



ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Захарова Л.А., Бобровицкая А.И., Махмутов Р.Ф.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет особое внимание проблеме улучшения состояния здоровья детей и подростков. Укрепление здоровья подростков, роль различных при этом факторов определяют одно из ведущих направлений развития социальной политики государства и являются важнейшей стратегической задачей современного здравоохранения.

В структуре общей заболеваемости детей и подростков патология органов дыхания занимает первое место и составляет 2/3. Распространенность рецидивирующих заболеваний респираторного тракта у детей дошкольного и школьного возраста составляет 20–59%, а часто болеющие дети (ЧБД) с учетом возраста и особенностей социальных условий – 15–75%. При этом, количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей, а дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям любой этиологии, основной контингент по формированию хронических очагов инфекции (хроническая патология у ЧБД 190–230 на 1000 детского населения), то есть в 2–3,8 раза выше по сравнению с детьми, болеющих эпизодически.

Среди часто болеющих детей неблагоприятный преморбидный фон встречается в 1,5–2,5 раза чаще, уровень общей заболеваемости в 3,5 раза выше, ЛОР–патология выявляется в 82,0–90,0% случаев по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому способствует повышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей, особенности естественной резистентности и иммунологической реактивности организма.

Кроме того, частые и рецидивирующие респираторные заболевания являются фактором риска формирования нарушений нервно–психического развития детей и подростков – это формирование различных невротических реакций. Помимо этого, установлено, что нервная и иммунная системы имеют ряд общих свойств и функций, взаимно влияют друг на друга как при физиологических, так и при патологических процессах. Так у часто болеющих детей в периоде ремиссии зарегистрировано снижение количества лимфоцитов периферической крови CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD16+, а также IgA на фоне повышения содержания CD22+ лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых детей. Концентрация IgG, IgM и IgE в сыворотках крови у часто болеющих детей сохраняется в пределах физиологического уровня.



Причиной частых и длительных заболеваний респираторного тракта у детей и подростков могут быть транзиторные иммунные нарушения, обусловленные «физиологическим иммунодефицитом».

Это объясняется тем, что в процессе роста ребенка наблюдаются **«критические» периоды** развития иммунобиологической реактивности на антигенные раздражители иммунная система отвечает неадекватно, иногда парадоксально, следствием чего возможны аллергические реакции.

Первый критический период – это период **новорожденности (28 дней жизни)** иммунитет пассивный за счет материнских антител, а собственная иммунная система находится в состоянии супрессии (фагоцитоз не развит).



Второй критический период – **4–6 месяцев жизни**. Катабализм материнских антител (недостаточность пассивного гуморального иммунитета). Несмотря на лимфоцитоз сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций в организме – иммунный ответ обусловлен синтезом собственных IgM.



Третий критический период – это 2-й год жизни. Сохраняется первичный характер иммунного ответа на антигенный раздражитель синтезом IgM. Однако имеет место переключение на синтез IgG (синтез субклассов IgG3, IgG4 ограничен). Супрессорная направленность иммунной системы сменяется на активацию функций Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов. В тоже время система местного иммунитета слизистых оболочек остается неразвитой. Поэтому дети восприимчивы к повторным вирусным и бактериальным инфекциям, проявляются аутоиммунные болезни (васкулит, гломерулонефрит).

Четвертый критический период (6–7-й год жизни), в гемограмме второй перекрест (уменьшается количество лимфоцитов). Уровень IgG и IgM в крови достигает уровня взрослых на фоне сниженного IgA. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) соответствует зрелым реакциям организма. Система местного иммунитета не достигает уровня зрелости. Данный период характеризуется ростом частоты поздних иммунодефицитов (формируются многие хронические процессы мультифакторной природы).

Пятый критический период – девочки (12–13 лет), мальчики (14–15 лет). Пубертатный период – здесь происходит интенсивный рост ребенка на фоне уменьшения массы лимфоидных органов так называемый «скачок». Секреция половых органов (андрогенов) сопровождается подавлением клеточного звена иммунитета и стимуляцией гуморального звена. Повышается чувствительность к микобактериям (туберкулеза), новый подъем частоты развития и обострения хронических, рецидивирующих воспалительных заболеваний органов дыхания любой вирусно – бактериальной этиологии, аутоиммунных и лимфопролиферативных процессов.



