

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И СОСТОЯНИЕ ОБЩЕЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Часто и длительно болеющие дети (ЧБД) – это не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений в них. Изучение патогенетических механизмов формирования частой респираторной заболеваемости у детей дошкольного возраста имеет актуальное значение (Коровина Н.А., Заплатников А.Л., 2001, Альбицкий В.Ю., 2003, Романцев М.Г., 2006, Самсыгина Г.А., 2005, Щербина Е.А., 2006).

**Цель исследования:** провести ретроспективный анализ факторов риска частых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста и оценить показатели общей реактивности организма по гемограмме, уровню иммуноглобулинов, количеству цитокинов (ИФН- $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4) в сыворотке крови.

**Материалы и методы.** На основании амбулаторных карт, анкетирования родителей и осмотра ребенка получены клинико-анамнестические сведения о развитии 95 детей, относящихся к группе ЧБД и 30 здоровых детей дошкольного возраста. Исследование проведено в условиях детских дошкольных учреждений г. Читы (ДДУ № 33, ДДУ № 49, ДДУ № 65, ДДУ №9) городской детской поликлиники №4 (главный врач Борчанинова Т.Ф.), городской поликлиники №3 (главный врач, к.м.н. Мичудо О.А.) и городской больницы №2 гор. Читы (главный врач Голобокова С.А.).

Для суждения об общем реактивном потенциале организма детей у 56 ЧБД и 20 здоровых, использовалась традиционная гемограмма, по которой рассчитывались интегральные коэффициенты, позволяющие дать оценку неспецифическим защитным факторам (О.Н.Бурая, 1993, Г.Н.Бондарь, 1997).

Клеточно-фагоцитарная защита (КФЗ) = ((Уд.вес п/я + с/я нейтрофилов + моноцитов)/ об-

щее количество лейкоцитов)\* 100, где 100-коэффициент, проявляющий искомую функцию. Оценка КФЗ: чем меньше показатель, тем выше риск прорыва защитного барьера на пути инфекции.

Специфический иммунный лимфоцитарный-моноцитарный потенциал (СИЛМП) = ((Уд.вес лимфоцитов + уд. вес моноцитов)/ общее число лейкоцитов)\*100, где 100-показатель, проявляющий искомую функцию.

Аллергическая настроенность организма (АНО) = ((Уд.вес эозинофилов + уд.вес базофилов)/ общее количество лейкоцитов)/ 1000, где 1000 - коэффициент, проявляющий искомую функцию. При оценке коэффициента учитывается факт, что чем больше его значение, тем выше сенсibilизация организма.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа изучалось содержание в сыворотке крови детей цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИФН- $\alpha$  "Протеиновый контур", С.-Петербург), иммуноглобулинов (Ig M, Ig A, Ig G, "Вектор-Бест", г. Новосибирск), у 25 ЧБД и 25 здоровых детей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft), программы Биостат (Юнкеров В.И., 2002), электронных таблиц EXCEL2000 для Windows. При нормальном распределении рядов данных, попарное сравнение групп проводилось при помощи критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения вариационного ряда для сравнения групп использовался Т-критерий Манна-Уитни. Качественные различия в группах определялись с помощью  $\chi^2$ -квadrата. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Основной жалобой родителей обследуемых детей было наличие частых эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), в большинстве случаев которые повторялись от 4-7 раз в год у 108 (94%) детей и более 7 раз в год у 7 (6%). У детей, отнесенных в группу здоровых, в 100% случаев количество эпизодов ОРЗ было не более 4 раз в году. Первые эпизоды ОРИ у ЧБД наблюдались в возрасте до 1 года у 29 (25,3%), с максимальной частотой встречались с 1-3 лет - у 77 (67,4%) детей. У здоровых детей родители отмечали первые случаи ОРЗ в возрасте до года у 2 (6,6%), от 1-3 лет у 24 (80,1%) и с 3-х лет у 4 (13,3%) детей. Распределение включенных в исследование детей по полу представлено в табл. 1.

На основании клинической картины преиму-

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика групп детей

Пол детей	ЧБД (n=115)	Здоровые дети (n=30)
мальчики	48	8
девочки	47	22
возраст	4,93±0,11	5,21±0,7

ственной топки респираторных заболеваний группа ЧБД распределилась таким образом: у 79 (83,2%) детей отмечены частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Преваляирование респираторной патологии нижних дыхательных путей встречалось у 12 (12,6%) пациентов и у 4 (4,2%) детей обнаружены частые сочетанные поражения как верхнего, так и нижнего респираторного тракта.

