

На правах рукописи

Иванова Людмила Васильевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ
С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Козлова Светлана Николаевна

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор

Сабитов Алебай Усманович

Доктор медицинских наук профессор,

Юшков Владимир Викторович

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «17» октября 2007 года в ____ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата - на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2007 г.

Ученый секретарь

доктор медицинских наук, профессор

Рождественская Е.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Атопический дерматит (АД) и бронхиальная астма (БА) являются актуальными проблемами в медицине. Поиск причинно-следственных факторов и роли оппортунистических инфекций в развитии отклонений в состоянии здоровья детей с аллергическими заболеваниями позволяет разрабатывать и внедрять превентивные здоровьесберегающие технологии в педиатрии. Проблема аллергии в последнее десятилетие превратилось в глобальную проблему современности (Хаитов Р.М., 2002).

Атопическим дерматитом страдают 10-20% детей по данным мировой статистики (Hanifin J. 2003), в Великобритании (Kay J. et. al. 1994), Германии (Schafer T., 1997), достигая в Австралии 38,8% (Eady D., 2001). Эпидемиологические исследования в рамках международного проекта ISAAC свидетельствуют о значительном росте распространенности АД и БА (Хаитов Р.М., Лусс Л.В., 1998, Мачарадзе Д.Ж., 2005). В Уральском регионе отечественной школой педиатров (Синявская О.А., 1968) и многочисленными исследованиями констатирован рост пораженности детей АД с 1,2% (1970) до 7,8% (Торопова Н.П., 1966, 2003).

АД характеризуется тяжестью и распространенностью клинических проявлений, рецидивирующим течением заболевания, снижением качества жизни пациентов и инвалидизацией (Ревякина В.А., 1993; Гребенюк В.Н. 1999; Казначеева Л.Ф., 1999; Гюттенберг Г.Н. 1998; Herd R.M., 1996; Федоров С.И. и соавт., 1992).

Несмотря на накопленные научные труды и исследования по проблеме изучения причинных факторов развития аллергических заболеваний, торпидность к проводимой традиционной терапии АД и БА определяет дальнейший поиск генеза иммунологических нарушений и путей оптимизации лечения и профилактики.

Длительное время доминировала иммунологическая концепция атопии, обусловленная IgE опосредованными аллергическими реакциями и генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций.

В последние годы возрос интерес исследователей к уточнению причинно-значимых аллергенов среди инфекционных патогенов, вирусов, бактерий, в том числе и герпесвирусных инфекций. О гетерогенности атопического дерматита свидетельствуют предложения Европейской академии аллергии и клинической иммунологии по выделению аллергической и неаллергической формы АД (Johanson S., et al, 2001).

В настоящее время инфекционные заболевания занимают доминирующее место в патологии человека (Учайкин В.Ф., 2003). Среди оппортунистических герпесвирусных инфекций особую значимость приобретает цитомегаловирусная инфекция (Фарбер М.А., 1993, Козлова С.Н., 1994, 1998, Царегородцев А.Д., 2001). Имеются отдельные работы, посвященные роли острых и персистирующих вирусных инфекций в патогенезе аллергических заболеваний (Айзикович Л.А., 2003, Булгакова В.А., 2002, Балаболкин И.И., 1999), которые утяжеляют течение атопического дерматита (Сергеев Ю.В., 2002).

В работах последних лет интенсивно изучаются защитные механизмы с участием цитокинов (Симбирцев А.С., 2003, Gill H.S., Guarner F., 2004), микроэлементов и их значимость в формировании органопатологии (Кудрин А.С., Скальный А.В., Жаворонков А.А., 2000, Тутельян В.А., Конь И.Я., 2004).

Изучены особенности Т-клеточного звена иммунитета у детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом и бронхиальной астмой. Установлено снижение Т-лимфоцитов, CD8 лимфоцитов и угнетение хелперов со сдвигом Th2 ответа с увеличением IgE (Сергеев Ю.В., 2002, Балаболкин И.И., 2003, Хаитов Р.М., 2002, Leung D.Y.M., 1997). Расшифрованы активационные процессы в лимфоцитах, несущих маркеры активации В-лимфоцитов, выполняющих функцию низкоаффинного рецептора для IgE у детей, рожденных от матерей с урогенитальными инфекциями (Козлова С.Н.,

2001, 2002, Савельева Е.В., 2002). Получены данные об уровне цитокинов IL4 и IL2 периферической крови при аллергических заболеваниях (Балаболкин И.И., 1994, Намазова Л.С., 2000, Зайцева О.В. 2001).

Предпринимаются попытки к применению рекомбинантного INF- α и иммунотерапии у больных с atopическими заболеваниями (Лусс Л.В., 2002, Харабаджахан Э.А., 2006, Hoare G, Linan Po A., Williams H., 2000, Kimaite H., Akiyama J., 1985).

В литературе отсутствуют научные работы с комплексным подходом изучения роли цитомегаловирусной инфекции и дисмикрэлементозов в формировании иммунологических нарушений при atopическом дерматите и бронхиальной астме.

Расшифровка и понимание некоторых сторон формирования иммунного ответа и значимости инфекционного, микроэлементного дисбаланса в формировании atopического дерматита и бронхиальной астмы важны для оптимизации и поиска путей формирования здорового поколения детей, а также выбора эффективных профилактических и лечебных технологий в педиатрии, что определяет актуальность и цель настоящей работы.

Цель работы

Определить значимость репликативной формы цитомегаловирусной инфекции в формировании иммунного ответа в течении atopического дерматита, бронхиальной астмы и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей и предложить пути оптимизации терапии.

Задачи:

1. Изучить роль ЦМВИ в развитии atopического дерматита, бронхиальной астмы и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста.
2. Оценить значимость эссенциальных микроэлементов (Zn, S, Fe, Mg, Ca) в формировании atopического дерматита и тяжести течения процесса.

3. Уточнить клинико-иммунологические особенности манифестации и течения атопического дерматита, бронхиальной астмы и рецидивирующего обструктивного бронхита и вклад цитомегаловирусной инфекции, дисмикрэлементозов, бытовых и пищевых аллергенов в развитии атопического дерматита.
4. Определить состояние Th1 и Th2 ответа и уровень цитокинов (TNF α , IFN γ , IL4) у детей с атопическим дерматитом и установить частоту аллергических и не аллергических форм атопического дерматита.
5. Оценить прогностическую значимость инфекционных, бытовых и пищевых факторов в хронизации и манифестации кожного процесса при атопическом дерматите, развития бронхообструктивного синдрома.
6. Разработать показания к назначению противовирусной и иммуотропной терапии при ассоциированной с CMV-инфекцией аллергической патологией у детей.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование по изучению роли цитомегаловирусной инфекции, дисбаланса эссенциальных микроэлементов (Zn, Fe, S, Ca, Mg) в генезе формирования иммунологических сдвигов и клиническом течении атопического дерматита, бронхиальной астмы и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста.

