

гической патологии. *Врач-аспирант*. 2010; 5.1 (42): 211-216. [Petukhova A.V., Padrul M.M. Clinico-laboratory peculiarities of the pregnancy course in the presence of allergic pathology. *Vrach-aspirant*. 2010; 5.1 (42): 211-216. (In Russ.)]

5. Серов В.Н. *Руководство по практическому акушерству*. М.: МИА. 1997; 440 с. [Serov V.N. *Rukovodstvo po prakticheskomu akusherstvu*. (Guidelines on the practical obstetrics.) Moscow: MIA. 1997; 440 p. (In Russ.)]

6. *Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с atopическим дерматитом. Национальные клинические рекомендации*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М. 2013; 42 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s atopicheskim dermatitom. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. (Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. National clinical guidelines.) Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists. Moscow. 2013; 42 p. (In Russ.)]

7. Шеварова В.Н., Суворова К.Н., Фадеева В.И., Кузнецова Т.С. Атопический дерматит у беременных. *Вестн. дерматол.* 1989; 12: 31-32. [Shevarova V.N., Suvorova K.N., Fadeeva V.I., Kuznetsova T.S. Atopic dermatitis in pregnancy. *Vestnik dermatologii*. 1989; 12: 31-32. (In Russ.)]

8. Breuer K., Wittmann M., Bosche B. et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal

enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000; 55: 551-555.

9. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. Suppl.* (Stockh.). 1980; 92: 44-47.

10. Kemmett D., Tidman M.J. The influence of menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1991; 125: 59-61.

11. Lever R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol. Therapy*. 1996; 1: 32-37.

12. Mendoza M., Meugnier H., Bes M. et al. Identification of Staphylococcus species by 16s-23s rDNA intergenic spacer PCR analysis. *Intern. J. Syst. Bacteriol.* 1998; 48, 1049-1055.

13. Na S.Y., Roh J.Y., Kim J.M. et al. Analysis of colonization and genotyping of the exotoxins of Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2012; 24: 413-419.

14. Rieg S., Steffen H., Seeber S. et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin *in vivo*. *J. Immunology*. 2005; 174: 8003-8010.

15. Suhyun Cho, Hee Jung Kim, Sang Ho Oh et al. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann. Dermatol.* 2010; 22 (2): 180-185.

УДК 616-005.1-08: 616.233-002-053.4: 616.24-002-053.4: 612.017.11

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, СУБСТАНЦИИ P, ГЕМОСТАЗА И ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ЭТИМИ СИСТЕМАМИ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Малейка Княз кызы Керимова*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Поступила 16.02.2016; принята к печати 01.03.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-229

Цель. Изучить состояние иммунной системы, системы гемостаза, уровень нейрпептида (субстанции P) и взаимосвязь между ними при респираторных заболеваниях у часто болеющих детей.

Методы. Были исследованы 340 часто болеющих детей, 125 редко болеющих детей и 30 практически здоровых детей в возрасте от 6 мес до 6 лет как в остром периоде заболевания, так и в периоде клинической ремиссии. Диагноз выставляли на основании анамнеза, клинических признаков, результатов инструментальных и лабораторных исследований. Определяли количество лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, уровни сывороточных иммуноглобулинов классов A, G, M, E, интерлейкинов-1β, -2, -6, -8, фактора некроза опухоли α, субстанции P.

Результаты. Между уровнем CD4⁺-клеток, интерлейкина-2, интерферона γ и показателями системы гемостаза выявлена тесная отрицательная корреляционная связь. Субстанция P, вступая во взаимосвязь в основном с интерлейкинами-1β и -2, CD4⁺-клетками, интерфероном γ, косвенным образом вступает в связь и с системой гемостаза. При рецидивирующем обструктивном бронхите и осложнённом течении острой пневмонии увеличение содержания субстанции P было более выраженным (в 4,6 раза по сравнению со здоровыми детьми). Тот факт, что показатели иммунной системы, в том числе цитокинового статуса, субстанции P и системы гемостаза не нормализуются и в период клинической ремиссии респираторного заболевания у часто болеющих детей, указывает на персистенцию у них инфекции, продолжение воспалительного процесса и в период клинической ремиссии заболевания.

