

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный университет»
Институт биологии и биотехнологии
Кафедра зоологии и физиологии

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА И ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА**
выпускная квалификационная работа
бакалаврская работа

Выполнила: студентка
4 курса, группы 763
Приходько Александра
Алексеевна

Научный руководитель:
канд. биол. наук, доцент
Требухов Андрей Владимирович

Допустить к защите:
зав. кафедрой Мацюра А.В.

Выпускная квалификационная
работа защищена

Оценка _____

Председатель ГЭК
Мочалова О.В.

СОКРАЩЕНИЯ

АСТ – аспаратаминотрансфераза;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

ГГТ – γ -глутамилтрансфераза;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИРИ – иммунорегуляторный индекс;

НК-клетки – натуральные киллеры;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

ЧДБД – часто и длительно болеющие дети;

ЩФ – щелочная фосфатаза;

CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки;

CD3+ – Т-лимфоциты общие;

CD4+ – Т-хелперы;

CD8+ – Т-цитотоксические клетки;

CD16+ – НК-клетки;

IgA, IgM, IgG, IgE – иммуноглобулины классов А, М, G, E;

Th0-лимфоциты – предшественники Th1, Th2-лимфоцитов;

Th1, Th2 – тип иммунного ответа организма.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

1.1. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта

1.2. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей

1.3. Вторичный иммунодефицит и дисфункции желудочно-кишечного
тракта у детей

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Контингент и материалы исследования

2.2. Методы исследования

ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

3.1. Исследование показателей лейкоцитарного звена периферической
крови у детей с дисфункциями ЖКТ

3.2. Исследование показателей биохимического анализа у детей с
дисфункциями ЖКТ

3.3. Копрологическое исследование у детей с дисфункциями ЖКТ

3.4. Исследование показателей клеточного иммунного статуса у детей с
дисфункциями ЖКТ

3.5. Исследование показателей гуморального иммунного статуса у детей
с дисфункциями ЖКТ

ВЫВОДЫ

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования обусловлена тем, что хронические заболевания органов пищеварительной системы относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям детского возраста, с длительным рецидивирующим течением, часто приводящим к снижению качества жизни подрастающего поколения. Распространенность нарушений пищеварения, приводящие к вторичным иммунодефицитным состояниям, у детей крайне велика и продолжает ежегодно расти (Гмошинская, Суржик, 2015).

Функциональные нарушения пищеварения представляют собой разнообразную комбинацию гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений. Говоря о функциональных нарушениях пищеварения, подразумеваются нарушения моторики, которые неизбежно вызывают вторичные изменения, главными из которых являются нарушение процессов переваривания и всасывания, а также нарушения микробиоценоза кишечника (Савелькаева и др., 2016).

К группе часто болеющих детей (ЧБД) принято относить детей, подверженных частым респираторным заболеваниям, в основном из-за транзиторных отклонений и возрастных особенностей иммунной системы детского организма. ЧБД составляют, по данным разных авторов, от 20% до 65% детской популяции.

У тяжело протекающих ОРЗ, детей, приводит к нарушению развития функционирования различных органов и систем, в частности и к заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Целью нашей работы явилось исследование особенностей иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Изучить особенности показателей гемограммы в группе часто и длительно болеющих детей и часто и длительно болеющих детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта;
- 2) Определить характер дисфункции желудочно-кишечного тракта у часто и длительно болеющих детей исследуемых групп;
- 3) Определить особенности иммунного статуса часто и длительно болеющих детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта.

ГЛАВА 1. ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

1.1. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт осуществляет большую и важную роль в функционировании организма в целом и поддержании высокого уровня здоровья. Главными органами желудочно-кишечного тракта являются желудок, толстый и тонкий кишечник, поджелудочная железа и другие органы пищеварительной системы. Главным помощником желудочно-кишечного тракта является его микрофлора, так как она важна и без неё органы пищеварения не справятся со своими функциями (Кондракова и др., 2012).

Желудочно-кишечный тракт также отвечает за выработку гормонов, которые управляют процессом пищеварения и продвижения пищи, удаление плохо усвоенной пищи и веществ, секрецию пищеварительных соков и за защиту от микроорганизмов. Наиболее важное значение в гормональной регуляции органов пищеварения принадлежит гормонам секретин, который уменьшает выработку соляной кислоты и гастрин, который повышает выработку пищеварительных желез (Сароян, Силина, 2011).

Гипоталамус, в котором находится пищевой центр отвечает за регуляцию всех процессов осуществляемыми органами желудочно-кишечного тракта, также гипоталамус формирует чувства насыщения и голода. Гипоталамус с помощью гормонов и нервных импульсов регулирует моторику и секрецию органов желудочно-кишечного тракта.

Соответственно, что если произошёл сбой в одном месте, то это приведёт к снижению работоспособности всего желудочно-кишечного тракта, а острые и хронические заболевания приводят к неприятным последствиям (Мирошниченко и др., 2008).

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – это система органов пищеварения, которая предназначена для переработки пищи и извлечения из неё питательных веществ, всасывающиеся в кровь и лимфу человека, а также ЖКТ предназначен для удаления непереваренных остатков пищи из организма (Шумилов и др., 2007).

Как известно, кишечник представляет собой «перерабатывающую фабрику», через которую путем сложных биохимических трансформаций в организм поступают не только питательные вещества, но и незаменимые аминокислоты (предшественник белков), витамины, макро- и микроэлементы. Соответственно, любые нарушения этого «производственного процесса» должны вызывать, – и вызывают на самом деле, – комплекс дисфункций и осложнений в различных системах организма. В совокупности эти вторичные нарушения образуют тяжелый полиморфный синдром, который называется синдромом мальабсорбции (Сенцова и др., 2014).

Различают врожденную и приобретенную мальабсорбцию (приобретенная составляет около 90% всех случаев). Будучи полиэтиологическим состоянием, синдром нарушенного кишечного всасывания может развиваться в силу множества причин и/или их сочетаний. К наиболее распространенным этиопатогенетическим факторам относятся:

- хирургические вмешательства на желудке и тонком кишечнике, сокращающие нормальный тракт и ускоряющие пассаж желудочного содержимого;
- нехватка ферментов в тонком кишечнике из-за врожденных и приобретенных особенностей (обструкция желчевыводящих путей, ряд заболеваний поджелудочной железы, хроническая печеночная недостаточность);
- нарушения кишечной моторики, независимо от причин;
- изменения рН кишечной среды;
- сильное разрастание микробиома;

- болезнь Крона, болезнь Уиппла и т.д.;
- нарушения транспорта при акантоцитозе, болезни Аддисона, туберкулезе, лимфоме, кишечной лимфангиэктазии (Новикова, Ревнова, Листопадова, 2018).

Синдром мальдигестии – это патология, которая обусловлена панкреатогенной, гастрогенной или энтерогенной недостаточностью пищеварения и приводящая к нарушению процессов усвоения нутриентов в желудочно-кишечном тракте. Она тесно связана с синдромом мальабсорбции (нарушением всасывания питательных веществ) и сопутствует многие заболевания пищеварительной системы. Похожее состояние приводит не только к недостаточности питания и снижению массы тела, но и к другим более серьезным изменениям, так как непереваренный химус (содержимое пищеварительного тракта) является благоприятной средой для размножения разнообразных микроорганизмов, а также источником множества антигенов, вызывающих аллергические реакции (Парфенов, 2008).

Пищеварение – это процесс, при котором сложные соединения превращаются в простые, всасывающиеся в кишечнике, поэтому всякие его нарушения сказываются на состоянии организма в целом. Синдром мальдигестии сопутствует большинство заболеваний ЖКТ, поэтому он является актуальной и широко распространенной проблемой (Шумилов и др., 2007).

