

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
Кафедра анатомии и физиологии человека и животных

Заведующий кафедрой
канд.биол.наук
А.В. Елифанов

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
магистерская диссертация

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА И ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ У
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ТЮМЕНИ

06.04.01 Биология
Профиль «Биотехнология»

Выполнила работу
студентка 2 курса
очной формы обучения

Ахмеджанова Алия Рафиковна

Научный руководитель
к.б.н
доцент

Турбасова Наталья Вячеславовна

Рецензент
заведующая кафедрой
биологии
ГБОУ ВПО «Тюменский государственный
медицинский университет,
Министерства здравоохранения РФ
д.м.н

Соловьева Светлана Владимировна

Тюмень
2022

АННОТАЦИЯ

с. 80, прил. 3, рис. 2, табл. 6, библи. 82.

В выпускной квалификационной работе изучен иммунный статус и лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой детей и подростков, проживающих в городе Тюмени. Выявлено, что количество лейкоцитов в периферической крови у всех детей находилось в пределах физиологической нормы. В лейкограмме у обследованных больных детей и подростков выявлено достоверное снижение числа нейтрофилов и повышение – эозинофилов по сравнению с нормативными значениями и параметрами мальчиков. У всех детей, больных бронхиальной астмой, снижение значений гематологических лейкоцитарных индексов эндогенной интоксикации выявило наличие эндогенной интоксикации, что свидетельствует о снижении фагоцитарной активности и функциональной неполноценности нейтрофилов. Высокие значения ИЛГ и ЛИ свидетельствуют о наличии аутоинтоксикации, а также о воспалительном процессе в организме всех пациентов и об активации второй линии защиты - лимфоцитов, реализующих специфический иммунный ответ. Индекс алергизации у всех обследованных детей был выше физиологической нормы, что свидетельствует об алергизации ребенка и повышении уровня алергенов в организме. Выявлена положительная слабая и средняя корреляционная связь между числом эозинофилов и концентрацией IgE у различных возрастных групп мальчиков и девочек, что связано с возрастными физиологическими особенностями клеточного метаболизма и формирования иммунного ответа на алергические факторы воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, период первого детства, лейкограмма, лейкоцитарные индексы, эндогенная интоксикация.

ANNOTATION

p. 80, app. 3, fig. 2, table 6, bibl. 82

The immune status and leukocyte indices in children and adolescents with bronchial asthma living in Tyumen city were studied in the final qualification work. It was found that the number of leukocytes in peripheral blood in all children was within the physiological norm. The leukogram of the examined children and adolescents revealed a significant decrease in the number of neutrophils and increase in the number of eosinophils compared to the normal values and parameters of boys. In all children with bronchial asthma a decrease in values of hematological leukocyte indices of endogenous intoxication revealed the presence of endogenous intoxication, which indicates a decrease in phagocytic activity and functional inferiority of neutrophils. High values of ILH and LI indicate the presence of autointoxication as well as inflammatory process in all patients and activation of the second line of defense - lymphocytes implementing specific immune response. The allergy index in all the examined children was higher than the physiological norm, indicating that the child is allergic and the level of allergens in the body increases. The positive weak to medium correlation between the number of eosinophils and the concentration of IgE in different age groups of boys and girls has been revealed, which is associated with age-related physiological features of cellular metabolism and the formation of an immune response to allergic inflammatory factors.

Key words: bronchial asthma, children, period of the first childhood, leukogram, leukocyte indices, endogenous intoxication.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	11
1.1.1 Особенности дыхания в онтогенезе	12
1.1.2 Смена типов дыхания	19
1.1 СТАНОВЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА В ОНТОГЕНЕЗЕ	20
1.1.1 Перекрест нейтрофилов и лимфоцитов	28
1.2 БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА	29
1.2.1 Классификация бронхиальной астмы	32
1.2.2 Этиология, патогенез, и клиника бронхиальной астмы	33
1.2.3 Анатомические и иммунологические изменения бронхиального дерева.....	35
1.2.4 Профилактика бронхиальной астмы	38
1.2.5 Оценка уровня контроля бронхиальной астмы.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.2.1 Метод забора крови.....	41
2.2.2 Метод окраски мазка по Романовскому–Гимзе, исследование лейкоцитов в периферической крови	42
2.2.3 Метод подсчета лейкоцитарной формулы	44
2.2.4 Метод расчета лейкоцитарных индексов	45
2.2.6 Метод статистической обработки данных	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	68

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (БЕЗ АВТОНОМНЫХ ОКРУГОВ) ВСЕ НАСЕЛЕНИЕ (НА 100 000 ЧЕЛОВЕК).....	79
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (БЕЗ АВТОНОМНЫХ ОКРУГОВ) ДЕТИ В ВОЗРАСТЕ 0–17 ЛЕТ (НА 100 000 ЧЕЛОВЕК).....	80
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕГО НАСЕЛЕНИЯ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (НА 1000 ЧЕЛОВЕК)	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АОК – антителообразующие клетки

АПК – антигенпрезентирующие клетки

БА – бронхиальная астма

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа

ГСК - гемопоэтические стволовые клетки

ИА – индекс аллергизации

ИК – индекс Кребса

ИЛ – интерлейкин

ИЛГ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс

ИРО – индекс резистентности организма

ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови

ИФН – интерферон

КОЕ - колониеобразующая единица

КОЕ-ГЭММ - колониеобразующая единица грануло-эритро-моноцито-мегакариоцитарная

ЛИ – лейкоцитарный индекс

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МИФ – макрофаг ингибирующий фактор

МНС – главный комплекс гистосовместимости

МХФ - макрофагальный хемотоксический фактор

НАРО – неспецифическая адаптационная реакция организма

НСТ – нитросиний тетразолий

ОРЗ – острое респираторное заболевание

РОН – реактивный ответ нейтрофилов

ТКР (TCR) – Т-клеточный рецептор

ФГА – фитогемагглютинин

ФДК – фолликулярные дендритные клетки

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭИ – эндогенная интоксикация

Ig - иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма у детей – это заболевание, развивающееся на основе хронического аллергического воспаления бронхов, их гиперреактивности, характеризующееся периодическими затруднения дыхания и удушья [Романцова, Бабцев, с. 47–49, Лебедев, Понякина, с. 443].

На сегодняшний день актуальность данной проблемы остается на высоком уровне. По статистическим данным, приведенным в докладе Департамента здравоохранения Тюменской области, общая заболеваемость всего населения Тюменской области за 2018 год, по предварительным данным, составляет 2385768 человек, по данным за 2017 год – 2284882 человек, за 2016 год – 2219956 человек. Из всех патологий на долю болезней органов дыхания приходится 591807 человек в 2018 году, 538459 человек – в 2017 году и 523783 человек – за 2016 год. Видно, что процент заболеваемости за последние 3 года вырос на 4,5% (прил. 1). Происходит это, в большей степени, из-за экзогенных факторов. Большую роль в росте заболеваемости играет атмосферный воздух населенных мест, питьевая вода, пищевые продукты, условия труда [Доклад о состоянии..., 2018, Доклад о состоянии..., 2017].

Общая заболеваемость детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2018 году составила 658727 человек, по данным 2017 г. – 618370 человек, на 2016 г. – 604112 человек. Рост показателя общей заболеваемости составляет 2,1% (188534,2 – на 2018 г.). наибольший рост отмечается по классам патологий: болезни мочеполовой системы – 16,2%, новообразования – 9,4%, болезни органов дыхания – 5,6% [Доклад о состоянии..., 2018] (прил. 2).

За прошедший период с 2018 по 2020 годы наблюдалось стремление к росту заболеваемости среди населения Тюменской области болезнями органов дыхания. В частности, показатель заболеваемости всего населения области за 2020 год составил 370,86 человек на 1000 населения, по данным на 2019 год – 328,55 [Доклад о состоянии..., 2019, Доклад о состоянии..., 2020].

Показатель заболеваемости бронхиальной астмой среди детей от 0 до 14 лет в 2020 году обладает склонностью к росту относительно 2018 года, но при этом отмечается снижение параметра относительно 2019 года. Показатель заболеваемости среди подросткового слоя населения в 2020 году склонен к снижению относительно 2018 года в 3,3 раза, вместе с тем темп убыли равен - 44,6%.

Параметр заболеваемости бронхиальной астмой в 2019 году среди детей от 0 до 14 лет, а также подросткового населения имел тенденцию к увеличению и составил +2,3% (прил. 3). [Доклад о состоянии..., 2021].

Проблемы дыхательной системы могут возникать с первых секунд после рождения и на протяжении всего детского возраста. Максимальное число заболеваний среди детей раннего возраста приходится на второй год жизни. Это объясняется, в основном, тем, что большинство детей начинают посещать детские сады, значительно расширяется социализация детей; но местный иммунитет недостаточно развит для того, чтобы моментально отреагировать и обеспечить ответную реакцию на внешние агенты, именно поэтому дети раннего возраста так чувствительны к вирусным инфекциям. Зрелой дыхательная система становится не ранее 14 лет. До этого момента к различным патологиям нужно уделять особое, повышенное внимание. Раннее и своевременное выявление заболеваний дыхательной системы повышает шансы на скорейшее выздоровление без осложнений [Заболевания органов дыхания, 2019].

В связи с этим, целью нашего исследования явилась оценка иммунного статуса и лейкоцитарных индексов у больных бронхиальной астмой детей и подростков, проживающих в городе Тюмени.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

- 1) определить общее количество лейкоцитов и число различных их серий в периферической крови детей и подростков больных бронхиальной астмой;

2) на основании параметров лейкограмм рассчитать некоторые лейкоцитарные индексы у детей и подростков больных бронхиальной астмой (ЛИИ, ИСЛК, ИК, РОН, ИРО, ЛИ, ИА, ЛГИ);

3) определить общее количество иммуноглобулина Е в периферической крови детей и подростков;

4) провести корреляционный анализ между количеством эозинофилов и концентрацией иммуноглобулина Е в крови у детей и подростков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Основной жизненно важной функцией органов дыхания является газообмен между организмом и внешней средой. За сутки человек вдыхает воздуха до 1/3 от массы своего тела. У взрослого человека ограничение его поступления всего на 5 минут приводит к биологической смерти мозга. Чем младше ребенок, чем выше температура тела или окружающей среды, тем короче этот период.

Процесс газообмена разделяют на внешнее (или легочное) дыхание и внутреннее (газообмен между кровью и тканями). Таким образом, функция дыхания обеспечивает снабжение организма кислородом и выведение образующейся в тканях углекислоты.

Дыхательные пути (от преддверия носа до легочных альвеол) функционально связаны между собой. Они обеспечивают ряд жизненно важных процессов – дыхание, глотание, контроль положения тела в пространстве, голосообразование, обонятельную функцию.

Органы дыхания у детей заметно отличаются от подобных у взрослых. К моменту рождения ребенка морфологическое строение еще несовершенно, с чем связаны и функциональные особенности дыхания. Интенсивный рост, развитие и дифференцировка дыхательных органов продолжают в течение первых нескольких лет. Формирование органов дыхания заканчивается в среднем к 7 годам и в дальнейшем идет увеличение их размеров. Все дыхательные пути у детей имеют меньшие размеры и более узкие просветы, чем у взрослых.

Особенности морфологического строения:

- слизистая оболочка ребенка тонкая, легкоранимая, нежная, железы достаточно неразвиты.

- хрящевой каркас нижних отделов дыхательных путей еще мягки, податливы. Эластическая ткань еще отсутствует.
- подслизистый слой богат кровеносными сосудами, представлен преимущественно рыхлой клетчаткой.

Дыхательные пути делятся на верхние (от отверстия носа до голосовых связок) и нижние (гортань, трахея, долевые и сегментарные бронхи, включая внутрилегочные разветвления бронхов).

1.1.1 Особенности дыхания в онтогенезе

Центр регуляции дыхания расположен в продолговатом мозге. Возбудимость его регулируется корой головного мозга и степенью насыщения крови углекислотой. При рождении ребенка после пережатия пуповины, вследствие накопления углекислоты в крови и снижения концентрации кислорода, возникает рефлекторное раздражение дыхательного центра и происходит первый вдох [Скачко, с. 7].

