

УДК 616-097

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О. В. Поворова

старший преподаватель

Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

В. А. Ливинская

кандидат физико-математических наук

Белорусско-Российский университет (Могилев, Беларусь)

Т. И. Чегерова

кандидат технических наук, доцент

Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

Для количественной оценки иммунного статуса на популяционном уровне использовался математический аппарат теории нечетких множеств, в частности, функции принадлежности. По значениям глобального критерия, характеризующего в целом состояние и функционирование иммунной системы, определены статистически значимые различия по возрастным группам 1–2, 3–6, 7, 8–16 лет среди детей Могилевской области с частыми респираторными заболеваниями. Определены диагностически значимые параметры изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с повторными респираторными инфекциями для критических возрастных групп.

Ключевые слова: содержание сывороточных иммуноглобулинов, содержание субпопуляций лимфоцитов, часто болеющие респираторными заболеваниями дети 1–16 лет.

Введение

Термин “иммунный статус” характеризует состояние иммунной системы и представляет собой совокупность количественных показателей ее компонентов в определенный момент времени. В развитии иммунной системы выделяют определенные возрастные критические периоды, предопределяющие ее реактивность и подверженность всего организма факторам среды [1]. Клинические признаки инфекционного процесса различны в зависимости от особенностей онтогенеза и зрелости иммунной системы. Частые респираторные заболевания в развитии последующего инфекционного процесса могут быть как причиной иммунологической недостаточности, так и следствием ее [2]. Часто болеющие респираторными инфекциями дети имеют различные изменения показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета в виде повышения/снижения уровней отдельных субпопуляций лимфоцитов при нормальных уровнях других, изменения содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови [3; 4; 5]. Гомеостаз организма подразумевает подвижное равновесие, которое достигается повышением функциональной активности одних составляющих при пониженных значениях других. Так, например, при подавлении клеточного иммунитета возрастает роль факторов гуморального иммунитета и наоборот. Основным направлением выявления причин заболеваний у часто болеющих респираторными инфекция-

ми детей является определение классов и субклассов иммуноглобулинов [6; 7]. Исследования с комплексной характеристикой иммунного статуса детского населения не многочисленны [8; 9; 10], основной причиной чему является сложность интерпретации данных клинических анализов из-за различий нормирования показателей по возрастному показателю. Определение диагностически значимых параметров изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с повторными респираторными инфекциями для разных возрастных групп позволит определить критические периоды в развитии иммунозависимой заболеваемости.

Цель исследования – определить критические возрастные периоды у детей с частыми острыми респираторными заболеваниями и дать комплексную оценку состояния их иммунного статуса.

Материалы и методы исследований

Объект исследования – 512 детей в возрасте 1–16 лет Могилевской области, часто болеющие острыми респираторными заболеваниями и здоровые на момент обследования. Предмет исследования – показатели иммунного статуса. Анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета проводился в отделе клинической иммунологии УЗ “Могилевский областной лечебно-диагностический центр”. Содержание сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Tespа, Австрия) с наборами реагентов на основе моноклональных антител (“Вектор-Бест”, Новосибирск). Показатели клеточного иммунитета CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+ определяли методом проточной цитометрии (Beckman Coulter’s Navios). В качестве интервалов референсных значений (P3) приняты показатели, приведенные в Таблице 1.

Таблица 1 – Интервалы референсных значений (P3)

1. Иммунокомпетентные клетки								
				1–6 лет		7–16 лет		
лейкоциты		абс/*10 ⁹ л		5,0-12,0		4,0-9,0		
		%		34-48		18-40		
лимфоциты		абс/*10 ⁹ л		2,5-6,0		1,2-3,5		
		%		62-69		60-80		
CD3+		абс/*10 ⁹ л		1,82-3,01		1,0-2,4		
		%		30-40		33-50		
CD3+CD4+		абс/*10 ⁹ л		1,02-1,84		0,6-1,7		
		%		25-32		16-39		
CD3+CD8+		абс/*10 ⁹ л		0,81-1,52		0,3-1,0		
		%		21-28		5-22		
CD3-CD19+		абс/*10 ⁹ л		0,74-1,33		0,04-0,4		
2. Гуморальные факторы защиты								
		1 год	2 года	3-5 лет	6-9 лет	10-13 лет	14-16 лет	
IgG	мг/мл	3,0–10,0	3,5-10,0	5,0-13,0	6,0-13,0	7,0-14,0	8,0-18,0	
IgM	мг/мл	0,3–1,0	0,4-1,4	0,4-1,8	0,4-1,6	0,4-1,5	0,6-2,8	
		1 год	2-3 года	4-5 лет	6-7 лет	8-10 лет	11-13 лет	14-16 лет
IgA	мг/мл	0,1-1,31	0,19-2,2	0,48-3,45	0,41-2,97	0,51-2,97	0,44-3,95	0,9-4,5

Как видно из данных Таблицы 1, интервалы РЗ показателей клеточного и гуморального иммунитета различаются по возрастным группам. Для количественной оценки иммунного статуса на популяционном уровне, включающем показатели каждого индивидуума с широким разбросом значений в пределах и вне диапазона РЗ, использовался математический аппарат теории нечетких множеств, в частности, функции принадлежности, или как ее еще называют функция желательности [11; 12]. Данный инструмент позволяет переводить абсолютные значения показателей в относительные, учитывающие возрастные особенности отклонений от нормы [13]. С учетом особенностей возрастных норм для каждого из 9 указанных показателей иммунного статуса в шестнадцати возрастных группах были построены частные функции желательности к различным состояниям (Рисунок 1).

