

УДК: 616.24-008.4:616.248:612.08

Власова А.Н., Гаймоленко И.Н., Потапова Н.Л., Андреева Е.В.

ОТ РЕКУРРЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А

Цель исследования. Определить содержание витамина D и иммуноглобулина A у детей с рекуррентными инфекциями и больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследовано 224 ребенка. Первая группа - дети с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта (n=118), во вторую группу вошли относительно здоровые дети со второй группой здоровья (n=65). 3 группа сформирована из пациентов с легким течением бронхиальной астмы - 41 больной. Исследование проведено в 2 этапа: на первом этапе проанализированы клинико-anamnestические данные пациентов, на втором определено содержание IgA и гидроксиколекальциферола.

Результаты. Установлено, что дети с рекуррентными заболеваниями и больные бронхиальной астмой имеют сниженный уровень витамина D. Низкая концентрация IgA отмечена у 15% пациентов с бронхиальной астмой, 10% детей с рекуррентными инфекциями.

Заключение. Дети с частыми рекуррентными инфекциями и пациенты с бронхиальной астмой имеют значимо выраженный дефицит гидроксивитамина D. Дети с низким уровнем IgA чаще развивают бронхиальную астму, что может быть связано с реализацией гиперреактивности на фоне повышенной заболеваемости ОРВИ.

Ключевые слова: дети, рекуррентные заболевания, витамин D, иммуноглобулин A.

Vlasova A.N., Gaimolenko I.N., Potapova N.L., Andreeva E.V.

FROM RECURRENT INFECTIONS TO BRONCHIAL ASTHMA

Chita State Medical Academy, 672000 Chita, Russia, 39A Gorky str.

Aim of the study. To assess vitamin D and immunoglobulin A concentration in children with recurrent infections and patients with bronchial asthma.

Materials and methods. A total of 224 children were examined. The first group includes children with recurrent respiratory tract diseases (n = 118), the second group includes relatively healthy children with the second health group (n = 65). Group 3 was formed from patients with mild bronchial asthma - 41 patients. The study was carried out in 2 stages: at the first stage, the clinical and medical history of the patients was analyzed, at the second, the content of IgA and hydroxycholecalciferol was determined.

Results. It was found that children with recurrent diseases and patients with bronchial asthma have a reduced level of vitamin D. A low concentration of IgA was observed in 15% of patients with bronchial asthma, 10% of children with recurrent infections.

Conclusion. Children with frequent recurrent infections and patients with bronchial asthma have a significantly pronounced deficiency of hydroxyvitamin D. Children with a low level of IgA often develop bronchial asthma, which may be associated with the realization of hyperreactivity against the background of an increased incidence of SARS.

Keywords: children, recurrent diseases, vitamin D, immunoglobulin A

Несмотря на пристальное внимание исследователей и поиск причин повышенной респираторной заболеваемости, частые рекуррентные инфекции остаются актуальной и масштабной проблемой детского возраста. На данный момент известно, что под маской диагноза «часто болеющий ребенок» могут скрываться совершенно различные заболевания: от иммунодефицитных и аллергических до функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и персистирующих вирусных инфекций. В связи с этим особое место занимает детальная оценка возможных провоцирующих факторов, уточнение диагноза и разработка профилактических мероприятий в группе детей с рекуррентными инфекциями.

Одной из наиболее важных взаимосвязей является формирование бронхиальной астмы на фоне частых рекуррентных заболеваний респираторной системы. В то же время, у де-

тей с аллергическими заболеваниями и предрасположенностью к аллергии острые респираторные инфекции отмечаются намного чаще, чем у детей без атопии и, как правило, протекают тяжелее [1, 2].

У детей с частыми рекуррентными заболеваниями отмечается снижение неспецифических факторов защиты слизистых оболочек респираторного тракта, повышение их проницаемости, нарушение механизмов самоочистки бронхов под действием различных загрязняющих веществ, что заметно снижает устойчивость организма к различным респираторным вирусам. Данные факторы являются важнейшими триггерами и могут способствовать развитию бронхиальной астмы у детей из групп риска [1, 3, 4].

Установлено, что около половины детей с изолированными повторными вирусными инфекциями имеют недиагностированную бронхиальную астму. В такой ситуации еще одной значимой проблемой становится гиподиагностика астмы и отсутствие базисной терапии, что впоследствии увеличивает риск прогрессирующего снижения функции легких и низкого контроля над заболеванием [5, 6].