Существует 3 формы синдрома мальдигестии: дисфункция полостного, пристеночного и внутриклеточного пищеварения. К нарушению полостного пищеварения отводится много причин. Зачастую патологию вызывает внешнесекреторная панкреатическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы (рак, хронический панкреатит, муковисцидоз, свищи). Существенное влияние оказывает уменьшение активности пищеварительных ферментов при гастродуодените и язвенной болезни желудка, а также изменение транзита химуса при синдроме раздраженного кишечника, диарее, стенозах разных участков кишечника. На полостное

пищеварение оказывает влияние снижение концентрации пищеварительных ферментов при дисбактериозе, дефицит желчных кислот при заболеваниях печени и тонкого кишечника (Решетникова и др., 2014).

Мембранное или пристеночное пищеварение осуществляется клетками кишечника - энтероцитами, поэтому их гибель или дистрофия вызывает дисфункцию желудочно-кишечного тракта. Данные состояния проявляются при болезни Крона, глютеневой энтеропатии и саркоидозе. Внутриклеточное пищеварение не может полностью осуществляться при развитии дефицита дисахаридаз вследствие врожденной или приобретенной ферментативной недостаточности (Строкова, Еремина, 2010).

Не до конца расправшиеся продукты питания вызывают ряд отрицательных последствий, сказывающихся в целом на состоянии пациентов. Неполное расщепление белков, жиров, углеводов, витаминов и нуклеиновых кислот на составные элементы приводит к не усвоению их организмом, при этом снижается масса тела, а также развиваются другие заболевания, связанные со сниженным поступлением этих элементов.

Непереваренный химус – является хорошей средой для размножения патогенных микроорганизмов, приводящие к развитию дисбактериоза, а также образованию некоторых токсичных веществ (индола, аммиака, скатола и других). Эти соединения вызывают раздражение слизистой оболочки кишечника что, впоследствии, усиливает перистальтику и общую интоксикацию, усугубляя положение пациента (Ганзий и др., 2019).

Также на работу пищеварения огромную роль играет моторная функция ЖКТ. Нарушение этой функции называют дискинезией.

Дискинезия – это собирательное название нарушений координированных двигательных актов (обычно гладких мышц внутренних органов).

Дискинезия пищевода – это нарушение его двигательной функции, приводящая к замедлению продвижения пищи из глотки в желудок или ее ретроградному, т. е. обратному продвижению. Дискинезия пищевода

является сравнительно распространенной патологией, те или иные ее формы выявляют примерно у 3% пациентов, которым проводится эзофагогастродуоденоскопия.

Дискинезия желудка – это функциональное нарушение сократительной функции желудка, которое относится к наиболее распространенным гастроэнтерологическим патологиям (Белоусова, 2012).

Дискинезия желчевыводящих путей – это функциональная патология билиарной системы, в основе которой находится моторно-тоническая дисфункция желчного пузыря, а также сфинктеров желчных протоков (Климкин, Лукашов, 2014).

Дискинезия кишечника – это часто встречающееся функциональное расстройство кишечника, которое фиксируется около 20% от общей популяции. Первые признаки дискинезии кишечника могут появиться уже в детстве, однако чаще возникают после 15 лет.

Те или иные дисфункции ЖКТ можно выявить при помощи лабораторного исследования – копрограммы.

Данное исследование назначают для оценки:

- ферментативной активности кишечника, его перистальтики;
- функционирования желудка и поджелудочной железы;
- эвакуаторной (выделительной) функции органов ЖКТ;
- воспалительных и бактериальных процессов в кишечнике;
- состояния микрофлоры кишечника, выявления в ней простейших, гельминтов, цист, яиц паразитов и т.д.;
- тяжести течения заболеваний органов ЖКТ и их формы (острая, хроническая);
- степени тяжести патологий желчного пузыря и его протоков, печени;
- тяжести онкологических процессов ЖКТ (Бугеро, Ильина, Аронова, 2019).

1.2. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей

Вторичные иммунодефицитные состояния характеризуются нарушением как гуморального, так и клеточного иммунитета, а также синтеза компонентов комплемента, отсутствием либо снижением активности цитотоксических лимфоцитов и макрофагов. В детском возрасте приводят к срыву поствакцинального иммунитета и неэффективности программ вакцинации (Валиева и др., 2011).

Вторичные иммунодефицитные состояния – это нарушения иммунной системы, которые развиваются в постнеонатальном периоде у детей или у взрослых и не является результатом генетических дефектов. Причины, приводящие к развитию вторичных иммунодефицитных состояний: дефект питания, хронические вирусные и бактериальные инфекции, химио- и кортикостероидная терапия (Новикова, 2009).

Примеры учащенных обострений хронических инфекционно-воспалительных процессов разной локализации и этиологии: присутствие скрытой смешанной бактериально-вирусной инфекции – хеликобактериоза; частые острые респираторные вирусные инфекции; Эпштейна–Барр-вирусной, герпетической, цитомегаловирусной инфекции; нередкие обострения хронического тонзиллита с обильным ростом в зеве патогенной флоры (Козловский, 2012).

Иммунологические показатели при ВИДС:

При ВИДС присутствуют изменения в главных звеньях иммунитета: гуморальном, клеточном, фагоцитарном.

В общем анализе крови может обнаруживаться повышенная СОЭ, лейкопения или стойкий лейкоцитоз, часто замечается лимфоцитоз (зачастую это доказательство присутствия внутриклеточной или вирусной инфекции). Может модифицироваться состав популяций и субпопуляций лимфоцитов, трансформируется фагоцитарная активность моноцитов и/или нейтрофилов. У многих пациентов с ВИДС уменьшена продукция интерферонов гамма и

альфа (обеспечивают противовирусное действие). Также изменяются значения гуморального звена иммунитета (иммуноглобулинов А, G и E). Многократно обнаруживаются увеличенные уровни специфических иммуноглобулинов G и А к вирусным и бактериальным антигенам (Кузьмина, Зацаренко, 2017).

Систематизирование вторичных иммунодефицитных состояний:

1. Системные, которые развиваются в результате поражения иммуногенеза (при инфекционных, токсических, лучевых, и стрессорных поражениях);

2. Местные, характеризующиеся региональным поражением иммунокомпетентных клеток (локальные нарушения иммунного аппарата слизистых, кожи и других тканей, развившиеся вследствие местных воспалительных, атрофических и гипоксических нарушений) (Пальшина и др., 2014).

Лабораторные критерии:

– гемограмма: снижение содержания форменных элементов периферической крови;

– понижение содержания IgM, IgA, IgG в сыворотке крови;

– уменьшение содержания общих и отдельных субпопуляций лимфоцитов;

– снижение функциональной активности фагоцитов, комплемента;

– дисбаланс синтеза цитокинов Th1 и Th2 клетками и другие (Шилова и др., 2014).

Транзиторные изменения параметров иммунной системы могут быть у практически здоровых лиц, и их обнаружение не всегда указывает о наличии ВИИ.

Факторы, вызывающие вторичный иммунодефицит, очень разнообразны. Вторичный иммунодефицит может быть вызван как внутренними факторами организма, так и факторами внешней среды.

Все неблагоприятные факторы окружающей среды способны нарушить обмен веществ организма и стать причиной развития вторичного иммунодефицита. К самым распространенным факторам окружающей среды, вызывающим иммунодефицит, относятся загрязнение окружающей среды, ионизирующее и СВЧ излучение, отравления, длительный прием некоторых лекарств, хронический стресс и переутомление. Все выше перечисленные факторы оказывают негативное влияние на все системы организма, включая иммунную систему. Помимо этого, факторы такие как ионизирующее излучение оказывают избирательное ингибирующее действие на иммунитет связанное с угнетением системы кроветворения (Новикова, 2009).

