

© Коллектив авторов, 2004

Н.Ю. Гришкевич, В.Т. Манчук, А.А. Савченко

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОЖИРЕНИЯ

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, РФ

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния клеточного и гуморального иммунитета у детей с различными формами ожирения. Обследовано 84 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет с различными формами ожирения и 62 практически здоровых ребенка в том же возрастном диапазоне. Установлено, что иммунная система у детей с ожирением находится в состоянии напряженного функционирования. Сравнение показателей иммунного статуса у детей с различными по патогенезу формами ожирения обнаружило, что у детей с конституционально-экзогенным ожирением 7—11 лет нарушения в иммунной системе наиболее выражены. Кроме того, установлено, что у детей с гипоталамической формой ожирения происходит замедление развития иммунной системы.

Authors examined 84 obese children in the age 7—15 years old and 62 practically healthy children in the same age in order to study peculiarities of cellular and humoral immunity in children with different variants of obesity. They showed that immune system of obese children was functioned arduously. Comparison of immune state parameters in patients with different pathogenetic variants of obesity showed that disorders of immune system were most significant in children of 7—11 years old with alimentary familial type of obesity. Furthermore authors showed that immune system development was delayed in cases of hypothalamic obesity.

В последние годы отмечен значительный рост распространенности ожирения у взрослого и детского населения в различных странах мира. В государственном докладе 1997 г. «О положении детей в Российской Федерации» отмечено, что распространенность избыточной массы тела среди детей школьного возраста составила 8—12%, среди подростков — 2—5% [1, 2]. Сегодня многочисленные проспективные исследования убедительно свидетельствуют о прямой связи ожирения с ранним развитием атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, поражением гепатобилиарной системы [3, 4].

Современный этап в изучении ожирения, благодаря новейшим методам исследования, можно характеризовать как клинико-биохимический: выявлена метаболическая роль жировой ткани, установлены особенности обмена жиров и молекулярные механизмы его гормональной регуляции, имеются точные методы определения концентрации гормонов в крови [5, 6]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные клинической характеристике и патогенезу ожирения, остаются неизученными и требуют дополнительного исследования многие клинические и патогенетические аспекты данной патологии. В частности, недостаточно исследованы иммунологические механизмы, играющие в развитии осложнений при ожирении немаловажную роль. Все это определяет актуальность изучения пробле-

мы ожирения в детском возрасте с позиций расширения и углубления представлений о патогенезе данной патологии, где значительная роль придается изучению механизмов иммунореактивности.

Иммунная система организма находится под влиянием сложных нервных и эндокринных воздействий, и поэтому чрезвычайный интерес вызывает изучение состояния иммунного статуса у детей с различными формами ожирения (конституционально-экзогенной — КЭО и гипоталамической — ГО в силу их различного патогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей состояния клеточного и гуморального иммунитета у детей с различными формами ожирения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 84 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет с различными формами ожирения и 62 практически здоровых ребенка в том же возрастном диапазоне. Здоровые дети были отобраны в школах г. Красноярск по данным школьных медицинских карт и клинического осмотра.

Все обследованные нами дети были разделены на 2 возрастные группы. 1-ю возрастную группу составили дети от 7 до 11 лет. 2-я возрастная группа представлена детьми в возрасте от 12 до 15 лет.

Для формирования групп детей по клиническим формам заболевания нами использовалась классификация,

предложенная Ю.А. Князевым [7]. Диагноз КЭО верифицировали на основании клинико-anamnestических данных, где ведущую роль играла наследственная предрасположенность. Основанием для диагностики ГО служило наличие в анамнезе антенатального поражения нервной системы, черепно-мозговой травмы, данных рентгенографии черепа и компьютерной томографии (по показаниям).

Для оценки физического развития использовали антропометрический метод (определение роста, массы тела), также использовали метод калиперометрии (определение толщины кожных складок на уровне бицепса, трицепса, на животе на уровне пупка, под лопаткой) (Brook С., 1971) [7]. Кроме того, определили индекс массы тела (ИМТ — индекс Кетле).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLADR (ТОО «Сорбент», г. Москва). Дополнительно вычисляли иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$), лейко-Т-клеточный (лейкоциты/ $CD3^+$), лейко-В-клеточный индексы (лейкоциты/ $CD19^+$) и индекс активации Т-лимфоцитов ($HLADR^+/CD72^+$) [8, 9]. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке определяли иммуноферментным методом.

Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение (X) и ошибку средней арифметической (m). Исследование силы взаимосвязей между исследуемыми параметрами осуществляли с помощью корреляционного анализа. Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок проводили критерием Манна — Уитни с помощью пакета прикладных программ SPSS 10,0.

Результаты и их обсуждение

Особенности состояния клеточного иммунитета у больных детей с КЭО и ГО в возрасте 7—11 лет представлены в табл. 1. У больных детей независимо от формы ожирения снижены относительное содержание общих лимфоцитов, $CD3^+$ - и $CD16^+$ -клеток, а также абсолютная и относительная концентрация $CD8^+$ -лимфоцитов и абсолютный уровень $HLADR^+$ -лимфоцитов. В обеих группах больных ожирением детей 7—11 лет статистически достоверно повышены показатели иммунорегуляторного и лейко-Т-клеточного индексов. Только у детей с КЭО выявлено снижение процентного содержания $CD4^+$ -, $HLADR^+$ -лимфоцитов и абсолютного уровня $CD16^+$ -клеток,

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у детей 7—11 лет с различными формами ожирения

Показатели	Здоровые дети (n=30)	Больные КЭО (n=27)	Больные ГО (n=6)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,93±0,47	5,56±0,47	5,76±1,10
Лимфоциты, %	55,4±1,5	47,2±0,9 ¹⁾	51,8±6,1 ¹⁾
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,59±0,23	2,53±0,26	2,87±0,48
$CD3^+$, %	66,0±1,0	56,8±1,6 ¹⁾	55,3±2,1 ¹⁾
$CD3^+$, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,71±0,15	1,47±0,17	1,56±0,24
$CD4^+$, %	46,9±1,3	42,3±1,1 ¹⁾	44,3±1,4
$CD4^+$, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,19±0,12	1,06±0,11	1,25±0,20
$CD8^+$, %	30,5±0,7	23,5±1,3 ¹⁾	25,6±3,4 ¹⁾
$CD8^+$, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,80±0,08	0,54±0,05 ¹⁾	0,78±0,18
$CD16^+$, %	20,5±0,2	15,9±0,9 ¹⁾	15,3±3,8
$CD16^+$, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,52±0,05	0,41±0,05 ¹⁾	0,50±0,17
$CD72^+$, %	10,3±0,6	9,0±0,6 ¹⁾	8,4±1,3 ¹⁾
$CD72^+$, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,26±0,02	0,21±0,02	0,26±0,04
HLA-DR ⁺ , %	17,6±0,7	12,6±1,0 ¹⁾	14,0±2,8
HLA-DR ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,53±0,07	0,29±0,03 ¹⁾	0,46±0,11
$CD4^+/CD8^+$	1,52±0,05	1,93±0,11 ¹⁾	1,91±0,35 ¹⁾
Лейкоциты/ $CD3^+$	2,81±0,09	3,64±0,21 ¹⁾	3,68±0,40 ¹⁾
Лейкоциты/ $CD72^+$	17,92±1,16	30,82±3,76 ¹⁾	25,53±3,81 ¹⁾
HLA-DR ⁺ / $CD72^+$	1,79±0,11	1,40±0,09 ¹⁾	1,85±0,24 ²⁾

Здесь и в табл. 2 и 3: достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей со здоровыми детьми, ²⁾ при сравнении показателей у больных КЭО и ГО.

в то время как у детей с ГО эти показатели не отличались от аналогичных у детей контрольной группы.