Доказана значимость репликативной формы PCR DNA+ CMV в формировании ранней манифестации бронхообструктивного синдрома до 3-месяцев ($r=0,67$, $p<0,05$) у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом и нарушении проходимости дыхательных путей в средних и мелких бронхах (FEF50, FEF75) ($r=0,77$, $p<0,05$).

Уточнены сроки манифестации кожного процесса у 22,2% в возрасте три-шесть месяцев у детей с атопическим дерматитом, с маркерами репликативной цитомегаловирусной инфекции.

Выявлены особенности клинической картины атопического дерматита с PCR DNA+ CMV в виде преобладания острофазно-воспалительного кожного процесса с обнаружением корок и мокнутия у 50% детей, склонности к ранней хронизации кожного процесса у 36%. При CMV- ассоциированном поражении атопического дерматита кожные проявления выявляются на фоне гепатомегалии и симптомов поражения нервной системы в 80,5%.

В генезе АД установлено преобладание неаллергической формы с нормальными параметрами содержания в крови IgE (65,9%).

Выделены особенности адаптивного иммунитета с активацией CD8 цитотоксических и CD16 лимфоцитов при CMV ассоциированном АД при репликативной PCR DNA+ CMV и доказана значимость дисмикрэлементозов со снижением эссенциальных микроэлементов в крови (цинк, сера) в формировании среднетяжелых форм АД.

Прослежена значимость низкого содержания цинка в нарушение адаптивного иммунитета с показателями В-клеточного иммунитета CD20 ($r=0,85$, $p<0,05$) и Т-эффекторным звеном CD3 лимфоцитов ($r=0,83$, $p<0,05$), и формировании цинкзависимых вторичных иммунодефицитных состояний со снижением CD16/56 лимфоцитов.

Клинико-иммунологические особенности течения аллергических заболеваний и индикация репликации цитомегаловируса положены в основу дифференцированного подхода к тактике назначения противовирусной и иммуноориентированной терапии, эффективность проведения которой позволило улучшить качество жизни пациентов и сократить частоту рецидивов кожного процесса при АД с 53,3% до 19%.

Практическая значимость

Внедрение современных молекулярно-генетических методов исследования (PCR) крови позволяет расширить спектр этиологических и причинно-значимых факторов в генезе развития АД и БА.

Индикация клинических проявлений урогенитальных и герпесвирусных инфекций во время беременности увеличивает риск рождения детей с манифестацией АД.

Уточнены типы и частота аллергических и неаллергических форм АД и БА и варианты адаптивного иммунитета при инфекционно-обусловленном течении аллергических заболеваний.

Доказана значимость дефицита серы и цинка в утяжелении кожного процесса при атопическом дерматите у детей.

Среди детей раннего возраста, страдающих АД и БА и ассоциированных с CMV-инфекцией, выделена группа с диагностически обоснованным применением иммуноориентированной и противовирусной терапии.

Показана эффективность включения в комплекс терапии противовирусного препарата ацикловир и иммуностропного препарата виферон, сочетание применения которых позволило достичь ранней ремиссии в течение 2-х недель у 76% детей, сократить частоту рецидивов у 81% ($p < 0,05$).

Внедрение результатов исследования

Комплексный подход по обследованию и ведению больных с атопическими заболеваниями (атопический дерматит и бронхиальная астма) с CMV-инфекцией с применением современных методов PCR диагностики и ИФА внедрены в работу АМЦ «Семья и здоровое поколение» ГОУ ВПО УГМА (директор, д.м.н., профессор С.Н.Козлова), а также на консультативном приеме аллерголога-иммунолога на базе ДГКБ№9 (главный врач Карлов А.А.).

Разработаны оптимальные схемы противовирусной терапии у детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой, которые внедрены в преподавание курсантам на кафедре профилактической педиатрии, инфекционной патологии и клинической иммунологии, ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА на циклах усовершенствования врачей «Патология детей раннего возраста», «Внутриутробные и перинатальные инфекции у детей раннего возраста», «Актуальные вопросы профилактики в педиатрии в амбулаторно-

поликлинических условиях», «Клиническая аллергология и иммунология», «Превентивная педиатрия с основами нутрициологии». Получена приоритетная справка на патент «Способ диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей» Козлова С.Н., Иванова Л.В. от 24.01.2007, регистрационный № 2007102706, уведомление о положительном решении № 2006102706/151002904.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на III международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук им. А.М.Прохорова «На передовых рубежах науки и инженерного творчества» (Екатеринбург, 2004), региональной научно-практической конференции «Качественные и безопасные продукты - залог здоровья нации» (Екатеринбург, 2004), городской научно-практической конференции «Специализированная помощь детям в Екатеринбурге и Свердловской Области» 2004 год, межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 2005, 2006), IV конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005), международной научно-практической конференции «Современные технологии охраны материнства и детства» (Екатеринбург, 2005), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинские и эколого-гигиенические проблемы аллергических заболеваний кожи и респираторного тракта у детей и подростков» (Сочи, 2006), III съезде физиологов Урала (Екатеринбург 2006), конференция «Здоровое поколение» (Екатеринбург, 2007). Научно-практическая конференция педиатров (Пермь, 2007). По теме диссертации в печати опубликовано 9 работ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Цитомегаловирусная инфекция инициирует раннюю манифестацию атопического дерматита и бронхиальной астмы.
2. Дисмикрэлементозы со снижением уровня цинка и серы формируют среднетяжелые формы течения атопического дерматита, цинк обусловленные вторичные иммунодефицитные состояния со снижением

CD16/56- лимфоцитов и способствует реактивации цитомегаловирусной инфекции.

3. Раннее назначение с инфекционно-зависимым течением аллергических заболеваний противовирусной и иммуотропной терапии сокращает частоту рецидивов кожного процесса при atopическом дерматите, снижает частоту ОРВИ у детей с бронхиальной астмой и улучшает прогноз здоровья детей.

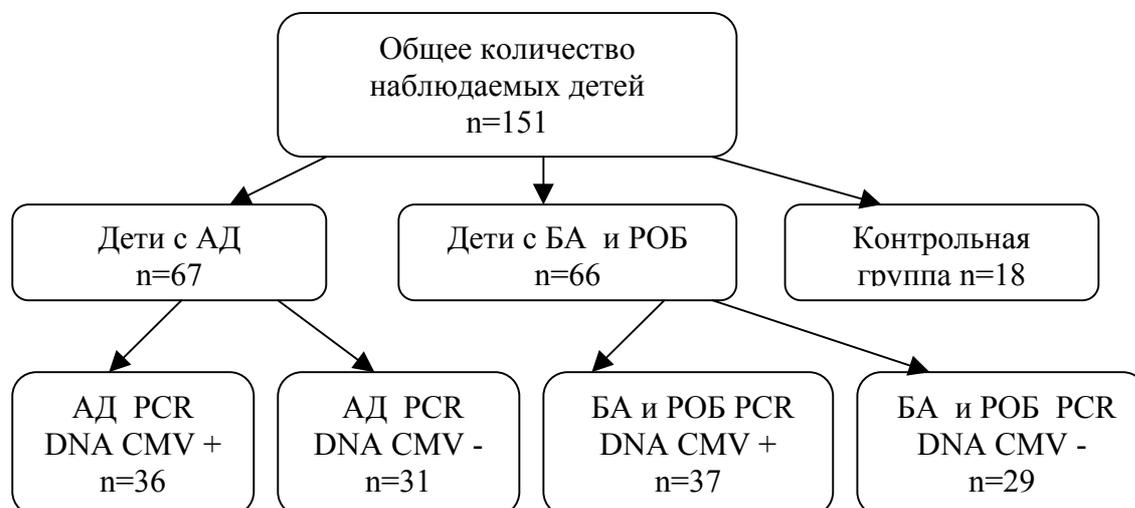
Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 17 рисунками, 2 выписками из историй болезни. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, актов внедрения, списка литературы, включающего 128 отечественных и 93 иностранных автора.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Академического медицинского центра ГОУ ВПО УГМА «Семья и здоровое поколение» (директор, д.м.н., профессор С.Н. Козлова) и поликлинического отделения ДГКБ №9 (гл. врач Карлов А.А.) в 2003-2007гг. Проспективно ретроспективное исследование базируется на наблюдении 133 детей раннего возраста с аллергическими заболеваниями.