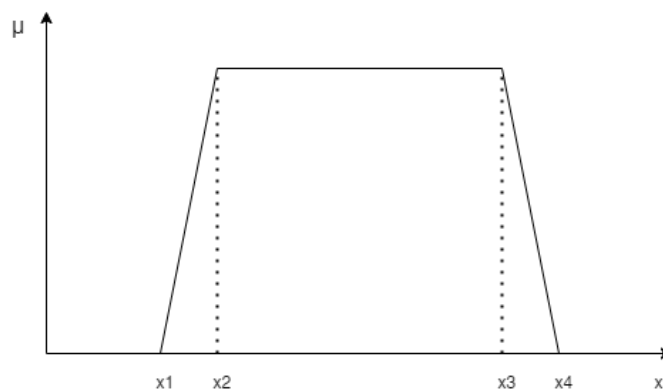


Рисунок 1 – Функция желательности показателей иммунитета с опорными точками: x_1 – минимальное и x_4 – максимальные значения показателя в выборке; x_2 – нижний уровень и x_3 – верхний уровень показателя РЗ

Функция желательности принимает значение 1 в области гарантированной нормы, 0 – в области гарантированной патологии. Значение функции желательности равномерно уменьшается от 1 до 0 по мере удаления значения показателя от области гарантированной нормы. За основу при построении функций желательности, за область гарантированной нормы брались существующие нормативные диапазоны РЗ лаборатории УЗ “МОЛДЦ” (Таблица 1), для расчета ширины переходной зоны в каждом конкретном случае использовались минимальные и максимальные значения показателя в выборке. Опорные точки функции желательности показателей иммунного статуса в выборке каждой возрастной группы, отмеченные на Рисунке 1: x_1 – минимальное и x_4 – максимальные значения показателя в выборке; x_2 – нижний уровень и x_3 – верхний уровень РЗ.

Все изучаемые показатели были разделены на три группы, учитывающие этапность проведения лабораторного анализа (общий анализ крови, иммунологические реакции 1-го и 2-го уровней). В первой группе анализировалось содержание лейкоцитов, лимфоцитов; во второй группе – содержание сывороточных иммуноглобулинов; в третьей группе – содержание субпопуляций лимфоцитов.

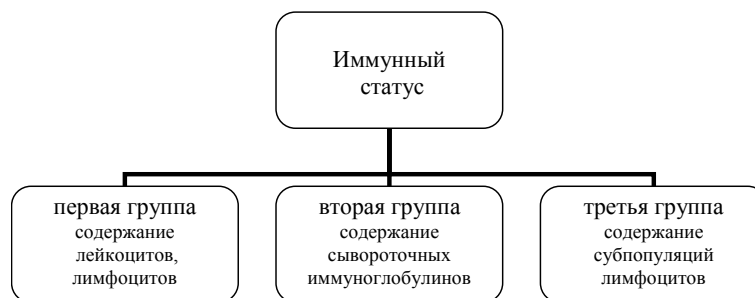


Рисунок 2 – Группировка показателей по этапам проведения лабораторного анализа

Для каждого индивидуума значения изучаемых показателей были оценены с помощью соответствующих функций желательности. Далее для каждой выделенной группы показателей – первой, второй и третьей рассчитывался агрегированный частный критерий, соответственно Γ_1 , Γ_2 и Γ_3 . Агрегирование производится традиционно с помощью аддитивной, мультипликативной или максиминной свертки [14]. Для целей нашего исследования наиболее подходящей оказалась мультипликативная свертка вида [15]:

$$\Gamma_j = \mu_1^{\alpha_1} \cdot \mu_2^{\alpha_2} \cdot \dots \cdot \mu_n^{\alpha_n}, (j = 1, 2, 3),$$

где Γ_j – значение частного критерия одной из выделенных групп показателей “иммунного статуса”;

$\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ – функции желательности исследуемых показателей x_1, x_2, \dots, x_n ;

$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_n$ – коэффициенты относительной важности отдельных показателей в общей оценке.

В виду объективной значимости показателей x_1, x_2, \dots, x_n и отсутствия между ними предпочтений (нецелесообразно выделять наиболее и наименее важные показатели иммунитета, так как иммунный гомеостаз зависит от всех), были приняты значения коэффициентов относительной важности α_i равными 1 (единице).

Таким образом, для каждой из выделенных групп показателей иммунитета получены частные оценки $\Gamma_1, \Gamma_2, \Gamma_3$, которые принимают значения от 0 до 1, и характеризуют степень желательности к норме каждой составляющей иммунного статуса.

Затем эти значения по вышеприведенной формуле также агрегировались в глобальный критерий иммунного статуса D:

$$D = \Gamma_1^{\alpha_1} \cdot \Gamma_2^{\alpha_2} \cdot \Gamma_3^{\alpha_3}.$$

Значение критерия D, которое характеризует состояние иммунной системы в целом, также принимает значение от 0 до 1. Чем больше показателей иммунного статуса имеют значения вне диапазона P3, чем более удален каждый показатель от P3, тем ближе к нулю значение функции желательности исследуемых частных групп и глобального критерия в целом, характеризующего иммунный статус ребенка.