Одним из наиболее характерных для детского возраста факторов высокой частоты рекуррентных инфекций вирусной этиологии является недостаточность иммуноглобулина А, относящаяся к транзиторным нарушениям дошкольного возраста [7]. Отечественными исследователями проведено дифференцированное исследование, в ходе которого установлено, что недостаточность иммуноглобулина А способствует смешанным проявлениям иммунодефицитного состояния, характеризующимся сочетанием респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей наряду с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой [8, 9]. Данная информация представляется особенно важной, так как частично объясняет высокую частоту острых респираторных инфекций у пациентов с БА.

Необходимо отметить, что непосредственное отношение к рекуррентным инфекциям также имеет и содержание витамина D, существенно влияющее на функцию катионных антимикробных пептидов (дефензинов, кателецидина). Авторами Марушко Ю.В. (и соавт.) были опубликованы данные о параллельном снижении уровня дефензинов и иммуноглобулина А у часто болеющих детей, что может указывать на общность механизмов защиты [10].

В тоже время, недостаточная обеспеченность или дефицит витамина D в организме детей тесно коррелирует с частотой аллергии и является значимым фактором развития атопического дерматита, аллергического ринита, а также более частых обострений бронхиальной астмы [11].

Витамин D влияет на степень контроля над астмой, снижая частоту рекуррентных инфекций, уменьшает гиперплазию гладкомышечных элементов дыхательных путей, снижает уровень эозинофилов и IgE [12].

Учитывая разносторонние данные о рекуррентных инфекциях и их дальнейшей реализации, нам представляется необходимым уточнение статуса витамина D и иммуноглобулина А у детей с рекуррентными заболеваниями и бронхиальной астмой.

Цель исследования: определить содержание витамина D и иммуноглобулина А у детей с рекуррентными инфекциями и больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести.

Материалы и методы. Организовано и проведено одноцентровое нерандомизированное сравнительное клиническое исследование. Были обследованы и разделены на группы 224 ребенка. Первая группа - дети с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта (n=118), во вторую группу вошли относительно здоровые дети со 2 группой здоровья (n=65). 3 группа сформирована из пациентов с легким течением бронхиальной астмы - 41 больной. Дети всех групп сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст детей составил $7,6 \pm 1,0$ лет (5-10,5 лет), из них девочек - 105 (46,8%), мальчиков - 119 (53,1%).

- Критериями включения для 1 группы явились организованные дети из групп риска (повторные респираторные заболевания более шести раз в год, или индекс резистентности которых составил более 0,5, что соответствует низкой резистентности).
- Критерии включения для 2 группы: относительно здоровые лица второй группы здоровья, без сопутствующих атопических проявлений.

- Критерии включения для 3 группы: установленный диагноз бронхиальной астмы легкого течения.
- Критериями исключения для всех групп явились: наличие острого заболевания у пациента, а также нежелание пациента и (или) его родителей принимать участие в исследовании.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических данных (n=183) формы 112/у за период с 2010 по 2015 гг. с целью определения факторов риска формирования рекуррентных заболеваний респираторной системы.

На втором этапе проведено определение содержания витамина D и показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулины классов А, М, G, E) - у 68 детей первой группы, 35 человек 2 группы. В группе пациентов с БА уровень витамина D определен у 23 лиц, содержание основных классов иммуноглобулинов - у 41 ребенка. Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови выполняли методом ИФА (анализатор "Expert 96") с использованием коммерческих тест-систем "Вектор-Бест" (г. Новосибирск, Россия на диагностических наборах "IgA общий - ИФА - БЕСТ", "IgM общий - ИФА - БЕСТ", "IgG общий - ИФА - БЕСТ", "IgE общий - ИФА - БЕСТ" ("Вектор-Бест", г. Новосибирск, Россия). Исследование метаболита витамина D3 (25-гидроксивитамин D) проводилось с помощью метода IDS OSTEIA, основанного на методе иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office, компьютерной программы «STATISTICA 10.0». Количественные данные представлены в виде медианы (25-75 межквартильные интервалы). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Значимость различий абсолютных величин между несвязанными группами определялась по критерию Манна–Уитни. Степень взаимосвязи между парами признаков и тесноту связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки ассоциаций факторов риска рассчитывали относительный риск (OR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверным считался результат при $t > 2$, при котором $p < 0,05$.