Дизайн исследования:



Под наблюдением находилось 67 детей больных атопическим дерматитом в возрасте от 1 мес до 3-х лет. Изучение клиники и иммунного ответа проводили в двух группах, в зависимости от уточнения маркеров репликации цитомегаловирусной инфекции. Первую группу (PCR DNA+ CMV) составили дети раннего возраста с клиническими проявлениями атопического дерматита и активной репликацией цитомегаловируса (n=36). Вторую группу (PCR DNA–CMV) составили дети раннего возраста с клиническими проявлениями атопического дерматита без репликации цитомегаловируса (n=31). Изучение значимости инфекционного фактора у детей с БА позволило выделить I группу исследования - дети с обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой с молекулярно-генетическими (PCR) и серологическими (ИФА) маркерами цитомегаловирусной инфекцией (n=37), II группу - дети с обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой без маркеров цитомегаловирусной инфекцией (n=29), контрольную группу составили дети без клинических и анамнестических признаков атопического дерматита и бронхиальной астмы (n=18). Проспективное исследование и наблюдение за детьми проводилось в течении 3-х лет, с кратностью наблюдения на первом году раз в 3 месяца, на втором и третьем 1 раз в 6 месяцев.

Оценка состояния здоровья детей предусматривала ретроспективный анализ течения беременности и родов у матерей. Всем детям определяли специфические антитела IgG и IgM к CMV в крови и PCR DNA CMV в крови и моче, одновременно определяли уровень эссенциальных микроэлементов (Zn, Fe, S, Ca, Mg) в сыворотке крови. Для объективизации кожного процесса состояние больного оценивали по шкале SCORAD.

Этиологическая расшифровка цитомегаловирусной инфекции проводилось в Академическом медицинском центре УГМА «Семья и здоровое поколение». Определение антител класса IgG и IgM к цитомегаловирусу осуществлено сендвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате «Stat Fax 303+».

Содержание микроэлементов (Zn, Fe, S, Ca, Mg) в сыворотке крови изучены в институте высокотемпературной электрохимии УрОРАН атомно-эмиссионным методом оптической спектрометрии (ICP-OES) на спектрометре Optima 4300DV фирмы Perkin Elmer (США) с высокостабильно индуктивно-связанной плазмой (ICP) в качестве источника атомизации и возбуждения спектров.

Индикация DNA CMV в сыворотке крови, моче выполнена молекулярно-генетическим методом с определением DNA цитомегаловируса в крови, моче с помощью диагностических тест-систем «Ампли Сенс-CMV» (Москва) на аппарате «Герцик МС-2».

Иммунологические исследования выполняли на базе городского диагностического центра лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка (гл. врач – д.м.н. Я.Б. Бейкин). Оценка поверхностных структур лимфоцитов методом иммунофенотипирования с применением моноклональных антител к фенотипическим маркерам лимфоцитов – CD-антигенам. CD-антигены маркируют лимфоциты с определенными биологическими свойствами и функциональной активностью. В работе использованы диагностические маркеры фирмы «Becton Dickinson». Окрашенные флюороохромом клетки анализировали на проточном цитометре FACScalibur по величине светорассеяния.

Изучение окислительно-восстановительных процессов нейтрофилов выполнены с помощью реакции восстановления нитросинего тетразолия (спонтанный и стимулированный НСТ тест).

Содержание иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови детей изучали методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini et al. (1965). Определение специфических иммуноглобулинов IgE к пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам и проводилось иммуноферментным методом диагностическими наборами г. Ставрополь.

Содержание циркулирующих комплексов изучали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) по V.Naskova в модификации Ю.А. Гриневич (1981). Результаты оценивали в единицах экстинции.

Определение уровня комплементарной активности сыворотки крови проводили методом титрования по 50% гемолизу эритроцитов барана. Результаты оценивали в условных единицах гемолитической активности.

Определение уровня спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови изучено методом твердофазного ИФА тест-системами «Вектор Бест», по методике производителя, на ридере Stat Fax 303+. Исследовали спонтанную продукцию цитокинов: IFN- γ , TNF- α , IL-4.

Для объективизации результатов клинического обследования проведена оценка функции внешнего дыхания на спирографе «Мастер Скрин» компании Виасиз, торговая марка Эрих Эгер.

Бронхиальную обструкцию и суточную вариабельность бронхиальной проводимости изучали методом пикфлоуметрии, определяя пиковую объемную скорость выдоха (ПОС выдоха). Измерение ПОС выдоха осуществлялось при помощи стандартного портативного пикфлоуметра Mini-Wright Peak Flow Meter фирмы Clement Clark International Ltd. (Великобритания), который позволяет измерять ПС выдоха в диапазоне 60-800 л/мин. ПОС выдоха оценивали при выполнении обследуемым маневра форсированного выдоха на кривой поток-объем.

Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми величинами использовали компьютерную программу статистического анализа данных Statistica 6,0 для Windows. Обработка полученных результатов проведена на компьютере Pentium IV 600E. Проверка гипотезы о равенстве двух средних произведена с помощью t-критерия Стьюдента. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций

программы статистического анализа Statistica 6,0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении клинических особенностей атопического дерматита у детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции в проспективно-ретроспективном исследовании получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Особенности течения беременности у женщин, родивших детей с атопическим дерматитом с маркерами CMV инфекции, (%)

Признак	I группа дети с АД PCR DNA+ CMV n=36	II группа дети с АД PCR DNA- CMV n=31	III Контрольная группа n=18	P1-2	P1-3
Урогенитальные инфекции	55,5	48,3	22,2	>0,05	<0,01
Herpes labialis	36	22,5	0	>0,05	<0,01
Манифестация Herpes labialis в III триместре	11	0	0	<0,01	<0,01
Угроза невынашивания	44,4	48,0	27,7	>0,05	>0,05
ФПН	52,7	27,0	22,2	<0,01	<0,01
Кольпит	50	38,6	22,2	>0,05	<0,01
Эрозия шейки матки	38,8	41,0	27,7	>0,05	>0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

Из данных таблицы следует, что у женщин, родивших детей с атопическим дерматитом с PCR DNA + CMV маркерами вирусной инфекции отмечается больший процент развития фетоплацентарной недостаточности во время беременности в сравнении с группой с отсутствием маркеров цитомегаловирусной инфекцией, а также с женщинами контрольной группы. Анамнестические и клинические данные об урогенитальных инфекциях с симптоматикой кольпита во время беременности, обострением Herpes labialis увеличивается риск рождения детей с АД в 2 раза.