Полученные значения частных и глобального критериев иммунного статуса сравнивались в выделенных возрастных группах. Статистическая достоверность различий оценивалась с помощью дисперсионного анализа (F), непараметрических методов Краскела-Уоллиса (H), Манна-Уитни (Z), медианного теста (χ^2), кри-

тический уровень значимости принят 0,05. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ “Statistica 8.0”.

Результаты исследований

Для выявления влияния фактора “возраст” на величину глобального критерия иммунного статуса D был проведен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого показали статистически значимое влияние ($F = 5,39$ $p = 0,0000$) этого фактора. Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса также выявил статистически достоверные различия глобального критерия D у детей разного возраста исследуемого диапазона 1–16 лет ($H = 41,29$ $p = 0,0003$).

На Рисунке 3 представлены средние значения глобального критерия иммунного статуса часто болеющих детей респираторными заболеваниями для разных возрастных групп. Как видно из Рисунка 3, дети 1–6 лет имеют схожее значение функции желательности, отличающееся более низким значением по сравнению с детьми более старшего возраста. Самое высокое значение приближенности к нормам глобального критерия определено у детей 7 лет, поэтому часто болеющим респираторными заболеваниями детям рекомендуется начинать обучение в школе с семи лет, а не с шести, т. к. по состоянию иммунитета они не готовы в шесть лет к дополнительным учебным нагрузкам. У детей внутри возрастных групп 1–6 лет и 8–16 лет не выявлены статистически значимые различия по уровню глобального критерия дисперсионным анализом. У детей 6 и 7 лет определены статистически значимые отличия с помощью однофакторного дисперсионного анализа ($F = 21,52$ $p = 0,0000$).

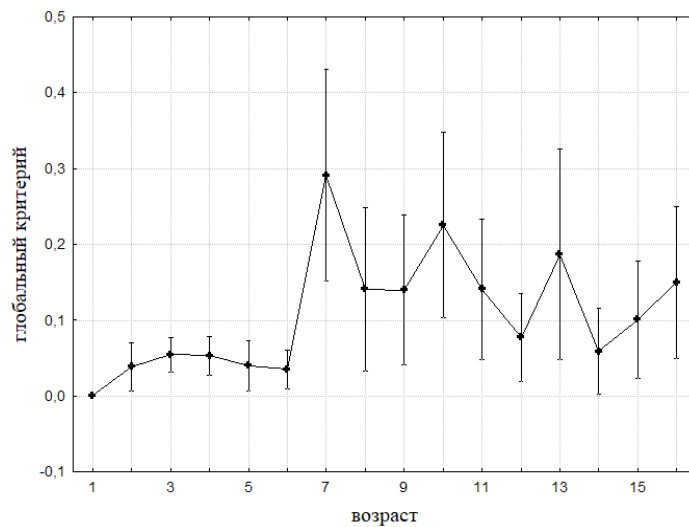


Рисунок 3 – Средние значения и 95 % доверительные интервалы глобального критерия D “иммунный статус” в зависимости от возраста

Статистически значимые отличия выявлены между возрастными группами 1–2, 3–6, 7, 8–16 лет ($H = 27,33$ $p = 0,0000$; $\chi^2 = 25,65$ $p = 0,0000$). В результате попарного сравнения возрастных групп по значению глобального критерия иммунного статуса определены статистически значимые отличия между группами детей 1–2 года и 3–6 лет ($Z = -4,11$ $p = 0,0000$), между группами детей 3–6 и 7 лет ($Z = 3,30$

$p = 0,0009$), между группами 7 и 8–16-летних ($Z = 2,12$ $p = 0,0341$). Таким образом, определены четыре возрастные группы детей, отличающиеся по уровню глобального критерия иммунного статуса: 1–2 года, 3–6 лет, 7 лет, 8–16 лет.

На Рисунке 4 представлены диаграммы размаха глобального критерия иммунного статуса по каждому году жизни и в четырех выделенных возрастных группах. Самое низкое значение этого показателя у детей 1–2 лет (Рисунок 4 Б), модальное и медианное значение равно 0, максимальное составляет 0,3. Все дети возрастной группы 1–2 года имеют показатель глобального иммунного статуса D с отклонением от нормы более 70%. В возрастных группах 3–6 и 8–16 лет медиана глобального критерия D близка к нулю, что свидетельствует о том, что половина детей данных возрастных групп имеет показатель глобального критерия иммунного статуса с отклонением от нормы около 100%. Если рассматривать каждый возрастной период (Рисунок 4 А), то видно, что только дети 7 и 10 лет имеют размах глобального критерия иммунного статуса выше значения 0,37, что соответствует нижней границе допустимых значений [13]. У детей остальных возрастов этот показатель ниже 0,37. Для того чтобы определить, какие иммунологические параметры в каждой возрастной группе выполняют роль предикторов, были проанализированы частные критерии Г1, Г2, Г3.