Цель работы: оценить иммунологический статус у часто и длительно болеющих детей на основе изучения показателей иммунитета.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены клинико–иммунологические особенности у **42 часто и длительно болеющих детей с хронической патологией верхних дыхательных путей**. Оценка иммунологического статуса проводилась на основе комплексного изучения показателей клеточного (абсолютное и относительное содержание в периферической крови Т–лимфоцитов) и гуморального (относительное и абсолютное содержание в периферической крови В–лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G) иммунитета.

Полученные результаты обработаны с использованием общепринятых методов вариационной статистики. При оценке достоверности определялись критерий Стюдента (t). Статистически значимыми были данные с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Проведенная оценка состояния здоровья у 42 часто и длительно болеющих детей и подростков позволила установить, что в периоде ремиссии они имели различные заболевания верхних дыхательных путей: хронический тонзиллит **16 (38,0%)** случаев; хронический аденоидит **13 (30,9%)**; рецидивирующий бронхит **6 (14,2%)**; хронический фарингит **5 (11,9%)**; хронический ринит – **2 (5,0%)**.

Эпидемиологические исследования позволили выявить, что в течение одного года каждый ребенок имел заболевания верхних дыхательных путей **6,0±1,1** раза (дети, болеющие эпизодически – 2,9±0,8). Острые респираторные заболевания у часто болеющих детей встречались чаще по сравнению с детьми, болеющими эпизодически – на их долю приходилось **57,1%** от всех случаев **против 35,7%**.

Старт первого эпизода острой респираторной вирусной инфекции на первом году жизни, особенно во втором полугодии, отмечался у часто болеющих детей **в 71,4% случаев**. Максимальная кратность и длительность эпизодов ОРВИ, а также наличие вторичных очагов инфекции в виде аденоидных вегетаций наблюдалась преимущественно в дошкольном возрасте – **23 (54,7%) – начало посещения детского коллектива**.

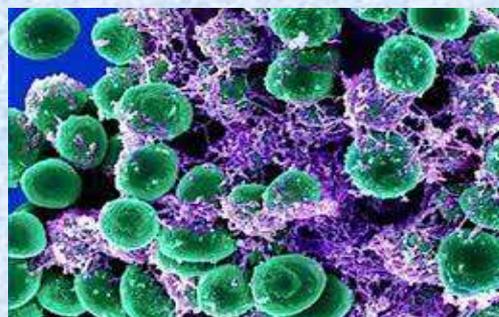
Рецидивирующие заболевания у детей и подростков обусловлены основными причинами: а) экзогенными факторами – низким уровнем материально–бытовых условий жизни **(42,8%)**; временным фактором, в частности, осенне–зимний период **(73,8%)**; ятрогенией – нерациональное использование лекарственных препаратов **(14,2%)**; б) эндогенными факторами: перинатальная отягощенность регистрировалась **в 66,6% случаев**; фоновые состояния в раннем периоде жизни в виде гипотрофии **(16,7%)**, рахита **(40,4%)**, раннего искусственного вскармливания **(47,6%)**; наличие проявлений атопического дерматита **(35,7%)**.

У всех часто болеющих детей регистрировалась **микрополиадения**, а также астенический синдром – в **52,3% случаев**. Часто болеющие дети и подростки (59,5%) с хроническим аденоидитом имели разнообразные причины гипертрофии носоглоточной миндалины: неблагоприятные бытовые условия и недостаточное питание в **14,2% случаях**; аллергические процессы с персистирующими круглогодичными или аллергическими ринитами – **11,9%**; наличие в анамнезе лимфатико–гипопластической аномалии конституции – **8,2%**; atopического дерматита – **16,1%**. Аденоиды у 46,4% детей были истинно гипертрофированными (II–III степень) и у 25,8% – находились в состоянии хронического воспаления, сопровождающегося характерной воспалительной отечностью. Аденоидные вегетации сочетались с гипертрофией небных миндалин в **8,6% случаев**, аденоидит с хроническим синуситом – в **5,2%**.

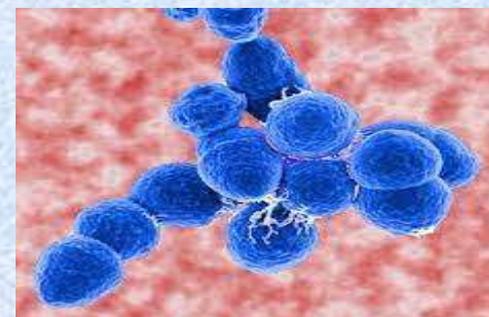
Клиническими проявлениями аденоидита были: постоянно выраженное затруднение носового дыхания, гнусавость голоса, неприятный запах изо рта, челюстно–лицевые аномалии. Гемограммы у всех часто болеющих детей характеризовались наличием минимальных признаков воспаления (11,9%) или их отсутствием (87,6%).