Течение болезни может быть скрытым (жалобы и клинические симптомы отсутствуют, наличие иммунодефицита обнаруживается только при лабораторном исследовании) или активным с присутствием признаков воспалительного процесса на коже и в подкожной клетчатке, верхних дыхательных путях, легких, мочеполовой системе, пищеварительном тракте и в других органах. В отличие от преходящих сдвигов в иммунитете, при вторичном иммунодефиците патологические изменения сохраняются и после устранения возбудителя заболевания и купирования воспаления (Супрун, 2015).

Повергнуть к проявленному и стойкому снижению иммунной защиты организма могут самые разнообразные этиологические факторы – как внешние, так и внутренние.

Развитие вторичного иммунодефицита часто осуществляется при общем истощении организма. Продолжительное недоедание с недостаточностью в пище белка, жирных кислот, витаминов и микроэлементов, нарушения всасывания и расщепления питательных веществ в пищеварительном тракте подвергают к нарушению процессов формирования лимфоцитов и снижают сопротивляемость организма (Пальшина и др., 2014).

Внутренними факторами, провоцирующие вторичный иммунодефицит являются:

– хронические бактериальные и вирусные инфекции, а также паразитарные инвазии (стафилококкоз, туберкулез, пневмококкоз, герпес, хронические вирусные гепатиты, краснуха и др.). При различных хронических инфекционных заболеваниях иммунная система подвергается серьезным изменениям: нарушается иммунореактивность, развивается повышенная сенсibilизация по отношению к различным антигенам микробов. Помимо этого, на фоне хронического инфекционного процесса отмечается интоксикация организма и угнетение функции кроветворения. Иммунодефицит во время инфекции ВИЧ опосредован избирательным захватом клеток иммунной системы вирусом (Хавкин, 2012);

– нарушение питания и общее истощение организма также приводит к снижению иммунитета. На фоне общего истощения организма нарушаются функции всех внутренних органов. Иммунная система в особенности восприимчива к недостатку витаминов, минералов и питательных веществ, так как осуществление иммунной защиты - это энергоемкий процесс. Часто снижение иммунитета отмечается в период сезонной витаминной недостаточности (зима-весна) (Хавкин, 2012);

– аутоиммунные заболевания появляются из-за нарушения функциональной работы иммунной системы. На фоне заболеваний этого типа и при их лечении иммунная система работает недостаточно и, порой, неправильно, что приводит к повреждению собственных тканей и неспособности преодолеть инфекцию;

– утрата факторов иммунной защиты отмечается при сильных кровотечениях, при ожогах или при заболеваниях почек. Общей особенностью этих патологий является значительная потеря плазмы крови или растворенных в ней белков, часть их которых является иммуноглобулинами и другими компонентами иммунной системы (белки системы комплимента, С-реактивный белок). При кровотечении теряется не

только плазма, но и клетки крови, поэтому на фоне обильного кровотечения снижение иммунитета имеет комбинированный характер (клеточно-гуморальный) (Хавкин, 2012);

– тяжелые травмы и операции также протекают со снижением функции иммунной системы. Вообще любое серьезное заболевание организма приводит к вторичному иммунодефициту. В некоторой степени это связано с нарушением обмена веществ и интоксикацией организма, а отчасти с тем, что во время травм или операций выделяются большие количества гормонов надпочечников, которые угнетают функцию иммунной системы (Хавкин, 2012).

О присутствии вторичного иммунодефицита на всех стадиях можно определять по общим клиническим проявлениям инфекционно-воспалительного процесса. Это может быть длительный субфебрилитет или лихорадка, увеличение лимфатических узлов и их воспаление, боли в мышцах и суставах, общая слабость и утомляемость, снижение работоспособности, частые простудные заболевания, повторные ангины, часто рецидивирующие хронические наймориты, бронхиты, повторные пневмонии, септические состояния и т. п. При этом результативность стандартной антибактериальной и противовоспалительной терапии невысока (Лусс, 2014).

Обнаружение вторичных иммунодефицитов вызывает комплексного подхода и участия в процессе диагностики врачей-специалистов разных направлений – иммунолога, аллерголога, онколога, гематолога, инфекциониста, и др. Так же учитывается общая картина заболевания, которая свидетельствует о присутствии хронической инфекции, тяжело поддающейся лечению, также обнаружение оппортунистических инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами (Лусс, 2018).

Нужно исследование иммунного статуса организма с применением всех доступных методик, используемых в иммунологии и аллергологии. Диагностика образована на исследовании всех звеньев иммунитета, которые

участвуют в защите организма от инфекционных раздражителей. К тому же исследуется система комплемента, фагоцитарная система, субпопуляции В- и Т- лимфоцитов. Проведение исследования осуществляется проведением тестов первого (ориентировочного) уровня, который позволяет выявить видимые общие нарушения иммунитета, а также второго (дополнительного) уровня с выявлением определенного недостатка (Долгих и др., 2012).

При скрининговых обследованиях (тест первого уровня, которые выполняются в каждой клиническо-диагностической лаборатории) можно выявить данные об абсолютном количестве нейтрофилов, лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов (наблюдается лейкоцитоз, лейкопения, повышенная СОЭ, относительный лимфоцитоз), сывороточных иммуноглобулинов G, A, M и E, уровне белка и гемолитической активности комплемента. К тому же, выполняются нужные кожные пробы для обнаружения повышенной чувствительности замедленного типа (Лусс, 2014).

При проведении глубокого анализа вторичного иммунодефицита (тест второго уровня) устанавливается выраженность хемотаксиса фагоцитов, субклассы иммуноглобулинов, окончание фагоцитоза и характерные антитела к определенным антигенам, продукция индукторов Т-клеток, цитокинов и иные значения. Разбор таких данных должен осуществляться только с учетом определенного состояния конкретного больного, его возраста, наличия заболеваний и аллергических реакций, аутоиммунных расстройств и иных показателей.

В результате осмотра должна делаться дифференциальная диагностика с первичными иммунодефицитами, продолжающимися инфекционными заболеваниями бактериальной, вирусной, паразитарной и грибковой природы, эндокринными расстройствами, соматическими заболеваниями и новообразованиями (Щербина, 2016).

Таким образом, вторичные иммунодефициты - это изменения функционирования иммунной системы из-за первичных причин, действующих транзиторно в любой период жизни, и поражающих либо

непосредственно компоненты иммунной системы, либо системы, регулирующие функции.

1.3. Вторичный иммунодефицит и дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей

Желудочно-кишечный тракт человека является одним из органов, ответственных за иммунную защиту организма от пищевых антигенов, вирусов, бактерий, токсинов и лекарственных препаратов. В слизистой оболочке тонкой кишки человека находится толстый лейкоцитарный слой, который обеспечивает местную иммунную защиту. Клетки тонкого кишечника продуцируют иммуноглобулины А, М, Е и G (Гмошинская, Суржик, 2015).

IgE и IgA попадают в полость кишки и защищают организм от антигенов, способных к прохождению через слизистую оболочку, задерживают колонизацию кишечного эпителия бактериями и вирусами. Между иммунокомпетентными клетками существуют специфичные сложные взаимоотношения. Так, среди субпопуляций Т-лимфоцитов выделяют межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) с преобладанием супрессорной активности. Среди В-лимфоцитов доминируют плазматические клетки, продуцирующие IgA (Иванова и др., 2016).

Нарушения иммунологического гомеостаза приводят к расстройствам в иммунной системе, связанным с недостаточностью функции основных классов иммуноглобулинов и системы Т- и В-лимфоцитов (Иванова и др., 2016).