Результаты исследования. В группе детей с рекуррентными заболеваниями проведено уточнение факторов риска формирования частой респираторной заболеваемости. Среди антенатальных причин статистически значимым явилась хроническая фетоплацентарная недостаточность, которая чаще отмечалась в первой группе, чем во 2 группе и составила 63% (74) и 17% (11) соответственно (OR = 8,26, $p = 0,05$).

В структуре заболеваний органов дыхания среди часто болеющих лиц преобладал острый назофарингит – 64% (76); в группе контроля данный диагноз зарегистрирован у трети детей (27%) (OR = 10,42, $p = 0,000005$). Следует отметить, что часто болеющие дети демонстрировали значимо более высокую частоту заболеваний не только верхних, но и нижних дыхательных путей. Так, обструктивный бронхит в возрасте до 1 года перенес каждый десятый ребенок 1 группы (с частотой 1-3 раза в год) и лишь 1 индивид в группе контроля (OR = 7,31, $p = 0,03$).

Следует отметить, что 1/3 (31%/36) детей с высокой респираторной заболеваемостью имели отягощенный семейный аллергоанамнез, и 10,3% (7) из них отмечали проявления атопического дерматита на первом году жизни.

Анализ анамнестических данных пациентов с бронхиальной астмой подтвердил сопоставимость ряда признаков с группой детей с рекуррентными инфекциями. Так, частота бронхообструктивного синдрома на фоне острых вирусных инфекций составила 4,9%. Хочется отметить, что в сравнении с часто болеющими детьми в структуре заболеваний первого года жизни преобладал атопический дерматит, встречаясь в 2,5 раза чаще (26,8% против 10,3%, $p < 0,05$). Однако в дальнейшем клинико-anamnestические особенности меняются существенным образом: уже 2/3 детей (60,9%) старше 1 года отмечают острые респираторные заболевания с явлениями бронхообструктивного синдрома. При этом интересно, что полной смены позиций не происходит и частота коморбидной аллергической патологии не теряет своей значимости, встречаясь у 17 (41,5%) пациентов. В структуре коморбидных болезней преобладает аллергический ринит – 8 детей (47,1%). С одной стороны, подобную картину

можно объяснить физиологическими причинами – явлениями дезадаптации при нарастающей социализации ребенка. С другой стороны, у этой части пациентов мы можем проследить реализацию смешанной клинической картины: параллельно протекающие рекуррентные и атопические заболевания – по своей сути вирусиндуцированные проявления. Данный факт достаточно известен, но вместе с тем известно и то, что такие сочетанные симптомы имеют не все пациенты.

В связи с этим организован второй этап исследования, направленный на уточнение возможных связей между частой заболеваемостью ОРВИ и атопией у детей с рекуррентными инфекциями и при бронхиальной астме.

Определение уровня 25(ОН)D₃ продемонстрировало следующие результаты: установлено, что лица с частыми рекуррентными заболеваниями имеют в 2 раза более низкий уровень 25(ОН)D₃ в сравнении со здоровыми индивидуумами - 34,7 нмоль/л и 63,2 нмоль/л, соответственно ($p = 0,05$). При этом у пациентов с легким течением бронхиальной астмы отмечены умеренно сниженные значения витамина D в сравнении со здоровыми детьми – 49,3 нмоль/л (таблица 1). Вероятно, обеспеченность гидроксиколекальциферолом и частые респираторные заболевания находятся в более тесной взаимосвязи в сравнении с атопическими проявлениями.

Таблица 1

Концентрация метаболитов витамина D у детей Me (25-75 перцентили)

| Показатели | 1 группа n=68 | 2 группа n=35 | 3 группа n=23 |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 25-гидроксивитамин D, нмоль/л | 34,7(10,4-68,5) | 63,2(32,4-191,1) | 49,3 (22,6-83,3) |

* $p > 0,05$ – различия между группами (критерий U-Уитни-Манна)