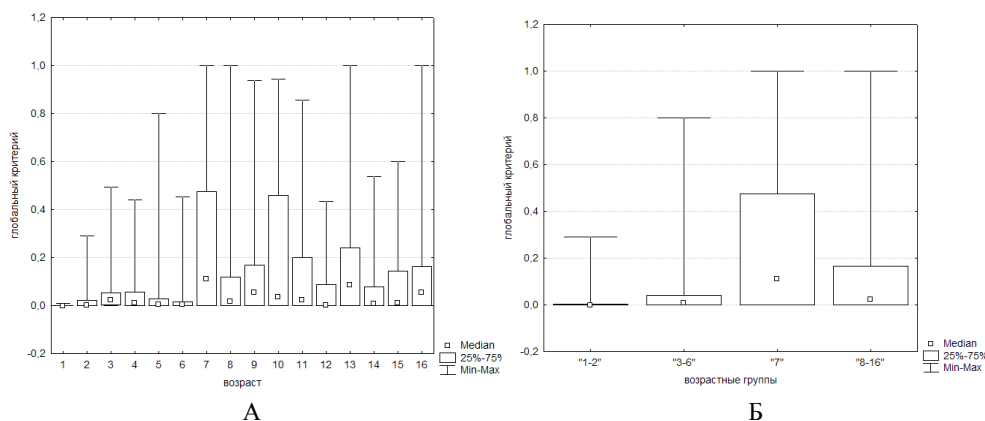


Рисунок 4 – Диаграмма размаха (Ме, интервал между 25-м и 75-м перцентилями) для глобального критерия D “иммунный статус” у детей в зависимости от возраста (А) и в возрастных группах (Б) 1–2 года, 3–6 лет, 7 лет, 8–16 лет

На Рисунке 5 показаны диаграммы размаха частного критерия Г1 “лейкоциты/лимфоциты” в каждом из шестнадцати рассматриваемых возрастов и четырех возрастных групп. Третьи квартили (или 75% перцентили) для детей возрастов 3–9, 11–13, 16 лет рассматриваемого частного критерия близки к единице как максимальному значению, что свидетельствует о том, что значения показателей состояния организма детей данной группы максимально приближены к норме и не являются причиной снижения глобального критерия иммунного статуса. В возрастной группе 1–2 года медиана значения частного критерия клеток крови и ее верхний квартиль составляет 0,7 и 0,85 соответственно. Самые низкие значения медиан частного критерия Г1 определены у детей 1, 2, 8, 9, 11, 15 лет, поэтому глобальный критерий D будет ниже у данных возрастных групп. Выявлено статистически значимое различие между четырьмя возрастными группами ($H = 8,06$ $p = 0,0448$) по частному критерию Г1.

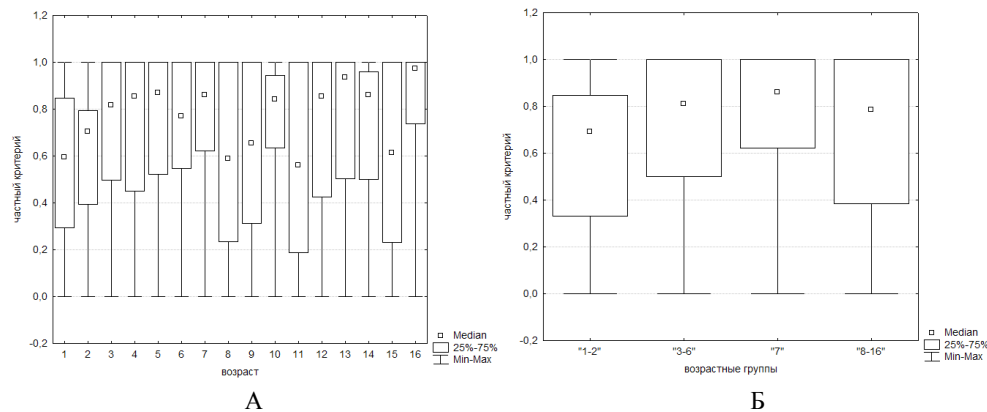


Рисунок 5 – Диаграмма размаха частного критерия Г1 у детей в зависимости от возраста (А) и в возрастных группах (Б); Ме [25–75%]

При изучении значений функций желательности лейкоцитов и лимфоцитов в разных возрастных группах статистически достоверные различия были зафиксированы только по лимфоцитам ($F = 1,76$ $p = 0,0368$). Можно сделать вывод, что у детей с частыми респираторными заболеваниями значения содержания лимфоцитов более показательны, чем содержание лейкоцитов.

Особенностью нормирования сывороточных иммуноглобулинов является не только разница в возрастных периодах, но и то, что уровень содержания IgG на порядок больше, чем IgM и IgA, что делает невозможным единую количественную оценку их абсолютных показателей. В результате построения частного критерия Г2 значения показателей преобразуются в безразмерную шкалу для единой характеристики состояния гуморального иммунитета. Одним из спорных вопросов клинической иммунологии является значимость показателей состояния гуморального иммунитета в периодах между заболеваниями. Вне диапазона референсных значений определено содержание IgM у 15,4%, IgA – 16,0%, IgG – 20,1% детей всей изучаемой популяции. Как минимум один из трех изучаемых сывороточных белков находится за пределами РЗ у 40,2% детей. Как видно из Рисунка 6, дети всех возрастов (за исключением 14-летних) и четырех возрастных групп имеют медиану и/или Q3 на уровне максимального значения частного критерия “иммуноглобулины”.