Острая диарея и нарушение всасывания развиваются у многих детей с дисфункцией иммунной системы. Заболевания, в основе которых лежит первичная недостаточность системы иммунитета, имеют различные клинические проявления, но их общей чертой является склонность к тяжелым рецидивирующим (с периодическими обострениями)

бактериальным, вирусным и (или) грибковым инфекциям с хроническим течением. Приобретенные иммунодефицитные состояния в большинстве случаев представляют собой наследственные дефекты иммунитета (Еремина, Позднякова, 2012).

В организме человека имеются клеточная и гуморальная системы иммунитета. Клеточная система представлена конкретными клетками, участвующие в иммунном ответе. Гуморальная система представлена антителами (иммуноглобулинами), которые представляют собой белки разных типов, передвигающихся в крови и принимающие участие в реакциях иммунитета (Валиева и др., 2011).

Желудочно-кишечные симптомы часто встречаются у детей с иммунодефицитными состояниями, но механизмы нарушения кишечника у таких пациентов остаются непонятными. Некоторые пациенты склонны к заражению лямблиями – а другие пациенты с выраженными функциональными или морфологическими изменениями кишечника нет каких-то выраженных знаков кишечной инфекции. Можно, однако, предположить, что в основе нарушения кишечника располагается нарушение постоянства организма к кишечной микрофлоре. Диагностическая оценка состояния таких больных затрудняется тем, что некоторые кишечные инфекции самостоятельно могут вызвать вторичные иммунодефициты вследствие больших потерь с фекалиями иммуноглобулинов и лимфоцитов. Легкая периодическая диарея возникает незадолго после рождения и обычно проходит у детей старше 2 лет. На ее фоне нередко развивается лямблиоз. В биоптатах из прямой кишки виднеются абсцессы крипт, однако клинические признаки колита наблюдаются редко (Репецкая, Бурдина, Торопова, 2017).

При данных приобретенных расстройствах диарея появляется чаще и проходит труднее, чем при врожденной патологии. Среди пациентов - подростков около 50% болеют диареей, а также у многих отмечается стеаторея. В отдельных случаях замечается очаговая дистрофия ворсинок тонкой кишки, но к тому же проявленная дисахаридазная недостаточность

может проявляться без видимых структурных нарушений. При биопсии или рентгенологическом исследовании слизистой оболочки замечают узелковую лимфоидную гиперплазию, которая может никак проявлять себя клинически. Изолированная недостаточность IgA. Это общераспространенное первичное иммунодефицитное состояние иногда возбуждает кишечные расстройства. Но у людей с изолированной недостаточностью IgA чаще, чем среди населения в целом, возникают лямблиоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и целиакия. Природа такой зависимости непонятна (Захарова, Сугян, 2019).

При недостаточности клеточных иммунных реакций также наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

При синдроме Ди Джорджа обнаружено, что слизистая оболочка тонкой кишки имеет отечность, с уплощенными ворсинками, при этом уровень иммуноглобулинов (антител) нормальный. У больных может развиваться нарушение всасывания и необъяснимая водная диарея, они предрасположены к инфицированию бактериями, грибами, вирусами простого герпеса и цитомегаловирусами (Дубровская и др., 2015).

При тяжелых комбинированных формах недостаточности иммунитета развиваются хроническая водная диарея и мальабсорбция, которые впервые появляются у детей в возрасте 3–6 месяцев. Ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки изменены или отсутствуют, что создает впечатление «лысой» кишки при эндоскопическом исследовании.

Лимфоцитарная дисгенезия характеризуется отсутствием или депрессией клеточного звена иммунитета при нормальном или немного сниженном содержании иммуноглобулинов в плазме крови. Заболевание возникает редко, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, протекает совместно с мальабсорбцией, постоянно повторяющимися инфекциями и грибковыми поражениями различных органов и систем (Мухина и др., 2010).

Синдром «голых» лимфоцитов. Выявлено, что во многих случаях данного заболевания родители больных детей состоят в кровнородственном

браке. Данный факт дает основание предполагать аутосомно-рецессивный тип наследования, сцепленного с полом, типа наследования не выяснено. Заболевание в первый раз проявляется в возрасте 3–4 месяцев диареей, задержкой роста и развития, повторными респираторными инфекциями, бронхитами. Понемногу состояние детей прогрессирует, развивается синдром мальабсорбции, они очень плохо прибавляют в массе. Часто отмечаются пневмонии, присоединяются грибковые заболевания. В терминальных стадиях развития заболевания наступает обратное развитие вилочковой железы (Мухина и др., 2010).

Дефекты гуморального звена системы иммунитета пытаются лечить введением γ -глобулинов или свежезамороженной плазмы. Наиболее эффективным и перспективным методом лечения первичных иммунодефицитных состояний в настоящее время признана ранняя пересадка костного мозга (Мухина и др., 2010).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Контингент и материалы исследования

Данное исследование проводилось на кафедре зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Алтайского государственного университета», а также на базе поликлиники Городской детской больницы №5 в период 2018-2020гг. Сбор данных проходил методологически с анализом медицинских карт больных. Контингент исследования составили часто и длительно болеющие дети с нарушениями функций ЖКТ и вторичными иммунодефицитными состояниями и дети без нарушений ЖКТ, возраст которых составил $7\pm 1,5$ лет обоих полов (n=26). Пациенты, участвующие в исследовании, дали информационное добровольное соглашение на обработку персональных данных и результатов их обследования.

Материалом для исследования служили анализы копрограммы, а также образцы крови детей обеих групп. Сбор материала проходил в процедурном кабинете медицинским персоналом по стандартной методике. В работе анализировались копрологические анализы, показатели общего и биохимического анализа крови, а также показатели иммунограммы гуморального звена.

2.2. Методы исследования

Исследование общего анализа крови проводилось кондуктометрическим методом. Общий анализ крови дает возможность получить представление о содержании различных клеточных элементов (лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов др.), концентрации гемоглобина, гематокрита. Анализ крови проводился с полной дифференцировкой лейкоцитов (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, незрелые гранулоциты) (Павлова, 2016).

Иммунологическое обследование включало оценку показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Исследование иммунограммы проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием многоцветного 2-х лазерного проточного цитофлуориметра BD FACS Canto II. Определялось процентное содержание Т- и В –лимфоцитов, процентное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры), процентное содержание НК-клеток, а также расчет иммунорегуляторного индекса (Мокеева, 2009).

Проточная цитометрия является одним из самых высокочувствительных и объективных методов для определения популяций и субпопуляций лимфоцитов. Данный метод основан на проведении фотометрических и флюоресцентных изменений отдельных клеток, вместе с потоком жидкости пересекающие луч монохроматического света, которым обычно является света лазера. Фотометрические каналы, использующиеся для оценки размеров, по-разному рассеивают свет, при этом характер рассеивания зависит от соотношения длины волны света и диаметра частиц. При одновременной регистрации бокового и прямого светорассеяния, возможно, выделить все клеточные популяции лейкоцитов. Определяются физические свойства (например, размер или цитоплазматическая регулярность) всякой отдельной неокрашенной клетки. Подобным образом и происходит разделение клеточной популяции, которая была представлена для анализа, на отдельные субпопуляции (Мокеева, 2009).

Флюоресцентный канал используется для изучения клеточных маркеров. Для этого используются меченные флюорохромными красителями антигены. После окрашивания клеток антигена флюорохромными красителями происходит их специфическое связывание с клеточными структурами и регистрация флюоресценции, индуцированной излучением лазера. Иммунофенотипический анализ лимфоцитов может быть проведен с помощью антигенов, меченных различными флюорохромами (Мокеева, 2009).