При оценке сроков родоразрешения у женщин, родивших детей с атопическим дерматитом, установлено, что в группе детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции отмечена более высокая частота преждевременных родов у 13,8% обследуемых ($p < 0,05$), что достоверно чаще

наблюдалось по сравнению с группой детей без маркеров герпесвирусной инфекции и контрольной группой.

Изучение раннего неонатального периода показало, что низкая оценка по шкале Апгар в большем проценте случаев наблюдается в группе с маркерами CMV-инфекции (25%), в сравнении с группой детей с атопическим дерматитом без CMV-инфекции (3,2%), а также контрольной группой (5%) ($p < 0,05$). Выявлен больший процент рождения детей с низкой массой тела < 2500 грамм в группе детей с атопическим дерматитом и маркерами CMV вирусной инфекции 11,1% ($p < 0,05$). Гипербилирубинемия встречается в равном проценте в изучаемых группах детей. Затяжная гипербилирубинемия развивается у детей с атопическим дерматитом PCR DNA+ CMV 38,8%, и превышает частоту у детей без маркеров герпесвирусных инфекций 9,6% и контрольной группой 11,1% ($p_{1,2} < 0,05$).

Уточнение сроков манифестации кожного процесса у детей с атопическим дерматитом и маркерами активной цитомегаловирусной инфекции (табл. 2), выявило раннюю манифестацию кожного процесса в возрасте 3-6 месяцев.

Таблица 2

Сроки манифестации атопического дерматита у детей с маркерами CMV инфекции, (%)

Сроки манифестации АД	I группа дети с АД PCR DNA+ CMV n=36	II группа дети с АД PCR DNA- CMV n=31	Достоверность различий P1-2
0-3 мес.	25	29	$> 0,05$
3-6 мес.	22,2	3,2	$< 0,05$
6-12мес.	25	25,8	$> 0,05$
1г-1г1мес.	22,2	25,8	$> 0,05$
> 2 -х лет	2,7	9,6	$> 0,05$
> 3 -х лет	2,7	6,4	$> 0,05$

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

У детей с обнаружением DNA CMV+ выявлена тенденция к более ранней хронизации кожного процесса, с преобладанием в клинической картине корок и мокнутия, а также полиорганным развитием патологического процесса (рис. 1).

В группе детей, имеющих маркеры CMV вирусной инфекции отмечается преобладание острофазно-воспалительного кожного процесса с обнаружением корок и мокнутия у 50% больных, выявлена склонность к ранней хронизации

кожного процесса с наличием симптомов лихенификации у 36%. При АД, ассоциированным с CMV-инфекцией гепатомегалия в отмечена в 80,5% ($p < 0,05$), симптомы поражения нервной системы (миотонический синдром, гипертензионный синдром) наблюдались у 80,5% детей ($p < 0,05$).

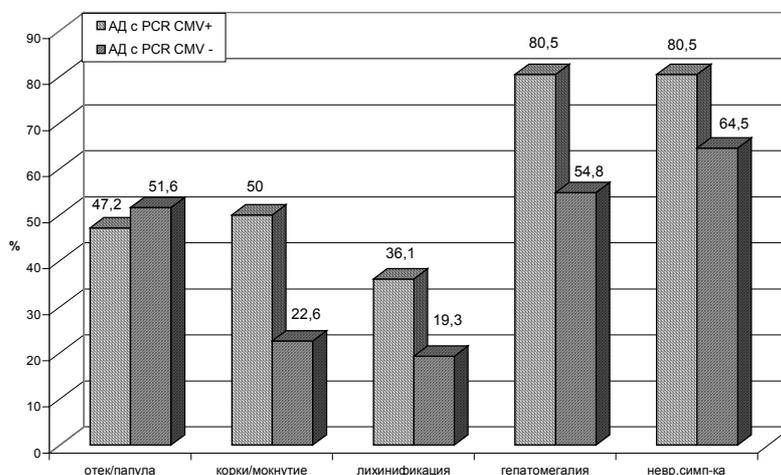


Рисунок 1. Клинические симптомы atopического дерматита, ассоциированного с CMV-инфекцией, %

Рис. 1. Клинические симптомы atopического дерматита, ассоциированного с CMV-инфекцией, %

Для объективизации данных по степени тяжести течения кожного процесса и нарушения качественных показателей жизни детей с atopическим дерматитом применяли международную шкалу SCORAD. Не получено статистически достоверных данных по площади поражения кожного покрова в исследуемых группах.

Сенсибилизация к пищевым аллергенам верифицирована у 25% пациентов с atopическим дерматитом с маркерами герпесвирусной инфекции, белку коровьего молока у 19,4%, к бытовым и эпидермальным аллергенам у 16,6%, которая статистически не различалась в исследуемых группах.

Аллергические реакции являются результатом активации и инверсии иммунного ответа в ответ на поступление нуклеиновых кислот и их соединений. Фундаментальные исследования в области иммунологии уточнили механизмы формирования Th1 и Th2 хелперного ответа и причин инициации IgE опосредованного ответа. Предприняты усилия для уточнения

иммунологических нарушений у детей, страдающих АД, ассоциированном с цитомегаловирусной инфекцией (табл. 3).

Таблица 3

Показатели иммунитета у детей раннего возраста с атопическим дерматитом с активной репликацией CMV-инфекции ($M \pm m$)

Показатели иммунного статуса * 10^9 л. ед.	I группа дети с АД PCR DNA+ CMV n=20	II группа дети с АД PCR DNA- CMV n=16	Контрольная группа n=13	Достоверность различий P1-2	Достоверность различий P1-3	Достоверность различий P2-3
Лейкоциты	10,07±0,76	7,86±0,44	6,60±0,30	<0,01	<0,01	<0,01
Лимфоциты	5,70±0,67	4,05±0,35	3,80±0,25	<0,01	<0,05	>0,05
Моноциты	0,66±0,06	0,46±0,03	0,50±0,09	<0,01	>0,05	>0,05
Гранулоциты	3,80±0,45	3,30±0,30	2,70±0,18	>0,05	<0,05	>0,05
CD3	3,50±0,40	2,70±0,27	3,00±0,40	<0,05	>0,05	>0,05
CD4	2,17±0,26	2,50±0,20	2,00±0,20	>0,05	>0,05	<0,05
CD8	1,40±0,20	0,80±0,09	1,15±0,10	<0,05	>0,05	<0,05
CD16/56	0,61±0,10	0,40±0,07	0,30±0,04	<0,05	<0,05	<0,05
CD20	1,03±0,13	0,70±0,06	0,40±0,06	<0,05	<0,01	<0,05
IgA г/л	0,52±0,08	0,40±0,07	0,45±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
IgM г/л	1,44±0,14	1,22±0,10	0,80±0,09	>0,05	>0,05	>0,05
IgG г/л	6,26±0,55	8,60±1,10	6,40±0,40	<0,05	>0,05	>0,05
IgE МЕ/мл	68,7±26,3	152,2±70,3	24,4±4,70	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИКед.оп.пл	93,82±0,8	44,3±8,10	39,07±4,9	>0,05	>0,05	>0,05
НСТспонт	13,7±1,7	13,6±2,6	10,6±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
НСТстимул	27,05±2,6	31,6±2,9	31,2±2,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами; p1-2 достоверность различий между группой детей с маркерами вирусной инфекции и без маркеров; p1-3 достоверность различий между группой детей с маркерами вирусной инфекции и контрольной группой; p2-3 достоверность различий между группой детей без маркеров вирусной инфекции и контрольной группой

