

**IMMUNE CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS:  
CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY**

**Uzakova Sh.B., Shamsiev F.M.**

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry  
of Health of the Republic of Uzbekistan

**Summary.** The aim of the study was to study the features of cellular and humoral immunity in children with cystic fibrosis. 120 children with a mixed form of cystic fibrosis aged 0 to 14 years who were under observation at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics were examined. In children with cystic fibrosis, the level of IL-1b increased in the acute phase of the disease, and IL-8 significantly increased 2.85 times compared with the data of children in the control group, which averaged  $59.27 \pm 2.41$  pg/ml ( $P < 0.001$ ).

**Keywords:** cystic fibrosis, children, clinic, immunity.

**ИММУННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ:  
КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ**

**Аннотация.** Целью исследования явилось изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у детей с муковисцидозом. Обследованы 120 детей с смешанной формой муковисцидоза в возрасте от 0 до 14 лет, находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии. У детей с муковисцидозом в фазе обострения заболевания уровень IL-1 $\beta$  повысился, также IL-8 достоверно повысился в 2,85 раза по сравнению с данными детей контрольной группы, что составило в среднем  $59,27 \pm 2,41$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, клиника, иммунитет.

**Актуальность.** Муковисцидоз (МВ) является тяжелым наследственным заболеванием, при котором в результате нарушения мукоцилиарного клиренса и формирования густого и вязкого секрета поражается преимущественно бронхолегочная система. Присоединение инфекции и накопление гнойной мокроты в дыхательных путях приводит к обтурации мелких бронхов и развитию дыхательной недостаточности [2,6]. За последнее десятилетие качество и продолжительность жизни больных МВ значительно улучшились в связи с усовершенствованием терапевтических подходов, разработкой новых методов воздействия на патогенетические механизмы формирования заболевания [7,8,1,3,4]. В настоящее время первостепенной задачей является дальнейшее совершенствование методов лечения муковисцидоза, способствующих снижению темпов прогрессирования структурных изменений в органах респираторной системы, желудочно-кишечного тракта [4].

Проведенный анализ литературных данных последних лет показывает, что хронический воспалительный процесс при муковисцидозе поддерживается за счет разнообразных факторов, связанных с нарушением работы хлорного канала и

мукоцилиарного клиренса, гиперактивацией нейтрофилов, нарушением функции макрофагов. Существует устоявшаяся точка зрения, что хронический воспалительный процесс при муковисцидозе поддерживается за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [5].

**Цель работы:** изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета у детей с муковисцидозом.

**Материал и методы.** Обследованы 120 детей с смешанной формой муковисцидоза в возрасте от 0 до 14 лет, находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии. В качестве группы сравнения обследованы 35 детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Нозологический диагноз у наблюдаемых детей с муковисцидозом формировался в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-Х).

В программу исследования включались определение числа ( $CD3^+$ ), лимфоцитов и их субпопуляций Т-хелперов ( $CD4^+$ ), Т-супрессоров ( $CD8^+$ ), естественных киллеров ( $CD16^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) модифицированным методом Гариб Ф.Ю.; концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови - по методу Manchini G. et al. Фагоцитарная активность нейтрофилов изучена с применением частиц латекса (Петров Р.В.). Проводились общеклинические, биохимические исследования; рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости – по показаниям.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Известно, что наибольшее влияние на качество и продолжительность жизни больных МВ оказывают нарушения со стороны органов дыхания, которые характеризуется выраженным иммунным ответом с интенсивной миграцией нейтрофилов, продуцирующих свободные радикалы и протеолитические ферменты. В бронхолегочном секрете таких больных обнаруживается повышенное содержание провоспалительных цитокинов.

В связи с этим, нами проведены иммунологические исследования у данной категории больных. Результаты исследований иммунного статуса обследованных больных позволили установить различной выраженности иммуннодефицитное состояние с признаками напряжения гуморального звена иммунитета и разнонаправленным характером иммунологических сдвигов (таблица 1). Как видно из представленных данных у больных муковисцидозом в фазе обострения заболевания выявлены следующие отклонения: достоверное снижение относительного числа  $CD3^+$ -лимфоцитов в 1,96 раз, по отношению к контрольной группе ( $33,09 \pm 1,1\%$  при  $65,2 \pm 6,4\%$  у детей контрольной группы,  $P < 0,001$ ) и в 1,4 раз по отношению к группе сравнения (при  $45,09 \pm 2,21\%$  у детей с ОБРТ,  $P < 0,001$ ). В свою очередь у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения отмечается достоверное снижение относительного числа  $CD3^+$ -лимфоцитов в 1,4 раз, по отношению к контрольной группе ( $P < 0,001$ ). При изучении количества  $CD4^+$ -лимфоцитов был выявлено их достоверное снижение в 1,5 раза у детей с муковисцидозом по отношению к

контрольной группе ( $25,83 \pm 0,54\%$ , при  $39,1 \pm 2,1\%$  у детей контрольной группы,  $P < 0,001$ ) и в 1,04 раз по отношению к группе сравнения (при  $30,26 \pm 2,93\%$  у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения,  $P < 0,01$ ).