Вывод. В тяжести респираторных заболеваний у часто болеющих детей, их осложнениях, длительной продолжительности, рецидивировании и переходе в хроническое состояние наряду с иммунной системой значимую роль играют также нервная система и система гемостаза.

Ключевые слова: часто болеющие дети, нейрпептид, гемостаз, иммунная система.

THE STUDY OF IMMUNE SYSTEM STATE, SUBSTANCE P, HEMOSTASIS AND INTERRELATION BETWEEN THESE SYSTEMS IN RESPIRATORY DISEASES IN FREQUENTLY ILL CHILDREN

M.K. Kerimova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Aim. To study immune system state, hemostasis system, the neuropeptide level (substance P) and their interrelation in respiratory diseases in frequently ill children.

Methods. 340 frequently ill children, 125 rarely ill children and 30 apparently healthy children aged 6 months to 6 years were studied in the acute period of the disease, and in the period of clinical remission. Diagnosis was made on the basis of medical history, clinical signs, instrumental and laboratory assessment results. CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ lymphocytes count, serum immunoglobulin classes A, G, M, E levels, interleukin-1 β , -2, -6, -8, tumor necrosis factor α , substance P were determined.

Results. Strong negative correlation was revealed between the CD4⁺-cells level, interleukin-2, interferon γ and hemostasis system parameters. Substance P, interacting mainly with interleukin-1 β and -2, CD4⁺-cells, interferon γ , indirectly interacts with the hemostasis system. In recurrent obstructive bronchitis and complicated acute pneumonia course substance P content increase was higher (4.6-fold compared with healthy children). The fact that the immune system indicators, including cytokine status, substance P and hemostasis system do not normalize during respiratory disease clinical remission in frequently ill children indicates the infection persistence, the inflammatory process continuation during clinical remission.

Conclusion. Along with the immune system, the nervous system and hemostasis system play an important role in respiratory diseases severity in frequently ill children, their complications, prolonged duration, recurrence and transition into a chronic condition.

Keywords: frequently ill children, neuropeptide, hemostasis, immune system.

Заболевания дыхательной системы занимают одно из важных мест в структуре заболеваемости и смертности в детском возрасте. Несмотря на проводимые в течение долгих лет многочисленные исследования этой патологии, и на сегодняшний день часто встречаются осложнения, рецидивы, длительная продолжительность и хронизация респираторных заболеваний [3, 6, 7, 10, 14].

У детей с ослабленной иммунной системой респираторные заболевания имеют свойственное им своеобразное течение. Это те дети, которые по сравнению со своими сверстниками в 4–6 раз чаще инфицируются острыми респираторными вирусными инфекциями и образуют группу часто болеющих детей (ЧБД). Такие дети, составляя группу риска, привлекают внимание в качестве не только медицинской, но и социально-экономической проблемы [1, 3, 6, 7, 10–12, 14].

Известно, что в основе патогенеза многих видов патологии, в том числе и заболеваний дыхательных путей, лежат изменения в иммунной системе, так как иммунная система вместе с нервной, эндокринной и другими системами обеспечивает гомеостаз организма в условиях постоянно изменяющихся факторов внешней и внутренней среды [12, 15]. Все вышесказанное ещё раз доказывает актуальность изучаемой проблемы.

Цель работы – изучить состояние иммунной системы, системы гемостаза, уровень нейрпептида – субстанции P, взаимосвязь между ними при респираторных заболеваниях у ЧБД.

