

УДК 616-097

## БИОМАРКЕРЫ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ

### О. В. Поворова

старший преподаватель кафедры естествознания факультета математики и естествознания

Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

### Н. Д. Титова

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения

Белорусский государственный медицинский университет

### Т. И. Чегерова

кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

### А. С. Позднякова

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом повышения квалификации и переподготовки

Белорусский государственный медицинский университет

*Риск развития иммунопатологий органов дыхания у детей с повторными респираторными заболеваниями оцениваются следующими предикторами: повышенным содержанием общего сывороточного IgE, CD3+CD4+ хелперных Т-лимфоцитов, CD3+ общих Т-лимфоцитов и повышенным иммунорегуляторным индексом CD4/CD8. Определены предикторы развития инфекционной и аллергической иммунопатологии органов дыхания детей.*

**Ключевые слова:** повторные респираторные заболевания детей 1–16 лет, содержание сывороточных иммуноглобулинов, содержание субпопуляций лимфоцитов, риск развития иммунопатологий органов дыхания.

### Введение

Перспективность поиска предикторов заболеваний органов дыхания определяется тем, что острые респираторные заболевания занимают первое место в структуре инфекционных заболеваний у детей (удельный вес 92–94%). Для каждого заболевания специфичны биомаркеры как объективные биологические показатели, измеряемые в организме и используемые на биохимическом уровне [1]. Биомаркеры указывают на текущее состояние организма, наличие заболевания на момент исследования. Для предсказания вероятности возникновения или развития заболеваний используют предикторы, позволяющие спрогнозировать развитие заболевания на основе наблюдений, статистически значимых зависимостей. Таким образом, предикторы используются для прогнозирования риска заболевания в будущем на основе общих статистических закономерностей, биомаркеры – для диагностики и мониторинга текущего состояния здоровья в момент измерения.

© Поворова О. В., Титова Н. Д., Чегерова Т. И., Позднякова А. С. 2025

Оценка биомаркеров может помочь объяснить эмпирические результаты клинических испытаний, связав полученные закономерности на молекулярном, клеточном уровне с клиническими реакциями. Повреждения тканей органов дыхания сопровождается качественным и количественным изменением клеток крови и секреторных жидкостей, синтезом более 30 реагентов белковой природы как биомаркеров воспаления [1, 2]. При заболеваниях органов дыхания в качестве биомаркеров используют количественное содержание клеток иммунной системы в кровотоке, относительные показатели (ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; ОНЛ, умноженный на количество моноцитов; ОНЛ, умноженный на количество тромбоцитов, эритроцитарный индекс [3–5]). Биомаркеры как гетерогенные поверхностные молекулы клетки характеризуют стадию дифференцировки клетки и ее принадлежность к определенной субпопуляции или популяции. Под фенотипом клетки понимают совокупность всех поверхностных маркеров и рецепторов.

Наиболее часто используют плазменные пептидные биомаркеры воспаления: С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкины ИЛ-6, -8, -10 и др. [2, 6], пероксид водорода [7], пресепсин [8], периостин [5], метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и др.) [9, 10], среднелетучие метаболиты [7], матриксная металлопротеиназа [1], белки булавовидных клеток, альвеоломуцины, тумор-некротический фактор- $\alpha$  [11]. Повышенное содержание метаболитов NO,  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина в конденсате выдыхаемого воздуха является биомаркером развития тяжелых форм воспаления легких, бронхиальной астмы [10, 12]. Отмечается не только повышенное содержание общего IgE, эозинофилы, FeNO, периостина, но одновременное повышение нескольких маркеров воспаления дыхательных путей, что связывают с общностью механизмов регуляции продукции IgE (ИЛ-4, -13), эозинофилов (ИЛ-4, -5, -13), синтеза FeNO (ИЛ-4, -13) [5, 13]. Сложные взаимоотношения имеющихся при респираторных заболеваниях патологических процессов на клиническом, патоморфологическом и молекулярных уровнях не всегда в полной мере отражаются по результатам диагностики. Неоднородность респираторных заболеваний, характеризующаяся множеством фенотипов, представляет собой препятствие для выявления одного биомаркера при данном заболевании. Гомеостаз организма поддерживается сложными регуляторными механизмами, включающими общие механизмы противовоспалительного ответа, выполняющих роль провоспалительных факторов при развитии патологических состояний. Предикторы позволяют спрогнозировать в будущем развитие заболеваний на основании особенностей отклонений различных биомаркеров заболеваний.