Анализ биологических антенатальных, интранатальных, неонатальных и постнатальных факторов риска выявил особенности развития детей, относящихся к группе ЧБД (табл. 2).

Перинатальные факторы риска с наибольшей частотой встречаются в группе ЧБД. Неблагоприятное течение беременности (гестозы, отеки беременной, токсикозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность), отягощенный акушерский анамнез (соматические заболевания матери, инфекционные заболевания во время беременности), в целом встречались в группе ЧБД у 83 (87,4%) случаев, против 19 (63,3%) в группе здоровых. Особенности интранатального периода - слабость родовых сил, асфиксия, быстрые роды, дистония шейки матки, обвитие пуповиной, наблюдались у 37 (38,9%) ЧБД и 7 (23,3%) здоровых детей. Методом родоразрешения с помощью кесарева сечения родилось 11 (11,58%) ЧБД и 9 (9,47%) здоровых. При оценке патологии периода новорожденности выявлено, что в 77 (81,1%) случаях у ЧБД и 21 (70%) у здоровых имели место такие состояния как перинатальное поражение центральной нервной системы, спинальные родовые травмы, конъюгационные желтухи, токсическая эритема, задержка внутриутробного развития плода, недоношенность. Анализ вскармливания детей на первом году жизни свидетельствовал о его роли в становлении иммунитета у ребенка. 39 (41,1%) детей основной группы до 6 месяцев были на грудном вскармливании, 56 (58,9%) находились на искусственном вскармливании. В контрольной группе процент детей на искусственном вскармливании был несколько ниже- 15 (50%) детей до 6 месяцев получали исключительно грудное вскармливание. Анализ наличия фоновых заболеваний в раннем возрасте показал, что у ЧБД железodefицитная анемия

Таблица 2

Характеристика данных анамнеза у детей

Анамнестические сведения	ЧБД (n=95)		Здоровые (n=30)		Достоверность
	абс	%	абс	%	
Наследственность по заболеваниям	55	57,9	8	26,6	p=0,006*
Курение	58	61,1	12	40	p=0,07*
Патология беременности	83	87,4	19	63,3	p=0,007*
Осложнения в родах	37	38,9	7	23,3	p=0,18
Патология периода новорожденности	77	81,1	21	70	p=0,304
Грудное вскармливание до 6 мес	39	41,1	15	50	p=0,515
Анемия	26	27,4	7	23,3	p=0,847
Рахит	15	15,8	4	13,3	p=0,975
Нарушение питания	21	22,1	1	3,3	p=0,038*
Наследственность по аллергическим заболеваниям	27	28,4%	3	10%	p=0,07 *
Аллергические заболевания	46	48,4%	3	10%	p=0,003 *

\*-статистически значимые различия между ЧБД и здоровыми с использованием критерия  $\chi^2$ , (p<0,05)

встречалась у 26 (27,4%), рахит у 15 (15,8%), нарушения питания у 21 (22,1%) детей, что, вероятно, также вносит вклад в нарушение развития иммунной системы. У здоровых детей эти заболевания регистрировались реже и составляли 7 (23,3%), 4 (13,3%) и 1 (3,3%) соответственно. Проанализированы анамнестические данные, свидетельствующие о наличии дисбактериоза кишечника, который у ЧБД диагностировался у 30 (31,6%) и у 2 (6,6%) здоровых детей.

Проведен анализ отягощенной наследственности по заболеваниям (сахарный диабет, онкологические, хронические соматические, аутоиммунные, врожденные, наследственные заболевания), которые встречались в группе ЧБД у 55 (57,9%) и только у 8 (26,6%) в группе здоровых детей.

Пассивное курение было отмечено родителями ЧБД в 58 (61,1%) случаев, что выше, чем у здоровых - 12 (40%) и является неблагоприятным фактором в развитии частых респираторных заболеваний.

Известно, что у ЧБД часто регистрируются аллергические заболевания (Маркова Т.П., Чувилов Д.Г., 2002, Намазова Л.С., 2000, Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., 2006, Щербина А.Ю., 2005). В нашем исследовании, у 58 (61,1%) детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями

ми выявлен отягощенный наследственный и /или собственный анамнез. При этом, наличие отягощенного семейного аллергологического фона было у 27 (28,4%) ЧБД. В структуре аллергических заболеваний преобладали аллергодерматиты у 10 (10,5%), в меньшем количестве случаев встречались поллиноз у 8 (8,4%), бронхиальная астма у 5 (5,26%) респондентов. В группе здоровых детей наличие отягощенной родословной по аллергии было у 3 (10%) человек.