Таблица 1.

**Сравнительный анализ клеточного иммунитета у детей с муковисцидозом и обструктивным бронхитом рекуррентного течения, ( $M \pm m$ )**

Показатели	Практически и здоровые дети (n=20) (I)	Дети с МВ n-120 (II)	Обструктивный рекуррентный тением n=35 (III)	P	P <sub>1</sub>
CD3 <sup>+</sup> -лимф.,%	65,2±6,4	33,09±1,12	45,09±2,21	<0,001	<0,001
CD4 <sup>+</sup> -лимф.,%	39,1±2,1	25,83±0,54	30,26±2,93	<0,001	<0,01
CD8 <sup>+</sup> -лимф.,%	19,5±1,9	23,93±0,88	15,91±1,44	<0,05	<0,01
CD16 <sup>+</sup> -лимф.,%	15,4±1,9	25,82±0,94	18,06±1,36	<0,01	<0,05
ФАН, %	58,5±2,3	33,78±1,02	41,8±1,32	<0,001	<0,01
CD20 <sup>+</sup> -лимф.,%	18,2±1,7	26,9±0,46	29,51±0,8	<0,01	<0,05

**Примечание:** P - достоверность различий показателей между I и II группами больных; P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между II и III группами больных;

В свою очередь у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения отмечается достоверное снижение относительного числа CD4<sup>+</sup>- лимфоцитов в 1,3 раз, по отношению к контрольной группе ( $P < 0,01$ ). Количество CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, у детей с МВ оказалось увеличенным в 1,26 раза по сравнению с показателями практически здоровых детей. Отмечалось достоверное повышение относительного числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов у детей с МВ ( $23,93 \pm 0,88\%$  при  $19,5 \pm 1,9\%$  у детей контрольной группы,  $P < 0,05$ ), и достоверное повышение в 1,5 раз по отношению к группе сравнения ( $15,91 \pm 1,44\%$ ,  $P < 0,01$ ). У больных с обструктивным бронхитом рекуррентного течения также отмечалось достоверное снижение в 1,26 раз относительного числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми детьми,  $P < 0,01$ . Вместе с этим отмечалось достоверное повышение в 1,72 раза относительного числа CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов, по сравнению с детьми контрольной группы - и составило  $25,82 \pm 0,94\%$  при  $15,4 \pm 1,9\%$  у практически здоровых детей;  $P < 0,01$ ). Относительное число CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у детей с МВ по отношению к группе сравнения было 1,43 раз выше, этот показатель у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения составил  $18,06 \pm 1,36\%$  ( $P < 0,05$ ). В свою очередь содержание CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения было в 1,2 раза выше, чем у детей контрольной группы, но эти показатели были не достоверны ( $P > 0,05$ ).

Также нами определилось достоверное снижение ФАН у детей с МВ и обструктивным бронхитом рекуррентного течения. У детей с муковисцидозом оно составило  $33,78 \pm 1,02\%$ , что было в 1,7 раз меньше по отношению к контрольной группе

(58,5±2,3%, P<0,001). Содержание ФАН у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения было в 1,4 раз меньше по сравнению с контрольной группой и составило 41,8±1,32% (P<0,001). Разница между II и III группами была равна 1,24 (P<0,01). В группе детей с МВ отмечалась тенденция к повышению CD20<sup>+</sup> - лимфоцитов в 1,5 раза (26,9±0,46% при 18,2±1,7% у детей контрольной группы, P<0,01). У детей из группы сравнения также отмечалось достоверное повышение CD20<sup>+</sup> - лимфоцитов, в 1,6 раз и составило 29,51±0,8% (P<0,01), однако между II и III группами достоверных различий обнаружено не было (P>0,05).

Об активации гуморального звена иммунитета свидетельствует повышенная концентрация иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM (таблица 2.). В частности, у детей с муковисцидозом отмечалось достоверное повышение содержания IgG до 1234,2±33,86 мг/%, что в 1,38 раз выше чем в контрольной группе (890±61,4 мг/%, P<0,001) и в 1,29 раз выше чем в группе сравнения (950,74±30,02 мг/%, P<0,01).

Таблица 2.

### Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета

у обследованных детей, (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети (n=20) (I)	Дети с МВ (n=120) (II)	ОБ рекуррентным течением (n=35) (III)	P	P <sub>1</sub>
IgG, мг/%	890±61,4	1234,2±33,86	950,74±30,02	<0,001	<0,01
IgA, мг/%	112,3±4,1	131,33±5,16	99,23±5,02	<0,01	<0,001
IgM, мг/%	109,5±2,24	130,51±3,49	117,06±2,93	<0,001	<0,01

**Примечание:** P - достоверность различий показателей между I и II группами больных; P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между II и III группами больных;

У детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения также отмечалось повышение IgG по сравнению с контрольной группой, но разница была менее достоверной (P<0,05). Содержание IgA, у детей с МВ было увеличенным в 1,12 раз по сравнению с показателями практически здоровых детей. Выявлено достоверное повышение содержания IgA у детей с МВ (131,33±5,16 мг/% при 112,3±4,1 мг/% у детей контрольной группы, P<0,01), и достоверное повышение в 1,3 раз по отношению к группе сравнения (99,23±5,02 мг/%, P<0,001). У больных с обструктивным бронхитом рекуррентного течения также отмечалось снижение IgA по сравнению с практически здоровыми детьми, но эти результаты были менее достоверными, P<0,05.