Цель исследования. Определить основные иммунологические предикторы риска формирования хронической патологии органов дыхания у детей с повторными респираторными заболеваниями.

### Материалы и методы исследований

Объект исследования – дети в возрасте 1–16 лет с повторными респираторными заболеваниями (шесть и более случаев в год).

Предмет исследования – оценка содержания показателей иммунитета у детей с респираторными заболеваниями на момент клинически здорового состояния.

Анализ показателей иммунитета проводился в клинико-диагностической лаборатории УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») (N=120). В основную группу (ОГ, N=98) входили дети с рецидивирующими болезнями верхних и нижних дыхательных путей двух основных подгрупп – с аллергическими заболеваниями (ОГ1) и без аллергических заболеваний (ОГ2): ОГ1 – страдающие хроническими аллергическими заболеваниями помимо острых респираторных инфекций (диагноз аллергической бронхиальной астмы и/или аллергического ринита, N=30); ОГ2.1 – имеющие в анамнезе за последний год помимо острых респираторных инфекций пневмонии (N=14); ОГ2.2 – с повторными респираторными заболеваниями дыхательных путей (N=54). В контрольную группу (К, N=22) вошли дети, у которых в анализируемый год было 1,2 случая респираторных заболеваний.

В ходе исследований анализировали содержание показателей периферической крови с дифференцировкой лейкоцитарной формулы; фагоцитарную активность нейтрофилов

периферической крови (фагоцитарный индекс – ФИ, фагоцитарное число – ФЧ); содержание IgM, IgG, IgA, IgE, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови; содержание лимфоцитов CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD19+, CD3–CD56+, CD3+CD56+, CD3+CD25+, CD3+HLA-DR. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). В качестве референсных интервалов показателей иммунного статуса приняты референсные значения (P3), используемые в лаборатории УЗ «МОДКБ» [14].

У детей с повторными респираторными заболеваниями была проведена оценка риска (OR) развития иммунопатологических состояний:

$$OR=(a/b)/(c/d), \quad (1)$$

где а – число детей со значением иммунологического показателя в пределах P3 в ОГ2.2,  
b – число детей со значением иммунологического показателя в пределах P3 в ОГ1 и/или ОГ2.1,

с – число детей со значением иммунологического показателя выше или ниже P3 в ОГ2.2,

d – число детей со значением иммунологического показателя выше или ниже P3 в ОГ1 и/или ОГ2.1.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Статистическая достоверность различий оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, критический уровень значимости принят 0,05.

#### Результаты исследований

Знание особенностей фенотипа иммунологических показателей часто болеющих детей необходимо для диагностики, лечения и профилактики иммунозависимых заболеваний. У детей, болеющих шесть и более раз в год респираторными заболеваниями, по сравнению с контрольной группой определены статистически значимые отличия по следующим изменениям в показателях иммунитета (таблица 1), которые могут быть использованы в качестве биомаркеров рекуррентных заболеваний.

В группе детей ОГ2.2 с респираторными заболеваниями более шести случаев в год отклонения в содержании следующих показателей иммунитета статистически значимо:

– выше их P3 – лимфоцитов (в абс. и пр.ед.), фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), CD3–CD19+ (в абс.ед.), CD3+CD25 (в пр.ед.), CD3+HLA-DR (в абс. и пр.ед.);

– ниже их P3 – IgA, IgG, CD3+CD4+.

У детей ОГ1 значимо выше содержание лейкоцитов, лимфоцитов, IgE, CD3+HLA-DR, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). Содержание сывороточного IgA ниже диапазонов его P3.

У детей ОГ2.1 – выше содержание лейкоцитов, лимфоцитов, IgE, ЦИК, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), CD3 Т-общих лимфоцитов, CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов, CD19 В-лимфоцитов, CD3–CD56 лимфоцитов; ниже – IgG, IgA, IgM, CD3+CD4+ Т-хелперных лимфоцитов.