Дети двух, трех, семи лет имеют значения функций желательности иммуноглобулинов, максимально приближенные к норме. Между возрастными группами 1–2, 3–6, 7, 8–16 лет определены статистически значимые отличия по частному критерию Г2 ($H = 36,43$ $p = 0,0000$). В результате попарного сравнения четырех возрастных групп статистически значимые отличия определены только между группами 7 и 8–16 лет по частному критерию Г2 ($Z = 2,77$ $p = 0,0056$). Таким образом, по частному критерию “иммуноглобулины” определены статистически значимые отличия по четырем изучаемым возрастным группам.

Среди представителей анализируемой популяции у 92,2% ($n = 472$) содержание субпопуляций лимфоцитов находится вне диапазона РЗ: у 79,9% ($n = 409$) детей по содержанию цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов; 79,7% ($n = 408$) – хелперных CD4+ Т-лимфоцитов; 46,9% ($n = 240$) – общих CD3+ Т-лимфоцитов; 53,5% ($n = 274$) – CD19+ В-лимфоцитов. Для определения разницы по содержанию иммунокомпетентных клеток в зависимости от возраста проанализировано распределение частного критерия “субпопуляции лимфоцитов” Г3 и представлено на Рисунке 6.

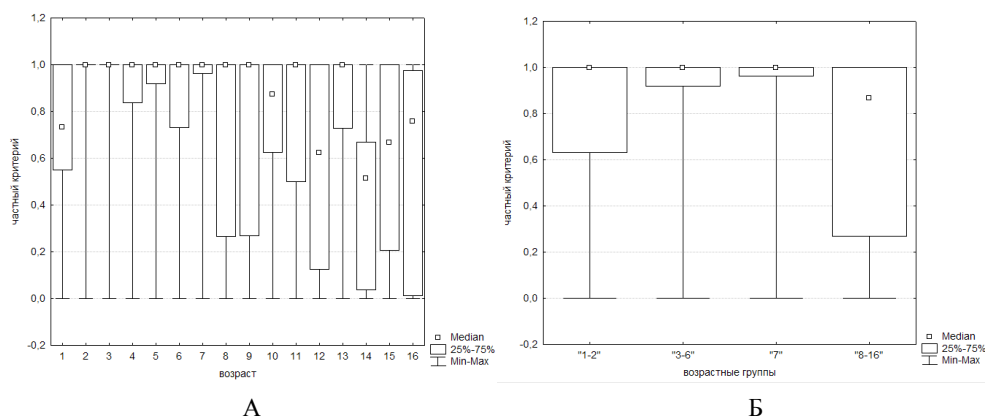


Рисунок 6 – Диаграмма размаха частного критерия Г2 у детей в зависимости от возраста (А) и в возрастных группах (Б); Ме [25–75%]

Как видно из Рисунка 7, для всех возрастов и четырех возрастных групп медиана частного критерия Г3 ниже значения 0,37, соответствующего границе допустимых значений [13]. Это указывает на нарушение условий саморегуляции гомеостаза организма, поэтому наиболее значимым является контроль за показателями клеточного иммунитета у детей в периодах между заболеваниями. Выявлены статистически значимые различия для функций желательности у шестнадцати групп детей по всем показателям клеточного иммунитета: CD3 ($F = 16,50$ $p = 0,0000$); CD4 ($F = 1,97$ $p = 0,0158$); CD8 ($F = 1,71$ $p = 0,0464$); CD19 ($F = 95,88$ $p = 0,0000$). Между четырьмя анализируемыми возрастными группами определены статистически значимые отличия по функциям желательности CD3 ($H = 231,7$ $p = 0,0000$); CD8 ($H = 15,9$ $p = 0,0012$); CD19 ($H = 409,9$ $p = 0,0012$). По значениям функции желательности CD4 статистически значимая разница не выявлена. Между возрастными группами 1–2, 3–6, 7, 8–16 лет также имеются статистически значимые отличия по частному критерию Г3 ($H = 95,75$ $p = 0,0000$). Таким образом, между четырьмя выделенными возрастными группами определена статистически значимая разница по частному критерию “субпопуляции лимфоцитов”.

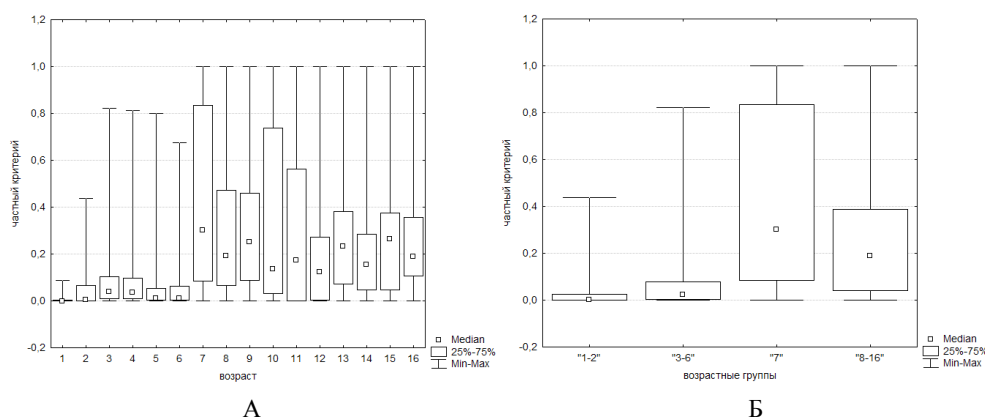


Рисунок 7 – Диаграмма размаха частного критерия Г3 у детей в зависимости от возраста (А) и в возрастных группах (Б); Ме [25–75%]