Для оценки иммунного статуса при иммунофенотипировании лимфоцитов наряду с основными популяциями в ряде случаев стоит расширить анализ за счет исследования малых субпопуляций лимфоцитов и пулов активированных клеток. Если до этого для определения Т-цитотоксических лимфоцитов было достаточно использовать только один маркер CD8, то сейчас необходимо одновременное исследование четырех маркеров: CD8, CD4, CD3 и CD45. Реализация такого подхода возможна только при использовании многоцветного цитометрического анализа (Донецкова и др., 2008).

Кроме того, анализируя картину поверхностных дифференцировочных маркеров (CD), помимо определения популяции и субпопуляции клеток, можно также определить стадию их дифференцировки и активации, функцию клеток и их взаимодействие с другими клетками (Ахмалтдинова, 2015).

Преимущества метода проточной цитофлуориметрии:

- 1) высокая автоматизация метода;
- 2) высокая скорость проводимого анализа;
- 3) анализ большого количества клеток;
- 4) использование при анализе статистических и математических моделей, которые позволяют увеличить возможности метода;
- 5) измерение параметров малых субпопуляций и редко встречающихся частиц;
- 6) объективное измерение интенсивности флуоресценции;
- 7) технические возможности современных приборов позволяют на одном образце проанализировать несколько субпопуляций клеток по набору морфологических характеристик и флуоресценции нескольких видов моноклональных антител;
- 8) возможность осуществлять сортировку клеток по определенным параметрам (Ахмалтдинова, 2015).

Минусы метода:

- 1) необходимость дорогостоящей и современной аппаратуры;

- 2) высокая стоимость реактивов;
- 3) необходимость подбора/анализа многоцветных панелей требует значительного опыта и знаний операторов;
- 4) нет алгоритма превращения массива данных в диагноз;
- 5) дефицит стандартных алгоритмов оценки маркеров, подбора панелей, интерпретации (Ахмалтдинова, 2015).

Основной задачей проточной цитометрии в медицине является иммунофенотипирование нормальных и патологических иммунокомпетентных клеток крови (Ахмалтдинова, 2015).

Фагоцитарный индекс определялся методом теста с микрочастицами латекса. Фагоцитарный индекс – показатель способности макрофагов и нейтрофилов поглощать частицы латекса. Это процентная доля фагоцитов, имеющих в цитоплазме поглощенные частицы латекса от общего числа лейкоцитов. Отражает фагоцитарную активность лейкоцитов (Смирнова, 2012).

Проводился спонтанный и стимулированный НСТ-тест с нитросиним тетразолием. Тест применяется для оценки уровня кислородного взрыва нейтрофилов за счет их способности поглощать нитросиний тетразолий и восстанавливать его в гранулы нерастворимого диформаза в виде гранул синего цвета. Результаты спонтанного теста указывают на количество активированных клеток крови. Результаты стимулированного теста представляют способность исследуемых клеток крови к активации *in vitro* (Павлова, 2009).

Общий IgE определялся методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Тест определяет суммарную фракцию иммуноглобулинов.

Иммуноглобулины E (IgE) - антитела, принимающие участвующие в развитии аллергических реакций. Биосинтез IgE осуществляется в ответ на стимуляцию антигенами, имеющих несколько эпитопов (поливалентные антигены), которыми являются пыльца растений, пищевые аллергены и тому подобное, при этом иммуноглобулины связываются с тучными клетками и

циркулируют в крови месяцами и даже годами. При повторном контакте сенсibilизированной тучной клетки с антигеном, она разрушается и выбрасывает гистамин и другие вазоактивные вещества, что сопровождается клиническими проявлениями аллергии (Павлова, 2009).

Аллергенспецифические IgE определялись методом иммуноферментного анализа. Тест позволяет определить несколько разновидностей IgE, направленных против ингаляционных и пищевых аллергенов. К ингаляционным аллергенам относятся: клещи домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, эпидермис и шерсть собак и кошек, таракан, кандида, альтернария + аспергиллиус, береза, ежа, тимофеевка, полынь, амброзия, одуванчик. К пищевым аллергенам относятся: треска, креветка, белок яйца, желток яйца, молоко коровье, лесной орех, арахис, соя, морковь, апельсин, клубника, пшеничная мука, томат. Тест используется вместо проведения кожных проб, и является более безопасным методом (Павлова, 2009).

Общие IgA, IgG и IgM определялись методом иммуноферментного анализа. Метод иммуноферментного анализа является высокочувствительным и высокоспецифичным иммунодиагностическим методом. С помощью него проводят качественное и количественное определение различных веществ, которые обладают свойствами антигена, гаптена (неполноценного антигена) или антитела. Принцип метода заключается в реакции специфического взаимодействия антигена с антителом с образованием иммунного комплекса "антиген-антитело" и последующего выявления полученного комплекса с помощью спектрофотометрии, хемилюминесценции и других адекватных методик (Павлова, 2009).

Метод иммуноферментного анализа включает 3 основных этапа:

1) образование иммунного комплекса «антиген-антитело» или наоборот;

2) формирование связи конъюгата с образовавшимся на предыдущем этапе иммунным комплексом или со свободными местами связывания (детерминантами);

3) преобразование субстрата под действием ферментной метки в регистрируемый сигнал в результате биохимической реакции.

Иммуноглобулины (антитела) - белковые компоненты, вырабатываемые плазматическими клетками в ответ на проникновение в организм чужеродного агента или на собственные антигены. Являются показателями гуморального иммунитета.

Все методологические исследования проводились в специализированных лабораториях сертифицированными медицинскими работниками по общепринятым методикам.

Математическую обработку проводили на основании анализа базы данных, созданной с помощью Microsoft Excel. Полученные данные представили в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое полученных данных и m – доверительный интервал полученных данных.

ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

3.1. Копрологическое исследование у детей с дисфункциями ЖКТ

Для того чтобы выявить те или иные серьезные заболевания желудочно-кишечного тракта и внутренних органов пищеварения, а также определить форму и стадию этих заболеваний, используют метод копрограммы. С помощью данного метода оценивают ферментативную (переваривание продуктов) и кислотообразующую (выделение желудочного сока) функцию желудка. Еще это исследование позволяет обнаружить заболевания печени и поджелудочной железы, а также процессы воспаления в верхних или нижних отделах ЖКТ, дисбактериоз, наличие в организме каких-либо паразитов и т.д. (Ярошевская и др., 2016).

Наше исследование коснулось группы часто и длительно болеющих детей в возрасте $7\pm 1,5$ лет обоих полов, поступивших в стационар с различными диагнозами, в том числе и с дисфункциями желудочно-кишечного тракта. С помощью копрологического исследования у большинства больных в фекалиях были обнаружены различные элементы. Поэтому, на основании уже имеющихся данных мы провели изучение встречаемости этих элементов у данной группы детей. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные копрологического исследования у детей с дисфункциями ЖКТ

Сведения изъяты

По данным нашего копрологического исследования чаще всего в фекалиях присутствовали мыла и кристаллы жирных кислот. Но, помимо их также были обнаружены и другие элементы: мышечные волокна у 50% детей, перевариваемая и неперевариваемая клетчатка у 55%, а также крахмал (65%), нейтральный жир (20%) и дрожжевые грибы (20%). Все это указывает на наличие диспанкреатизма.

При диспанкреатизме сначала нарушается адекватное переваривание жиров. Поэтому в копрограмме увеличивается количество нейтрального жира. Такое состояние называют стеатореей. Затем при дальнейшей потере функционирующей панкреатической ткани страдает переваривание белков. Копрограмма обнаруживает повышение количества мышечных волокон и соединительной ткани (креаторея). И только потом при продолжающемся прогрессировании процесса обнаруживается ухудшение переваривания углеводов. Такая динамика объясняется тем, что недостаточная работа панкреатических амилолитических ферментов долго компенсируется кишечными амилазами. Амилорея подтверждается данными копрограммы (повышением крахмала). Также обнаружение тех или иных элементов может свидетельствовать о нарушении функции кишечника, печени и желудка.