Вместе с этим отмечалось достоверное повышение в 1,2 раза содержания IgM, по сравнению с детьми контрольной группы - и составило 130,51±3,49 мг/%, при 109,5±2,24 мг/% у практически здоровых детей; P<0,001). Содержание IgM у детей с МВ по отношению к группе сравнения было 1,1 раз выше, этот показатель у детей с

обструктивным бронхитом рекуррентного течения составил  $117,06 \pm 2,93$  мг/%, ( $P < 0,01$ ). В свою очередь содержание IgM у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения было в 1,1 раз выше, чем у детей контрольной группы, но эти показатели были менее достоверными ( $P < 0,05$ ). Проведенные нами исследования и анализ уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных МВ позволили получить следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3.

**Сравнительный анализ цитокинов у детей, с муковисцидозом и обструктивным бронхитом рекуррентного течения Т, (M $\pm$ m)**

Показатели	Практически здоровые дети (n=20) (I)	Дети с МВ (n=120) (II)	ОБ рекуррентным течением (n=35) (III)	с P	P <sub>1</sub>
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	29,7 $\pm$ 3,5	101,02 $\pm$ 4,8	75,05 $\pm$ 4,5	<0,001	<0,01
IL-8 (пг/мл)	21,4 $\pm$ 3,61	59,27 $\pm$ 2,41	80,02 $\pm$ 3,53	<0,001	<0,01

**Примечание:** P - достоверность различий показателей между I и II группами больных; P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между II и III группами больных.

Было выявлено, что у детей с муковисцидозом в фазе обострения заболевания уровень IL-1 $\beta$  повысился в 3,4 раза по сравнению с данными практически здоровых детей и составил в среднем  $101,02 \pm 4,8$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), по отношению к группе сравнения повысился в 1,34 раза ( $75,05 \pm 4,5$  пг/мл,  $P < 0,01$ ). В свою очередь у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения содержание IL-1 $\beta$  достоверно повысилось в 2,5 раза по сравнению с данными практически здоровых детей ( $P < 0,001$ ). Уровень IL-8 достоверно повысился в 2,85 раза по сравнению с данными детей контрольной группы, что составило в среднем  $59,27 \pm 2,41$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), но по отношению к группе сравнения этот показатель был достоверно ниже в 1,3 раза ( $P < 0,01$ ). У больных обструктивный бронхит рекуррентного течения отмечалось повышение уровня IL-8 в 3,8 раз по сравнению с данными практически здоровых детей и составило в среднем  $80,02 \pm 3,53$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что у детей при муковисцидозе смешанной формы определяются значительные изменения в системе иммунитета.

Проведенные исследования показали, что через сбой цитокиновой сети и иммунных нарушений МВ способствует усугублению иммунодефицита и возможно, развитию или утяжелению течения осложнений, что диктует необходимости проведения иммунокорректирующей терапии.

Восстановление функциональной активности иммунной системы является непременным условием успеха комплексной терапии, поэтому понятен значительный интерес к использованию различных средств, способных целенаправленно влиять на иммунный ответ организма при муковисцидозе, а разработка новых способов терапии, основанного на коррекции иммунологических нарушений является весьма актуальной проблемой.

Установленные факты подтверждают необходимость расширения арсенала методик, воздействующих на систему иммунитета при изучаемой патологии. Лечение МВ представляет значительные трудности в связи с особенностью течения заболевания. В этом плане включение в схему лечения детей с муковисцидозом системной энзимотерапии и иммуномодулирующих препаратов является перспективным направлением.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. Пульмонология. 2019;29(2):235-238.
  2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.,
  3. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(6):558-566.
  4. Клещенко Е.И., Шимченко Е.В., Боровикова Е.В., Яковенко М.П., Каюмова Д.А., Кулагина М.Г., Апалькова Е.П./ Современные методы лечения муковисцидоза у детей: обзор литературы, Сибирское медицинское обозрение. 2024;(1):13-21.
  5. Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А. и др. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом/ Pediatrics. Consilium Medicum. 2019; 1: 59–66.
  6. Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А., Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И.// Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом /Пульмонология 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521
  7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;(17):153-178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
- Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo K.Q., Cheng D.Y. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508delCFTR homozygous mutation: A systematic review and metaanalysis. Advances in Therapy. 2019;36(2):451-461. DOI: 10.1007/ s12325-018-0860-4