В ходе данной работы, проводимой в течение 2002–2011 гг., были исследованы 340 ЧБД (детей, болеющих острыми респираторными заболеваниями более 4 раз в течение года), 125 редко болеющих детей (РБД; детей, болеющих острыми респираторными заболеваниями менее 3 раз в течение года) в качестве группы сравнения и 30 практически здоровых детей в возрасте от 6 мес до

6 лет. У 16,2% ЧБД (55 детей) зарегистрирована неосложнённая острая респираторная вирусная инфекция, у 21,8% (74 ребёнка) – острый бронхит, у 51,5% (175 детей) – рецидивирующий бронхит, у 10,6% (36 детей) – острая пневмония.

Больные были обследованы как в остром периоде заболевания, так и в период клинической ремиссии. 50,9% больных были городскими жителями, 49,1% – сельскими жителями.

В качестве критериев ЧБД были приняты критерии Всемирной организации здравоохранения (1980) и критерии В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова (1986) [1]. При постановке диагноза «Острое респираторное заболевание» была использована Международная классификация заболеваний дыхательной системы у детей (10-й пересмотр). При постановке диагноза использовали данные анамнеза, клинические признаки, результаты инструментальных и лабораторных исследований.

Количество клеток CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ определяли методом проточной цитометрии на аппарате «Epic XL» (BECKMAN COULTER, Франция), концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов A, G и M – методом радиальной иммунодиффузии G. Mancini (1968), содержание иммуноглобулина E в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа. Уровни цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) – определяли посредством автоматического анализатора «IMMULITE» иммунохемилюминесцентным методом (США), уровень интерферона γ (ИФН γ) – методом иммуноферментного анализа. Содержание нейрпептида – субстанции P – определяли иммуноферментным методом на анализаторе «Stat Fax» с помощью тест-систем производства PENINSULA LABORATORIES INC. (США). Состояние системы гемостаза

Таблица 1

Показатели иммунного статуса в остром периоде рецидивирующего бронхита

Показатели	Первая группа ЧБД (n=78)	Вторая группа ЧБД (n=97)	РБД (n=125)	Здоровые дети (n=30)
CD3 ⁺ , %	40,0±1,2***	34,2±1,8***	46,0±2,2	52,0±2,6
CD4 ⁺ , %	20,0±1,6***	16,0±1,4***	28,7±1,2**	33,5±1,2
CD8 ⁺ , %	20,0±0,5*	18,2±0,8	17,3±0,3	18,5±0,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,01±0,02***	0,80±0,01***	1,50±0,03	1,56±0,06
CD19 ⁺ , %	10,8±0,5***	10,5±0,5***	14,5±0,3**	16,8±0,7
Иммуноглобулин А, г/л	0,35±0,02***	0,22±0,01***	0,50±0,02**	0,62±0,03
Иммуноглобулин G, г/л	9,5±0,5***	7,6±0,4***	10,8±0,7	12,4±0,6
Иммуноглобулин M, г/л	1,45±0,06***	1,73±0,05***	1,20±0,02***	0,90±0,03
Иммуноглобулин E, МЕ/мл	54,0±3,8***	436,2±12,0***	23,5±0,8	24,8±0,8

Примечание. Статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы: *р <0,05, **р <0,01, ***р <0,001; ЧБД – часто болеющие дети; РБД – редко болеющие дети.

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса в остром периоде рецидивирующего бронхита

Показатели	Первая группа ЧБД (n=78)	Вторая группа ЧБД (n=97)	РБД (n=125)	Здоровые дети (n=30)
ИЛ-1β, пг/мл	133,9±5,8***	165,0±7,4***	54,6±3,5*	44,8±2,8
ФНОα, пг/мл	152,7±8,5***	197,8±9,0***	66,8±2,4***	54,5±2,4
ИЛ-6, пг/мл	16,2±2,1**	20,4±2,2***	7,8±0,6	6,5±0,2
ИЛ-8, пг/мл	82,3±2,3***	105,6±4,4***	66,3±2,1**	54,3±3,3
ИЛ-2, ЕД/мл	159,9±3,6***	112,0±4,2***	223,8±12,7***	292,0±9,8
ИФНγ, пг/мл	42,0±1,9***	30,2±1,2***	64,1±2,8***	86,2±4,6

Примечание. Статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы: *р <0,05, **р <0,01, ***р <0,001; ЧБД – часто болеющие дети; РБД – редко болеющие дети; ИЛ – интерлейкин; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИФНγ – интерферон γ.