При исследовании показателей гуморального звена иммунной системы у детей с КЭО и ГО младшей возрастной группы выявлено снижение относительного содержания CD72⁺-клеток, но повышение лейко-В-клеточного коэффициента (табл. 1). В данной возрастной группе только у детей с КЭО обнаружено снижение уровня IgA и IgM (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у детей с различными формами ожирения

Показатели	Здоровые дети	Больные КЭО	Больные ГО
Дети 7—11 лет			
IgA, г/л	0,79±0,07	0,61±0,04 ¹⁾	0,67±0,25
IgM, г/л	0,83±0,03	0,73±0,04 ¹⁾	0,82±0,07
IgG, г/л	5,16±0,22	5,52±0,41	5,06±0,57
IgA/CD72 ⁺ , нг/клетку	4,04±0,59	3,41±0,40	1,91±0,75
IgM/CD72 ⁺ , нг/клетку	4,08±0,61	3,83±0,47	3,33±0,49
IgG/CD72 ⁺ , нг/клетку	27,17±3,91	29,60±4,32	21,50±2,10
ЦИК, опт. ед.	10,86±1,67	9,21±1,93	13,50±4,68
Дети 12—15 лет			
IgA, г/л	0,90±0,06	0,56±0,07 ¹⁾	0,62±0,06 ¹⁾
IgM, г/л	1,07±0,07	0,68±0,06 ¹⁾	0,80±0,058 ¹⁾
IgG, г/л	5,95±0,30	5,91±0,43	5,43±0,36
IgA/CD72 ⁺ , нг/клетку	4,80±0,66	4,42±0,71	3,81±0,49
IgM/CD72 ⁺ , нг/клетку	5,31±0,58	7,59±1,39	5,61±0,79
IgG/CD72 ⁺ , нг/клетку	26,79±2,58	37,72±3,88 ¹⁾	39,16±5,78 ¹⁾
ЦИК, опт. ед.	6,19±0,89	4,86±1,09	23,17±5,55 ^{1), 2)}

Анализ исследуемых параметров клеточно-гуморального иммунитета у детей с различными формами ожирения в возрасте 7—11 лет обнаружил снижение концентрации Т-лимфоцитов и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, что определяет состояние Т-клеточного иммунодепрессивного состояния. Более выражены данные изменения у детей с КЭО. Снижение относительной и абсолютной концентрации В-лимфоцитов и повышение величины лейко-В-клеточного индекса характеризуют недостаточность В-зависимого звена иммунной системы у детей данной возрастной группы. Можно предположить, что именно снижение регуляторного влияния Т-лимфоцитов на гуморальный

иммунитет у детей с КЭО приводит к понижению концентрации IgA и IgM в сыворотке крови.

Сравнение параметров иммунного статуса у детей с различными формами ожирения в возрасте 12—15 лет позволило обнаружить общие для обеих форм изменения: снижение абсолютной и относительной концентрации CD3⁺-лимфоцитов, относительного уровня CD8⁺-клеток и абсолютной концентрации CD4⁺-, HLADR⁺-лимфоцитов (табл. 3). Кроме того, у больных как ГО, так и КЭО установлено повышение лейко-Т-клеточного коэффициента.

Особенностью для детей данной возрастной группы с КЭО является снижение таких параметров клеточного иммунитета, как абсолютного уровня лейкоцитов, лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания НК-клеток, в то время как у детей с ГО эти показатели не отличались от аналогичных у здоровых детей. Значения некоторых параметров иммунного статуса у детей данной возрастной группы напрямую зависели от формы ожирения. Так, например, наблюдается снижение относительного уровня лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов и абсолютной концентрации Т-супрессоров/киллеров у детей с КЭО и ГО относительно показателей детей контрольной группы. Однако данные параметры были выше у детей с ГО по сравнению с больными КЭО.

Анализ состояния гуморального звена иммунитета у детей с различными формами ожирения данной возрастной группы обнаружил снижение абсолютного и относительного уровня CD72⁺-лимфоцитов (табл. 3), снижение уровня IgA и IgM, однако выявлено увеличение лейко-В-клеточного коэффициента и показателя IgG/CD72⁺ (табл. 2).

Особенностью детей с КЭО является повышение значения IgM/CD72⁺, а для детей с ГО — повышение уровня ЦИК.

Следовательно, у детей с ожирением в возрасте 12—15 лет независимо от формы заболевания выявлена недостаточность как Т-, так и В-клеточного звена иммунитета.