3.2. Исследование показателей лейкоцитарного звена периферической крови у детей с дисфункциями ЖКТ

При многих заболеваниях, которым подвергается желудочно-кишечный тракт, необходимы результаты ряда лабораторных анализов. Одним из самых показательных при таких болезнях является исследование кровяной среды. Результаты анализа показателей лейкоцитарного звена периферической крови представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели лейкоцитарного звена у детей с нарушением и без нарушения функции ЖКТ

Сведения изъяты

В пределах физиологической нормы находились показатели эритроцитов в обеих группах детей (рис. 1).

Рис. 1. Содержание эритроцитов у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

При исследовании количественного отношения лейкоцитов, у детей с нарушениями ЖКТ, отклонений от физиологической нормы не было выявлено (рис. 2).

Рис. 2. Содержание лейкоцитов у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Существует несколько видов лейкоцитов, каждый из которых выполняет определенную функцию. При необходимости делают развернутый анализ крови, который показывает соотношение всех видов лейкоцитов. Например, если уровень лейкоцитов в крови повышен, развернутый анализ покажет, за счет какого вида увеличилось их общее число. Если за счет лимфоцитов, то в организме есть воспалительный процесс, если больше нормы эозинофилов, то можно заподозрить аллергическую реакцию (Крылов, 2009).

При рассмотрении лейкоцитарного звена уровень лимфоцитов в обеих группах не выходит за пределы нормы (рис. 3).

Сведения изъяты

Рис. 3. Концентрация содержания лимфоцитов у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Отклонений других показателей (эозинофилов и моноцитов) лейкоцитарного звена не было выявлено (рис. 4-5).

Рис. 4. Концентрация содержания эозинофилов у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Рис. 5. Концентрация содержания моноцитов у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Однако у группы ЧДБ детей с нарушением пищеварения среднее значение показателя моноцитов (*) несколько выше по сравнению со средним значением группы ЧДБД без нарушения пищеварения (*).

Так как гемоглобин тесно связан с эритроцитами, то его показатели в обеих группах не выходят за пределы нормы (рис. 6).

Рис. 6. Концентрация содержания гемоглобина у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Что касается следующего показателя, то здесь также не наблюдается каких-либо отклонений от физиологически нормальных значений (рис. 7).

Рис. 7. Содержание гематокрита у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Уровень показателя скорости оседания эритроцитов находится в пределах нормы (рис. 8).

Рис. 8. Концентрация СОЭ у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

3.3. Исследование показателей биохимического анализа у детей с дисфункциями ЖКТ

В выявлении многих заболеваний желудочно-кишечного тракта важнейшую роль играет биохимический анализ крови (табл. 3).

Биохимические показатели у детей с нарушениями и без нарушения функции

ЖКТ

$M \pm m$, n=26

Сведения изъяты

Понижение общего белка в крови может сигнализировать о нарушении работы печени и ЖКТ (Знаменская,2013). В нашем исследовании содержание общего белка в крови у детей с нарушением пищеварения (*) несколько ниже чем у детей без нарушения пищеварения (*), но данный показатель обеих групп не выходит за пределы нормы (рис. 9).

Сведения изъятые

Рис. 9. Содержание общего белка у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

От уровня билирубина зависит полноценность работы печени. Повышение билирубина может свидетельствовать об ускоренном распаде эритроцитов, а также о желчнокаменной болезни и нарушении оттока желчи (Гостищева, 2013).

Согласно полученным данным прямой и непрямой билирубин при средних значениях не выходит за пределы нормы (рис. 10-11).

Сведения изъятые

Рис. 10. Содержание билирубина прямого у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Рис. 11. Содержание билирубина непрямого у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ) осуществляют взаимосвязь обмена азотистых соединений с углеводным обменом. При рассмотрении их содержания у детей с нарушением и без нарушения пищеварения при их средних значениях отклонений от физиологически нормальных показателей не было выявлено (рис. 12-13).

Рис. 12. Содержание аспаратаминотрансферазы у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Однако у группы детей без нарушения пищеварения отмечается незначительная тенденция к повышению АСТ. Повышение АСТ может свидетельствовать о поражении мышц, прежде всего мышцы сердца.

Сведения изъяты

Рис. 13. Содержание аланинаминотрансфераза у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Гамма-глутамилтрансфераза — фермент, участвующий в обмене аминокислот. Накапливается в основном в почках, печени и поджелудочной железе. Концентрация его в крови у детей с нарушением и у детей без нарушения пищеварения находится в пределах нормы (рис. 14).

Рис. 14. Содержание у-глутамилтрансфераза

В ряде работ отмечается повышение его концентрации при заболевании поджелудочной железы, панкреатите, сахарном диабете (Сенаторова, Урываева, 2010).

Также у часто и длительно болеющих детей с нарушениями и без нарушения ЖКТ относительно физиологически нормальных показателей наблюдалось снижение содержания щелочной фосфатазы, причем у группы ЧДБД без нарушений функции ЖКТ несколько ниже, чем у ЧДБД с нарушениями функций ЖКТ (рис. 15).

Сведения изъяты

Рис. 15. Содержание щелочной фосфатазы у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Что касается содержания α -амилазы у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ, то их средние показатели не выходят за пределы нормы, но, как мы видим на рисунке 16 у группы детей с нарушением пищеварения концентрация данного показателя намного ниже, чем у детей без нарушенной функции ЖКТ. Снижение содержания α -амилазы в сыворотке крови у детей отмечено в исследовании Я.Ю. Иллек, Н.А. Федосимовой, А.В. Галаниной при заболевании атопического дерматита (2007). Кроме того в данном исследовании наблюдается достоверное увеличение липазы, АСТ и АЛТ. По мнению этих авторов, выявленные

нарушения деятельности пищеварительных желез и функциональной активности гемогистоцитарных барьеров по отношению к гидролазам и аминотрансферазам у детей с атопическим дерматитом тяжелой степени обусловлены аллергическими реакциями и воспалением в тканях печени, поджелудочной железы, желудка, кишечника.

Сведения изъяты

Рис. 16. Содержание α -амилаза у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

3.4. Исследование показателей клеточного иммунного статуса у детей с дисфункциями ЖКТ

При изучении клеточного звена иммунного статуса часто и длительно болеющих детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ констатировались значительные изменения показателей иммунологической реактивности. Полученные результаты представлены в таблице 4.

В ходе анализа данных было установлено, что у часто и длительно болеющих детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ содержание лейкоцитов относительно находилось в пределах физиологически нормальных показателей.

Показатели клеточного иммунитета у ЧДБ детей с нарушениями и без
нарушения функции ЖКТ ($M \pm m$, $n=26$)

Сведения изъяты

Однако при рассмотрении процентного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов наблюдались некоторые отклонения. При анализе данных было установлено, что среднее процентное содержание Т-лимфоцитов составило *

%, то есть является сниженным показателем относительно физиологически нормальных значений (рис. 17).

Сведения изъяты

Рис. 17. Показатель CD3 (Т-лимфоцитов) у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Содержание Т-хелперов, участвующих в регуляции клеточного и гуморального иммунитета, находилось в пределах допустимых значений при среднем процентном значении *% (рис. 18).

Сведения изъяты

Рис.18. Показатель CD4 (Т-хелперов) у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Также у ЧДБ детей в обеих группах относительно физиологически нормальных показателей наблюдалось снижение процентного содержания (*) цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих супрессивной активностью (рис. 19).