Объем первого вдоха составляет около 70 мл у доношенного ребенка, остаточный объем первого выдоха 20–30 мл. Функциональная остаточная емкость повышается за первые 30 мин до 25–35 мл/кг и остается приблизительно на этом уровне в течение первых лет жизни [Рачинский, Таточенко, с. 8].

С возрастом у детей показатели внешнего дыхания и газообмена существенно изменяются. Они зависят от нормального развития дыхательного аппарата ребенка. Информация о закономерностях развития дыхательного аппарата с возрастом имеет значение для понимания особенностей развития организма на ранних этапах онтогенеза, механизмов адаптации к условиям среды и механизмов компенсации при заболеваниях [Гора, с. 30].

Все начинается с носа, с придаточных пазух, где при каждом вдохе происходят процессы согревания, увлажнения, обезвреживания воздуха от бактерий и микроорганизмов, а также очищение от пылевых частиц.

Полость носа у новорожденного низкая и узкая. Носовые ходы развиты еще слабо, носовые раковины относительно толстые. Нижняя носовая раковина касается дна полости носа. Общий носовой ход остается свободным. Особенно узким у детей раннего возраста является выход из носа — хоаны, что часто является причиной длительного нарушения у них носового дыхания. К 6 мес. жизни высота полости носа увеличивается до 22 мм и в этом возрасте уже начинает формироваться средний носовой ход, к 2 годам появляется лобная пазуха, увеличивается в объеме гайморова полость, а также формируется нижний носовой ход, после 2 лет верхний носовой ход. К 10 годам полость носа увеличивается в длину в 1,5 раза, а к 20 годам в 2 раза, по сравнению с носом новорожденного. Объем носовой полости с возрастом увеличивается приблизительно в 2,5 раза. Структурные особенности носовой полости детей раннего возраста затрудняют носовое дыхание, дети часто дышат с открытым ртом, что приводит к частым простудным заболеваниям. Также ротовое дыхание вызывает кислородное голодание.

Из околоносовых пазух у новорожденного имеется только верхнечелюстная, она развита слабо. Остальные пазухи начинают формироваться после рождения. Клиновидная пазуха — к 3 годам, ячейки решетчатой кости — к 3–6 годам. К 8–9 годам верхнечелюстная пазуха занимает почти все тело кости. Размеры клиновидной пазухи у ребенка 6–8 лет достигают 2–3 мм. Пазухи решетчатой кости в 7-летнем возрасте плотно прилежат друг к другу; к 14 годам по строению они похожи на решетчатые ячейки взрослого человека [Есаков, с. 103].

Носоглотка у ребенка менее длинная и более широкая, чем у взрослого, свод его уплощен. К 2 годам размеры носоглотки увеличивается в 2 раза. Евстахиевы трубы, соединяющие полость носоглотки с полостью среднего уха, располагаются у детей более низко, и при горизонтальном положении ребенка воспалительный, патологический процесс из носоглотки легко распространяется на среднее ухо, вызывая развитие среднего отита. Глоточное отверстие слуховой трубы у новорожденного имеет вид щели и расположено

на уровне твердого нёба, ближе к нёбной занавеске. После 2–4 лет отверстие начинает перемещаться кверху и кзади, сохраняя щелевидную форму. К 12–14 годам оно принимает округлую форму. У детей слуховые трубы более прямые, короткие и широкие, чем у взрослых. У новорожденных длина слуховой трубы 17–21 мм. В течение первого года жизни ребенка слуховая труба растет медленно, на 2-м году жизни начинает расти интенсивнее. С возрастом евстахиевы трубы удлиняются и утончаются. У взрослых длина труб составляет 35–38 мм. Просвет слуховой трубы суживается постепенно: от 2,5 мм в 6 мес. до 1–2 мм у 6-летнего ребенка. У взрослого диаметр слуховой трубы также равен 1–2 мм [Есаков, с. 103].

Гортань у новорожденного короткая, широкая, воронкообразная, располагается выше, чем у взрослого человека (на уровне II–IV позвонков). Выступ гортани отсутствует. Вследствие высокого расположения гортани у новорожденных и детей грудного возраста надгортанник находится несколько выше корня языка, поэтому при глотании пищевой комок обходит надгортанник по сторонам от него. В результате ребенок может дышать и глотать одновременно, что очень важно при акте сосания.

Вход в гортань у новорожденного относительно шире, чем у взрослого. Преддверие короткое, поэтому голосовая щель находится высоко. Она имеет длину 6,5 мм (в 3 раза короче, чем у взрослого). Голосовая щель заметно увеличивается в первые три года жизни ребенка, а затем в период полового созревания. Мышцы гортани у новорожденного и в детском возрасте развиты слабо. Гортань быстро растет в течение первых четырех лет жизни ребенка. В период полового созревания (после 10–12 лет) вновь начинается ее активный рост, который продолжается до 25 лет у мужчин и до 22–23 лет у женщин. Вместе с ростом гортани в детском возрасте она постепенно опускается, расстояние между ее верхним краем и подъязычной костью увеличивается. К 7 годам нижний край гортани находится на уровне верхнего края VI шейного позвонка. После 17–20 лет гортань занимает положение, характерное для такого взрослого человека. Половые различия гортани в раннем возрасте не

наблюдаются. В дальнейшем рост гортани у мальчиков идет несколько быстрее, чем у девочек. После 6–7 лет гортань у мальчиков крупнее (шире и длиннее), чем у девочек того же возраста. В 10–12 лет у мальчиков ускоряется рост щитовидного хряща, обостряется угол между его пластинками. Вследствие этого становится заметным выступ гортани (кадык). Примерно в 12–13 лет у мальчиков происходит ломка голоса. Он становится более низким, появляются грудные звуки. Эти изменения являются вторичными мужскими половыми признаками. Ломка голоса обусловлена влиянием мужского полового гормона (тестостерона) на голосовые связки. Данный гормон удлиняет и утолщает голосовые связки. Хрящи гортани, тонкие у новорожденного, с возрастом становятся более толстыми, однако долго сохраняют свою гибкость [Сапин, Сивоглазов, 2002, с.197–199].

Трахея является продолжением гортани. Она широкая и короткая, у новорожденного длина трахеи составляет 3,2—4,5 см, ширина просвета в средней части — около 0,8 см., каркас ее состоит из 14—16 хрящевых колец, которые соединены фиброзной перепонкой. Анатомически трахея новорожденного находится на уровне IV шейного позвонка, а у взрослого — на уровне VI—VII шейного позвонка. Наличие в перепонке большого количества мышечных волокон способствует изменению ее просвета. В процессе физиологического дыхания просвет трахеи меняется. Слизистая оболочка трахеи богата железами, выделяющими секрет, который покрывает поверхность трахеи слоем толщиной 5 мкм [Елисеева, с. 50].

Бронхи. У новорожденных и детей раннего возраста бронхи узкие, бедны мышечными и эластическими волокнами, слизистая оболочка их богата сосудами, благодаря чему воспалительные процессы наступают скорее, а просвет бронхов сужается быстрее, чем у более старших детей. В постнатальном периоде дифференцировка структур стенок бронхов, наиболее интенсивно выраженная в системе мышечного типа бронхов. Большую роль в патологии этого органа играет возрастная структура бронхиального дерева.

Наибольшее увеличение размеров бронхов происходит в течение первого года жизни; левый бронх отстает от правого, затем медленно до 10 лет, к периоду полового созревания темп их роста вновь возрастает [Кузнецова, с. 37].

Легкие у новорожденного неправильной конусовидной формы, верхние доли относительно небольших размеров. Масса обоих легких новорожденного составляет в среднем 57 г, объем 67 см³. Бронхиальное дерево к моменту рождения в основном сформировано. На первом году жизни наблюдается его интенсивный рост (размеры долевых бронхов увеличиваются в 2 раза, а главных — в 1,5 раза). В период полового созревания рост бронхиального дерева снова усиливается. Размеры всех его частей к 20 годам увеличиваются в 3,5—4 раза.

Легочные ацинусы у новорожденного имеют небольшое количество мелких легочных альвеол. В течение второго года жизни ребенка и позже ацинус растет за счет появления новых альвеолярных ходов и образования новых легочных альвеол в стенках уже имеющихся альвеолярных ходов. Образование новых разветвлений альвеолярных ходов заканчивается к 7—9 годам, легочных альвеол — к 12—15 годам. Формирование легочной паренхимы завершается к 15—25 годам.

В процессе роста и развития легких после рождения увеличивается их объем: в течение первого года — в 4 раза; к 12 годам — в 10 раз; к 20 годам — в 20 раз по сравнению с объемом легких новорожденного [Сапин, 2001, с. 615].

Плевра — серозная оболочка, покрывающая легкие со всех сторон, прочно срастаясь с легочной паренхимой. Плевра, покрывающая легкие — *легочная* или *висцеральная*, по корню легкого переходит на стенки грудной полости, образуя вокруг каждого легкого замкнутый *плевральный мешок*. Плевру, выстилающую стенки грудной полости, называют *пристеночной* или *париетальной*. Между париетальной и висцеральной плеврой имеется узкая щель — *плевральная полость*, заполненная серозной жидкостью. Она смачивает соприкасающиеся поверхности висцеральной и париетальной

плевры, облегчающие скольжение легких в плевральных полостях. В местах перехода одной части плевры в другую имеются так называемые *плевральные синусы*, в которые заходят края легких только при максимальном вдохе. Наиболее глубоким синусом является *реберно-диафрагмальный синус*.

Границы легких с возрастом изменяются. Верхушка легкого новорожденного находится на уровне I ребра. В дальнейшем она выступает над I ребром и к 20—25 годам располагается выше I ребра. Нижняя граница правого и левого легких у новорожденного на одно ребро выше, чем у взрослого. По мере увеличения возраста ребенка эта граница постепенно опускается [Сапин, Брыскина, 2002, с. 211–215].

Считается, что с 7-летнего возраста заканчивается период первого детства. В данный период жизни детей мальчики имеют незначительные различия от девочек в плане физиологических параметров, а также по внешним особенностям организма и тела [Соколов, 2012. с. 49–58].

У детей к шести годам изменяются соотношения пропорций тела, за счет увеличения скорости роста, причем девочки начинают опережать мальчиков.

Одним из важнейших показателей состояния здоровья детей и подростков считается физическое развитие. В каждом периоде жизни физическое развитие имеет определенные отличительные черты, обусловленные влиянием связанных между собой морфологически функциональных характеристик организма, а также влиянием внешних факторов.

Среда, окружающая детей, представляет собой один из главных источников развития организма, содействуя проявлению наиболее оптимальных и наилучших качеств наследственности [Sarpong, Corey, с. 4].

К шести годам в строении органов дыхания у детей происходят некоторые изменения, а именно увеличивается растяжимость легких, за счет развития мышечной ткани начинает изменяться объем грудной клетки. Мышечные волокна к данному периоду начинают сменяться волокнами, по своему строению близкими к взрослому типу. Этот этап характеризуется

началом полуростового скачка. Физиологически наблюдается процесс преобладания расширения воздухоносных путей, уменьшается бронхиальное сопротивление, за счет увеличения объема грудной клетки увеличиваются объемы легких [Соколов, 2012. с. 49–58].

При интенсивной физической нагрузке вентиляция легких в 6 лет обеспечивается повышением частоты дыхания. В 7 лет происходят перестройки в физиологическом плане, благодаря чему, после физической нагрузки вентиляция легких выполняется не только увеличением частоты дыхания, но и увеличению дыхательного объема. В случае, когда даже при наименьших физических нагрузках некоторые дети могут испытывать отдышку, сердцебиение, можно увидеть прямую связь с системой органов дыхания. Иными словами, существует плотная взаимосвязь между дыхательной системой и физическим развитием [Соколов, 2014. с. 32–37].

Подростковый период является важнейшим в жизни подрастающего поколения [Соколов, 2014. с. 47–55]. В этом этапе прослеживается неравномерное развитие систем и органов, что может привести к непродолжительным функциональным нарушениям, наиболее серьезными могут быть последствия нарушений в респираторной, сердечно-сосудистой и нервной системам, что незамедлительно отражается в адаптационных возможностях организма.