Обращает внимание, что лишь у 34,2% детей имелось повышение уровня IgE в сыворотке крови, а у 65,9% больных атопическим дерматитом детей отмечены нормальные показатели уровня IgE.

С целью уточнения механизмов регуляции IgE и типов Th1 и Th2 иммунного ответа исследован цитокиновый (IL4, TNF α , IFN γ) состав крови детей с аллергическими заболеваниями. Изучение цитокинового состава в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом с цитомегаловирусной инфекцией показало, что уровень TNF α в группах детей с маркерами 9,4±1,04 и без маркеров 10,8±1,8 вирусной инфекции достоверно не различается, но отмечено увеличение TNF α у детей с атопическим дерматитом вне зависимости от наличия вирусной

ассоциации с показателями $TNF\alpha$ $4,4\pm 1,18$ и контрольной группы детей ($p<0,05$). Установлена тенденция к увеличению содержания IL4 с высоким содержанием IgE, против группы детей с нормальными показателями IgE ($t=1,52$, $p>0,05$), рис.2.

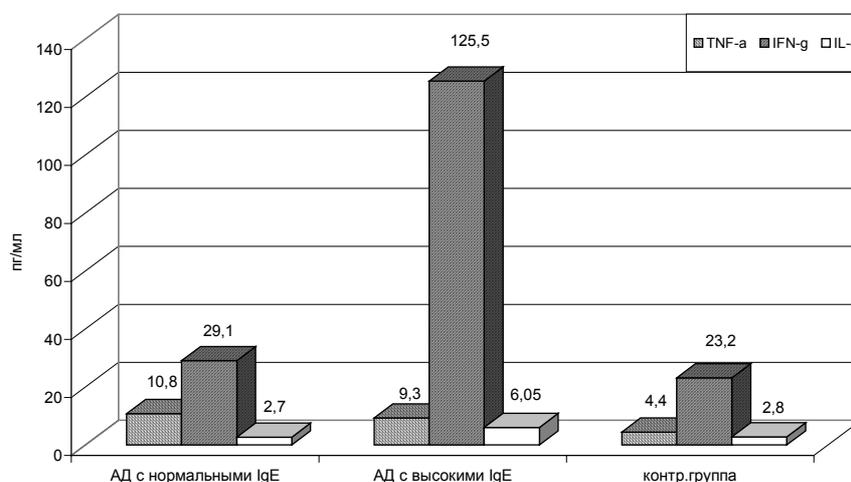


Рисунок 2. Особенности цитокинового ответа у детей с атопическим дерматитом с нормальными и высокими значениями IgE

Рис. 2. Особенности цитокинового ответа у детей с атопическим дерматитом с нормальными и высокими значениями IgE

На следующем этапе мы изучили микроэлементный состав крови детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с CMV-инфекцией. Цинк необходим для обеспечения процесса роста и функционирования иммунной системы (Уильям Д., Хэнсен Дж., 2001, Spriesma I.E., 1997). В качестве нормативных параметров были использованы значения медианы для микроэлементов, рекомендуемые Воронцовым И.М. (1999г) и ВОЗ МАГАТЭ (1991г) (табл. 4).

Таблица 4

Содержание эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом с PCR DNA CMV в мг/л

Показатели микроэлементов	I группа дети с АД PCR DNA+CMV n=17	II группа дети с АД PCR DNA-CMV n=16	Достоверность различий P1-2
Zn (цинк)	$0,79\pm 0,01$	$0,96\pm 0,02$	$p<0,05$
S (сера)	$944,2\pm 54,3$	$1064\pm 23,4$	$p<0,05$
Ca (кальций)	$94,4\pm 1,5$	$99,1\pm 2,5$	$p>0,05$
Fe (железо)	$1,26\pm 0,14$	$4,1\pm 1,7$	$p>0,05$

Примечание: P- сопоставление показателей между группами

Из данных таблицы следует, что у детей с атопическим дерматитом с PCR DNA+CMV отмечается снижение эссенциальных микроэлементов: цинка и серы, в сравнении с показателями цинка и серы группы без маркеров вирусной инфекции ($p < 0,05$).

Установлено, что тяжесть атопического дерматита определяется уровнем эссенциальных микроэлементов (табл. 5).

Таблица 5

Содержание микроэлементов в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом при легком и среднетяжелом течении заболевания в мг/л

Показатели микроэлементов	Атопический дерматит легкой степени тяжести n=15	Атопический дерматит средней степени тяжести n=13	Достоверность различий P1-2
Zn (цинк)	0,9±0,02	0,81±0,01	<0,05
S (сера)	1065±20,3	979,4±16,7	<0,05
Ca (кальций)	99,2±2,4	93,8±2,1	>0,05
Mg (магний)	20,12±0,3	19,4±0,4	>0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

В группе детей с атопическим дерматитом средней степени тяжести отмечается достоверное снижение эссенциальных микроэлементов: серы, цинка, в сравнении со значениями уровнями серы и цинка в группе детей с легким течением атопического дерматита ($p < 0,05$), что свидетельствует о целесообразности назначения препаратов содержащих цинк и серу в комплексную терапию атопического дерматита.

Известно, что цинк играет важную роль в иммунных процессах. Его дефицит приводит к атрофии тимико-лимфатической системы, снижению функции макрофагов и Т-лимфоцитов, депрессии клеточного иммунитета и уменьшению уровня иммуноглобулинов. Цинк является ключевым компонентом тимозина, реализующего тимомиметический эффект на клеточное звено иммунитета, входит в состав рецепторов иммуноглобулинов (Карлинский М.В., 1987).

При снижении содержания цинка в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом развивается иммунодефицитное состояние со снижением CD16/56 лимфоцитов (0,39±0,07), в сравнении с (0,7±0,2) показателями детей с нормальными показателями цинка в сыворотке крови детей ($p < 0,05$).

Определяется тенденция преобладания Th2 хелперного типа ответа и гиперпродукцией IgE $221,9 \pm 117,9$ в группе детей с низкими значениями цинка, в группе сравнения ($t=1,6$, $p>0,05$).