Анализ концентрации иммуноглобулина класса А показал, что уровень IgA у большинства обследованных детей из всех групп находится в диапазоне возрастных значений – 72%, 80% и 85,4%, соответственно. Недостаточность IgA выявлялась только в группах часто болеющих и детей с бронхиальной астмой – 0,4 (ДИ 0,2-0,4) и 0,48 мг/мл (0,48-1,13) соответственно, причем среди пациентов с БА наблюдалась тенденция к большей частоте дефицита IgA – 14,6% против 10% ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение детей с различными уровнями IgA

| Показатели | 1 группа n=68 | 2 группа n=35 | 3 группа n=41 | P* |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----|
| | Ниже нормы | | | |
| Абс. (%) Me (25-75)мг/мл | 7 (10%) 0,4 (0,2-0,4) | – | 6 (14,6%) 0,48 (0,48-1,13) | – |
| Норма | | | | |
| Абс. (%) Me(25-75)мг/мл | 49 (72%) 1,2 (0,4-2,3) | 28 (80%) 1,5 (0,6-2,4) | 35 (85,4%) 1,8 (1,3-2,4) | 0,2 |
| Выше нормы | | | | |
| Абс. (%) Me(25-75)мг/мл | 12 (18%) 3,8 (2,5-5,6) | 7 (20%) 3,3 (2,4-9,3) | - | 0,8 |

* p – различия между группами при помощи критерия χ^2 Пирсона

Общее содержание иммуноглобулинов основных классов в обследуемых группах представлено в таблице 3. Согласно полученным результатам, между группами часто болеющих, здоровых и детей с бронхиальной астмой не выявлено значимых различий в содержании иммуноглобулина А, М и G, медиана значений соответствует возрастному диапазону. Значимые отличия выявлены в содержании иммуноглобулина Е, причем в сравнении со здо-

ровыми детьми у пациентов с частыми респираторными заболеваниями IgE выше в 4,5 раза - 28,5 МЕ/мл и 7,40 МЕ/мл соответственно ($p=0,04$) (таблица 3). Уровень иммуноглобулина класса E у пациентов, больных бронхиальной астмой, составил уже 217,15 МЕ/мл.

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов в крови у детей
Me (25-75 перцентили)

| Показатели | 1 группа n=68 | 2 группа n=35 | 3 группа n=41 | p |
|-------------------------|------------------|--------------------|---------------------|------|
| Иммуноглобулин A(мг/мл) | 1,32 (0,23-5,58) | 2,02 (1,09-9,33) | 1,50 (1,21-2,10) | 0,05 |
| Иммуноглобулин M(мг/мл) | 2,41 (0,32-4,64) | 2,47 (0,58-4,55) | 1,30 (0,62-1,81) | 0,1 |
| Иммуноглобулин G(мг/мл) | 18,56 (0-55,54) | 26,39 (2,13-68,64) | 11,10 (10,13-13,01) | 0,1 |
| Иммуноглобулин E(МЕ/мл) | 28,5 (1,85-1309) | 7,40(0-135,20) | 217,15 (34,0-473,2) | 0,04 |

*p – различия между группами (критерий U-Уитни-Манна)

Дополнительно была изучена концентрация иммуноглобулина E и витамина D в зависимости от уровня IgA у пациентов с бронхиальной астмой. Установлено, что дети с низкими значениями IgA имели значимо более высокий уровень IgE – 257,45 МЕ/мл в сравнении с пациентами, имеющими нормальное содержание IgA – 158,5 МЕ/мл. Кроме того, установлена прямая умеренная корреляционная связь между IgA и 25(OH)D₃ ($r_s=0,53$ по шкале Чеддока).

Таким образом, можно предположить, что недостаточная концентрация IgA у детей, больных бронхиальной астмой, опосредованно способствует формированию гиперреактивности бронхов вследствие частых рекуррентных заболеваний. Данный процесс поддерживается низкой обеспеченностью витамином D, что способствует снижению антимикробной защиты и усугублению подверженности вирусным инфекциям часто болеющих детей, больных БА.

Выводы:

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о выраженном дефиците гидроксивитамина D у детей с частыми рекуррентными инфекциями и пациентов с бронхиальной астмой.
2. Легкое течение бронхиальной астмы у детей реализуется на фоне более выраженных нарушений синтеза IgA в сравнении с часто болеющими детьми.
3. Сочетание гипои иммуноглобулинемии A с дефицитом гидроксиколекальциферола способствует развитию вирусиндуцированной респираторной атопии у детей с рекуррентными заболеваниями.