Средние значения функций желательности каждого оцениваемого показателя, частных и глобального критерия для каждого возраста и выделенных возрастных групп приведены в Таблице 2. Определена доля детей в каждом возрасте с отклонениями от нормы по содержанию определяемых показателей. Она составила:

– для лейкоцитов от 3,7 до 14% детей ($\mu\text{ЛЦ}$: min = 0,86 у 12-летних, max = 0,96 у 11-летних);

– для лимфоцитов от 15,4 до 41,7% детей ($\mu\text{ЛФ}$: min = 0,58 у 11-летних, max = 0,85 у 16-летних);

– для IgG от 4,2 до 31% детей (μIgG : min = 0,69 у 14-летних, max = 0,96 у 2-летних);

– для IgA до 36,8% детей (μIgA : min = 0,63 у 14-летних, max = 1 у 2-х и 13-летних);

– для IgM от 3,8 до 19,6% детей (μIgM : min = 0,8 у 16-летних, max = 0,962 у 4-х летних);

– для CD3 до 71,8% детей (μCD3 : min = 0,28 у 1-летних, max = 1 у 15-летних);

– для CD4 от 38,3 до 71% детей (μCD4 : min = 0,29 у 1-летних, max = 0,62 у 10-летних);

– для CD8 от 38,2 до 77,1% детей (μCD8 : min = 0,23 у 1-летних, max = 0,62 у 13-летних);

– для CD19 до 67% детей (μCD19 : min = 0,33 у 1-летних, max = 1 у 7–8, 10, 12–16-летних).

Таблица 2 – Количественная оценка возрастных особенностей функций желательности к норме

возраст	n	D	Г1	$\mu\text{ЛЦ}$	$\mu\text{ЛФ}$	Г2	μIgG	μIgA	μIgM	Г3	μCD3	μCD4	μCD8	μCD19
1. Среднее значение для каждого возраста														
1	20	0,003	0,562	0,885	0,654	0,677	0,890	0,950	0,832	0,009	0,282	0,290	0,229	0,330
2	24	0,037	0,621	0,867	0,695	0,889	0,958	1	0,903	0,068	0,413	0,582	0,499	0,424
3	68	0,064	0,720	0,938	0,753	0,877	0,928	0,967	0,952	0,102	0,613	0,609	0,495	0,440
4	60	0,052	0,719	0,908	0,789	0,823	0,951	0,901	0,962	0,087	0,717	0,498	0,437	0,418
5	53	0,033	0,712	0,902	0,781	0,812	0,924	0,919	0,948	0,057	0,680	0,524	0,431	0,338
6	48	0,041	0,713	0,884	0,791	0,795	0,899	0,930	0,942	0,073	0,585	0,485	0,455	0,400
7	29	0,261	0,745	0,905	0,798	0,846	0,931	0,946	0,917	0,415	0,948	0,599	0,599	1
8	25	0,120	0,560	0,928	0,605	0,702	0,900	0,896	0,900	0,305	0,931	0,583	0,465	1
9	22	0,137	0,608	0,909	0,699	0,744	0,853	0,934	0,920	0,302	0,898	0,567	0,553	0,955
10	28	0,200	0,720	0,914	0,795	0,743	0,940	0,925	0,878	0,374	0,920	0,617	0,536	1
11	27	0,136	0,556	0,963	0,583	0,735	0,830	0,951	0,886	0,334	0,926	0,526	0,582	0,963
12	22	0,094	0,694	0,860	0,757	0,580	0,760	0,883	0,858	0,234	0,943	0,398	0,583	1
13	20	0,200	0,738	0,929	0,759	0,814	0,891	1	0,923	0,333	0,900	0,558	0,618	1
14	20	0,061	0,722	0,950	0,772	0,423	0,690	0,632	0,828	0,200	0,950	0,438	0,436	1
15	20	0,119	0,584	0,890	0,665	0,592	0,721	0,850	0,900	0,344	1	0,535	0,518	1
16	26	0,134	0,807	0,957	0,846	0,585	0,811	0,782	0,804	0,283	0,962	0,498	0,508	1
2. Среднее значение для возрастных групп														
"1-2"	44	0,019	0,594	0,875	0,676	0,793	0,927	0,977	0,871	0,041	0,353	0,449	0,376	0,382
"3-6"	229	0,049	0,716	0,910	0,777	0,830	0,927	0,931	0,952	0,082	0,650	0,534	0,457	0,402
"7"	29	0,261	0,745	0,905	0,798	0,846	0,931	0,946	0,917	0,415	0,948	0,599	0,599	1
"8-16"	210	0,134	0,665	0,924	0,719	0,662	0,828	0,876	0,876	0,304	0,936	0,528	0,533	0,990

Анализ частных и глобального критериев, характеризующих состояние иммунного статуса детей в четырех возрастных группах и в целом по популяции, представлен на Рисунке 8.