Сопутствующая патология выявлена у 66,3% ЧБД. Наиболее часто, в 24,3% случаев ЧБД, в анамнезе выявлялись очаги инфекции в верхних дыхательных путях (синуситы, аденоидиты, тонзиллиты), что, вероятно, является факторами, поддерживающими воспалительные процессы в ЛОР-органах и снижающие местный иммунитет. Функциональная кардиопатия встречалась у 10,5%, дискинезия желчевыводящих путей у 6,3% детей. Рецидивирующий бронхит был выставлен в 5,3% случаев. У 3,2% респондентов встречались атопический дерматит, детская форма, дисметаболическая нефропатия, пупочная грыжа. Анемия гипохромная, респираторный хламидиоз у 2% детей. Другие заболевания (ожирение, нарушение зрения, плоскостопие и т.д.) выявлялись реже и в сумме не превышали 8 % от всей выборки.

При сравнительном исследовании интегральных коэффициентов, обнаружено их различия у ЧБД и здоровых детей (рис. 1).

Средняя величина коэффициента фагоцитарной защиты у ЧБД составила  $0,51 \pm 0,014$ , значительно ниже, чем у здоровых детей  $0,58 \pm 0,02$  и, вероятно, свидетельствует об ослаблении кооперирующей функции клеток-фагоцитов в периферической крови ( $p=0,04$ ). При анализе СИЛМП в группе детей, у которых в анамнезе не регистрировались аллергические заболевания, отмечено повышение коэффициента в сравнении со здоровыми ( $0,54 \pm 0,11$  против  $0,47 \pm 0,09$ ,  $p=0,03$ ), что возможно связано с напряжением адаптационно-приспособительных механизмов у детей в ответ на частую микробную нагрузку.

Показатели аллергологической настроенности организма существенным образом не отличались у детей с частыми респираторными заболеваниями ( $0,12 \pm 0,01$ ) и здоровых ( $0,10 \pm 0,01$ ). Поскольку данный показатель отражает наличие в крови базофилов и эозинофилов в общей массе лейкоцитов, истинную предрасположенность к аллергии, вероятно можно определить с помощью других методов, не включенных в данное

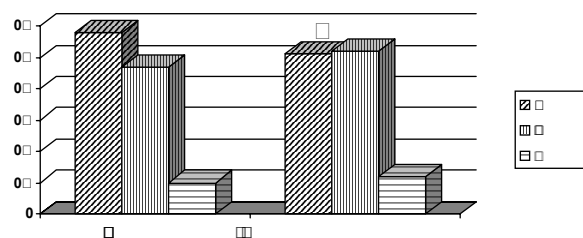


Рис. 1. Интегральные коэффициенты у здоровых и ЧБД (усл.ед)

\*-статистически значимые различия между ЧБД и здоровыми, критерий Стьюдента ( $p<0,05$ )

исследование.

При изучении цитокинов в сыворотке крови, выявлено увеличение ИЛ-4 в 4,5 раза в группе ЧБД по сравнению со здоровыми ( $p<0,001$ ). ИЛ-4 является предметом главного интереса аллергологов, в связи с его центральной ролью в синтезе Ig E. Повышение количества ИЛ-4 свидетельствует о преобладании Th2 ответа.

Концентрация провоспалительного ФНО- $\alpha$  была выше на 62% ( $p<0,001$ ) по сравнению с показателем в группе здоровых лиц. ФНО- $\alpha$  стимулирует активацию В-клеток, моноцитов и нейтрофилов. При аллергических заболеваниях и хронических инфекциях возрастает его синтез лимфоцитами, макрофагами, базофилами, тучными клетками.