С помощью корреляционного анализа мы исследовали особенности взаимосвязей между показателями иммунного статуса, параметрами липидного обмена, физического развития и некоторыми диагностическими критериями ожирения (ИМТ, толщина подкожно-жирового слоя) у детей с различными формами ожирения в возрасте 7—11 лет и 12—15 лет. Установлено, что у детей с КЭО младшего возраста уровень IgM отрицательно коррелирует с массой тела ($r=-0,56$; $p<0,05$), с процентным значением избытка массы тела ($r=-0,59$; $p<0,01$), с показателем массы жира ($r=-0,41$; $p<0,05$) и со значением толщины подкожно-жирового слоя ($r=-0,41$; $P<0,05$). Кроме того, показатели длины тела отрицательно взаимосвязаны с абсолютным содержанием CD16⁺-, CD72⁺ клеток ($r=-0,40$; $p<0,05$ и $r=-0,43$; $p<0,05$ соответственно).

У детей с ГО 7—11 лет обнаружены наиболее тесные взаимосвязи параметров клеточного имму-

Таблица 3

**Показатели клеточного иммунитета у детей
12—15 лет с различными формами ожирения**

Показатели	Здоровые дети (n=32)	Больные КЭО (n=18)	Больные ГО (n=33)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,30±0,43	4,08±0,36 ¹⁾	5,24±0,45
Лимфоциты, %	54,5±1,8	42,5±1,1 ¹⁾	47,9±1,6 ^{1), 2)}
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,90±0,25	1,96±0,19 ¹⁾	2,52±0,23
CD3 ⁺ , %	66,7±1,0	59,1±1,5 ¹⁾	58,3±1,0 ¹⁾
CD3 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	1,93±0,17	1,14±0,10 ¹⁾	1,47±0,13 ¹⁾
CD4 ⁺ , %	46,3±0,9	37,3±1,6 ¹⁾	42,1±1,0 ^{1), 2)}
CD4 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	1,35±0,13	0,64±0,06 ¹⁾	1,06±0,10
CD8 ⁺ , %	29,5±0,8	23,0±1,2 ¹⁾	23,8±1,1 ¹⁾
CD8 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,85±0,07	0,39±0,03 ¹⁾	0,60±0,06 ^{1), 2)}
CD16 ⁺ , %	17,0±0,5	15,1±1,1 ¹⁾	16,0±0,8
CD16 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,46±0,03	0,30±0,03 ¹⁾	0,41±0,04
CD72 ⁺ , %	9,8±0,5	7,1±0,5 ¹⁾	7,5±0,6 ¹⁾
CD72 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,26±0,02	0,14±0,02 ¹⁾	0,20±0,03 ¹⁾
HLA-DR ⁺ , %	14,6±1,0	9,6±0,5 ¹⁾	12,8±1,1 ^{1), 2)}
HLA-DR ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,41±0,06	0,17±0,01 ¹⁾	0,28±0,04 ^{1), 2)}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,59±0,05	1,49±0,09 ¹⁾	1,92±0,11 ^{1), 2)}
Лейкоциты/CD3 ⁺	2,86±0,10	3,65±0,13 ¹⁾	3,80±0,10 ¹⁾
Лейкоциты/CD72 ⁺	18,76±0,88	28,67±2,22 ¹⁾	32,97±3,09 ¹⁾
HLA-DR ⁺ /CD72 ⁺	1,34±0,07	1,57±0,14	1,62±0,09 ¹⁾

нитета с длительностью заболевания. Так, например, отмечена положительная корреляция с абсолютными значениями общего уровня лимфоцитов ($r=0,84$; $p<0,05$), CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток ($r=0,62$; $p<0,05$; $r=0,87$, $p<0,05$ и $r=0,83$; $p<0,05$ соответственно). Обнаружена также положительная взаимосвязь длительности заболевания с уровнем IgG ($r=0,84$; $p<0,05$).

По сравнению с детьми младшей возрастной группы у детей с КЭО 12—15 лет обнаружены менее тесные связи между показателями иммунного статуса с параметрами липидного обмена, физического развития и некоторыми диагностическими критериями ожирения (ИМТ, толщина подкожно-жирового слоя). Так, отмечена отрицательная взаимосвязь процентного содержания CD3⁺-лимфоцитов с величиной ИМТ ($r=-0,50$; $p<0,05$), лейко-В-клеточного коэффициента с уровнем холестерина в крови ($r=-0,47$; $p<0,05$) и относительного содержания CD72⁺-клеток с длительностью заболевания ($r=-0,48$; $p<0,05$).