У 54,1% (n=53 из 98) детей ОГ выявлялись сочетанные нарушения по содержанию иммуноглобулинов, субпопуляций лимфоцитов. При учете 14 показателей иммунитета (IgE, IgA, IgG, IgM, C3, C4, CD3, CD4, CD8, CD19, CD3–/56, CD3+/56, CD3+/25, CD3+HLA-DR), из выявленных 45 вариантов их сочетания вне диапазона P3 все были представлены единичными случаями в каждой изученной группе, что свидетельствует об индивидуальных особенностях иммунореагирования при респираторных заболеваниях и требует дальнейшего изучения. Изменения в содержании показателей клеточного иммунитета были определены только среди детей с изменениями в гуморальном блоке иммунитета и не выявлены среди тех детей, у которых содержание иммуноглобулинов было в пределах P3. Анализ по

группам позволил выделить четыре основных фенотипа иммунного статуса, соответствующие различным клиническим вариантам течения заболеваний в группах у детей с показателями, которые отличались от РЗ. Под фенотипом заболеваний понимают совокупность клинических признаков («портрет»), которые сформировались на генетическом уровне под влиянием факторов окружающей среды. Фенотип является отражением внешних проявлений заболеваний. Нами определены следующие четыре фенотипа иммунного статуса [14].

Фенотип 1. Аллергический фенотип, который характеризовался гиперпродукцией IgE, повышением иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), повышением уровня CD3+Т-общих и/или CD4+ Т-хелперов. Этот фенотип встречался преимущественно у детей ОГ1 и ОГ2.2.

Фенотип 2. Инфекционный фенотип – с гиперпродукцией IgG и/или IgM. Все дети с этим фенотипом были из ОГ2.2.

Фенотип 3. Иммунодефицитный фенотип – со снижением уровней IgA, IgG и/или снижением уровней В-лимфоцитов. Иммунодефицитный фенотип определялся у детей ОГ2.1 и ОГ2.2.

Фенотип 4. Комбинированный фенотип – инфекционно-аллергический характеризовался разнонаправленными изменениями в иммунограмме: гиперпродукцией IgG, IgM и/или IgE, снижением уровня IgA, повышением или снижением уровня CD3+Т-лимфоцитов общих и/или CD4+ Т-лимфоцитов хелперов, повышением уровня В-лимфоцитов (CD19+). Комбинированный фенотип определялся у детей ОГ1 и ОГ2.2.

Показатели функционального состояния различных звеньев иммунной системы у детей с рецидивами респираторных инфекций характеризуются большим разнообразием значений: 55,1% имеют иммунодефицитный фенотип, аллергический фенотип у 22,5% детей, комбинированный фенотип у 16,3%, инфекционный фенотип имеют 6,1% детей. Между изученными фенотипами определены статистически значимые различия (таблица 2).

При одновременном учете содержания показателей иммунитета четырех фенотипов определены следующие значимые изменения в иммунограммах: у аллергического и комбинированного фенотипов выше содержание сывороточного общего IgE, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8; у иммунодефицитного и инфекционного фенотипов ниже содержание общего сывороточного IgA; у иммунодефицитного и аллергического фенотипов ниже содержание общего сывороточного IgG.

Для определения предикторов развития иммунопатологий органов дыхания у детей с повторными респираторными заболеваниями были рассчитаны риски формирования хронических аллергических, инфекционно-воспалительных процессов в дыхательных путях (рисунок 1). Риск развития иммунопатологии у ОГ2.2 рассчитывался как отношение шансов ОГ2.1 и/или ОГ1 к ОГ2.2 (формула 1).

На рисунке 1 представлены предикторы формирования иммунопатологий органов дыхания в порядке убывания величины риска их развития в трех изученных вариантах нарушения иммунореагирования. Предикторами развития хронических инфекционно-аллергических процессов в органах дыхания детей с повторными респираторными заболеваниями определены:

– повышенное содержание общего сывороточного IgE (OR=6,686 означает, что риск развития иммунопатологий в 6,686 раз выше у тех детей, у которых в состоянии клинического благополучия повышено содержание данного иммуноглобулина,  $\chi^2=6,8271$   $p=0,0089$ ),

– повышенное содержание хелперных CD3+CD4+ Т-лимфоцитов (OR=5,236  $\chi^2=5,7783$   $p=0,0556$ ),

– повышенное содержание общих CD3+ Т-лимфоцитов (OR=4,919  $\chi^2=4,3306$   $p=0,0374$ ),

– повышенное значение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (OR=2,419  $\chi^2=7,2968$   $p=0,026$ ).