Дыхательная система в 12–13 лет претерпевает некоторые изменения – повышается и стабилизируется продолжительность выдоха над вдохом, увеличиваются регуляторные механизмы, рост бронхиального дерева, растет сила и сократительная возможность мышечной ткани. Подобные физиологические изменения увеличивают параметры объемной скорости дыхания [Соколов, 2014. с. 11–19].

Физиологически по мере развития ребенка увеличивается воздействие парасимпатического отдела нервной системы, что дает наибольшие функциональные резервы системы дыхания для повышения адаптивных возможностей организма.

1.1.2 Смена типов дыхания

Первый вдох у новорожденных происходит сразу после рождения. В некоторых случаях происходит задержка первого вдоха из-за патологии родов (асфиксия, внутричерепная родовая травма) или в результате пониженной возбудимости дыхательного центра из-за недостаточного запаса кислорода в крови новорожденного. В этом случае происходит кратковременная остановка дыхания — апноэ. В дальнейшем устанавливается более или менее ритмичное, но поверхностное дыхание. Глубина дыхания у детей первых месяцев жизни значительно меньше, чем у детей более старшего возраста.

Абсолютный объем дыхания (количество вдыхаемого воздуха) с возрастом постепенно увеличивается.

Частота дыхания у новорожденных колеблется от 40 до 60 в минуту; с возрастом дыхание становится более редким. У детей раннего возраста соотношение частоты дыхания к частоте пульса составляет 1:4.

Объем дыхания, умноженный на частоту дыхания в минуту – минутный объем дыхания. Величина его различна и зависит от возраста ребенка: у новорожденного она составляет 650—700 мл в минуту, к концу первого года жизни – 2,6–2,7 л/мин [Безруких, Сонькин, Фарбер, с. 183].

Тип дыхания у новорожденного и грудного ребенка диафрагмальный или брюшной, это объясняется тем, что диафрагма имеет высокое положение, брюшная полость имеет значительную величину, а также ребра расположены горизонтально. С трехлетнего возраста тип дыхания становится смешанным (грудобрюшное дыхание). После 3 лет начинает преобладать грудное дыхание. Это связано с развитием мускулатуры плечевого пояса и более косым расположением ребер.

Половые различия типа дыхания выявляются в возрасте 7—14 лет: у мальчиков постепенно устанавливается брюшной тип, а у девочек — грудной тип дыхания.

Внешнее дыхание у детей может нарушиться из-за плохого состава внешнего воздуха (например, при плохом проветривании помещений). Дыхательный коэффициент (соотношение между объемом выделенной углекислоты и объемом поглощенного кислорода) у новорожденного равен 0,7, а у взрослого — 0,89, что объясняется значительным потреблением кислорода новорожденным.

1.1 СТАНОВЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Иммунитет – это способность организма противостоять болезнетворным инфекциям.

По происхождению различают два вида иммунитета: врожденный и приобретенный. Им соответствуют две иммунные системы: врожденная, представленная в основном фагоцитозом и действующая против широкого круга патогенов, и адаптивная, эффекторами которой являются антитела и Т-киллеры.

Врожденный неспецифический иммунитет (наследственный, генетический) проявляется в невосприимчивости к инфекционным агентам, детерминированной геномом. В основе механизма лежит отсутствие на клетках организма рецепторов и субстратов, необходимых для адгезии и размножения возбудителя, наличие микробоцидных веществ (неспецифическая резистентность).

Приобретенный, специфический (адаптивный, специфический) иммунитет отличается устойчивостью к определенному инфекционному агенту и может возникать естественным или искусственным путем.

Естественный иммунитет приобретается в результате перенесенного заболевания или иммунизирующей субинфекции. Сохраняется 1–2 года, иногда пожизненно. Естественным пассивным иммунитетом обладают младенцы. Он может формироваться за счет переноса антител матери через плаценту (трансплацентарно), сохраняется в течение первых шести месяцев

жизни и является избирательным. Дополнительно антивирусные антитела матери поступают с грудным молоком.

Искусственный иммунитет создают иммунизацией. Активно он возникает в результате профилактической иммунизации вакцинами. В этом случае иммунитет появляется через 7–14 дней и сохраняется в зависимости от типа вакцины от нескольких месяцев до нескольких лет. Пассивно искусственный иммунитет создается введением иммунной сыворотки [Шеховцова, с. 7–8].

Также иммунитет человека подразделяется на клеточный и гуморальный. Клеточный неспецифический иммунитет обеспечивается клетками с врожденной способностью к фагоцитозу. К ним можно отнести гранулоциты, лимфоциты, моноциты, тромбоциты.

Клеточный специфический иммунитет обеспечивают Т-лимфоциты: Т-хелперы, Т-киллеры, Т-супрессоры.

Гуморальный неспецифический иммунитет обеспечивается белковыми системами крови: интерферон, лизоцим, система комплемента, С-реактивный белок.

Гуморальный специфический иммунитет представлен антителами, которые образуют В-лимфоциты и иммуноглобулинами.

Закладка и созревание иммунной системы, неспецифических защитных факторов начинается на ранних этапах беременности и продолжается в течение всего эмбрионального периода. Здоровый, доношенный новорожденный ребенок, рожденный здоровой матерью, к моменту рождения имеет определенный иммунный статус, определенный уровень факторов неспецифической естественной резистентности [Михайлова, Андриеш, Афолина, с. 35].

Иммунная система беременной женщины проявляет относительную толерантность к антигенам эмбриона и плода, благодаря чему плод не отторгается. Это объясняется наличием плацентарного барьера, обеспечивающего изоляцию материнского и фетального кровотока и

отличающегося низкой плотностью антигенов тканевой совместимости на базальной мембране, а также индукцией (увеличение) избирательной иммунной супрессии материнских клеток против антигенов зародыша. Плацента и плод синтезируют белковые факторы и небелковые соединения, подавляющие реакции отторжения. В крови беременных обнаружены также фактор, блокирующий лимфоциты и образование антител, ингибитор фактора, угнетающего миграцию макрофагов. Однако иммунобиологическая реактивность женского организма по отношению к бактериальным или вирусным антигенам во время беременности не снижается [Становление и развитие, 2015].

У развивающегося эмбриона стволовые кроветворные клетки впервые обнаруживаются в желточном мешке. Позднее основным депо стволовых элементов становится эмбриональная печень. Как кроветворный орган он начинает функционировать только с 4-го месяца беременности. Многие клетки, участвующие в иммунном ответе, происходят от гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Под влиянием факторов – растворимых или мембраносвязанных цитокинов и взаимодействия с соседними клетками – дифференцировка стволовых клеток происходит в разных направлениях. Из ГСК образуются клетки 4-х главных рядов дифференцировки: 1 – эритроидного (эритроциты); 2 – мегакариоцитарного (тромбоциты); 3 – миелоидного (гранулоциты и многоядерные фагоциты); 4 – лимфоидного (лимфоциты). Клетки миелоидного и лимфоидного рядов наиболее важны для функционирования иммунной системы.

Миелоидные клетки. Миелопоэз начинается в печени, примерно на 6 неделе внутриутробного развития. Первая клетка, образующаяся из ГСК, представляет собой колониобразующую единицу (КОЕ), которая может дать начало образованию гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов (КОЕ-ГЭММ). Созревание этих клеток происходит под влиянием колониестимулирующих факторов и ряда интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6).

Клеткой-предшественником нейтрофилов и макрофагов служит колониобразующая единица гранулоцитов и моноцитов. При дифференцировке нейтрофилы проходят ряд морфологических стадий. Из миелобластов образуются промиелоциты, затем миелоциты, которые созревая поступают в кровотоки нейтрофилами. Это происходит за счет развития рецепторов для специфического роста и дифференцировки на различных стадиях. По мере созревания на их поверхности исчезают или появляются маркеры. Чтобы нейтрофилы активизировались необходимо взаимодействие с цитокинами или микроорганизмами. Они выполняют бактерицидную функцию.

При образовании моноцитов из клетки-предшественника образуются пролиферирующие монобласты. Они дифференцируются в промоноциты, а затем в крови – в моноциты. Служат возобновляемым пулом для тканевых макрофагов, у новорожденных детей моноциты вырабатывают цитокин ИЛ-1, функция которого повышается под действием ИФН- γ [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432].

Большинство классических антигенпрезентирующих клеток (АПК), включая макрофаги, клетки Лангерганса, интердигитантные и дендритные клетки, присутствуют при рождении. Основная их масса образуется, возможно, из одной клетки предшественника CD34⁺ (КОЕ-ГЭММ). Причем на них должны повлиять факторы микроокружения, например цитокины. Есть другая возможность – антигенпрезентирующие клетки образуются по разным направлениям. Исключение фолликулярные дендритные клетки (ФДК). Локализуются в центрах размножения внутри вторичных лимфоидных фолликулов. В первичных фолликулах периферических лимфоидных тканей они выявляются при рождении, но неподвижны.

Лимфоидные клетки. Тимус — наиболее ранний орган иммунной системы. Формируется из эндодермы 3-го и 4-го глоточных карманов и эктодермы 3-й и 4-й жаберных щелей [Онтогенез иммунной системы, 2019]. На 7 – 8-й нед. тимус «заселяется» стволовыми клетками, происходящими из

печени. У 14-недельного плода в тимусе отчетливо различаются 2 слоя: кора, содержащая большое количество лимфоцитов, и мозговая часть с относительно низким их содержанием. К концу 3 месяца в мозговом слое появляются тельца Гассала, на этом заканчивается ее формирование. На ранних стадиях тимус контролирует и направляет структурное и функциональное созревание иммунокомпетентной ткани, на поздних – обеспечивает сохранность и целесообразность иммунологических реакций [Стефани, Вельтищев, с. 68–71].

В слоях присутствуют эпителиальные клетки, макрофаги и интердигитатные клетки, костномозгового происхождения, с высоким уровнем экспрессии антигенов МНС класса 2. Для дифференцировки Т-лимфоцитов должны присутствовать все типы клеток. Поступившие из костного мозга стволовые клетки заселяют подкапсульный слой. Они развиваются в крупные пролиферирующие лимфобласты, дающие начало тимоцитам. В корковой зоне больше развивающихся лимфоцитов, чем в мозговой. Тимоциты корковой зоны незрелые или кортикальные. А мозговой зоны – медуллярные (иммунокомпетентные клетки-timoциты, поступающие в кровотоки) [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432]. Дифференцировка кортикальных и медуллярных тимоцитов происходит до 14-й недели внутриутробного развития.

Процесс созревания сопровождается появлением или исчезновением на поверхности клеток «дифференцировочных» маркеров. Незрелые тимоциты не имеют общего маркера Т-клеток CD3 и лишены антигенов HLA. Зрелые – имеют маркеры CD3, CD5, CD4, CD8 и антигены HLA 1 и 2 классов. В эмбриональном периоде имеются особенности структуры рецепторов Т-лимфоцитов – TCR. Они характеризуются пептидными $\gamma\delta$ -цепями, а после рождения $\alpha\beta$ -цепей. TCR осуществляют распознавание чужеродного антигена, ассоциированного со своими антигенами тканевой совместимости HLA. HLA – антигены появляются на клетках на 8-9-й неделе развития [Стефани, Вельтищев, с. 68–71]. Изучение смены поверхностных антигенов показывает,

что дифференцировка Т-клеток происходит в 2-х направлениях. Менее 1% зрелых лимфоцитов тимуса экспрессируют $\gamma\delta$ -TCR, на долю клеток с $\alpha\beta$ -TCR приходится более 99% [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432].

Изменения фенотипа происходит в 3 стадии: Тимоциты I стадии (ранние). В первой фазе клетки экспрессируют CD44 и CD25, но при этом они отрицательны – CD4⁻, CD8⁻. На этой стадии клетки дифференцируются в 2-х направлениях. Во второй фазе они теряют CD44, но остаются отрицательными по CD4 и CD8. Перестраивается ген β -цепи ТкР (TCR). Здесь тимоциты экспрессируют цитоплазматическую форму молекулы CD3, образующей комплекс с ТкР. На этой стадии синтезируются маркеры пролиферации – рецептор трансферрина (CD71) и CD38. Ни один из маркеров пролиферации не специфичен для Т-клеточного пути дифференцировки. Но для ранних тимоцитов этот путь предопределяется перестройкой гена β -цепи ТкР и экспрессией в цитоплазме комплекса CD3.