оценивали методом тромбоэластографии с использованием тромбоэластографа ГКГМ-402 посредством метода Хартерта.

Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Вычисляли средний арифметический показатель (M), стандартную ошибку этого показателя (m), его минимальную (min) и максимальную (max) величины. Для определения статистической значимости различий между количественными показателями в группе использовали критерий Уилкоксона (Манна-Уитни), для обработки качественных (дихотомичных) данных – критерий χ². Для определения связи между различными показателями был проведён корреляционный анализ. Все вычисления проводились в программе Excel.

Результаты проведённого исследования показали, что как у РБД, так и у ЧБД в остром периоде заболевания в иммунной системе, а также в цитокиновом статусе происходят изменения. Происходящие у РБД изменения существенно не отличались от показателей практически здоровых детей и в период клинической ремиссии, хотя

и приближались к норме (р <0,001). В тех случаях, когда заболевание сопровождалось бронхиальной обструкцией, особенно при рецидивирующем бронхите и осложнённом течении острой пневмонии, возникали более выраженные изменения.

У 44,6% ЧБД с рецидивирующим бронхитом (78 детей) была диагностирована необструктивная форма бронхита (первая группа ЧБД), у 55,5% (97 детей) – обструктивная форма бронхита (вторая группа ЧБД).

При исследовании иммунологических показателей детей с рецидивирующим бронхитом выявлено, что изменения показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета наиболее выражены во второй группе ЧБД (табл. 1).

При изучении цитокинового статуса было выявлено, что уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα в остром периоде как необструктивной, так и обструктивной формы рецидивирующего бронхита по сравнению с РБД и здоровыми детьми повышены (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при обструктивной форме заболевания этот показатель был более

Показатели иммунного статуса при острой осложнённой пневмонии (острый период)

Показатели	Острый период (n=24)	Период клинической ремиссии (n=24)	РБД (n=125)	Здоровые (n=30)
CD3 ⁺ , %	36,2±0,8***	38,4±2,8***	46,0±2,2	52,0±2,6
CD4 ⁺ , %	18,0±1,4	19,0±2,6	28,7±1,2**	33,5±1,2
CD8 ⁺ , %	18,2±0,8	19,4±4,4	17,3±0,3	18,5±0,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,80±0,02	0,80±0,02	1,50±0,03	1,56±0,06
CD19 ⁺ , %	13,8±0,5	13,3±2,2	14,5±0,3**	16,8±0,7
IgA, г/л	0,30±0,01	0,32±0,08	0,50±0,02**	0,62±0,03
IgG, г/л	8,4±0,3	8,6±0,4	10,8±0,7	12,4±0,6
IgM, г/л	1,52±0,02	1,44±0,04	1,20±0,02***	0,90±0,03
IgE, МЕ/мл	124,5±2,1	84,4±3,2	23,5±0,8	24,8±0,8

Примечание. Статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы: *р < 0,05, **р < 0,01, ***р < 0,001; РБД – редко болеющие дети; Ig – иммуноглобулин.

Уровень субстанции Р у обследованных детей (острый период)

Группы обследования		Уровень субстанции Р, пг/мл	р
Здоровые (n=30)		1,61±0,05	
РБД (n=125)		2,21±0,20	<0,01
Острая респираторная вирусная инфекция	Среднетяжёлая (n=20)	3,19±0,21	<0,001
	Тяжёлая (n=35)	4,67±0,32	<0,001
Острый бронхит	Первая группа (n=30)	5,31±0,31	<0,001
	Вторая группа (n=44)	6,39±0,28	<0,001
Рецидивирующий бронхит	Первая группа (n=78)	6,22±0,24	<0,001
	Вторая группа (n=97)	7,5±0,19	<0,001
Острая пневмония	Неосложнённая (n=12)	6,22±0,21	<0,001
	Осложнённая (n=24)	7,51±0,57	<0,001

Примечание: РБД – редко болеющие дети; р – статистическая значимость разницы с показателем здоровых детей.