Список литературы:

1. Бабакова И.А. Атопическая бронхиальная астма у детей на фоне гипои иммуноглобулинемии класса A. Смоленский медицинский альманах. 2016. 2. 24-26.
2. Benedictis F., Carloni I., Comberiati P., Shields M.D.. Wet Cough and Nasal Symptoms in Children: Can We Do Better? Front Pediatr. 2019. 26.7-459.
3. Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». Педиатрия. 2016. 95 (4). 209-215.
4. Benedictis F.M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. BMJ. 2018. 12.362-2698.
5. Varricchio A., Mantia I., Brunese F.P., Ciprandi G. Inflammation, infection, and allergy of upper airways: new insights from national and real-world studies. Ital J Pediatr. 2020. 46(1). 18.
6. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э., Леписева И.В. Часто болеющие дети: все ли решено? Медицинский Совет. 2018. 17. 206-208.
7. Лебеденко А.А., Левчин А.М., Носова Е.В. Рекуррентные респираторные заболевания у детей и состояние гуморального иммунитета. Медицинский вестник Юга России. 2015. 1. 70-73.

8. Слабкая Е.В., Сазоненкова Л.В., Андреевкова Ю.С., Мешкова Р.Я. Клинические особенности селективной недостаточности IGA у детей младшего возраста. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015. 14(3). 27-32.
9. Холкина Н.А. Особенности показателей общего анализа крови у детей с инфекционным синдромом при селективной недостаточности IGA. Смоленский медицинский альманах. 2018. 3. 170-173.
10. Марушко Ю.В., Зеленая Н.А., Мельников О.Ф., Мовчан О.С. Состояние местного иммунитета у детей с частыми респираторными инфекциями. Актуальная инфектология. 2013. 1(1). 65-67.
11. Daniluk U., Filimoniuk A., Kowalczyk-Krystoń M., Alifier M.. Association of antioxidants and vitamin D level with inflammation in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2019. 58(9). 1056-1061.
12. Dogru M., Kirmizibekmez H., Yesiltepe Mutlu R.G., Aktas A., Ozturkmen S. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *int. Arch. Allergy immunol*. 2014. 164 (4). 319–25.

References

1. Babakova I.A. Atopic bronchial asthma in children on the background of gipogemoglobinemia class A. *Smolensk medical almanac*. 2016. 2. 24-26. in Russian.
2. Benedictis F., Carloni I., Comberiat P., Shields M.D.. Wet Cough and Nasal Symptoms in Children: Can We Do Better? *Front Pediatr*. 2019. 26. 7-459.
3. Samsygina G. A., Vyzhlova E. N. Once again about the problems of the concept "frequently ill children". *Pediatrics*. 2016. 95 (4). 209-215. in Russian.
4. Benedictis F.M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018. 12. 362-2698.
5. Varricchio A., Mantia I., Brunese F.P., Ciprandi G. Inflammation, infection, and allergy of upper airways: new insights from national and real-world studies. *Ital J Pediatr*. 2020. 46(1). 18.
6. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lokshina Je.Je., Lepiseva I.V. Frequently ill children: is everything resolved? *Medical Council*. 2018. 17. 206-208. in Russian.
7. Lebedenko A.A., Levchin A.M., Nosova E. V. Recompetitive respiratory diseases in children and the state of humoral immunity. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2015. 1. 70-73. in Russian.
8. Slabkaya E.V., Sazonenkova L.V., andreenkova Yu.S., Meshkova R.Ya. Clinical features of selective IDA insufficiency in young children. *Bulletin of the Smolensk state medical Academy*. 2015. 14(3). 27-32. in Russian.
9. Kholkina N.A. Features of indicators of a general blood test in children with infectious syndrome with selective IGA deficiency. *Smolensk medical almanac*. 2018. 3. 170-173. in Russian.
10. Marushko Yu.V., Zelenaya N.A., Melnikov O.F., Movchan O.S. The state of local immunity in children with frequent respiratory infections. *Actual infection*. 2013. 1 (1). 65-67. in Russian.
11. Daniluk U., Filimoniuk A., Kowalczyk-Krystoń M., Alifier M.. Association of antioxidants and vitamin D level with inflammation in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2019. 58 (9). 1056-1061.
12. Dogru M., Kirmizibekmez H., Yesiltepe Mutlu R.G., Aktas A., Ozturkmen S. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *int. Arch. Allergy immunol*. 2014. 164 (4). 319–25.