противовирусной и противоопухолевой активностью.

Еще одним немаловажным фактором, играющим значимую роль в патогенезе вторичных иммунодефицитных состояний, является поддержание достаточного уровня клеток иммунной системы и количества антител. Изменение данных параметров на фоне инфекции COVID-19 подтверждается в ряде исследований. Так, Ивановой О.Н. при анализе показателей иммунного статуса выявлено снижение ряда показателей Т-клеточного иммунного ответа (CD3+ (общее содержание Т-лимфоцитов) у 50% обследованных, CD4+ (содержание Т-хелперов) у 40% детей, CD16+ (содержание нормальных киллеров) у 35% переболевших), а также выраженное уменьшение количества иммуноглобулина А у 50% детей [4]. В проведенном нами исследовании также показано снижение уровня IgA в сыворотке крови больных, перенесших COVID-19 ($1,01 \pm 0,56$ г/л), по сравнению с больными, не имеющими антител к ней ($1,57 \pm 0,60$ г/л) [$p = 0,024$]. Данный вид иммуноглобулинов обеспечивает специфическую защиту на уровне слизистых оболочек, а, следовательно, дефицит IgA способствует развитию как острых, так и хронических воспалительных процессов на слизистых у детей.

Заключение

По данным проведенного исследования установлены изменения компонентов адаптивного или врожденного иммунного ответа у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями, а также у детей, перенесших COVID-19, предрасполагающие к высокому риску повторной инфекции и развитию ряда осложнений. Так, у всех пациентов, перенесших данную инфекцию, отмечается достоверное снижение уровня IgA в сыворотке крови ($p = 0,024$), а также повышение значений В-лимфоцитов ($p = 0,011$), сопряженное со снижением показателей NK-клеток ($p = 0,012$). Выявленные изменения в иммунном статусе у детей обуславливают повышенную предрасположенность не только к присоединению острых инфекций и поддержанию хронических воспалительных процессов на слизистых за счет снижения уровня IgA, но и к формированию аутоиммунной патологии за счет повышенного количества В-клеток и продукции антител. Поэтому столь важно проведение диспансерного наблюдения за данными пациентами и проведение комплекса профилактических мероприятий, направленных на присоединение оппортунистических инфекций и повышение сопротивляемости организма.

Список литературы

1. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. № 4 (55). С. 6-18.
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети // Пульмонология. 2020. № 30 (5). С. 609-628.
3. Батурин В.А., Грудина Е.В., Загребайлова Н. Д., Батурин М.В., Филь А.А., Фишер В.В., Костровская М.В., Батурина М.В. Оценка IgG-зависимого гуморального и клеточного иммунитета у лиц, перенесших COVID-19, и у здоровых добровольцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16. № 1. С. 27-29. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16007.
4. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Ч. 2. № 9-2 (111). С. 35-40.
5. Корякин Е.С., Брацун А.Д. COVID-19 и понимание иммунитета // Аллея науки. 2020. Т. 1. № 12(51). С. 311-314.
6. Кузник Б.И., Хавинсон Б.И., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 4. С. 51-63. DOI: 10.31857/S0301179820040037.
7. Платонова Т.А., Скляр М.С., Голубкова А.А., Карбовничая Е.А., Чернышев М.А., Смирнова С.С. Особенности формирования Т-клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 и его продолжительность // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. 2021. № S2. С. 61.