Хронический тонзиллит, как правило, регистрировался **у 38,1%** детей школьного возраста и характеризовался в периоде ремиссии наличием субфебрильной температуры, неприятных ощущений в горле и казеозных масс в лакунах миндалин, болезненной пальпации подчелюстных лимфатических узлов. При осмотре ротоглотки небные миндалины гипертрофированные (I–II степень) с рубцовым изменением и уплотнены. При этом отмечалась гиперемия слизистой передних дужек миндалин. Гемограмма характеризовалась **лейкоцитозом** ($10,3 \pm 1,3$ Г/л), **нейтрофильным сдвигом** ($62,4 \pm 3,7\%$), **моноцитопенией** ($5,7 \pm 1,4$), **ускорением СОЭ** ($18,3 \pm 1,7$ мм\час).

У 35,7% часто болеющих детей с аденоидными вегетациями (11,9%), хроническим тонзиллитом (26,1%) при изучении микробиологического пейзажа ротоглотки выявлена патогенная флора: стафилококк – в 19,0% случаев, стрептококк – в 14,2%, пневмококк – в 2,3% и грибы рода *Candida* – 9,5%.



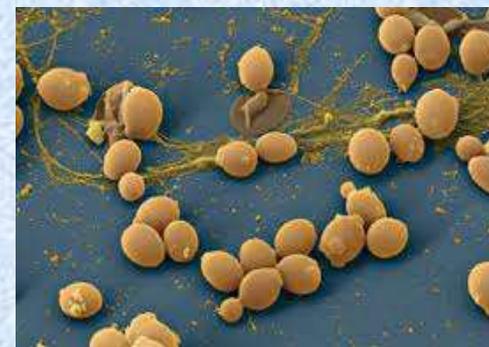
Стафилококк



Стрептококк

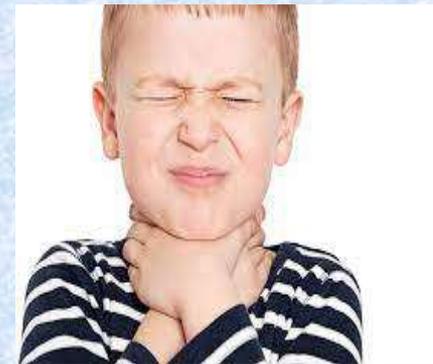


Пневмококк



Грибы рода *Candida*

Формированию хронического фарингита (7,1%) способствовали: тонзиллит, гнойные воспаления придаточных пазух носа, ринит. Клиническая картина хронического фарингита характеризовалась ощущением инородного тела в горле, умеренными болями при глотании, нередко сухим кашлем, быстрым изменением голоса. При фарингоскопии отмечались: утолщение и разлитая гиперемия слизистой оболочки глотки с наличием вязкого слизистого или слизисто-гнойного секрета, отечность и утолщение язычка и мягкого неба.



Хронический ринит у 5,0% часто болеющих детей развился в результате длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды: (повышенная запыленность и загазованность атмосферного воздуха); наличия хронического воспалительного процесса в придаточных пазухах носа и аденоидов. Клиническими проявлениями заболевания были постоянные: заложенность носа, головная боль, снижение обоняния. При риноскопии цвет раковин бледно–розовый с синюшным оттенком.



Рецидивирующий бронхит у 7,1% часто болеющих детей, как правило, развивался после перенесенной ОРВИ или после обострения хронической инфекции (тонзиллита, аденоидита, гайморита). Частота обострений бронхита составляла $4,7 \pm 0,3$ раза в году. Неполная ремиссия рецидивирующего бронхита сопровождалась кратковременным повышением температуры тела ($37,5 \pm 1,2$ °C), выраженной головной болью и катаральными явлениями на фоне мало нарушенного общего состояния, сухим и болезненным кашлем, иногда приступообразного характера, который затем становился влажным с выделением небольшого количества слизи. При аускультации легких непостоянно определялись изменчивые по локализации разнокалиберные влажные и сухие хрипы, преимущественно на вдохе. В периоде обострения гемограмма характеризовалась легкой степени гипохромной анемией ($105,7 \pm 2,3$ г/л), незначительным лейкоцитозом ($10,6 \pm 1,4$ Г/л), ускорением СОЭ ($16,0 \pm 3,2$ мм/ч). На рентгенограмме легких наблюдались изменения в виде сетчатости и усиления прикорневого бронхососудистого рисунка.