высоким, чем при необструктивной. Снижение содержания ИЛ-2 и ИФН γ в остром периоде заболевания у этих детей в основном происходило при обструктивной форме.

Изменения в иммунном и цитокиновом статусе в остром периоде заболевания не нормализовались и в периоде клинической ремиссии. Наблюдаемый в периоде клинической ремиссии дисбаланс в иммунной системе, а также высокий уровень воспалительных цитокинов обуславливает меньшие адаптационные возможности этих детей.

Под нашим наблюдением находились 36 ЧБД с острой пневмонией. В 33,3% случаев была диагностирована острая пневмония без осложнений, в 66,7% случаев – с различными осложнениями (такими, как кардиореспираторный синдром, обструктивный синдром).

Проведённое нами исследование показало, что у ЧБД с осложнённым течением острой пневмонии снижались показатели клеточно-

го иммунитета и развивался дисбаланс показателей гуморального иммунитета (табл. 3).

Тяжёлое или осложнённое течение заболевания, неблагоприятный анамнез заболевания и анамнез жизни, включая акушерский, наличие сопутствующих заболеваний, микробных ассоциаций ослабляют иммунную систему при осложнённой пневмонии и становятся причиной персистенции воспаления, сохранения инфекционного агента и в период клинической ремиссии.

Таким образом, у ЧБД при респираторных заболеваниях в остром периоде происходят изменения в иммунной системе, в том числе и в цитокиновом статусе. Эти изменения наиболее выражены при бронхитах, сопровождающихся обструкцией, особенно при рецидивирующем обструктивном бронхите и осложнённом течении острой пневмонии.

Также проведено исследование уровня субстанции Р. Установлено, что у ЧБД в

остром периоде заболевания концентрация субстанции Р повышается. Однако её уровень в зависимости от нозологической формы заболевания был различным (табл. 4).

Как видно из табл. 4, наиболее высокий уровень субстанции Р в основном был зарегистрирован при рецидивирующем бронхите и осложнённом течении острой пневмонии. Как и в иммунной системе, в уровне субстанции Р нормализация в динамике не происходила.

Продолжающееся у ЧБД воспаление подтверждает и состояние системы гемостаза у наблюдаемых нами больных.

Известно, что четыре показателя тромбоэластографии дают нам полное представление о системе гемостаза: R — время ретракции (показывает I и II фазы свёртывания); K — время образования сгустка (показывает начало III фазы); mA — показывает активность тромбоцитов; E — показывает концентрацию фибриногена.

И у ЧБД, и у РБД были отмечены изменения как в показателях иммунной системы и уровне субстанции Р, так и в показателях системы гемостаза. Так, в остром периоде заболевания как у ЧБД, так и у РБД зарегистрированы сокращение времени R и K и увеличение mA и E.

У ЧБД эта ситуация была более выражена и в зависимости от нозологической формы заболевания проявлялась на различном уровне. Основные изменения опять-таки отмечались при обструктивной форме рецидивирующего бронхита и осложнённом течении острой пневмонии. Так, при рецидивирующем необструктивном бронхите в остром периоде заболевания время R составило $215,5 \pm 11,5$ с ($p < 0,001$ при сравнении с показателями здоровых детей), K — $185,8 \pm 8,2$ с ($p < 0,01$), mA — $86,0 \pm 5,5$ ($p < 0,001$), E — $108,8 \pm 6,6$ мг ($p < 0,001$); при клинической ремиссии показатели R, K, mA и E составили $235,4 \pm 10,5$ с, $218,5 \pm 9,5$ с, $72,4 \pm 4,7$ и $95,5 \pm 2,8$ мг соответственно, тогда как при рецидивирующем обструктивном бронхите в остром периоде заболевания и в период клинической ремиссии значение R составило $205,0 \pm 12,2$ и $212,6 \pm 12,3$ с, K — $145,8 \pm 6,4$ и $167,5 \pm 7,4$ с, mA — $106,4 \pm 7,7$ и $100,2 \pm 6,6$, E — $187,6 \pm 7,5$ и $153,0 \pm 6,3$ мг соответственно ($p < 0,001$).