Содержание провоспалительного цитокина ИФН- $\gamma$  достоверно повышалось у часто болеющих детей по сравнению с контрольной группой в 3,5 раза ( $p<0,001$ ). ИФН- $\gamma$  является специализированным индуктором активации макрофагов и обладает широкими иммунорегуляторными функциями и способностью тормозить ИЛ-4 медируемый эффект на лимфоциты. Несмотря на то, что ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 в норме обладают противоположными свойствами, у ЧБД отмечается высокое содержание обоих цитокинов. Известно, что у этих детей на фоне избыточного содержания в крови ИФН- $\gamma$  имеет место сниженная продукция лейкоцитами цитокина в ответ на митогены в силу

Таблица 3

Сравнительные показатели цитокинового статуса у ЧБД и здоровых детей ( $M \pm SD$ )

Показатели	ЧБД n = 25	Здоровые n = 20	Достоверность различий
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	116,97 $\pm$ 34,19	33,48 $\pm$ 12,65	P=0,001
ИЛ-4, пг/мл	152,97 $\pm$ 85,65	34,33 $\pm$ 12,55	P=0,001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	100,61 $\pm$ 45,41	38,06 $\pm$ 13,22	P=0,001

Примечание: P - статистически значимые различия показателей по сравнению с данными до лечения по критерию Манна-Уитни, ( $p<0,05$ )

Таблица 4  
Содержание иммуноглобулинов в крови у ЧБД и здоровых (M±SD)

Показатель (г/л)	ЧБД (n=25)	Здоровые (n=30)	Достоверность различий
Ig M	0,34±0,57	0,66±0,71	P=0,07
Ig A	0,42±0,37	0,88±0,65	P=0,005*
Ig G	2,47±1,59	4,09±3,54	P=0,08

\*-статистически значимые различия между ЧБД и здоровыми, критерий Манна-Уитни, ( $p < 0,05$ ) функциональных нарушений.

Нами проведен анализ гуморального звена иммунитета у часто болеющих детей. Выявлено, что у ЧБД в сыворотке крови на 52% меньше количество Ig A в сравнении со здоровыми ( $p = 0,005$ ). Статистически незначимое снижение уровня Ig M на 48% и Ig G на 39% в крови ЧБД обнаруживалось в сравнении с контрольной группой, в целом отражающее состояние дисиммуноглобулинемии у данной категории больных (табл.4).

Учитывая непосредственную зависимость функции клеточного звена иммунитета и уровня образования антител, мы провели корреляционный анализ между содержанием общего Ig A в сыворотке крови и показателями интегральной защиты. Выявлены положительная средней силы связь Ig A с КФЗ ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ) и отрицательная связь Ig A с СИЛМП ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о взаимосвязи неспецифических факторов защиты и гуморального иммунитета, и возможной оценке состояния иммунной системы по интегральным коэффициентам общего анализа крови пациента.

Выводы.

1. Выявлены значимые факторы риска повышенной восприимчивости к респираторным заболеваниям у дошкольников (патологическое течение беременности и родов, наличие отягощенной наследственности по хроническим заболеваниям, нарушение питания в раннем возрасте, ку-

рение родителей, отягощенная родословная и/или собственный аллергологический анамнез).

2. У часто болеющих детей имеет место гипоиммунное состояние в виде снижения показателя фагоцитарной защиты и повышение коэффициента специфического лимфоцитарно-моноцитарного потенциала по данным гемограммы, уменьшение количества иммуноглобулина A, увеличение концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети / В.Ю.Альбицкий, А.А.Баранов, И.А.Камаев. - Н.Новгород, 2003. - 180с.
2. Бондарь Г.Н. Клинические и иммунологические особенности острой пневмонии у детей в зависимости от фаз 28-суточного индивидуального биоритма : автореф. дис. : канд. мед. наук / Г.Н.Бондарь ; Владивостокский гос. мед.ун-т. - Владивосток, 1997. - 34 с.
3. Зиновьева Н.В. Часто болеющие дети: мифы и реальность / Н.В. Зиновьева, Н.В. Давыдова, А.Ю. Щербина, А.П. Продеус, А.Г. Румянцев // Аллергология и иммунология в педиатрии - № 1 (4) - 2005. С. 26 - 30.
4. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей / Н.А.Коровина [и др.]. - М : Конти-мед, 2001. - 70 с.
5. Маркова Т.П. Длительно и часто болеющие дети / Т.П.Маркова, Д.Г.Чувиров // РМЖ. - 2002. - Т. 10, №3. - С. 125-127.
6. Намазова Л.С. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Л.С.Намазова, В.В.Ботвиньева, Р.М.Торшхоева // Педиатрическая фармакология. - 2005. - № 1. - С.12-17.
7. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей / Под ред. М.Г. Романцова. - СПб., 2006.
8. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А.Самсыгина // Педиатрия. - 2005. - № 1. - С. 66-73.