Изучение корреляционных связей между содержанием цинка в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом и факторами клеточного и гуморального иммунитета выявило высокий уровень взаимосвязи между низким содержанием цинка в сыворотке крови и количеством CD20 лимфоцитов ($r=0,85$, $p<0,05$), а также CD3 лимфоцитов ($r=0,83$, $p<0,05$). Получена прямая зависимость между уровнем цинка и выраженностью неврологической симптоматики (миотонический и гипертензионный синдромы) ($r=0,62$, $p<0,05$), рис. 3.

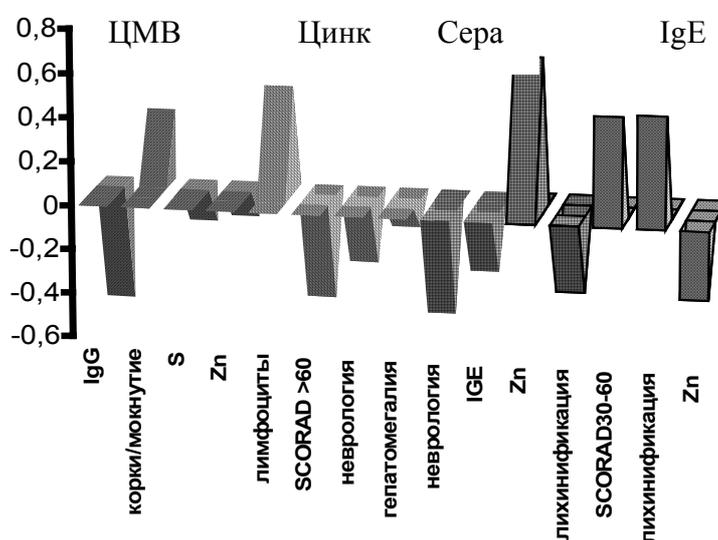


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между содержанием цинка, серы и течением атопического дерматита

Роль причинно-значимых факторов в формировании атопического дерматита представлена на рис. 4.

Отмечена тенденция к ранней манифестации бронхообструктивного синдрома в возрасте три-шесть месяцев у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом с маркерами CMV-инфекции против детей с отсутствием герпесвирусной инфекции ($t=1,8$, $p>0,05$), что соответствует ранним срокам манифестации кожного процесса у детей с атопическим дерматитом.

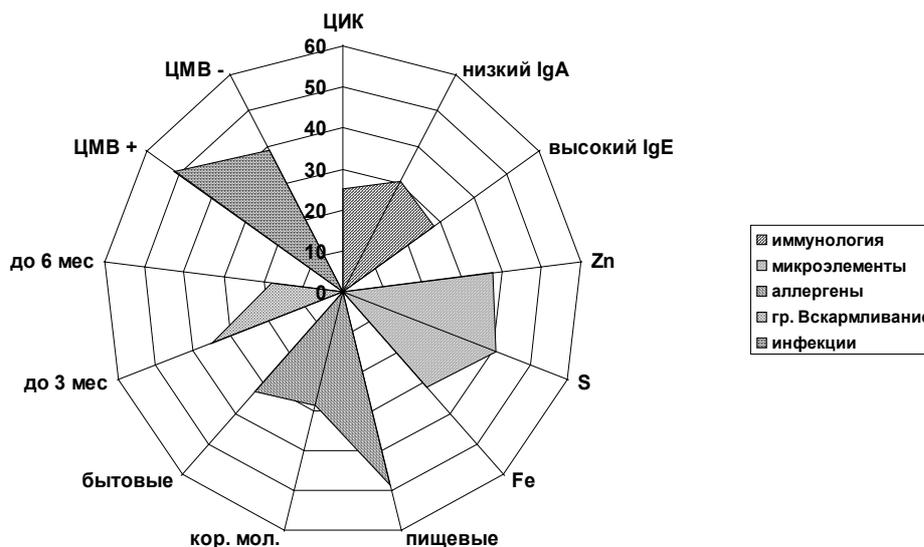


Рис. 4. Значение причинно-значимых факторов в формировании атопического дерматита у детей раннего возраста

Особенностями течения клинической картины бронхиальной астмы и обструктивного бронхита является тенденция к учащению заболеваемости острыми респираторными вирусными заболеваниями до 8–10 раз в год у 48,6% у детей с маркерами CMV-инфекции, а без инфекции отмечено более редкая заболеваемость острыми респираторными вирусными заболеваниями до 4 раз в год у 31% детей ($t=1,71$, $p>0,05$).

У детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом отмечается полиорганность поражения с обнаружением полилимфаденопатии у 67,5% и гепатомегалии у 70,2%, которые в группе сравнения без маркеров CMV-инфекции встречались в 34,4% и 41,3% соответственно ($p_{1,2}<0,01$). У 45,9% детей с маркерами CMV-инфекции выявляется сочетанное поражение кожи и наличие бронхообструктивного синдрома.

Параллельно с изучением инфекционного фактора проведено аллергологическое обследование детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом (табл. 6).

Таблица 6

Показатели уровня специфических IgE у детей с атопическим дерматитом с маркерами цитомегаловирусной инфекции в %

Показатели	I группа дети с БА и РОБ PCR DNA+ CMV n=17	II группа дети с БА и РОБ PCR DNA- CMV n=14	Достоверность различий P1-2
Пищевые аллергены	35,2	42,8	>0,05
Коровье молоко	29,4	35,7	>0,05
Бытовые и эпидермальные аллергены	41,1	35,7	>0,05
Пыльцевые аллергены	23,5	21,4	>0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

Анализируя полученные данные, показано отсутствие достоверных различий по уровню сенсибилизации к пищевым и бытовым аллергенам не выявлено.

Изучение иммунного ответа у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом и маркерами CMV-инфекции данные представлены в табл. 7.

Таблица 7

Показатели иммунного ответа у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом с маркерами CMV инфекции (M±m)

Показатели иммунного статуса *10 ⁹ л. Ед.	I группа дети с БА и РОБ PCR DNA+CMV n=12	II группа дети с БА и РОБ PCR DNA- CMV n=9	Контрольная группа n=13	P1-2	P1-3	P2-3
Лейкоциты	8,19±0,9	7,7±0,7	6,60±0,30	>0,05	>0,05	>0,05
Лимфоциты	3,7±0,54	4,0±0,81	3,80±0,25	>0,05	>0,05	>0,05
Моноциты	0,54±0,06	0,3±0,03	0,50±0,09	<0,05	>0,05	<0,05
Гранулоцит	3,8±0,52	3,6±0,36	2,70±0,18	>0,05	<0,05	<0,05
CD3	2,6±0,4	2,6±0,4	3,00±0,40	>0,05	>0,05	>0,05
CD4	1,55±0,3	1,5±0,31	2,00±0,20	>0,05	>0,05	>0,05
CD8	0,84±0,11	0,89±0,1	1,15±0,10	>0,05	<0,05	<0,05
CD16/56	0,27±0,06	0,29±0,05	0,30±0,04	>0,05	<0,05	>0,05
CD20	0,81±0,19	1,02±0,3	0,40±0,06	>0,05	<0,05	<0,05
IgA г/л	0,49±0,09	0,4±0,11	0,45±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
IgM г/л	1,45±0,14	1,2±0,18	0,80±0,09	>0,05	<0,05	<0,05
IgG г/л	7,4±1,1	7,3±0,94	6,40±0,40	>0,05	>0,05	>0,05
IgE МЕ/мл	99,8±41,6	52,6±38,0	24,4±4,70	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИКед.оп.пл	63,3±8,8	47,1±10,1	39,07±4,9	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ спонт	13±1,6	20,2±4,7	10,6±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ стимул	22,5±2,5	29,7±4,4	31,2±2,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: : p- сопоставление показателей между группами; p1-2 достоверность различий между группой детей с маркерами вирусной инфекции и без маркеров; p1-3 достоверность различий между группой детей с маркерами вирусной инфекции и контрольной группой; p2-3 достоверность различий между группой детей без маркеров вирусной инфекции и контрольной группой