Предикторами развития аллергической направленности иммунного ответа у детей с повторными респираторными заболеваниями определены:

– повышенное содержание общего сывороточного IgE (OR=7,913  $\chi^2=6,0559$   $p=0,0139$ ),

- повышенное значение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (OR=4,995  $\chi^2=9,0129$  p=0,0027),
  - сниженное содержание сывороточного IgA (OR=2,629  $\chi^2=3,5735$  p=0,0587).
- Предикторами инфекционных болезней органов дыхания определены:
- повышенное содержание общих CD3+ Т-лимфоцитов (OR=14,444  $\chi^2=8,5697$  p=0,0034),
  - пониженное содержание CD3–CD19+ В-лимфоцитов (OR=5,459  $\chi^2=5,6801$  p=0,0172).

### Заклучение

Риск развития иммунопатологий органов дыхания у детей с повторными респираторными заболеваниями оцениваются следующими предикторами: повышенным содержанием общего сывороточного IgE, CD3+CD4+ хелперных Т-лимфоцитов, CD3+ общих Т-лимфоцитов и повышенным иммунорегуляторным индексом.

Предикторами развития аллергической направленности иммунного ответа у детей являются повышенное содержание общего сывороточного IgE, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и сниженное содержание IgA. Предикторами развития хронических инфекционных процессов в органах дыхания определены повышенное содержание CD3+ общих Т-лимфоцитов при пониженном содержании CD3–CD19+ В-лимфоцитов.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Саенко, Ю. С.* Роль контроля уровня биомаркеров в выборе тактики реабилитации пациентов после хронических легочных заболеваний / Ю. С. Саенко [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 54–58.
2. *Зайцев, А. А.* Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы / А. А. Зайцев, Т. В. Кондратьева // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065.
3. *Фетлам, Д. Л.* Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких / Д. Л. Фетлам [и др.] // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 14–28. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-14-28.
4. *Устинович, Ю. А.* Врожденная пневмония: современный взгляд / Ю. А. Устинович [и др.] // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 65–79.
5. *Шахова, Н. В.* Периостин – биомаркер бронхиальной астмы / Н. В. Шахова // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 339–345.
6. *Оспельникова, Т. П.* Особенности биомаркеров воспаления при гриппе / Т. П. Оспельникова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 3. – С. 67–73.
7. *Анаев, Э. Х.* Неинвазивные биомаркеры хронической обструктивной болезни легких / Э. Х. Анаев [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 97–104.
8. *Журавлева, Л. П.* Значение биомаркера пресептина в сыворотке крови при пневмониях у недоношенных новорожденных / Л. П. Журавлева, В. И. Новикова // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 46–52.
9. *Бурбелло, А. Т.* Внебольничная пневмония: биомаркеры воспаления и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (обзор) / А. Т. Бурбелло [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 173–178.
10. *Евтеев, В. А.* Биомаркеры заболеваний легких / В. А. Евтеев, В. Г. Кукес, А. С. Белков // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 12–16.
11. *Баймаканова, Г. Е.* Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких / Г. Е. Баймаканова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 105–110.
12. *Орлова, Г. П.* Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких / Г. П. Орлова, Е. А. Суркова, С. В. Лапин // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 180–185.
13. *Сергеева, Г. Р.* Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / Г. Р. Сергеева, А. В. Емельянов, Е. В. Лешенкова // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 437–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445.
14. *Поворова, О. В.* Фенотипы иммунного статуса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями / О. В. Поворова, Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – № 2. – С. 31–39.

Таблица 1 — Отклонения показателей иммунитета детей с повторными респираторными заболеваниями, для которых зафиксированы статистически значимые отличия