Исследование иммунного статуса у часто болеющих детей позволило установить, некоторые особенности в различных звеньях иммунитета (92,8%). Анализ клеточного звена иммунитета выявил, в частности, дисбаланс: у данных детей наблюдалось снижение содержания в крови на 19,4% Т-лимфоцитов по сравнению с детьми, болеющих эпизодически. Это нашло отражение в снижении относительного и абсолютного содержания CD3+ клеток, что отражает недостаточность в клеточном звене иммунитета.

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета часто и длительно болеющих детей (M±m)

Показатель (ед. измерения)	Часто болеющие дети	Эпизодически болеющие дети
CD3+%	42,52±0,35	53,12±0,52
×10⁹/л	1,63±0,03	1,85±0,06
CD4+%	30,75±0,44	33,63±0,5
×10⁹/л	1,11±0,03	1,17±0,02
CD8+%	10,45±0,16	16,91±0,61
×10⁹/л	0,34±0,09	0,57±0,11
CD4+/CD8+	2,94±0,06	2,02±0,12
CD16+%	22,86±0,23	18,69±0,45
×10⁹/л	0,85±0,03	0,69±0,02

Примечание: достоверность различия между группами ° - p<0,05, °° - p>0,05

Согласно данным **таблицы 1**, наблюдается разнонаправленность изменений в Т-клеточном звене иммунитета у часто и длительно болеющих детей. При определении иммунофенотипа лимфоцитов было установлено, что уменьшение содержания CD3+ клеток у часто болеющих детей в значительной степени сопровождалось статистически не достоверным снижением абсолютного числа CD4+ клеток ($p > 0,05$). Кроме этого отмечено недостоверное снижение абсолютного числа CD8+ клеток (лимфоцитов), что может способствовать преобладанию стимулирующего влияния CD4+ клеток, в том числе и на В-лимфоциты. Что касается CD16+ –лимфоцитов (NK-клеток), клеток – эффекторов, которые ответственные и за противовирусный иммунитет, их уровень был повышен у часто болеющих детей статистически достоверно по сравнению с показателем у эпизодически болеющих детей ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено заместительным действием CD16+ клеток в условиях более выраженного снижения активности супрессорного звена. Это согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что активное течение инфекционного процесса характеризуется повышением количества CD16+ клеток, а также кроме снижения количества CD8+ лимфоцитов, сопровождается увеличением индекса иммунорегуляции CD4/CD8 и, как правило, проявляется при увеличенной активности процесса. Увеличение индекса иммунорегуляции у часто и длительно болеющих детей следует расценить как состояние гиперактивности.

Особенности гуморального иммунитета часто и длительно болеющих детей ($M \pm m$)

Типы иммуноглобулинов	Часто болеющие дети	Эпизодически болеющие дети
IgA (г/л)	1,18±0,09°	1,43±0,09
IgM (г/л)	0,95±0,03°	1,27±0,06
IgG (г/л)	7,98±0,19	8,87±0,15
IgE (Ед\мл.)	143,16±6,24	43,81±3,58

Примечание: достоверность различия между группами °= p<0,05, °°= p>0,05

У часто и длительно болеющих детей наблюдались низкие уровни сывороточных IgA, IgM (1,18±0,09 г/л и 0,95±0,03 г/л соответственно) на фоне повышения содержания IgE в 3,2 раза (p<0,05). Уровень IgG сохранялся в пределах физиологического уровня, так как различия статистически не достоверны (p>0,05), что вероятно, можно объяснить переходом IgG из сыворотки крови в секрет дыхательных путей в связи с повышенной проницаемостью мембранных структур под влиянием воспаления.

Выводы:

1. Представленные данные о наличии иммунного дисбаланса у часто и длительно болеющих детей подтверждают не только актуальность проведенных исследований, но и требуют необходимость проведения иммунокоррекции.
2. Разработка программы профилактической иммунокоррекции будет патогенетически обоснованной и иметь достоверные преимущества перед современными стандартными методами.



Благодарю за внимание!