Установлено увеличение уровня IgM в группе детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом в ассоциации с герпесвирусной инфекцией, в сравнении с контрольной группой детей ($p < 0,05$). Отмечено увеличение гранулоцитов в группе с маркерами вирусной инфекции, против значений контрольной группе составило ($p < 0,05$).

Изучение содержания IL4 выявило тенденцию повышения IL4 ($6,4 \pm 1,6$) в группе детей с маркерами CMV герпесвирусной инфекции, в сравнении с детьми без CMV-инфекции ($3,1 \pm 1,5$) ($t=1,5$), и контрольной группой детей ($2,8 \pm 1,18$) ($t=1,6$), ($p > 0,05$).

В реализации иммунного ответа у детей с БА, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекцией принимают участие фагоцитирующие клетки лейкоциты, продуцирующие TNF- α ($r = 0,84$, $p < 0,05$). Низкие показатели цинка в крови коррелируют с репликацией цитомегаловируса PCR CMV + ($r=0,77$, $p < 0,05$), формируя нарушение проходимости бронхов FEF50 ($r=0,82$, $p < 0,05$) и иммунным ответом с продукцией антител IgG к цитомегаловирусу ($r=0,82$, $p < 0,05$). Об участии иммунокомплексного механизма косвенно свидетельствуют взаимосвязи между IgG и ЦИК крови пациентов ($r=0,77$, $p < 0,05$). Установлены корреляционные взаимосвязи CD4-хелперными лимфоцитами с TNF- α ($r = 0,84$, $p < 0,05$), CD16 с TNF- α ($r = 0,84$, $p < 0,05$). При низких показателях цинка в крови снижается уровень продукции антител IgG ($r=0,82$, $p < 0,05$), ослабляя функцию блокирующих антител и формируют переключение с IgA на IgE ($r=0,77$, $p < 0,05$).

Доказательно подтвержденная значимость активной репликативной CMV-инфекции в патогенезе atopического дерматита и бронхообструктивного синдрома положена в основу изменения тактики терапии. Проведено изучение эффективности противовирусной терапии ацикловиром в комбинации с иммуностропной терапией. Детям с активной репликацией CMV и экскрецией в моче назначался противовирусный препарат ацикловир в дозе 10-20мг/кг, кратность приема 4 раза в сутки курсом 10 дней (суточная доза 400-800мг) и рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ «Виферон» 150000 МЕ в ректальных свечах по

схеме: 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом 3 раза в неделю в течение 3-х недель. Эффективность противовирусной терапии у детей с активной CMV-инфекцией показана в табл. 8

Таблица 8

Эффективность противовирусной и иммуотропной терапии (ацикловир+виферон) у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, (%)

Признак	Дети с применением противовирусной терапией, n=21	Дети без применения противовирусной терапии, n=15	Достоверность
Купирование симптомов до 2-х недель	76	40	<0,05
Купирование симптомов более 2-х недель	23,8	60	<0,05
Рецидивы кожного процесса 2-3 раза в год	81	46,6	<0,05
Рецидивы кожного процесса 4-6 и более раз в год	19	53,3	<0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

Назначение противовирусной терапии в комплексе лечения атопического дерматита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, позволяет добиться более раннего купирования кожного синдрома 76%, в сравнении с группой детей с атопическим дерматитом с маркерами вирусной инфекции без применения противовирусной и иммуотропной терапии 40% ($p<0,05$), и в три раза сокращает кратность рецидивов заболевания, против показателей у детей на традиционной терапии ($p<0,05$.) Особенности иммунного ответа до и после противовирусной терапии показано в табл. 9.

После курса противовирусной и иммуотропной терапии (ацикловир+виферон) отмечено достоверное снижение уровня лейкоцитоза в крови, происходит нормализация лимфоцитов и моноцитов и увеличение CD16/56 лимфоцитов ($p<0,05$).

Больным детям с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом с PCR DNA+CMV назначалась комбинированная противовирусная и иммуотропная терапия (ацикловир+виферон), табл. 10.

Таблица 9

Показатели иммунного ответа у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией до и после проведения противовирусной терапии (ацикловир+виферон), (M±m)

Показатели иммунного статуса *10 ⁹ л. ед.	I группа до лечения n=11	II группа после лечения n=11	Достоверность различий P1-2
Лейкоциты	9,6 ± 0,63	7,2 ± 0,39	< 0,05
Лимфоциты	5,3 ± 0,67	3,3 ± 0,39	< 0,05
Моноциты	0,65 ± 0,06	0,4 ± 0,03	< 0,05
Гранулоциты	3,3 ± 0,35	3,4 ± 0,29	> 0,05
CD3	3,7 ± 0,4	2,9 ± 0,3	> 0,05
CD4	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	> 0,05
CD8	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,16	> 0,05
CD16/56	0,37 ± 0,1	0,56 ± 0,06	< 0,05
CD20	1,0 ± 0,17	1,2 ± 0,2	> 0,05
IgA г/л	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,15	> 0,05
IgM г/л	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,1	> 0,05
IgG г/л	5,8 ± 0,9	7,4 ± 0,7	> 0,05
IgE МЕ/мл	104,9 ± 34,2	83,4 ± 36,5	> 0,05
ЦИК ед оп. пл.	35,7 ± 7,6	47,5 ± 7,2	> 0,05
НСТспонт	16,2 ± 4,47	9,9 ± 1,3	> 0,05
НСТстимул	32,3 ± 3,8	23,2 ± 2,9	> 0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

Таблица 10

Эффективность противовирусной и иммуностропной терапии у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом, ассоциированными с цитомегаловирусной инфекцией (ацикловир+виферон), (%)

Признак	Дети с БА и РОБ с п/вирусной терапией n=17	Дети с БА и РОБ без п/вирусной терапии n=13	Достоверность P1-2
Частота ОРВИ в год менее 4	41	15,3	> 0,05
Частота ОРВИ 5-6 раз в год	47	38,4	> 0,05
Частота ОРВИ 8-10 и более в год	11,7	46	< 0,05
Количество обструкций менее 2 раз в год	29,4	23	> 0,05
Количество обструкций 2-3 раза в год	53	38,4	> 0,05
Количество обструкций 4-5 и более в год	17,6	38,4	> 0,05

Примечание: p- сопоставление показателей между группами

В группе детей, получавших комбинированную противовирусную и иммуностропную терапию (ацикловир+виферон), зарегистрировано снижение

частоты острых респираторных заболеваний. Часто рецидивирующие ОРВИ 8-10 раз в год наблюдались с 46% у детей без применения противовирусной терапии до 11,7% в группе детей, находящихся на комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии ($p < 0,05$), снижение частоты обструктивных бронхитов в 4 раза в год.