У детей с ГО старшей возрастной группы выявлена единственная взаимосвязь параметра Т-клеточного иммунитета — абсолютного уровня HLA-DR⁺-

клеток со значением толщины подкожно-жирового слоя ($r=0,48$; $p<0,05$). Также обнаружено, что уровень IgA отрицательно коррелирует со значением ИМТ ($r=-0,42$; $p<0,05$), с показателем избытка массы тела ($r=-0,48$; $p<0,01$), с величиной толщины подкожно-жирового слоя ($r=-0,54$; $p<0,01$).

Необходимо отметить, что выявленные изменения в состоянии иммунного статуса у детей с ожирением развиваются на фоне нормального онтогенеза организма в целом и иммунной системы в частности. Обнаружено, что у здоровых детей 12—15 лет по сравнению с детьми 7—11 лет в периферической крови снижено процентное содержание CD16⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов ($p<0,001$ и $p<0,05$, соответственно). У здоровых детей 12—15 лет по сравнению с исследуемыми параметрами детей младшей возрастной группы снижены уровень ЦИК ($p<0,05$) и величина лейко-В-клеточного соотношения ($p<0,01$). С возрастом значительно изменяется концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови: у здоровых детей 12—15 лет повышено содержание IgM ($p<0,01$) и IgG ($p<0,05$).

Анализ параметров иммунного статуса у детей с КЭО выявил снижение процентного и абсолютного

содержания CD4⁺-клеток ($p < 0,01$), абсолютного значения CD8⁺-клеток ($p < 0,05$) и процентного и абсолютного значения CD72⁺-клеток ($p < 0,05$) у детей старшей возрастной группы относительно детей младшего возраста. В то же время у детей с ГО выявлены минимальные различия в иммунном статусе между двумя возрастными группами. Так, у детей с ГО 12—15 лет снижено абсолютное содержание CD72⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) по сравнению с детьми младшей возрастной группы.

Таким образом, у детей с ГО 12—15 лет состояние иммунного статуса в значительной степени соответствует контрольному уровню иммунологических параметров детей младшей возрастной группы. По-видимому, именно у детей с ГО происходит замедление нормальных онтогенетических процессов системы иммунитета.

Заключение

Результатами проведенного исследования выявлено, что иммунная система у детей с ожирением

находится в состоянии напряженного функционирования. Сравнение показателей иммунного статуса у детей с различными по патогенезу формами ожирения обнаружило, что у детей с КЭО 7—11 лет нарушения в иммунной системе наиболее выражены. Так, помимо снижения относительного содержания общих лимфоцитов, общей популяции Т-клеток, НК-клеток, а также абсолютной и относительной концентрации Т-супрессоров и абсолютного уровня HLADR⁺-лимфоцитов, выявленных у детей с обеими формами ожирения, и только у обследуемых с КЭО младшего возраста выявлено снижение процентного содержания Т-хелперов, HLADR⁺-лимфоцитов и абсолютного уровня НК-клеток. Вместе с тем при сравнении параметров клеточного и гуморального иммунитета у детей с различными формами ожирения в процессе онтогенеза мы обнаружили, что у детей с ГО происходит замедление развития иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миняйлова Н.Н. // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 83—87.
2. Caterson I. D., Gill T.P. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 595—610.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. — М., 2002. — 127 с.
4. Ball G.D., McCargar L.J. // J. Appl. Physiol. — 2003. — Vol. 28, № 1. — P. 117—140.
5. Бутрова С.А. // Леч. врач. — 2000. — № 5—6. — С. 30—32.
6. Савченко А.А., Крюкова Е.В., Манчук В.Т. // Вопр. мед. хим. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 519—525.
7. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. — Л., 1989. — 256 с.
8. Жук Е.А., Галенок В.А. // Тер. архив. — 1999. — № 4. — С. 55—57.
9. Земсков А.М., Земсков В.М. // Клин. лаб. диагностика. — 1994. — № 3. — С. 34—35.