Как видно, при рецидивирующем бронхите повышение свёртываемости крови более выражено при обструктивной форме рецидивирующего бронхита, при этом в периоде клинической ремиссии значительно

го понижения также не наблюдалось.

При изучении состояния системы гемостаза у детей с острой пневмонией, входящих в группу ЧБД, наибольшие изменения также отмечены в группе с осложнениями. Так, при неосложнённом течении острой пневмонии в остром периоде заболевания время R составляло $225,4 \pm 11,5$ с ($p < 0,001$), K — $175,5 \pm 9,5$ с ($p < 0,05$), mA — $108,0 \pm 2,5$, E — $116,8 \pm 6,6$ мг; при клинической ремиссии показатели R, K, mA и E составляли $255,5 \pm 10,5$ с, $196,5 \pm 12,5$ с, $86,4 \pm 4,7$ и $95,5 \pm 2,8$ мг, тогда как при осложнённом течении в остром периоде заболевания и в периоде клинической ремиссии время R составляло $205,0 \pm 12,2$ и $224,6 \pm 12,3$ с, K — $144,4 \pm 9,8$ и $168,5 \pm 4,8$ с, mA — $126,4 \pm 3,7$ и $108,8 \pm 2,6$, E — $167,6 \pm 4,5$ и $143,0 \pm 6,3$ мг соответственно ($p < 0,001$; значения p даны для оценки статистической значимости различий с группой здоровых детей).

Как видно из представленных данных, при осложнённом течении заболевания повышение свёртывающей способности крови было более выражено, чем при неосложнённом течении; при клинической ремиссии существенного понижения также не отмечено.

Для выявления взаимосвязи между тремя значимыми системами организма (иммунной, нервной и гемостазом) у ЧБД мы провели корреляционный анализ их показателей.

Высокая корреляционная связь выявлена между содержанием ИЛ-1 β и уровнем субстанции Р ($r=0,64$). По-нашему мнению, это естественно, так как ИЛ-1 β , секретируемый макрофагами, в качестве воспалительного цитокина играет роль в местных и общих воспалительных реакциях [2, 4]. ИЛ-1 β может проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывает влияние на гипоталамический и гипофизарный центры, вызывает такие общие воспалительные реакции, как лихорадка, слабость, нарушение сна или наоборот сонливость, снижение аппетита, воздействует на расположенные в мозговом центре ядра, ускоряет синтез субстанции Р из нервных окончаний. Повышенный уровень субстанции Р, в свою очередь воздействуя на макрофаги, усиливает секрецию ими ИЛ-1 β [2, 4, 13]. Таким образом, эти два воспалительных медиатора действуют в тесной взаимосвязи друг с другом.

Установлена тесная отрицательная корреляционная связь концентрации в крови субстанции Р с содержанием CD4 $^+$ клеток ($r=-0,48$), ИЛ-2 ($r=-0,45$) и ИФН γ

($r=-0,4$). Это может быть обусловлено тем, что субстанция Р повышает сосудистую проницаемость, ускоряет миграцию иммунокомпетентных клеток воспалительной ткани (Т-лимфоцитов и их субпопуляций), в конечном итоге уменьшая их количество. Учитывая то обстоятельство, что ИЛ-2 и ИФН γ секретируются исключительно иммунокомпетентными клетками, говоря более точно, Тh1-клетками, становится ясно, что высокий уровень субстанции Р приводит к уменьшению содержания ИЛ-2 и ИФН γ , имеющих существенное значение в борьбе с вирусной инфекцией.