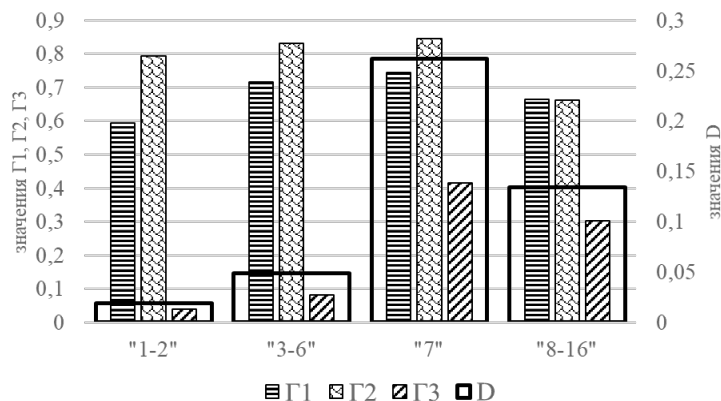


Рисунок 8 – Значения глобального критерия “иммунный статус” (D), частных критериев “лейкоциты/лимфоциты” (G1), “иммуноглобулины” (G2), “субпопуляции лимфоцитов” (G3) в разных возрастных группах

Из четырех возрастных групп наибольшее приближение показателя глобального критерия к норме у детей семи лет, а наименьшее у 1–2-летних: значение глобального критерия “иммунный статус” составило 0,26 и 0,02 соответственно, что свидетельствует о том, что 73,9% 7-летних и 98,1% 1–2-летних имеют показатели состояния иммунитета вне диапазона P3. У 1–2-летних детей имеют отклонения от нормы 40,6% по значениям G1, 20,7% – G2, 95,9% – G3. У 3–6-летних доля детей со значениями показателей состояния иммунитета вне P3, определенная частным критерием G1, составила 28,4%, G2 – 17%, G3 – 91,8%. Доля семилетних детей со значениями показателей иммунитета вне диапазона P3 по частному критерию G1 составила 25,5% по G2 – 15,4%, по G3 – 91,8%. Среди возрастной группы 8–16 лет доля детей имеют отклонения от нормы у 33,5% по частному критерию “лейкоциты/лимфоциты”, 33,8% – по критерию “иммуноглобулины”, 69,6% – по критерию “субпопуляции лимфоцитов”.

Анализируя выделенные возрастные группы, выявлено, что в группе 7-летних приближена к норме по трем частным критериям G1, G2, G3 большая доля детей, чем для других возрастов. Наиболее удалены от нормы дети 1–2 лет по значениям частных критериев “лейкоциты/лимфоциты”, “субпопуляции лимфоцитов” и дети 8–16 лет по частному критерию “иммуноглобулины”.

Для установления соответствия между вербальными оценками частных критериев показателей иммунитета и полученными оценками функции желательности показателей, предлагается следующее деление шкалы желательности на пять интервалов [13; 14]:

- (0-0,2) – “очень плохо”, чрезвычайно высокий уровень отклонения от P3;
- (0,2-0,37) – “плохо”, высокий уровень отклонения от P3;
- (0,37-0,63) – “удовлетворительно”, средний уровень отклонения от P3;
- (0,63-0,8) – “хорошо”, низкий уровень отклонения от P3;
- (0,8-1) – “очень хорошо”, отклонения от диапазона P3 отсутствуют.

Иллюстрация вербальной оценки состояния общего гомеостаза организма для различных возрастных групп часто болеющих детей Могилевской области, характеризующегося частными критериями, представлена в Таблице 3, согласно которой:

- дети 1-2 лет имеют средний уровень отклонения от нормы по показателям “лейкоциты/лимфоциты” и чрезвычайно высокий – по “субпопуляциям лимфоцитов”;
- дети 3–6 лет имеют чрезвычайно высокий уровень отклонения от РЗ по “субпопуляциям лимфоцитов”;
- дети семи лет – средний уровень отклонения от нормы по содержанию “субпопуляций лимфоцитов”;
- дети 8–16 лет – высокий уровень отклонения от РЗ содержания “субпопуляций лимфоцитов”.

Таблица 3 – Вербальная оценка возрастных особенностей частных критериев иммунитета детей Могилевской области с частыми респираторными заболеваниями

	1-2 года	3-6 лет	7 лет	8-16 лет
значимые отклонения от диапазона РЗ отсутствуют	Г2	Г2	Г2	
низкий уровень отклонения от РЗ		Г1	Г1	Г1, Г2
средний уровень отклонения от РЗ	Г1		Г3	
высокий уровень отклонения от РЗ				Г3
чрезвычайно высокий уровень отклонения от РЗ	Г3	Г3		

Заключение

Свойство саморегуляции систем организма определяется наличием определенных приспособительных реакций, совокупностью прямых и обратных связей. На нарушение условий саморегуляции иммунного гомеостаза указывают значения глобального критерия, рассчитанного по значениям функций желательностей, построенных для каждого частного показателя иммунитета. Одной из основных характеристик состояния здоровья являются количественные показатели составляющих компонентов тканей внутренней среды. Значения частного критерия “субпопуляции лимфоцитов” значительно ниже значения частного критерия “иммуноглобулины”, что свидетельствует о значимости факторов гуморального иммунитета в выравнивании динамического равновесия у детей с частыми респираторными заболеваниями в условиях подавления клеточного иммунитета.

По значениям глобального критерия, характеризующего в целом состояние и функционирование иммунной системы, определены статистически значимые различия по возрастным группам 1–2, 3–6, 7, 8–16 лет среди детей с частыми респираторными заболеваниями.

Рассчитанные значения глобальных критериев рекомендуется применять для принятия следующих решений:

- при значениях диапазона 0,37–0,63 – проводить иммунокорректирующие мероприятия;
- ниже 0,37 – проводить дополнительные обследования, назначать иммуномодулирующую тактику ведения данной группы детей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Беляева, Л. М.* Возрастные особенности иммунитета у детей и место индукторов интерферонов в педиатрической практике / Л. М. Беляева, Н. В. Микунчик, С. М. Король. – Минск : ДокторДизайн, 2014. – 36 с.
2. *Picard, C.* Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 / C. Picard, W. Al-Herz, A. Bousfiha, et al. // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1.
3. *Jyonouchi, S.* Immunodeficiencies Associated with Abnormal Newborn Screening for T Cell and B Cell Lymphopenia / S. Jyonouchi, A. M. Jongco, J. Puck, K. E. Sullivan // *J Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 363–374. doi: 10.1007/s10875-017-0388-4.
4. *Brodin, P.* Human immune system variation / P. Brodin, M.M. Davis // *Nat Rev Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 21–29. doi:10.1038/nri.2016.125.
5. *El-Bohy, M.* Humoral immune deficiencies of childhood / M. El-Bohy, P. Poowuttikul, E. Secord // *Pediatr Clin N Am.* – 2019. – Vol. 66. – P. 897–903. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.010>.
6. *Perez, E. E.* Diagnosis and management of specific antibody deficiency / E. E. Perez, M. Ballou // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 499–510. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.005.
7. Интерпретация иммунограммы при воспалительных процессах: учеб. пособие / сост. А. А. Корженевский. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2017. – 115 с.
8. *Feleszko, W.* Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children / W. Feleszko, R. Marengo, A. S. Vieira // *Clin Otolaryngol.* – 2019. – Vol. 44, № 4. – P. 502–510. doi: 10.1111/coa.13335.
9. *Мамаджанова, Г. С.* Некоторые клинико-иммунологические аспекты у часто болеющих детей с гипотрофией / Г. С. Мамаджанова, З. К. Умарова, М. Д. Едгорова и др. // *Вестник Авиценны.* – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 219–225.
10. *Клюева, С. Н.* Комплексный анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гуморального и клеточного иммунитета у лиц, вакцинированных против чумы / С. Н. Клюева, С. А. Бугорова, А. Ю. Гончарова и др. // *Инфекция и иммунитет.* – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 135–146.
11. *Гветадзе, Р. Ш.* Разработка экспертной оценки качества стоматологической помощи / Р. Ш. Гветадзе, С. Н. Андреева, В. Г. Бутова, Т. И. Чегерова // *Стоматология.* – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 73–79.
12. *Прокопович, А. С.* Многокритериальная оценка результатов клинико-лабораторных исследований / А. С. Прокопович, Т. И. Чегерова, Е. В. Воробей и др. // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2004. – № 9. – С. 22–23.
13. *Королева, С. В.* Аспекты использования функции желательности в медико-биологическом эксперименте / С. В. Королева // *Современные проблемы науки и образования.* – 2011. – № 6. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5270>.
14. *Чегерова, Т. И.* Интегральная оценка влияния производственных и непроизводственных условий на состояние здоровья работающих во вредных и опасных условиях труда: новые методические подходы. Инструкция по применению, регистр. № 76-0904, 14.10.2004. – 57 с.
15. *Чегерова, Т. И.* Особенности использования нечеткой логики в многокритериальной оценке качества / Т. И. Чегерова // *Проблемы устойчивого развития регионов республики Беларусь и сопредельных стран : сб. материалов IX Международной науч.-практ. интернет конференции, 1 июня – 30 сентября 2020 г., г. Могилев / под ред. Н. В. Маковской.* – Могилев : МГУ имени А. А. Кулешова, 2020. – С. 58–65.

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.

Контакты: rovofov@mail.ru (Поворова Оксана Викторовна)

Povorova O.V., Livinskaya V.A., Chegerova T.I. AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY DISEASES

To quantify the immune status at the population level, the authors use the mathematical apparatus of fuzzy set theory, in particular, the membership function. According to the values of the global criterion that characterizes the overall state and functioning of the immune system, statistically significant differences are determined in the groups of children aged 1–2, 3–6, 7, 8–16 living in the Mogilev region and having frequent respiratory diseases. Diagnostically significant parameters of the changes in cellular and humoral immunity of the children with recurrent respiratory infections for critical age groups are defined.

Keywords: content of serum immunoglobulins, content of lymphocyte subpopulations, 1 to 16-year old children suffering from respiratory diseases.