Сведения изъяты

Рис. 19. Показатель CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты) у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Иммунорегуляторный индекс в среднем составил * , из чего следует, что вследствие дисбаланса между содержанием Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов иммунорегуляторный индекс увеличивался относительно физиологически допустимых значений (рис. 20).

Рис. 20. Иммунорегулирующий индекс у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

При рассмотрении процентного содержания НК-клеток у ЧДБД и ЧДБ детей с дисфункциями ЖКТ при среднем значении *% отклонений от физиологически нормальных показателей не выявлено (рис. 21).

Сведения изъяты

Рис. 21. Показатели НК-клеток у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Фагоцитарный индекс отражает переваривающую способность лейкоцитов. Нами было обнаружено достоверное повышение фагоцитарного индекса у ЧДБД в обеих группах. Данные результаты могут свидетельствовать о высокой эффективности протекающих иммунных реакций, которые должны поглотить попавший в организм инфекционный агент.

Сведения изъяты

Рис. 22. Показатели фагоцитарного индекса у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Что касается полученных данных при проведении НСТ-теста для ЧДБ детей с нарушениями и без нарушения пищеварения, то при спонтанном НСТ-тесте, при средних значениях *и *ед. соответственно, относительных отклонений от стандартных значений не наблюдалось (рис. 23). Однако при стимулированном НСТ-тесте, при средних значениях равных *ед. в обеих группах, отмечалось снижение показателей относительно физиологически нормальных значений (рис. 24), что указывает на сниженную способность нейтрофилов к активации *in vitro*.

Сведения изъяты

Рис. 23. Показатели НСТ-теста спонтанного у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Рис. 24. Показатели НСТ-теста стимулированного у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

3.5. Исследование показателей гуморального иммунного статуса у детей с дисфункциями ЖКТ

Специфические иммунные механизмы вырабатываются кишечником для защиты от потенциально опасных микроорганизмов в течение всей жизни.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ показателей иммуноглобулинов у детей с нарушениями и без нарушений функции ЖКТ. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Показатели гуморального иммунитета у детей с нарушением и без нарушения функции ЖКТ

(M±m, n=26)

Сведения изъяты

Большинство исследователей по наличию/отсутствию высоких титров IgE разделяют на две формы: аллергическую (обусловленную сенсibilизацией к пищевым и бытовым аллергенам и повышенным уровнем IgE) и неаллергическую, которая характеризуется нормальными значениями IgE. На рисунке 25 представлен средний показатель иммуноглобулина E. В обеих группах данный показатель находится в норме, но у группы детей без дисфункции ЖКТ наблюдается тенденция к его повышению. В этой группе детей- обнаруживались положительные пробы на алергоспецифический (на грибы р. *Candida*, домашнюю пыль, шерсть овцы и др.). Данные результаты позволяют отнести данный вид к аллергической форме IgE (Сидорович, Глушкова, Лусс, 2016).

Рис. 25. Концентрация иммуноглобулина Е у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Исследование других классов иммуноглобулинов (G и A) не показало достоверного изменения их титров у детей с нарушением и у детей без нарушения пищеварения по сравнению с нормальными показателями, хотя наблюдаются тенденция к понижению IgA (*г/л) у детей без нарушенной функции ЖКТ (рис. 26).

Рис. 26. Концентрация иммуноглобулина А у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Иммуноглобулин А – группа первичных иммунодефицитных состояний, которые обусловлены нарушением синтеза или ускоренным разрушением молекул иммуноглобулинов данного класса. Симптомами заболевания являются частые бактериальные инфекции (особенно респираторной системы и ЛОР-органов), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергии и аутоиммунные поражения (Бурковская, 2009).

В литературных источниках отмечено, что снижение IgA является характерной особенностью у детей с atopическими заболеваниями. Это приводит к снижению местных резистентных свойств эпителия и присоединению бактериальной флоры, что в свою очередь приводит к осложненным формам atopических заболеваний (Катина, Потрохова, Антонов, 2010). Нарушения кожного барьера при atopических заболеваниях создают благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры (Смирнова, 2012).

Содержание IgG (*г/л у детей с нарушением пищеварения и * г/л у детей без нарушения) находилось в пределах нормальных значений (рис. 27).

Сведения изъяты

Рис. 27. Концентрация иммуноглобулина G у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

В некоторых научных статьях также не отмечаются отклонения концентраций IgG (Куртсеитов и др., 2013; Ардатская, 2009; Захарова, Сугян, 2019).

При рассмотрении количественного содержания иммуноглобулина М, показатели в обеих группах не отличаются от физиологических нормальных значений (рис. 28).

Сведения изъяты

Рис. 28. Концентрация иммуноглобулина М у детей с нарушениями и без нарушения функции ЖКТ

Однако, в группе ЧДБД без нарушения пищеварения показатель выше, чем у детей с нарушениями пищеварения. Повышение иммуноглобулина М, может быть связано с развитием острого инфекционного заболевания любой этиологии, а также вирусного гепатита или аутоиммунной болезни.

ВЫВОДЫ

1. Исследование гематологических показателей в группах часто и длительно болеющих детей, выявило повышенное содержание лимфоцитов в группе детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта в сравнении с контролем;

2. Анализ показателей клеточного звена иммунитета, выявил повышение фагоцитарного индекса и снижение показателей активности фагоцитов в НСТ-тесте, в группе детей часто и длительно болеющих дисфункциями желудочно-кишечного тракта;

3. Исследование гуморального звена иммунитета выявило превышение физиологических границ уровня Ig E у часто и длительно болеющих детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта и межгрупповой анализ выявил снижение уровня Ig M в группе детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СКИСОК

1. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. – № 6. – С. 84–96.
2. Ахмалтдинова Л.Л. Клинические приложения проточной цитометрии // Медицина и экология, 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 26–33.
3. Белоусов Ю.В. Хронический атрофический гастрит у детей // Здоровье ребенка, 2011. – № 5. – С. 76–80.
4. Белоусова О.Ю. Кандидозный дисбиоз кишечника у детей // Здоровье ребенка, 2012. – № 6. – С. 185–188.
5. Бугеро Н.В., Ильина Н.А., Аронова Е.Б. Роль копрологических исследований в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта на фоне бластоцистной инвазии // Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2019. – № 10. – С. 138–144.
6. Бурковская В.А. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у пациентов с болезнью Крона // Бюллетень сибирской медицины, 2009. – № 4. – С. 118–126.
7. Валиева С.З., Чепурная И.М., Иноземцева Г.А., Хвостова Т.И., Полинская Л.Г. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с иммунодефицитным состоянием // Альманах клинической медицины, 2011. – № 25. – С. 54–57.
8. Вольнец Г.В., Беляев Д.Л., Виноградова Т.В., Мурашкин В.Ю., Бабаянц А.А., Шаповалова Т.Г., Семенов А.В. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2007. – № 6. – С. 73–82.
9. Ганзий Е.Б., Волошина Л.Г., Бабаджанян Е.Н., Павленко Н.В., Драчевская Е.В. Оптимизация лечения синдрома раздраженного кишечника у детей // Здоровье ребенка, 2019. – Т. 1. – № 14. – С. 77–82.

10. Гмошинская М.В., Суржик А.В. Подходы к коррекции функциональных нарушений пищеварения у детей // Ремедиум Приволжье, 2015. – Т. 140. – № 10. – С. 25–27.

11. Гостищева Е.В. Иммунологические нарушения у детей с атопическим дерматитом и функциональными расстройствами в билиарной системе и способы их коррекции // Молодой ученый, 2013. – № 6 – С. 757–760.

12. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Литвинова М.М., Бурменская О.В., Трофисов Д.Ю., Ярцев М.Н., Алексеев Л.П., Ярилин А.А. Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей // Медицинская иммунология, 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 159–166.