Тимоциты II стадии (промежуточные). 85% лимфоидных клеток тимуса это именно они. Для них характерен фенотип CD1⁺, CD44⁻, CD25⁻, но при этом они положительны по CD4⁺, CD8⁺. В клетках происходит перестройка генов, кодирующих α -цепь ТкР. На поверхности клеток с низкой плотностью экспрессируются обе цепи $\alpha\beta$ -рецептора в ассоциации с комплексом CD3.

Тимоциты III стадии (зрелые). На этой стадии происходит потеря CD1, экспрессия на мембране с высокой плотностью комплекса $\alpha\beta$ -ТкР-CD3 и разделение клеток на 2 подтипа: одни экспрессируют CD4, другие – CD8. Также большинство тимоцитов лишены CD38 и рецептора трансферрина. Все клетки, находящиеся в мозговой зоне, экспрессируют CD44, предположительно участвующий в миграции лимфоцитов в периферических лимфоидных тканях [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432].

Важнейший момент в дифференцировке Т-клеток – это адгезия созревающих тимоцитов к эпителиальным и вспомогательным клеткам тимуса. Она происходит за счет взаимодействия комплементарных молекул адгезии (CD2 с CD58 и CD11a, CD18 с CD54). В результате взаимодействия

идет синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), необходимых для созревания. На ранних этапах тимоциты экспрессируют ИЛ-2 [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432].

Большинство Т-клеток новорожденных еще незрелые и не встречались с антигенами и несут определенный маркер – CD45RA. При встрече с антигенами Т-клетки начинают вырабатывать меньшее количество интерферона- γ , по сравнению со зрелыми Т-клетками.

Закладка селезенки начинается с 5-й недели. Начало функционирования костного мозга определяется к 11–12 неделе. Он также начинает активно заселяться лимфоцитами. Но в промежутке между 10 и 16-й неделями значительным источником клеток является печень. Костный мозг становится основным источником миелоцитов и эритробластов к 8-му месяцу внутриутробного развития. Закладка лимфоузлов начинается с 4-го месяца fetalного периода. Лимфоциты обнаруживаются в периферической крови уже на 7-8-й неделе развития. Постепенно их количество увеличивается – до 10000 клеток в 1 мкл на 25-й неделе. На 16-й неделе увеличивается популяция лимфоцитов в селезенке и лимфоузлах. Спонтанная реакция бластной трансформации отмечается на 33-й неделе, а ФГА-индуцированная намного раньше – на 10-й неделе. Также отмечается, что fetalные лимфоциты способны подвергаться сенсibilизации. Fetalные тимоциты начинают реагировать на митогенные воздействия (фитогемагглютинин–ФГА) на 10-12-й неделе. А лимфоциты эмбриона – позднее, из-за появления антигенов тканевой совместимости на мембранах.

Естественные киллеры (гранулярные лимфоциты, не имеющие маркеров Т- и В-клетки) появляются на 9-й неделе. Но их функция на этом этапе развития низка [Стефани, Вельтищев, с. 68–71].

В-клетки развиваются из лимфоидных стволовых клеток ткани печени на 8-9-й неделе. Позднее образование этих клеток происходит уже в костном мозге. В-клетки-предшественники примыкают к эндосту костной пластинки.

Каждая клетка может дать до 64 потомков [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432]. Степень из созревания определяется по наличию на мембране иммуноглобулинов и рецепторов к их Fc-фрагментам, к комплементу CR. На ранних этапах развития на мембране В-лимфоцитов появляются IgM, затем его плотность уменьшается и начинает выявляться IgD, затем IgG, IgA, IgE. В крови зрелые В-лимфоциты обнаруживаются на 12-15-й неделе [Стефани, Вельтищев, с. 68–71].

После встречи с антигеном происходит преобразование зрелых В-клеток в клетки памяти или антителообразующие клетки (АОК). Конечная форма антителообразующих клеток – плазматические клетки, без иммуноглобулинов на поверхностях клеток, имеющие определенную продолжительность жизни.

В формировании В-клеток памяти играют центры размножения в периферических лимфоидных тканях. Здесь происходит активное мутирование генов варибельной области антител. Результатом модификаций является гибель одних и выживание других клеток. Презентация антигена фолликулярными дендритными клетками внутри этих центров обеспечивает выживание тех клеток, которые обладают высокоаффинными рецепторами к чужеродному антигену. Происходит это таким образом, антигенспецифические В-клетки, колонизирующие первичные лимфоидные фолликулы, приммируют антиген и преобразуются в бласты. Некоторые В-клетки-бласты проникают в первичные фолликулы и образуют центры размножения. Бласты молниесносно делятся и через 4 сут их количество насчитывается около 10^{14} . На 4 сутки они пролиферируют в центробласты, без поверхностных иммуноглобулинов, мигрируют во внутреннюю область вторичного фолликула, где образуют темную зону центра размножения. Из центробластов образуются центроциты, которые экспрессируют на поверхности иммуноглобулины, и занимают базальную светлую зону центра размножения. Параллельно происходит переключение класса иммуноглобулина. Центроциты находятся в тесном контакте в фолликулярными дендритными клетками, взаимосвязь между ними

происходит при участии молекул лимфоцитарной поверхности CD11a/CD18 и CD49d/CD29, а также экспрессируемых на поверхности ФДК молекул CD54 и CD106. Эффективное взаимодействие центроцитов с высокоаффинными рецепторами для антигена, презентруемого ФДК, в результате приводит к образованию активированных клеток, покидающих вторичные фолликулы в виде клеток иммунологической памяти или в виде предшественников для плазматических клеток. Без взаимодействия с ФДК центроциты погибают [Ройт, Бростофф, Мейл, с. 216–432].

1.1.1 Перекрест нейтрофилов и лимфоцитов

В онтогенезе ребенка отмечается существенный факт – перекрест нейтрофилом и лимфоцитов. Число лейкоцитов у новорожденных значительно больше, чем у взрослого человека и составляет, порядка, $30 \times 10^9/\text{л}$. Это называется физиологическим родовым лейкоцитозом. На 3-й день жизни – около $14 \times 10^9/\text{л}$, а к 14 годам приближается к показателю взрослых. Согласно лейкоцитарной формуле новорожденных, в первый день нейтрофилы составляют 68–70%, лимфоцитов 25–30%, то есть их соотношение такое же, как у взрослых. На 4–5 дни жизни количество нейтрофилов уменьшается до 44–45%, а лимфоцитов увеличивается до 43–45%. Данная закономерность называется первый перекрест кривой нейтрофилов и лимфоцитов. На 3-м месяце число нейтрофилов уменьшается до 25–30%, а лимфоцитов, наоборот, возрастает до 60–65%. Это указывает на существенное повышение интенсивности специфического иммунитета у детей первых лет жизни, после этого количество нейтрофилов начинает повышаться, а лимфоцитов, наоборот. Далее наблюдается следующая картина, на 4–5 году жизни количество нейтрофилов и лимфоцитов примерно одинаково (43–45%), т. е. отмечается второй перекрест. Данный перекрест касается только нейтрофилов и лимфоцитов, а число эозинофилов и базофилов практически не меняется в

процессе развития ребенка. Затем, к 14 годам, показатели лейкоцитарной формулы достигают нормы взрослого человека [Зарифьян, Нартаева, с. 28].

1.2 БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма – гетерогенное хроническое заболевание, основной причиной которого является аллергическое воспаление бронхиального дерева. Заболевание относится к числу одних из распространенных аллергических патологий детей.

В основе развития этих аллергических заболеваний лежит комплекс аллергических реакций, приводящий к избыточной продукции антител или пролиферации Т-лимфоцитов. Характер воспаления во многом определяется причиной, вызвавшей его [Рабсон, Ройт, Делвз, с. 320].

Гиперчувствительность – неадекватно сильное проявление иммунных процессов, способные вызвать повреждение тканей организма [Ярилин, с. 607]. Отечественным аллергологом А.Д. Адо было предложено деление на В- и Т-зависимые реакции. Но данная классификация не соответствует современным представлениям. На сегодняшний день очевидно, что продукция антител невозможно без участия Т-хелперов и дендритов.

Четкую классификацию иммунных механизмов тканевого повреждения при аллергической гиперчувствительности была дана английскими учеными Р. Кумбсом и Ф. Джеллом в 1969 г., в ней выделялось 4 типа реакций [Тюкавкина, Харсеева, с. 27–36]. В свое время ученые приводили в пример атопическую бронхиальную астму, аллергические механизмы которой проходили по 1 типу гиперчувствительности [Gell, Coombs, с.317–337].

Классификация аллергических реакций, разработанная Р. Кумбсом и Ф. Джеллом, приведена в таблице 1.

На сегодняшний день бронхиальную астму, по механизмам заболевания, подразделяют на два типа реакций – гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

Гиперчувствительность немедленного типа проходит по такому механизму: первая встреча с аллергеном не приводит к проявлению признаков повышенной чувствительности. Но проникая через дыхательные пути, аллерген сенсibiliзирует организм через активацию Т- и В-клеток. Продукция антител класса IgE начинается после распознавания аллергена В-клетками и их взаимодействия с Т-хелперами, секретирующими ИЛ-4. Данный цитокин обеспечивает переключение внутриклеточного синтеза иммуноглобулинов В-клетками на продукцию IgE. Образовавшиеся IgE взаимодействуют с соответствующим рецептором на поверхности тучных клеток. На данной стадии завершается сенсibiliзация организма после первичной встречи с аллергеном. Если аллерген снова попадает в дыхательные пути, его белки проникают через эпителий в подслизку, где взаимодействуют с предрасположенным на поверхности тучных клеток IgE. На мембране образуется комплекс «антиген-антитело», который является сигналом к активному выбросу медиаторов этими клетками, что вызывает быстрое развитие симптомов.

Таблица 1

Классификация аллергических реакций Р. Кумбса и Ф. Джелла (1969 г.)

Тип и название, отражающее механизм развития	Продукты сенсибилизации	Основной эффекторный механизм развития	Срок развития	Пример проявления (заболевание/синдром)
1. Анафилактическая (ГНТ)	IgE	Дегрануляция тучных клеток, выброс биологически активных веществ (гистамин, цитокины и др.)	Ранняя фаза – 5–30 мин, поздняя – от 2 ч до 2 сут	Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница
2. Цитотоксическая	IgG (субтипы 1 и 3)	Антителозависимая цитотоксичность (при активации системы комплемента или эффекторных клеток – макрофагов, НК)	2–5 ч	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, некоторые формы миокардитов К
3. Иммунокомплексная	Обычно IgG	Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в сосудах, тканях с развитием в них воспаления и повреждения за счет активации комплемента, фагоцитов, секретирующих противовоспалительные цитокины и протеазы, агрегации тромбоцитов	3–8 ч	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит
4. Замедленный	Th1	По типу воспалительного клеточного иммунного ответа (фагоцитоз «клеток-мишеней» макрофагами, активированными контактным взаимодействием с Th1 и секретируемыми ими цитокинами – ИФІ- γ , ФНО α)	24–72 ч	Контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии, аутоиммунных заболеваний, ГЗТ при инфекциях, реакциях «трансплантат против хозяина»

Гиперчувствительность замедленного типа проходит в несколько этапов:

1. Первичное внедрение в организм антигена приводит к накоплению специфических CD4 T-клеток воспаления (Тх-1).

2. При повторном проникновении антигена происходит его захват местными тканевыми макрофагами. Эти антигенпрезентирующие клетки выводят фрагменты антигена в комплексе с молекулами II класса МНС на свою поверхность.