При исследовании корреляционной связи цитокинов с системой гемостаза наиболее высокая положительная корреляция отмечена между уровнем ИЛ-6 и концентрацией фибриногена ($r=+0,67$). По нашему мнению, это можно объяснить следующим. Известно, что провоспалительные цитокины тропны к гепатоцитам. ИЛ-1 β , ФНО α и, особенно, ИЛ-6, воздействуя на гепатоциты, стимулируют расщепление белков острой фазы (α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, фибриногена и др.) [2, 4].

Другими словами, ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-6 при воспалении непосредственно повышают синтез фибриногена. Именно поэтому между концентрацией фибриногена и ИЛ-1 β , ФНО α и, особенно, ИЛ-6 выявлена тесная положительная корреляционная связь. Следует отметить и тот факт, что как высокий уровень субстанции Р, так и наблюдаемое при клинической ремиссии повышение концентрации фибриногена создают почву для хронизации воспаления, так как высокий уровень субстанции Р одновременно приводит к увеличению содержания ИЛ-12, а ИЛ-12 играет существенную роль в процессах хронизации [5].

Между уровнем CD4⁺-клеток, ИЛ-2, ИФН γ и показателями системы гемостаза выявлена тесная отрицательная корреляционная связь. Теоретически это можно объяснить «иммунными механизмами регуляции гемостаза». Согласно этой теории, насколько низким будет количество иммунокомпетентных клеток, настолько свёртывающая способность крови будет склонна к повышению [5].

Также установлена тесная корреляционная связь между субстанцией Р и показателями гемостаза. По нашему мнению, взаимосвязь между концентрацией субстанции Р и системой гемостаза реализуется посредством их взаимосвязи с иммунной

системой, в том числе и цитокинами. Другими словами, субстанция Р, вступая во взаимосвязь в основном с ИЛ-1 β , CD4⁺-клетками, ИЛ-2 и ИФН γ , косвенным образом вступает в связь и с системой гемостаза.

Таким образом, становится ясно, что играющая существенную роль в патогенезе респираторных заболеваний иммунная система действует не отдельно, а во взаимосвязи с другими важными системами, в том числе нервной системой и системой гемостаза. В тяжести респираторных заболеваний у ЧБД, развитии осложнений, длительной продолжительности, рецидивировании и переходе в хроническую форму наряду с иммунной системой значимую роль играют также нервная система и система гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. При респираторных заболеваниях у часто болеющих детей в остром периоде заболевания снижаются показатели клеточного иммунитета (особенно количество CD3⁺, CD4⁺ и иммунорегуляторный индекс), возникает дисбаланс показателей гуморального иммунитета, а также увеличивается содержание провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1 β , -6, -8) и уменьшается концентрация интерлейкина-2 и интерферона γ ($p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой).

2. У часто болеющих детей в патогенезе респираторных заболеваний наряду с иммунной системой существенное значение имеет и нейропептид – субстанция Р. При рецидивирующем обструктивном бронхите и осложнённом течении острой пневмонии увеличение концентрации субстанции Р было более выраженным (в 4,6 раза по сравнению со здоровыми детьми; $p < 0,001$).

3. В остром периоде респираторных заболеваний у часто болеющих детей увеличивалась свёртывающая способность крови ($p < 0,001$). Показатели гемостаза вместе с показателями иммунной системы и субстанцией Р зависели от тяжести заболевания. Наибольшая положительная корреляционная связь выявлена между концентрациями интерлейкина-6 и фибриногена ($r=+0,67$), уровнями интерлейкина-1 β и субстанции Р ($r=+0,64$). Установлена тесная отрицательная корреляционная связь между концентрацией субстанции Р и содержанием CD4⁺-клеток, интерлейкина-2 и интерферона γ .