Показатели иммунитета		К&ОГ2.2		К&ОГ1		К1&ОГ2.1	
		$\chi^2$	p-level	$\chi^2$	p-level	$\chi^2$	p-level
ЛЦ↑	абс.ед.			4,6432	0,0312	3,9650	0,0465
	%	9,7353	0,0077	10,9713	0,0009	10,3024	0,0058
ЛФ↑	абс.ед.	11,8222	0,0027	11,4400	0,0007	16,1633	0,0001
				5,9319	0,0149	3,9650	0,0465
IgE↑				5,9319	0,0149	11,3143	0,0008
IgA↓		14,2906	0,0002			6,1039	0,0473
IgG↓		6,9916	0,0303			3,9650	0,0465
IgM↓						3,9650	0,0465
ЦИК↑						3,9650	0,0465
ФИ↑		23,7623	0,0000	16,9482	0,0002	11,3143	0,0035
ФЧ↑		23,7623	0,0000	12,7111	0,0017	16,1633	0,0003
CD3↑	%					9,1244	0,0025
	абс.ед.					6,1039	0,0473
CD8↑	%					3,9650	0,0465
	абс.ед.					6,1039	0,0473
CD4↓	%	6,632	0,0363			6,1039	0,0473
CD4/CD8↑		21,33	0,0000	35,3009	0,0000	21,7582	0,0000
CD19↑	%					9,1244	0,0025
	абс.ед.	6,3892	0,0409			7,0714	0,0078
CD3—CD56+↑	абс.ед.					6,1039	0,0473
CD25↑	%	5,0684	0,0244				
HLA-DR↑	%	3,9669	0,0464	5,2946	0,0214		
	абс.ед.	7,4355	0,0243				

↑ - содержание изучаемого показателя иммунитета выше референсных значений,  
↓ - ниже референсных значений.

Таблица 2 — Особенности отклонений в показателях иммунограмм в зависимости от фенотипа рекуррентных заболеваний органов дыхания, Me [25%–75%]

Отклонения показателя	$\chi^2$	p-level	фенотип 1	фенотип 2	фенотип 3	фенотип 4
IgE↑	19,9966	0,0002	167,0 [74,0–559,0]	59,0 [43,0–73,0]	55,5 [45,0–87,0]	78,5 [52,5–278,5]
IgA↓	10,5570	0,0144	1,14 [0,78–1,44]	0,795 [0–1,14]	0,755 [0,28–1,24]	0,915 [0,61–1,215]
IgG↓	28,7339	0,0001	9,375 [7,68–11,5]	13,91 [7,76–16,47]	9,33 [7,88–10,97]	11,72 [9,015–13,315]
CD4/CD8↑	18,0581	0,0061	1,925 [1,69–2,27]	1,535 [1,48–1,67]	1,58 [1,24–1,91]	1,805 [1,56–1,97]

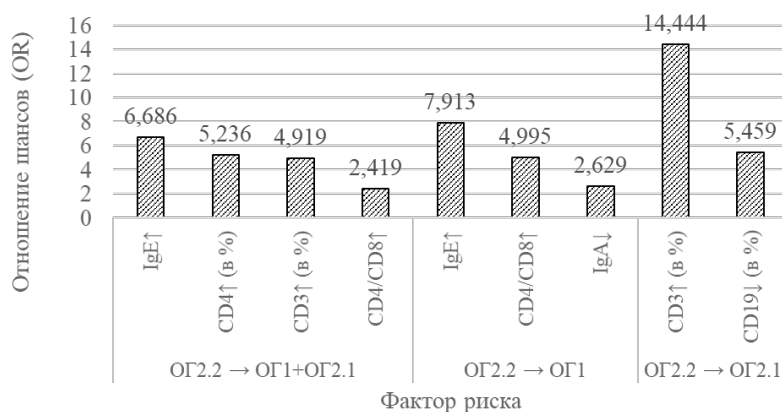


Рисунок 1 — Предикторы развития иммунопатологий органов дыхания у детей с повторными респираторными заболеваниями

Поступила в редакцию 29.11.2024 г.

Контакты: povorov@mail.ru (Поворова Оксана Викторовна), nadytitova@mail.ru (Титова Надежда Дмитриевна), chegerova@m.msu.by (Чегерова Татьяна Ивановна), anastasia-roz@yandex.ru (Позднякова Анастасия Семеновна)

***Povorova O. V., Titova N. D., Chegerova T. I., Pozdnyakova A. S. BIOMARKERS OF RESPIRATORY DISEASES AS PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY IMMUNOPATHOLOGIES IN CHILDREN***

*The risk of developing respiratory immunopathologies in children with recurrent respiratory diseases is assessed by the following predictors: elevated levels of total serum IgE, CD3+CD4+ helper T-lymphocytes, CD3+ total T-lymphocytes and an increased immunoregulatory index CD4/CD8. The predictors of the development of infectious and allergic immunopathology of children's respiratory organs have been determined.*

**Keywords:** recurrent respiratory diseases in children aged 1-16 years, serum immunoglobulin levels, lymphocyte subpopulation levels, risk of developing respiratory immunopathologies.