3. Предсуществующие антигенспецифические Тх-1-клетки взаимодействуют с иммуногенным комплексом на поверхности макрофага – ключевое событие для последующего ГЗТ. После взаимодействия Т-клетки воспаления начинают секрецию цитокинов: фактора, подавляющего миграцию макрофагов (макрофаг ингибирующего фактора – МИФ), макрофагального хемотоксического фактора (МХФ), интерферона- γ и интерферона- β (ИФН- γ и ИФН- β), ФНО- β , интерлейкина-3 (ИЛ-3), и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

4. Секретируемые цитокины обеспечивают реакцию воспаления и ее визуальное проявление. МИФ и МХФ привлекают в зону проникновения антигена дополнительные фагоцитирующие клетки. ИФН- γ активирует макрофаги, которые усиливают продукцию медиаторов воспаления. ФНО- β определяет локальное тканевое повреждение и усиливает экспрессию адгезивных молекул на кровеносных сосудах зоны воспаления, способствуя тем самым легкому поступлению дополнительных клеток воспаления. ИЛ-3 и ГМ-КСФ обеспечивают созревание из прекурсоров костного мозга. Вновь синтезированные моноциты-макрофаги компенсируют убыль макрофагов, которые выполнили свою функцию и разрушились [Пак, Цой, с. 143–147].

1.2.1 Классификация бронхиальной астмы

Бронхиальную астму классифицируют по нескольким категориям. Самая первая категория по Международной номенклатуре, по которой следует начать классифицировать бронхиальную астму, это форма заболевания:

- Аллергическая БА, также делится на:

а) атопическая форма (происходит развитие IgE- или IgG-зависимых реакций);

б) неатопическая форма (не-IgE-зависимые реакции).

- Неаллергическая БА. Отсутствует аллергическая реакция в патогенезе.

- Смешанная БА. Несколько механизмов в патогенезе.

Классификация БА по фазе течения:

- Обострение;

- Ремиссия.

Классификация БА по степени тяжести:

- Интермиттирующая БА. Проявление симптомов отмечается реже 1 раза в неделю, обострения короткие.

- Легкая персистирующая БА. Проявление симптомов от 1 раз в неделю до 1 раза в сутки. Обострения могут влиять на сон и физическую активность.

- Персистирующая БА средней тяжести. Ежедневные проявления симптомов. Обострения также могут влиять на сон и физическую активность. Физическая активность и другие неспецифические факторы могут провоцировать приступы БА.

- Тяжелая персистирующая БА. Ежедневные симптомы, частые обострения и ночные приступы. Физическая активность ограничена [Хаитов, Ильина, с. 416–422].

1.2.2 Этиология, патогенез, и клиника бронхиальной астмы

Этиология. Главным инициирующим фактором заболевания является генетическая предрасположенность. Также существует целый ряд экзогенных факторов, способствующих развитию БА: постоянный контакт с аллергенами, частые ОРЗ, наличие заболеваний органов пищеварения и эндокринной системы и других органов. Но, к сожалению, этиология БА изучена не полностью. Это вызывает трудности при установлении формы заболевания.

Длительный кашель на первом году жизни и кашель без симптомов острой респираторной инфекции может быть маркером угрозы развития бронхиальной астмы в дальнейшем [Cough During Infancy and Subsequent, p. 39–46]. При аллергической форме главный этиологический фактор – предрасположенность к аллергическому ответу на антиген. При атопической – аллергены домашней пыли, микроскопических клещей, инсектные аллергены (насекомые), аллергены плесневых и дрожжевых грибов, выделений и эпидермиса животных, аллергены растительной пыльцы. Аллергическая неатопическая БА основана на развитии не-IgE-зависимого типа реакции, здесь же гиперчувствительность замедленного типа к инфекционным аллергенам. При неаллергической форме – отсутствие аллергической реакции в патогенезе [Хаитов, Ильина, с. 416–422].

Патогенез. Аллергическая форма начинается после воздействия аллергена на слизистую оболочку бронхов. Неаллергическая форма встречается тогда, когда не удается обнаружить сенсибилизацию организма к какому-либо аллергену. Смешанная бронхиальная астма основана на участии нескольких механизмов в патогенезе.

Наблюдается уменьшение просвета бронхиального дерева, по этой причине происходит ограничение воздушного потока. Легочные мышцы начинают работать более интенсивно для того, чтобы преодолеть неэластическое сопротивление [Соколов, Самбура, с. 100–107]. По этой причине дети быстро утомляются, чувствуют постоянную слабость.

В формировании воспаления при астме участвует ряд клеток, разных по типу: эозинофилы, дендритные клетки, тучные клетки, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, эпителиальные клетки дыхательной системы, эндотелиальные клетки сосудов, нейтрофилы, тромбоциты, фибробласты и миофибробласты, нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры бронхов. В развитии воспалительной реакции принимают участие цитокины, способствующие миграции лимфоцитов и продуцируемые тучными клетками и эозинофилами, обладающие бронхоконстрикторным действием лейкотриены, простагландин

D₂, гистамин, ИЛ-1β и ФНО-α усиливают воспалительный ответ. ГМ-КСФ способствует увеличению продолжительности жизни эозинофилов. ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 регулируют процесс дифференцировки эозинофилов и Th2- клеток и продукцию IgE [Хаитов, Ильина, с. 416–422].

Клиника. В течение заболевания возникают приступы удушья, из-за повышенной реактивности бронхов. Приступы можно разделить на периоды. Предприступный период длится от нескольких минут до 3-х суток. У ребенка отмечается снижение аппетита, утомляемость, беспокойство, повышенная возбудимость. При аллергической форме астмы встречается зуд в носу, чихание, першение в горле, сухой приступообразный кашель. При пыльцевой астме – аллергический ринит, конъюнктивит. Также в этот период можно выявить набухлость миндалин, сухие хрипы на фоне быстрого дыхания. Приступный период – от нескольких минут до нескольких часов и дней, определяется острой обструкцией бронхов, шумным, свистящим кашлем. Идет вздутие легких и расширение грудной клетки, тахикардия, повышение артериального давления, множество сухих хрипов в легких. Астматическое состояние – 6 часов и более, характеризуется возникновением гипоксемии и гиперкапнии. При осмотре выделяется шумное дыхание с хрипами, выраженная тахикардия, спазм гладкой мускулатуры бронхов, нарастание диффузного цианоза, падение АД, развитие синдрома «молчания», в тяжелых случаях – гипоксическая кома. Постприступный период – 2–5 дней, влажный кашель с выделением светлой слизистой мокроты.

1.2.3 Анатомические и иммунологические изменения бронхиального дерева

Бронхиальная астма характеризуется повреждением мерцательного эпителия, пролиферацией миофибробластов, отложением коллагена в базальной мембране и ее утолщением, гипертрофией и гиперплазией гладкой мышечной ткани бронхов, отеком слизистой оболочки, склерозированием подслизистого слоя и перибронхиальной ткани. Воспалительная реакция

дыхательных путей у детей, начавшаяся как аллергическая реакция 1 типа, со временем приобретает все признаки аллергической реакции 4 типа.

Различают четыре механизма бронхиальной обструкции:

1) острый бронхоспазм; 2) подострый отек; 3) хроническое формирование слизистых пробок; 4) необратимая перестройка бронхиальной стенки [Дранник, с. 475].

Изменения со стороны иммунитета мы можем наблюдать в лабораторных исследованиях, которые включают в себя:

- Клинический анализ крови – обследование покажет наличие или отсутствие эозинофилии.

- Общий анализ мокроты – возможно наличие эозинофилии, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко-Лейдена.

- Бактериологическое исследование мокроты и определение чувствительности микрофлоры дыхательных путей к антибиотикам.

- Общий анализ мочи, биохимический анализ крови.

- Определение белковых фракций в сыворотке крови.

- Определение уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови.

- Определение pH крови.

Аллергологическое обследование:

- Кожные тесты с аллергенами.

- Провокационные ингаляционные тесты с аллергенами.

- Определение общего уровня IgE в сыворотке крови – показатель обладает относительной информативностью.

- Определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови – показывает наличие сенсибилизации к какому-либо аллергену [Хаитов, Ильина, с. 416–422].

Запись иммунологических показателей в виде таблицы, включающей многие маркеры Т- и В-звеньев системы иммунитета, оценку функциональной активности лейкоцитов и ряд других гуморальных иммунологических признаков, называется иммунограммой [Туев, Мишланов, с. 31–39]. В

результатах исследований отмечается увеличение количества тканевых базофилов, лимфоцитов и макрофагов, по сравнению с референсными значениями (лаборатория ИНВИТРО, г. Челябинск). Величины иммунологических параметров, получаемые при скрининговом обследовании пациента, не позволяют в полной мере судить о состоянии системы иммунитета ребенка. Понятие нормы в работе системы иммунитета соответствует режиму оптимального функционирования при осуществлении противовирусной, противоопухолевой защиты, а также иммунологической толерантности по отношению к собственным тканям организма.

Центральную роль в развитии воспалительной реакции занимают эозинофилы. Здесь в клетках бронхоальвеолярного смыва обнаруживается большое их количество. Выделяемый Тх2- и тучными клетками ИЛ-5 служит хемоаттрактантом для эозинофилов и усиливает продукцию ими медиаторов и цитокинов. Выделяя из своих гранул основные белки, эозинофилы повреждают эпителий дыхательных путей. Это способствует более глубокому проникновению аллергенов и, в следствие, вызывает бронхоспазм [Становление и развитие, 2015], [Ädelroth, с. 93].

В патогенезе воспалительной реакции при астме принимают участие нейтрофилы и тромбоциты [33 Федосеев, с. 336]. Разрушительной активностью обладают ферменты, содержащиеся в гранулах нейтрофилов – катепсин G, рибонуклеаза, трипсин, эластаза и другие. Активатором нейтрофилов считают Т-лимфоциты. Они включаются в сложные межклеточные кооперации, тесно взаимосвязаны с эозинофилами и тромбоцитами, привлекая последние в очаг воспаления и активируя их функцию. Особой активностью обладает фактор, активирующий тромбоциты. Он не только стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, и высвобождение содержимого их гранул, но самостоятельно может усиливать сосудистую проницаемость и вызывать спазмы гладкой мускулатуры бронхов [Туев, Мишланов, с. 31–39].

У врачей на сегодняшний день до сих пор нет универсального биомаркера бронхиальной астмы, абсолютно специфичного. Специалисты все еще в поиске, для разных фенотипов бронхиальной астмы находят клетки и молекулы (иммуноглобулины и цитокины), уже вовлеченные в патологический процесс. Благодаря таким находкам разработаны таргетные препараты для лечения: - для атопической бронхиальной астмы средней тяжести – препараты анти-IgE; - для бронхиальной астмы тяжелой формы – препараты анти-ИЛ-5.

1.2.4 Профилактика бронхиальной астмы

Важнейшее место занимает профилактика заболевания. Выделяют 3 направления профилактики:

Первичная профилактика направлена на предотвращение у лиц группы риска аллергической сенсибилизации, т. е. возникновения IgE-антител. Для этого необходимо выполнять основные меры:

- содержать дом в чистоте;
- создать благоприятную экологическую обстановку;
- устранить контакт с возможными аллергенами.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение клинических проявлений бронхиальной астмы. Мероприятия вторичной профилактики также направлены на здоровых детей с латентной сенсибилизацией, у которых имеется положительный семейный анамнез на бронхиальную астму и аллергию; на тех детей, у которых имеются другие аллергические заболевания такие, как аллергический ринит, атопический дерматит; на детей, у которых повышен общий уровень IgE.

Третичная профилактика направлена на предупреждение обострения, прогрессирования заболевания. На этапе третичной профилактики уменьшается потребность в медикаментозной терапии, повышается контроль над течением БА. Профилактикой неблагоприятного течения заболевания

является противовоспалительная терапия [Национальная программа..., с. 128–129].

1.2.5 Оценка уровня контроля бронхиальной астмы

Для каждого пациента оценка течения бронхиальной астмы должна включать уровни контроля заболевания, включающие контроль симптоматики и риски будущих неблагоприятных исходов, вопросы лечения, в частности технику использования ингалятора, соблюдение режима приема лекарственных препаратов, а также все сопутствующие заболевания, могущие усложнить симптомы и в конечном итоге ухудшить качество жизни детей, подростков и взрослого населения. Контроль функциональной работы легких, особенно объема форсированного воздуха за первую секунду (ОФВ₁), является важной частью оценки будущих рисков заболевания [Global Initiative..., 2022. с. 31–44].

Для стандартизации диагностики, лечения и наблюдения заболевания создана в 1993 г. Глобальная инициатива лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA).

Согласно созданным на основе GINA национальные программы должны включать в себя контроль симптомов заболевания, которые необходимо оценивать при любой возможности, в том числе при назначении лечения или выдачи лекарственных препаратов. Симптомы бронхиальной астмы, такие как хрипы, одышка, кашель, удушье, стеснение в груди варьируют по интенсивности и частоте, худшая жизнь больных. Плохой контроль над течением заболевания чреват повышением риска обострения астмы [Global Initiative..., 2022. с. 31–44], [Национальная программа..., с. 128–129].

Для оценки контроля симптомов была разработана стандартная таблица, включающее в себя наблюдения за признаками заболевания в течение последнего месяца (табл. 2).

Таблица 2.

Уровни контроля над бронхиальной астмой у взрослых, подростков и детей (GINA, 2022)

Контроль симптомов астмы	Уровень контроля симптомов астмы		
	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
За последние 4 недели у больного были:			
Дневные симптомы	Ни один из перечисленных	1–2 из перечисленных	3–4 из перечисленных
Ночные пробуждения			
Снятие симптомов с помощью β -адреномиметиков короткого действия			
Ограничение активности			
Показатели функции легких (ОФВ ₁)	Норма	<80% от нормы	
Обострения	Отсутствуют	1 и/или более в год*	Любая неделя с обострения"

Примечание: * - каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии; " – любое обострение свидетельствует о том, что бронхиальная астма не контролируется.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Медицинского Центра аллергии и астмы «Парацельс», основанного в 2004 году в г. Тюмени.

Исследование было проведено в период с 2018 по 2021 гг.

Нами было обследовано 33 ребенка в возрасте от 4 до 7 лет, и 100 детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет, с установленным диагнозом бронхиальная астма по МКБ-10:

J45.0 – бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента.

J45.1 – неаллергическая бронхиальная астма.

J45.8 – смешанная бронхиальная астма.

J45.9 – бронхиальная астма неуточненная.

J46 – астматический статус [Бронхиальная астма, с. 40–106], [Турбасова, Ахмеджанова, Яснова].

В соответствии с классификацией GINA, и проживающих в городе Тюмени. Все дети были разделены по половому признаку на несколько групп:

I группа – мальчики от 4 до 7 лет, n=18,

II группа – девочки от 4 до 7 лет, n=15,

III группа – мальчики от 8 до 18 лет, n=60,

IV группа – девочки от 8 до 18 лет, n=40.

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь обследуемых пациентов.

2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1 Метод забора крови

Для забора венозной крови лаборант надевает одноразовые медицинские перчатки, находится в маске и колпаке. Забор материала проводится только в процедурном кабинете в утренние часы. При взятии крови строго соблюдаются правила санитарно-эпидемиологического режима – асептики и антисептики в соответствии с действующими нормативными документами. Все оборудование для взятия крови, включая шприцы, ватные тампоны, иглы-бабочки, пластыри стерильны.

Лаборант накладывает кровоостанавливающий жгут, место прокола обрабатывает спиртовой салфеткой, производит прокол в локтевом сгибе, вставляет вакуумную пробирку для сбора крови. После окончания сбора ослабляет и убирает жгут с руки, на место пункции накладывает стерильную салфетку или наклеивает бактерицидный пластырь. Для детей первого периода используется игла-бабочка минимального диаметра [Взятие крови для исследований, с. 40–42].

За счет использования вакуумных пробирок с антикоагулянтами создаются наиболее качественные условия хранения анализов крови пациентов, а также снижается риск контакта лаборантов с цельной кровью и, соответственно, снижается риск заражения инфекционными заболеваниями, передающимися через кровь.

Главным антикоагулянтом, используемым в медицинских пробирках, являются соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Механизм действия вещества состоит в том, что образуется кальциевый комплекс, препятствующий свертыванию крови в пробирках в течение 3–5 часов, при этом наблюдаются незначительные клеточные изменения [Блиндарь, с. 10–12].

2.2.2 Метод окраски мазка по Романовскому–Гимзе, исследование лейкоцитов в периферической крови

Романовского–Гимзы метод – один из основных методов окраски мазка крови, в используемой краске метиловый азур является основным красителем, а желтый эозин – кислым. Метод состоит в том, что приготовленный мазок крови на предметном стекле высушивают на воздухе, затем его фиксируют с помощью метилового спирта в течение 5 минут. Фиксация необходима для стойкости форменных элементов крови. Далее сушат и окрашивают. Окрашивание мазка продолжается в течение 30 минут, после чего краску смывают струей воды и ставят мазки в вертикальное положение для их просушивания. В результате окраски хроматин ядер клеток приобретает красно-фиолетовый цвет, эозинофильные гранулы – красно-коричневый, нейтрофильные – фиолетовый, а базофильные зерна – синий цвет. Цитоплазма моноцитов и лимфоцитов становится синей, а в некоторых случаях пурпурно-красной – азурофильная зернистость, тромбоциты окрашиваются в синий цвет с пурпурно-красными грануломерами, эритроциты становятся розовыми. Результаты окраски могут варьировать в зависимости от pH среды.

Исследование лейкоцитов в периферической крови производится на автоматическом анализаторе SYSMEX XS-800i (рис.1). Анализатор является полностью автоматическим прибором для проведения флуоресцентной проточной цитометрии с использованием тестируемого образца – цельной капиллярной или венозной крови. Прибор экономичен так, как достаточно всего 20 мкл материала для выполнения общего анализа крови с расчетом полной лейкоцитарной формулы. Подсчет производится автоматически, без дополнительного вмешательства оператора, с последующим выводом результатов на экран компьютера. Производитель: Sysmex Corporation, Кобе, Япония.

2.2.3 Метод подсчета лейкоцитарной формулы

Лейкоцитарная формула – это процентное соотношение различных форм лейкоцитов в сыворотке и подсчет их числа в единице объема крови.

Популяция лейкоцитов делится на 5 типов, отличающихся друг от друга по наличию гранул в цитоплазме и выполняемой функции: нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, базофилы и эозинофилы. Исследование лейкоцитарной формулы имеет большое значение в диагностике воспалительных заболеваний, а также в тяжести состояния и эффективности проводимой терапии. Лейкоформула имеет возрастные особенности, поэтому ее сдвиги должны оцениваться с позиции возраста.

Мазок крови исследуется с помощью иммерсионного масла и соответствующей системы микроскопа. Передвижение мазка в поле зрения производится по линии «меандра» - ломаной линии с поворотами в 90°, учитывая, что моноциты и нейтрофилы, как более крупные клетки, перемещаются к периферии мазка, а мелкие лейкоциты концентрируются в центральной части. Подсчет производится в 4-х углах по краям мазка.

Нормальная лейкоцитарная формула для детей от 4 до 7 лет имеет следующие параметры: базофилы – 0–1%, эозинофилы – 0,5–1,5%, нейтрофилы – 45–61%, моноциты – 3–9,5%, лимфоциты – 35–55% [Зупанец, Мисюрева, Прописнова, с. 42].

Нормальная лейкоцитарная формула для детей от 8 до 18 лет имеет следующие параметры: базофилы – 0–1,2%, эозинофилы – 1–5%, нейтрофилы – 41–72%, моноциты – 3–11%, лимфоциты – 19–50% [Долгов, Меньшиков, с. 212–227].

2.2.4 Метод расчета лейкоцитарных индексов

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяют по формуле Я.Я. Кальф-Калифа – это показатель процесса тканевого распада и истощения, также показывает уровень эндогенной интоксикации. Представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных процессах, к клеткам, количество которых, наоборот, снижается. Формула была разработана в 1941 году и выглядит (2.1):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \cdot \text{МЦ} + 3 \cdot \text{Ю} + 2 \cdot \text{ПЯ} + \text{С}) \cdot (\text{Пл} + 1)}{(\text{Мон} + \text{Лим}) \cdot (\text{Эоз} + 1)}, \quad (2.1)$$

где МЦ – миелоциты, Ю – Юные, ПЯ – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Пл – плазматические клетки, Мон – моноциты, Лим – лимфоциты, Эоз – эозинофилы.

Но данное выражение не имеет широкого применения в данный момент так, как есть небольшая сложность в расчетах [Кальф-Калифа, с. 31–35]. В. К. Островский в 1983 году модифицировал формулу расчета. Сейчас она проста и этот индекс обладает большей достоверностью, позволяет следить за степенью эндогенной интоксикации (ЭИ) [Островский, Макаров, Янголенко, 73–78, Островский, Свитич, Вебер, с. 21–24]. Формула имеет следующий вид (2.2):

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{Лей} + \text{Н}}{\text{Мон} + \text{Лим} + \text{Эоз} + \text{Баз}}, \quad (2.2)$$

где Лей – лейкоциты, Н – нейтрофилы, Мон – моноциты, Лим – лимфоциты, Эоз – эозинофилы, Баз – базофилы.

При легкой степени ЭИ индекс соответствует $1,7-2,8 \pm 0,64$ у. е., при средней степени – $4,3 \pm 1,5$ у. е., при тяжелой степени – $8,1 \pm 0,34$ у. е.

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) – это отношение суммы гранулоцитов к сумме агранулоцитов, рассчитывается по формуле (2.3):

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{Н} + \text{Эоз} + \text{Баз}}{\text{Мон} + \text{Лим}}, \quad (2.3)$$

где Н – нейтрофилы (здесь учитываются все формы нейтрофилов), Эоз – эозинофилы, Баз – базофилы, Мон – моноциты, Лим – лимфоциты.

Норма – $1,96 \pm 0,56$ у. е.

Рост этого индекса говорит об активном воспалительном процессе и дисбалансе в иммунологической реактивности. Его рост связан с относительным или абсолютным приростом нейтрофилов, что часто встречается при ЭИ.

Реактивный ответ нейтрофилов (РОН) – более чувствительный и информативный, менее подвержен погрешностям индекс, в сравнении с ЛИИ. Индекс позволяет на основании оценки общего состояния пациента, его лабораторных показателей выбрать более правильный курс в лечении, а также своевременно его корректировать.

РОН является модификацией ЛИИ и равен произведению суммы миелоцитов и юных палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, поделенному на произведение суммы лимфоцитов, базофилов и моноцитов на процент эозинофилов, расчет производится по формуле (2.4):

$$\text{РОН} = \frac{(\text{МЦ} + \text{Ю} + 1) * \text{ПЯ} * \text{С}}{(\text{Лим} + \text{Баз} + \text{Мон}) * \text{Эоз}}, \quad (2.4)$$

где МЦ – миелоциты, Ю – юные, ПЯ – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Лим – лимфоциты, Баз – базофилы, Мон – моноциты, Эоз – эозинофилы.

Норма для детей – $10,6 \pm 2,1$ у. е.

Индекс резистентности организма (ИРО) был предложен как модификация, так как один из его ключевых компонентов является ЛИИ.

Рассчитывается как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста пациента на ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу (2.5):

$$\text{ИРО} = \frac{\text{Лей, тыс./л}}{\text{возраст*ЛИИ}}, \quad (2.5)$$

где Лей – лейкоциты.

ИРО в норме для детей – 50–100 у. е.

Лейкоцитарный индекс (ЛИ) – отношение лимфоцитов к нейтрофилам (миелоциты, метамиелоциты – юные, палочкоядерные, сегментоядерные), отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы (2.6).

$$\text{ЛИ} = \frac{\text{Лим}}{\text{Н}}, \quad (2.6)$$

где Лим – лимфоциты, Н – нейтрофилы.

Норма – $0,41 \pm 0,03$ у. е.

Индекс Кребса (ИК) – это отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. Индекс не получил распространения, потому что не отражает всех элементов лейкоформулы, однако объективно отображает степень эндогенной интоксикации. Формула, следующая (2.7):

$$\text{ИК} = \frac{\text{Н}}{\text{Лим}}, \quad (2.7)$$

где Н – нейтрофилы, Лим – лимфоциты.

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) – данный показатель позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию. Индекс выглядит следующим образом (2.8):

$$\text{ИЛГ} = \frac{\text{Лим} \cdot 10}{\text{МЦ} + \text{Ю} + \text{ПЯ} + \text{С} + \text{Эоз} + \text{Баз}}, \quad (2.8)$$

где Лим – лимфоциты, МЦ – миелоциты, Ю – юные, ПЯ – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Эоз – эозинофилы, Баз – базофилы.

Норма $4,56 \pm 0,37$.

Индекс аллергизации (ИА) – индекс необходим для оценки степени аллергизации пациентов в периферической крови. В основе его лежит соотношение суммы лимфоцитов и эозинофилов к сумме остальных лейкоцитов. Имеет вид (2.9):

$$\text{ИА} = \frac{\text{Лим} + 10 \cdot (\text{Эоз} + 1)}{\text{ПЯ} + \text{С} + \text{Мон} + \text{Баз}}, \quad (2.9)$$

В норме $0,79 - 1,08$.

2.2.6 Метод статистической обработки данных

Статистическая обработка данных результатов была проведена с помощью следующих программ, как Statistica 12.0 для Windows 2010. В ходе проведенного исследования нами были определены параметры: 1) средняя арифметическая – М; 2) ошибка средней арифметической – m; 3) средняя процента – S; 4) ошибка процента – s.

О достоверности различий судили по t – критерию Стьюдента, которые рассчитывались по программе «Biostatistica» с определением уровня

значимости P по таблицам [Лакин, с. 352]. Достоверными считали различию при уровне значимости * - $P < 0,05$; * - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$.

Корреляционные исследования между количеством эозинофилов и концентрацией IgE были установлены с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Корреляционная связь – связанное изменение двух показателей, отражающих факт, что изменения одного признака находится в согласованности с изменением другого признака (Рисунок 2) [Гржибовский, Иванов, Горбатова, с. 5–18].

Величина коэффициента корреляции	0.1 - 0.3	0.3 - 0.5	0.5 - 0.7	0.7 - 0.9	0.9 - 1.0
Характеристика силы связи	слабая	умеренная	заметная	высокая	весьма высокая
		средняя		сильная	

Рис. 2. Количественные критерии оценки тесно связи

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунный статус – совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы ребенка в данный момент времени. Данное понятие выражает объективную оценку состояния иммунной системы пациента [Иммунология: учебно-методическое пособие, с. 90].

Иммунограмма – исследование показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета детей и взрослых, которое служит методом для оценки иммунологического статуса [Корженевский, с. 9]. Для оценки гуморального звена иммунитета выполняется исследование, определяющее продукцию иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови, а также определение содержания В-лимфоцитов, компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов. Для оценки клеточного звена проводят исследование с определением содержания Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и продукции цитокинов [Иммунология: учебно-методическое пособие, с. 90]. Указанное исследование позволяет диагностировать у пациентов различные формы иммунодефицитного состояния, тяжесть протекающего заболевания, прогнозировать дальнейшее его течение, а также позволяет скорректировать проводимое лечение, с целью повышения эффективности и улучшения жизни больных.

Иммунограмма представляет собой более развернутый общий анализ крови с лейкоцитарной формулой. В лейкограмме при рождении преобладают нейтрофилы, причем, может быть, сдвиг в сторону более юных клеток – метамиелоцитов и миелоцитов. Физиологическое выравнивание нейтрофилов и лимфоцитов происходит на 4–5 сутки жизни – это первый возрастной перекрест, к концу первого месяца жизни количество лимфоцитов может достигать до 60%. Вторым физиологическим перекрестом наблюдается в возрасте 4–6 лет. Процесс начинается с выравнивания количества лимфоцитов и нейтрофилов, а уже к концу данного периода наблюдается преобладание

вторых и лейкограмма обретает «взрослый» тип [Галеева, Гайнуллина, с. 16–21]. Изменение информации, содержащейся в нормальной лейкоцитарной формуле, позволяет оценить состояние организма, его адаптированность и тенденцию к заболеваемости. В исследованиях Л.Х. Гаркави и соавторов выяснен факт, что адаптационные реакции сопровождаются определенными изменениями в лейкоформуле [Гаркави, Уколова, Квакина, с. 224].

Первоначальным этапом исследовательской работы явилось установление числа лейкоцитов в периферической крови детей и подростков с бронхиальной астмой. Все данные представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что количество лейкоцитов, как у мальчиков, так и у девочек, больных БА, находилось на уровне физиологической нормы.

Анализ лейкоцитарной формулы (табл. 3) мальчиков и девочек первого периода детства, страдающих бронхиальной астмой, показал, что имеются достоверные ($P < 0,001$) различия по количеству нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов. Так, количество нейтрофилов у девочек было ниже, по сравнению с мальчиками; количество лимфоцитов, наоборот, было выше у девочек, нежели у мальчиков, хотя при этом у девочек показатель нейтрофилов был ниже нормативных значений; число эозинофилов у девочек было значительно выше, чем у мальчиков.

Дальнейший анализ общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы показали, что общее количество лейкоцитов и относительное количество различных их серий, у всех представленных детей и подростков в целом, носили разнонаправленный характер: количество лейкоцитов, лимфоцитов находилось на уровне физиологической нормы; количество нейтрофилов у всех обследованных детей и подростков был на уровне нормативных значений, кроме групп девочек 4–7 и 8–11 лет и мальчиков 13–16 лет, это связано с увеличением в их лейкограммах числа эозинофилов. Кроме того, относительное количество эозинофилов у всех детей и подростков выходило за максимальные параметры нормативных значений.

Полученные данные об увеличенном количестве эозинофилов можно интерпретировать как главный фактор фазы обострения БА [Черняк, Воржева, с. 2–5].

Как видно из таблицы 3, относительные числа моноцитов и базофилов у всех обследованных детей первого периода детства и подростков не выходили за границы физиологической нормы и не имели различий по полу.

В целом относительное число моноцитов и базофилов, при сравнении между мальчиками и девочками разных возрастных групп, носили разнонаправленный характер. Это свидетельствует о том, что характер сдвигов может зависеть от индивидуального течения патологии, от сопутствующих заболеваний, интенсивности воспалительной реакции, от стажа заболевания, в первую очередь, это касается подростков, юношей и девушек. Также у подростков имеет место наличие вредных привычек, таких как курение, употребление алкоголя [Бронхиальная астма у подростков, с. 5–11].

Лимфоцитоз в крови у детей первого периода детства, продолжающийся до начала пубертатного периода, характеризуется физиологическим процессом «обучения» клонов Т- и В-лимфоцитов. Завершение процесса происходит на 5–7 году жизни, по окончании лейкоцитарная формула приобретает таковые значения взрослых: лимфоциты начинают уступать все увеличивающемуся количеству нейтрофилов, при этом, в основном, несут иммунологическую память [Стефани, Вельтищев, с. 80].

Определение показателя ЭИ позволяет оценить состояние ребенка на основе проведенного анализа крови и сыворотки – иммунограмма, не используя более сложные и специальные методы исследования.

В результате действия факторов воспаления и различных специфических антигенов при аллергических реакциях причиной повышения количества лейкоцитов могут быть стимуляция лейкопоэза в кроветворной ткани костного мозга. Повышение процентного содержания некоторых структур лейкограммы могут указывать на развитие в организме

воспалительной или аллергической реакции при действии антигенов. По изменениям в лейкоцитарной формуле можно судить о степени интоксикации и эффективности проводимой терапии.

Для того, чтобы определить уровень ЭИ применяют определенные индексы, в которых используются показатели лейкоцитарной формулы.

Мы рассчитали следующие интегральные лейкоцитарные индексы (Овсянникова, 2007, 37 с.).

1. Индексы эндогенной интоксикации – ЛИИ, ИСЛК, Индекс Кребса, РОИ.
2. Индексы неспецифической реактивности организма – ИРО, ЛИ.
3. Индекс активности воспаления – ИЛГ.

Также был рассчитан индекс аллергизации – ИА.

Данные по интегральным лейкоцитарным индексам, представлены в таблице 4.

В частности, из таблицы 4 видно, что лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифа, был ниже нормы у всех обследованных детей и подростков.

Интересным оказался факт, что лейкоцитарный индекс интоксикации у мальчиков 4–7 лет был достоверно выше ($P < 0,001$), чем у старших мальчиков и по сравнению с девочками-сверстницами.

Далее нами было отмечено, что ЛИИ у всех пациенток второй, третьей и четвертой возрастных групп не имел различий по сравнению с аналогичным параметром у мальчиков-сверстников. Исключение составили девочки 16–18 лет, у них индекс ЛИИ был выше ($P < 0,001$), чем у юношей.

Зарегистрированное снижение ЛИИ, у большинства пациентов, таким образом, свидетельствует о снижении фагоцитарной активности нейтрофилов, что может быть связано со значительным уменьшением в лейкоцитарной формуле нейтрофилов. Также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов может быть связано с функциональной неполноценностью нейтрофилов и указывает на сокращение продукции клеток костным мозгом.

Вероятно, на данное снижение ЛИИ также повлияло сочетание других сопутствующих патологий в организме, таких как: атопический дерматит, эпидермальная аллергия, астма с преобладанием аллергического компонента, аллергический ринит, а также индивидуальные характеристики. И, как результат, понижение фагоцитарной активности нейтрофилов и возможное присоединение бактериальных инфекций.

У мальчиков первого периода детства, повышенные значения ЛИИ по Кальф-Калифа, свидетельствуют о средней степени эндогенной интоксикации и о влиянии бактериальных токсинов на организм. Таким образом, повышение данного индекса свидетельствует о тяжелом протекании воспалительного процесса в организме [Сипливый, Конь, Евтушенко, с.1-6].

Это является следствием включения гуморального звена иммунитета, причем в периферической крови появляются более юные, функционально незрелые формы нейтрофилов. [Сипливый, Конь, Евтушенко, с. 21–26]. Продолжающееся повышение является следствием происходящей борьбы с эндогенной интоксикацией в организме, а в результате продолжительных изменений могут наблюдаться различные лимфоцитопении [Рудницкий, с. 22].

Как видно из таблицы 4, показатель ЛИ был достоверно выше физиологической нормы у всех обследованных детей.

Увеличение ЛИ по сравнению с нормой, свидетельствует о том, что происходят патологические изменения в крови, а также о тяжелом воспалительном процессе в организме [Показатели крови и ЛИИ, с. 73–78].

Увеличение ЛИ свидетельствует о наличии эндогенной интоксикации, повышении роли клеточного звена иммунитета и снижении гуморального иммунитета [Афанасьев, Авдеев, Ли, с. 27–33], что является результатом патологического воспалительного процесса, вследствие продолжительной эндогенной интоксикации, когда заметно уменьшилось количество зрелых нейтрофилов в периферической крови, фагоцитарная способность их также снизилась. На место истощенного пула главных лейкоцитов крови – нейтрофилов, активировались «второстепенные» лейкоциты – лимфоциты,

реализующие специфический иммунный ответ. Исходя из этого, резюмируем, что специфическое звено иммунитета преобладает над неспецифическим.

У пациентов с БА в больших количествах Th-лимфоцитами и тучными клетками синтезируются ИЛ-5, -3, ГМ-КСФ, которые являются активаторами эозинофилопоэза и самих эозинофилов в тканях дыхательных путей. Эозинофилы, как описывалось раньше, продуцируют и секретируют по сигналу с Ig E на FcεRI некоторые токсичные белки и LTC₄; пероксидаза, также синтезируемая эозинофилами, катализирует образование пероксида водорода, супероксидный анион, гипохлорную кислоту. Эти вещества секретируются в микроокружение, вызывая повреждение тканей. Th2 вырабатывают повышенные количества трансформирующего фактора роста β (ТФР β) под влиянием ИЛ-4. Это стимулирует миофибробласты к пролиферации и синтезу III и V типов коллагенов в интерстициях под базальной мембраной. Результатом данных процессов является нарушение эластичности воздухопроводящей ткани и водно-солевого обмена [Хаитов, Игнатьева, Сидорович, с. 342].

Дальнейший анализ результатов исследования показал, что Индекс сдвига лейкоцитов крови у всех обследованных детей и подростков был достоверно ниже физиологической нормы, хотя при этом самый минимальный параметр отмечен у групп девочек первого и второго периода детства (табл. 4).

Понижение данного индекса свидетельствует об инфекционной интоксикации и активном, своевременном ответе иммунной системы на воспалительный процесс, что возможно расценивать как благоприятный признак.

Подобная картина всегда является следствием повышения числа эозинофилов. Указанный сдвиг в соотношении эозинофилов и ИСЛК закономерен [Кавцевич, Минзюк, с. 76–83].

Из таблицы 4 видно, что реактивный ответ нейтрофилов был ниже нормативных величин у всех обследованных детей подростков.

Таким образом, полученные клинические данные по РОН свидетельствуют о том, что у всех обследованных больных он был ниже физиологической нормы, это указывает на то, что происходит эндогенное воздействие высокой степени на организм и, как результат, наблюдается снижение бактерицидной способности нейтрофилов [Кавцевич, Минзюк, с. 76–83].

РОН менее подверженный к погрешностям показатель, по сравнению с ЛИИ, более чувствителен в плане оценки эндогенной интоксикации.

Индекс Кребса – это отношение процентного количества нейтрофилов к лимфоцитам; косвенно он характеризует факторы специфического иммунитета и активность фагоцитарных реакций, а также участие в поддержании общей реактивности организма.

Таким образом, как видно из таблицы 4, величина ИК была ниже физиологической нормы у всех обследованных детей, исключение составили показатели ИК девушек 16–18 лет: у них данный индекс превышал норму.

Снижение параметра индекса является следствием угнетения пролиферативной активности костного мозга и, как результат, увеличение количества юных нейтрофилов, которые не обладают высокой бактерицидной и фагоцитарной способностью, нежели зрелые клетки. Этот процесс способствует тому, что инфекционная интоксикация в полной мере не устраняется из-за функциональной незрелости нейтрофилов (это может привести к присоединению бактериальных и вирусных инфекций). ИК является более чувствительным показателем эндогенной интоксикации.

Дальнейшие исследования показали, что Индекс резистентности организма был выше физиологических значений у мальчиков 13–16 лет; а у мальчиков 4–7 лет и юношей 16–18 лет, а также девочек 12 – 15 лет и девушек 16–18 лет данный показатель был ниже нормативного параметра. У остальных детей индекс резистентности организма находился в пределах нормы.

Повышение параметра индекса по сравнению с нормативными значениями говорит о том, что в организме отсутствуют воспалительные осложнения.

Снижение же данного параметра свидетельствует о возможном развитии в организме инфекционных осложнений, что отражено в теории неспецифической адаптационной реакции организма (НАРО), созданной Гаркави Л.Х., Квакиной Е. Б. и Уколовой М. А. в конце прошлого века. Анализ лейкоцитов системой НАРО помогает точно и в краткие сроки определить изменения в адаптационных реакциях организма [Гаркави, Квакина, с. 11–26]. В качестве контрольной метки адаптационных реакций авторами теории было выбрано процентное количество лимфоцитов в лейкоцитарной формуле.

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс необходим для того, чтобы разделить аутоинтоксикацию и инфекционно-зависимую интоксикацию проявления заболевания.

Таким образом, как показали наши исследования, данный параметр у всех обследованных детей (табл. 4) превышал нормативные значения, исключение составили девочки 12–15 лет: у них ЛГИ был ниже нормы. Этот факт (повышение ЛГИ относительно нормы) свидетельствует о наличии аутоинтоксикации в организме все пациентов. Также это говорит об активации второй линии защиты – лимфоцитов, реализующих специфический иммунный ответ [Маев, Голубев с. 64–70]. Повышенный индекс демонстрирует о нарастании ЭИ в организме [Романцова, Бабцев, с. 47–49]. Снижение значений индекса указывает на угнетение функциональной активности компонентов иммунной системы в целом [Изменения в лимфоцитах..., с. 1101–1107].

Индекс алергизации (табл. 4) у всех обследованных детей был выше физиологических нормативных значений.

Данный факт свидетельствует об алергизации ребенка и повышении уровня алергенов, и их воздействии на организм.

В фазу ремиссии заболевания многие интегральные параметры крови приобретают нормальный уровень, но показатель ИА все еще остается

повышенным, это указывает на необходимость проведения профилактики для предупреждения фазы обострения бронхиальной астмы [Романцова, Бабцев, с. 47–49]. Также высокий уровень ИА отмечается при сопутствующих заболеваниях.

Таким образом, изученные нами лейкоцитарные индексы показывают свою информативность в интегральной оценке состояния детей, больных бронхиальной астмой, отражая выраженность эндогенной интоксикации, колебания параметров иммунной системы и адаптационные возможности организма. Использование лейкоцитарных индексов, главным образом, в качестве доступных тестов, должно быть полезным в определении пути ведения и лечения пациентов, особенно на амбулаторном этапе [Карабанов, с. 146–149].

При оценке лейкоцитарных индексов у больных детей бронхиальной астмой, нами было отмечено снижение индексов неспецифической реактивности организма (индекс резистентности организма, лейкоцитарный индекс), при увеличении значений индексов эндогенной интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс сдвига лейкоцитов, индекс Кребса, реактивный ответ нейтрофилов) и повышении индексов активности воспаления (лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс) и индекса аллергизации.

Обнаруженные нами изменения параметров лейкоцитарных индексов в половозрастном аспекте носили разнонаправленный характер. Изменения, по всей видимости, связаны с индивидуальными, функциональными, физиологическими особенностями колебаний клеток «белой» крови у детей.

Как уже отмечалось выше, характер их вариации был разнообразным, исходя из этого параметры лейкоцитарных индексов у обследованных детей тоже имели разнонаправленное течение; также изменения могут быть связаны с наличием в анамнезе сопутствующих патологий как у девочек, так и у мальчиков. Также не исключено, что у мальчиков первого периода детства,

возможно, не завершился процесс физиологического перекреста нейтрофилов и лимфоцитов.

Следующим этапом исследования явилась оценка концентрации иммуноглобулина Е в сыворотке крови у детей и подростков, страдающих бронхиальной астмой.

Как показали наши исследования, у всех детей и подростков концентрация иммуноглобулина Е в сыворотке крови превышала нормативные показатели (табл. 5).

В целом, прослеживается тенденция, что у детей группы второго детства - мальчиков 7–12 лет и девочек 8–11 лет, концентрация иммуноглобулина Е в сыворотке крови была выше нормативных значений и параметров детей подросткового и юношеского возраста, хотя при этом показатель у девочек 8–11 лет был достоверно ($P < 0,01$) ниже, по сравнению с мальчиками-сверстниками.

У мальчиков второго периода детства данный показатель превышал нормативные параметры в 4,2 раза, у девочек той же возрастной группы – в 3,8 раза. У мальчиков и девочек подросткового периода данный коэффициент в 2,8 раз превышал норму, а у юношей и девушек в 2,5 и 3,2 раза соответственно.

Данные физиологические отклонения от нормативных значений связаны с тем, что иммуноглобулин Е является основополагающим маркером течения БА, а у всех обследованных детей имелось то или иное протекание данной патологии, также подобные отклонения могут быть связаны с конституциональными модификациями, воздействием экзогенных факторов, которые временно нарушают равномерное развитие организма детей. Установленные физиологические отклонения с течением времени исчезают после того, как проходит пубертатный период [Соколов, 2014. с. 47–55].

Кроме того, имеет место и влияние половых гормонов на иммуноглобулин Е. Практически все гормоны влияют на активацию В-клеток, что приводит к увеличению продукции антител иммуноглобулина Е как костным мозгом, так и В-клетками селезенки. Гормон эстроген в целом

считается иммуностимулирующим, а значит патогенным при аутоиммунных заболеваниях, хотя роль его очень сложна, при некоторых заболеваниях он оказывает иммуностимулирующее действие, а при других – ингибирующее. Гормоны прогестерон и андроген являются защитными, т. е. иммунодепрессантами. Рецепторы прогестерона присутствуют в лимфоидных органах и клетках врожденной и адаптивной иммунной систем и являются внутриклеточными. Низкий уровень тестостерона коррелирует с более высоким ответом В-клеток и антител IgE [Vaishali R. Moulton, с. 1–21].

В целом андрогены способствуют В-лимфопоэзу посредством внутренних механизмов В-клеток или воздействуя на стромальные клетки костного мозга. Пролактин и лептин влияют на иммунную систему и способствуют развитию аутоиммунных заболеваний и воспалений. Пролактин является лютеотропным гормоном, играющим в целом иммуностимулирующую роль. Лептин вырабатывается жировой тканью и выполняет двойную функцию, как гормон, так и цитокин. Как гормон он влияет на энергетический гомеостаз, эндокринные функции и костный метаболизм. Как цитокин, гормон играет несколько ролей во врожденных и адаптивных иммунных реакциях и способствует аутоиммунному и неаутоиммунному воспалению. Лептин в целом представляет собой провоспалительную молекулу, влияющую на выживаемость, активацию, дифференцировку и функцию как Т-, так и В-лимфоцитов [Vaishali R. Moulton, с. 1–21].

Дальнейший анализ показал, что у мальчиков второго периода детства отмечалась слабая, прямая корреляционная, положительная связь (табл. 6) между количеством эозинофилов и концентрацией IgE.

У мальчиков 13–16 лет и юношей 17–18 лет, а также у девочек 12–15 лет и девушек 16–18 лет нами была зарегистрирована прямая, положительная, сильная корреляционная связь между концентрацией иммуноглобулина E и количеством эозинофилов в крови.

У девочек второго периода детства прямая корреляционная связь была средней силы, положительная.

Прямая связь свидетельствует о том, что при повышении количества эозинофилов соизмеримо повышается уровень иммуноглобулина Е в сыворотке крови.

Таким образом, результаты исследования коэффициента корреляции Спирмена между количеством эозинофилов и концентрацией иммуноглобулина Е показали, что у обследованных детей идет развитие не только иммунной системы, но и различных органов всего организма в целом и из-за несоответствия функциональных координационных работ происходят различные временные нарушения и патологии, поэтому корреляционная связь между параметрами эозинофилов и уровня IgE слабая и средняя у мальчиков и девочек второго периода детства [Соколов, 2014. с. 47–55].

В качестве диагностических маркеров в лабораторных исследованиях используют показатели общего IgE в сыворотке крови и эозинофильный катионный белок, уровни данных величин могут повышаться при различных аллергических патологиях. Провоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-13 являются кофакторами пролиферации, находящихся в состоянии покоя В-лимфоцитов, индуцируя синтез иммуноглобулина Е. Известно, что между концентрацией IgE и уровнем эозинофилов имеется прямая связь, которая повышается при воспалительных аллергических процессах, происходящих в организме, например аллергическом рините; повышенная концентрация IgE и количество эозинофилов также обнаруживается в слизистой оболочке носа при риносинусите.

Прямая корреляционная связь при аллергических воспалительных процессах, вероятно, имеет наследственно-генетические предрасположенности [Корреляция эозинофильного катионного белка, с. 46–52], [Корреляция уровня, с. 26–29], [Смирнова, Смирнов, Еговора, с. 1–7].

Проведенное исследование было обсервационное, сплошное, т. е. мы не проводили целенаправленного отбора и не выделяли детей в отдельные

группы по типам аллергической патологии, поэтому в результатах нашего исследования в лейкограммах детей и подростков имеются разнонаправленные сдвиги параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Количество лейкоцитов в периферической крови у всех пациентов находилось в пределах физиологической нормы. В лейкограмме девочек первого и второго периода детства выявлено достоверное снижение числа нейтрофилов, а у большинства обследованных детей – увеличение количества эозинофилов по сравнению с нормативными значениями.

2. У всех юных пациентов с бронхиальной астмой выявлено наличие эндогенной интоксикации. Высокие значения лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса и лейкоцитарного индекса свидетельствуют о наличии аутоинтоксикации, а также о воспалительном процессе в организме пациентов и об активации второй линии иммунологической защиты – лимфоцитов. Индекс аллергизации и концентрация IgE в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой был выше физиологической нормы, что доказывает наличие повышенного уровня аллергенов в организме.

3. Выявлена положительная слабая и средняя корреляционная связь между числом эозинофилов и концентрацией IgE у мальчиков и девочек второго периода детства и сильная – у подростков и больных юношеского возраста, что мы связываем с возрастными физиологическими особенностями клеточного метаболизма и формирования иммунного ответа на аллергические факторы воспаления.