4. Показатели иммунной системы, в том

числе цитокинового статуса, субстанции Р и системы гемостаза, у часто болеющих детей не нормализуются по окончании острого периода заболевания, что указывает на продолжение воспалительного процесса и в периоде клинической ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Социальные и организационные проблемы педиатрии*. М.: Династия. 2003; 233-252. [Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu. *Sotsial'nye i organizatsionnye problemy pediatrii*. (Social and organizational problems of Pediatrics.) Moscow: Dinastiya. 2003; 233-252. (In Russ.)]

2. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2008; 7 (2): 9-17. [Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A. et al. The variants of acute systemic inflammation evolution. *Tsitokiny i vospalenie*. 2008; 7 (2): 9-17. (In Russ.)]

3. Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия*. 2015; 94 (2): 185-192. [Zaytseva O.V. Recurrent respiratory infections: is it possible to prevent them? *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94 (2): 185-192. (In Russ.)]

4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант. 2008; 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbircev A.S. *Tsitokiny*. (Cytokines.) St. Petersburg: Foliant. 2008; 552 p. (In Russ.)]

5. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза. *Сибир. онкол. ж.* 2005; 13 (1): 88-95. [Kuznik B.I., Tsybikov N.N. Autoimmune mechanisms of the hemostatic system regulation. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2005; 13 (1): 88-95. (In Russ.)]

6. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. Применение бактериальных иммуномодуляторов. *Доктор РУ*. 2007; (2): 13-17. [Markova T.P., Chuvirov D.G. Long and frequently ill children. The use of bacterial immunomodulators. *Doktor.RU*. 2007; (2): 13-17. (In Russ.)]

7. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. *Леч. врач*. 2009; (6): 26-31. [Nesterova I.V. Problems of treating viral and bacterial respiratory infections in

«frequently and long ill» immunocompromised children. *Lechashchiy vrach*. 2009; (6): 26-31. (In Russ.)]

8. Николс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж. *От нейрона к мозгу*. Пер. с англ. 4-е изд. М.: УРСС. 2003; 525-531. [Nicholls J.G., Martin A.R., Wallace B.G. *From neuron to brain*. 4th ed. Sinauer Associates, Inc., 2001. Russ Ed.: J.G. Nicholls, A.R. Martin, B.G. Wallace. *От нейрона к мозгу*. 4-е издание. Moscow: URRS. 2003; 525-531. (In Russ.)]

9. Пальцев М.А., Кветной И.М. *Руководство по нейроиммуноэндокринологии*. М.: Медицина. 2008; 15-512. [Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. *Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii*. (Neuroimmunoendocrinology guidelines.) Moscow: Meditsina. 2008; 15-512. (In Russ.)]

10. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*. 2015; 94 (1): 167-169. [Samsygina G.A. The issues of frequently ill children in pediatrics. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94 (1): 167-169. (In Russ.)]

11. Учайкин В.Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики. *Педиатрия*. 2009; 87 (1): 127-132. [Uchaykin V.F. Recurrent respiratory infections in children: the use of immunomodulators for the treatment and prevention. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2009; 87 (1): 127-132. (In Russ.)]

12. Шовкун В.А., Усейнова Н.Н. Роль нейрогормональных взаимоотношений в формировании типа адаптационных реакций у детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями. В кн.: *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. М. 2006; вып. 6: 308 с. [Shovkun V.A., Useynova N.N. The role of neurohormonal relations in the adaptive reactions type formation in infants, frequently and long ill from respiratory diseases. In: *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya*. (Pulmonology of childhood: problems and solutions.) Ed. by Yu.L. Mizernitskiy, A.D. Tsaregorodtsev. Moscow: 2006; issue 6: 308 p. (In Russ.)]

13. Arai K. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann. Rev. Biochem*. 2006; 59: 783.

14. Bellanti J. Recurrent respiratory tract infection in pediatric patient. *Drugs*. 2006; 54 (suppl. 1): 1-4.

15. Besedovsky H.O., del Rey A., Welsh C.J., Schwarz M.J. Neuroimmunomodulation in health and disease. *Ann. NY Acad. Sci*. 2012; 1262: 512.