13. Дубровская М.И., Боткина А.С., Давиденко Н.В., Зубова Т.В., Ляликова В.Б., Шебалкина К.В., Петросян Э.К. Синдром мальабсорбции. Клинические случаи из амбулаторной практики // Вопросы современной педиатрии, 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 402–407.

14. Ершов А.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Орлов Ю.П., Рейс А.Б. Проявления вторичного иммунодефицита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Медицинская иммунология, 2012. – Т. 4. – № 6. – С. 549–554.

15. Еремина Т.А., Позднякова О.Н. Хронические дерматозы, ассоциированные с синдромом мальабсорбции // Медицинские и фармацевтические науки, 2012. – № 1. – С. 10–15.

16. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Стеаторея у детей раннего возраста: что делать? // Медицинский совет, 2019. – № 2. – С. 124–130.

17. Знаменская Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания // Таврический медико-биологический вестник, 2013. – Т. 16. – № 1. – С. 80–82.

18. Иванова Е.И., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Савелькаева М.В., Немченко У.М., Ракова Е.Б. Микроэкологическая и ассоциативная

структура кишечного биоценоза детей с функциональными нарушениями пищеварения // Клиническая медицина, 2016. – Т. 1. № 5. – С. 22–25.

19. Иллек Я.Ю., Федосимова Н.А., Галанина А.В. Влияние магнитофракрасной лазерной терапии на гомеостаз пищеварительных ферментов у больных атопическим дерматитом // Экология человека, 2007. – № 1. – С. 30–33.

20. Катина М.М. Потрохова Е.А., Антонов О.В. Осложненные формы атопического дерматита у детей: клинко-иммунологические особенности // Педиатрия, 2010. – Т. 89. – № 4. – С. 32–35.

21. Климкин А.С., Лукашов А.А. Особенности течения кишечного дисбактериоза на фоне синдрома раздраженного кишечника у жителей Курской области // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014. – Вып. 111. – № 11. – С. 74–76.

22. Козловский А.А. Заболевания поджелудочной железы у детей // Проблемы здоровья и экологии, 2012. – С. 63–69.

23. Кондракова О.А., Брико Н.И., Дубинин А.В., Дмитриева Н.Ф., Бабин В.Н. Метаболический фактор в оценке микроэкологических нарушений ЖКТ // Инфекционные болезни, 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 36–41.

24. Крылов А.А. Принципы трактовки клинического анализа крови сообщение 1. Лейкоциты // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, 2009. – С. 76–82.

25. Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В. Многофакторное моделирование иммунного статуса в выявлении вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии // Медицинская иммунология, 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 275–284.

26. Куртсеитов Н.Э., Дамбаев Г.Ц., Кошель А.П., Вусик А.Н., Соловьев М.М., Попов А.М. Влияние редуоденизации на течение хронического панкреатита // Сибирский медицинский журнал, 2013. – № 2. – С. 17–20.

27. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2018. – Т. 55. – № 4. – С. 4–18.
28. Лусс Л.В., Мартынов-Радущинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? // Медицинский совет, 2014. – № 2. – С. 40–45.
29. Мирошниченко В.А., Янсонс Т.Я., Ивановская М.А., Жулдыбин Р.В., Кораблева Э.В., Матиенко Л.М., Слезка И.Е., Петрушина Е.А. Заболевания гастродуоденальной системы – наиболее распространенная патология органов пищеварения у детей и подростков // Тихоокеанский медицинский журнал, 2008. – № 3. – С. 53–55.
30. Мокеева Е.Г. Иммунные дисфункции и их профилактика у высококвалифицированных спортсменов: Дис. д-ра мед. наук. – СПб, 2009. – 168 С.
31. Мухина Ю.Г., Вахрушева Л.Л., Микаелян Н.П., Кургашева Е.К., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Гурина А.Е. Диагностика синдрома мальабсорбции у детей по гормональным и ферментным показателям // Вестник РГМУ, 2010. – № 3. – 53–56.
32. Новикова В.П., Ревна М.О., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей // Педиатр, 2018. – Вып. 2. – Т. 9. – № 2. – С. 71–77.
33. Новикова И.А. Вторичные иммунодефициты: клинико-лабораторная диагностика (лекция) // Проблемы здоровья и экологии, 2009. – С. 29–34.
34. Павлова В.Ю. Возможности исследования показателей общего анализа крови на современных гематологических анализаторах // Фундаментальная и клиническая медицина, 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 98–108.
35. Пальшина Ю.В., Бишарова Г.И., Зюбина Н.И., Гергесова Е.Е., Бартухина О.Е. Вторичный иммунодефицит у детей в Забайкалье // Клиническая медицина, 2014. – Т. 95. – № 1. – С. 50–55.

36. Парфенов А.И. Синдром нарушенного пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008. – № 7. – 76–81.
37. Репецкая М.Н., Бурдина О.М., Торопова Е.А. Дисбиотические нарушения кишечника у детей в современных условиях // Вятский медицинский вестник, 2017. – Т. 56. № 4. – С. 19–23.
38. Решетникова Л.К., Нарышкина С.В., Круглякова Л.В., Сулима М.В. Состояние иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с дисбактериозом кишечника // Бюллетень, 2014. – Вып. 52. – С. 41–46.
39. Сароян А.С., Силина Л.В. Влияние препаратов лактофилтрум и гепон на состояние органов желудочно-кишечного тракта и иммунную систему при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста // Вестник новых медицинских технологий, 2011. – Т. 18. – № 3. – С. 45–48.
40. Сенаторова А.С., Урываева М.К. Синдром мальабсорбции у детей. Диагностика. Дифференциальный диагноз, лечение. Часть 1. // Здоровье ребенка, 2010. – Т. 26. – № 5. – С. 72–76.
41. Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Исаков В.А., Морозов С.В., Шаховская А.К. Алгоритм оценки иммунного статуса у больных с синдромом раздраженного кишечника при пищевой непереносимости // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014. – Вып. 107. – № 7. – С. 13–17.
42. Смирнова Г.И. Эффективное лечение атопического дерматита у детей // Российский педиатрический журнал, 2012. – Т. 5. – № 5. – С. 27–34.
43. Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф., Лусс Л.В. Аллергия и микробиоценоз кишечника // Астма и аллергия, 2016. – № 2. – С. 7–10.
44. Строкова О.А., Еремина Е.Ю. Мембранное кишечное пищеварение и структура тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом // Практическая медицина, 2010. – Т. 42. – № 3. – С. 80–83.
45. Супрун Е.Н. Возможности иммунологической диагностики // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2015. – Т. 41. – № 2. – С. 31–36.

46. Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы // Вопросы современной педиатрии, 2012. – Т. 1. – № 5. – С. 86–87.
47. Шилова В.С., Рыбалкина Т.Н., Семенов Т.А., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е., Навольнев С.О., Кузин С.Н., Шибанов А.М. Вирусный гепатит Е у лиц со вторичными иммунодефицитами // Болезни и возбудители, 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 195–201.
48. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Юдина О.В., Мухина Ю.Г., Тертычный А.С. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии, 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 44–53.
49. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 52–58.
50. Ярошевская Т.В., Ильченко С.И., Сапа Н.Б., Крамаренко Л.Н. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей с синдромом раздраженного кишечника // Здоровье ребенка, 2016. – Т. 73. – № 5. – С. 69–73.

ПОСЛЕДНИЙ ЛИСТ ВКР

Выпускная квалификационная работа выполнена мной совершенно самостоятельно. Все использованные в работе материалы и концепции из опубликованной научной литературы и других источников имеют ссылки на них.

« ____ » _____ 20__ г.

(подпись выпускника)

(Ф.И.О.)