Таким образом, включение в программу лечения детей с АД и БА, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии ведет к сокращению частоты обострения кожного процесса при атопическом дерматите и частоты эпизодов ОРВИ в год у больных с бронхиальной астмой, тем самым улучшается качество здоровья пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Урогенитальные инфекции и манифестация Herpes labialis во время беременности увеличивают риск формирования АД у детей.

2. Активная репликация ЦМВИ проявляется развитием сочетанного поражения кожи и центральной нервной системы у 80,5% детей и способствует ранней манифестации атопического дерматита в возрасте до 6 месяцев, преобладанию в клинической картине острофазно-воспалительного кожного процесса в виде корок и мокнутия у 50,1%, а у трети пациентов появляются симптомы ранней хронизации кожного процесса.

3. Доказана значимость активной репликации цитомегаловируса в формировании хронического иммунного воспаления при АД с активацией CD3, CD8, CD16/56, CD20 клеточного адаптивного и В-звена иммунитета.

4. Дисмикрoэлементозы со снижением уровня эссенциальных микроэлементов в периферической крови (Zn, S) увеличивают риск развития полиорганной патологии и генерализованных форм ЦМВИ с преобладанием среднетяжелых форм АД. При БА дефицит цинка ведет к нарушению проходимости бронхов FEF50 ($r=0,82$) и коррелирует с активной PCR DNA+ CMV ($r=0,77$).

5. Дефицит цинка в периферической крови обуславливает формирование вторичной иммунологической недостаточности в системе адаптивного CD3 ($r=0,83$), CD20 ($r=0,85$) звеньях иммунитета и угнетением CD16/56 клеточного звена иммунитета.

6. Применение противовирусной терапии у детей раннего возраста с атопическим дерматитом, ассоциированным с ЦМВИ, сокращает частоту рецидивов с 53,3% до 19%, восстанавливает показатели клеточного иммунного профиля CD4 и CD16/56 лимфоцитов, и нормализует уровень ЦИК.

7. Доказана эффективность комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии при бронхиальной астме, с индикацией PCR DNA+ CMV в крови, проявляющаяся снижением частоты рецидивов бронхообструктивного синдрома с 38,4% до 17,6% и стабилизацией инфекционно-индуцированного аллергического процесса у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с ранней манифестацией атопического дерматита до 6 месяцев, затяжной гипербилирубинемией, отставанием в психомоторном развитии более одного эпикризного срока, гепатомегалией должны быть включены в «группу риска» по уточнению и расшифровке внутриутробной или постнатальной герпесвирусных инфекций.

2. Детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом с частыми респираторными вирусными инфекциями (более 4-х раз в год), наличием в клинической картине гепатомегалии, полилимфаденопатии, неврологической симптоматикой (миотонический, гипертензионный синдром) необходимо обследовать на наличие репликации цитомегаловирусной инфекции.

3. Мониторинг за активностью и реактивацией CMV-инфекции у детей с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом дополнительно с определением иммунологических

показателей (IgG IgM CMV) должен включать молекулярно-генетическое исследование мочи и крови детей.

4. Определение в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом эссенциальных микроэлементов Zn, S дает прогностическую значимость по тяжести заболевания.

5. Детям с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом, ассоциированными с цитомегаловирусной инфекцией, показана консультация врача аллерголога-иммунолога для решения целесообразности назначения противовирусной и иммуноориентированной терапии, и дальнейшей тактикой диспансерного наблюдения врачом-педиатром в амбулаторно-поликлиническом звене или в специализированных центрах.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванова Л.В. Опыт организации консультативного приема аллерголога-иммунолога в поликлинике детской городской клинической больницы №9 г. Екатеринбурга [Текст] / Л.В. Иванова, Козлова С.Н., Солодовник О.Е., Ельцова С.А.: Материалы городской научно-практической конференции «Специализированная помощь детям в Екатеринбурге и Свердловской Области».- Екатеринбург. - 2004. - С 16-17.
2. Козлова С.Н. Клинико-иммунологические особенности течения атопического дерматита, ассоциированного с ЦМВ инфекцией и микроэлементный состав крови детей раннего возраста [Текст] / С.Н. Козлова, Л.В. Иванова // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям. Вопросы современной педиатрии: Материалы X съезда педиатров России.- Москва. - 2005. - С 236.
3. Иванова Л.В. Значение дисмикроэлементозов и цитомегаловирусной инфекции в формировании и течении атопического дерматита у детей раннего возраста [Текст] / Л.В. Иванова: Материалы 60 межвузовской

научно-практической конференции молодых ученых и студентов.- Екатеринбург. - 2005. – С.116-119.

4. Козлова С.Н. Атопический дерматит – иммунологические и клинические аспекты связи с ЦМВ инфекцией [Текст] / С.Н. Козлова, Л.В. Иванова // Актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии: Материалы IV конференции иммунологов Урала.- Уфа.- 2005.- С 174-175.
5. Козлова С.Н. Значение цитомегаловирусной инфекции в формировании рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей раннего возраста [Текст] / С.Н.Козлова, С.А. Ельцова, Л.В. Иванова и др. // Специализированная помощь детям г.Екатеринбурга и области: итоги 20-летней деятельности и перспективы развития: Материалы к 20-ти летию ДГКБ№9. - Екатеринбург.- 2005.- С.108-109.
6. Иванова Л.В. Иммунный и цитокиновый ответ при цитомегаловирусной инфекцией с атопическим дерматитом у детей раннего возраста [Текст] / Л.В. Иванова. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 61 межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург. - 2006.-С.99-100.
7. Козлова С.Н. Изучение цитокинового и микроэлементного состава крови у детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой, ассоциированными с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / С.Н. Козлова, Л.В. Иванова //Медицинские и эколого-гигиенические проблемы аллергических заболеваний кожи и респираторного тракта у детей и подростков: Материалы Всероссийской научно-практической конференции.- Сочи. - 2006.- С. 55-59.
8. Иванова Л.В. Иммунный ответ при дефиците цинка у детей с атопическим дерматитом, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Л.В. Иванова, С.Н. Козлова // Медицинская иммунология. – 2006. - Том8.- С.223.

9. Козлова С.Н Иммуный и цитокиновый ответ у детей с атопическим дерматитом с дефицитом цинка в сыворотке крови, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / С.Н. Козлова, Л.В. Иванова // Вестник Уральской медицинской академической науки.- Екатеринбург. - 2006 3(2). – С. 23-25.

Иванова Людмила Васильевна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

14.00.09 – педиатрия

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук