

3. Русакова И.В. Оценка состояния стоматологического здоровья населения Свердловской области и факторов, влияющих на развитие основных стоматологических заболеваний. Автореферат дисс. канд. мед. наук.-Екатеринбург, 2008.-21с.
4. Овруцкий Г.Д., Водолацкий М.П., Водолацкая А.М. Прогнозирование и донозологическая диагностика кариеса зубов.-Ставрополь: Кн. Издательство,1990.-96с.

С.Н. Козлова, А.Г. Коробкина, Е.В. Савельева

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С АДЕНОИДНЫМИ ВЕГЕТАЦИЯМИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Уральская государственная медицинская академия

Проблема часто болеющих детей последние 20-30 лет находится в области пристального внимания исследователей и ученых разных специальностей, однако, значимость ее для практического здравоохранения в амбулаторно-поликлиническом звене и дошкольных учреждениях скорее отражает остроту проблематики и необходимость дальнейшего научного осмысления данного направления в педиатрии.

В отечественной педиатрии, на основе определения ВОЗ (1980), базирующееся на кратности эпизодов ОРЗ в год у детей, стойко сохраняется количественный подход, верифицирующий контингент часто болеющих детей по частоте эпизодов ОРЗ в год (В.Ю. Альбицкий,1986; И.М. Воронцов, 1991; С.Н. Теплова, 1999; А.А. Баранов и соавторы, 1986). Одновременно предпринимаются попытки конкретизировать и расширить форматы понимания, вводя дополнительные критерии возраста, времени года, сезонности, длительности эпизодов ОРЗ, выделение соматического, оториноларингологического и смешанного типов (З.С. Макарова, 1998), варианта диатеза (Н.Е. Санникова, 1991), экологических факторов (И.А. Тузанкина, О.А. Синявская, 1993).

На современном этапе часто болеющие дети представляют наиболее серьезную проблему в педиатрии, ввиду высокой их доли от 1/2 до 1/7 в структуре численного состава детей (В.К. Таточенко, 2008, 2009) и отсутствия тенденции к снижению данного контингента

(75-15%) (З.С.Макарова, 2004). Европейские исследования свидетельствуют, что часто болеющие дети составляют 3% в возрасте с 3 до 6 лет.

В последние годы отмечается рост хронических заболеваний ЛОР органов в популяции часто болеющих детей до 42-58% (А.В. Караулов, 2004), при этом частота диагностики колеблется от 50% до 70% (В.Н. Касаткина, 1998), а среди патологических состояний ЛОР органов, наиболее распространенными являются аденоидные вегетации. Иллюстрируют негативные тенденции аденоидов у детей следующие данные: в 50-60 гг. патология аденоидов встречалась у 4-16% детей, с 70-80 гг. число детей увеличилось до 29,2%, а в 1999 году аденоидные вегетации регистрируются у 37-76% детей (Lery F., 1999). Причинно-следственные факторы, раскрывающие понимание данных закономерностей недостаточно исследованы.

Научные публикации нацелены на поиск генеза иммунных дисфункций у часто болеющих детей. Установлено снижение популяции Т-лимфоцитов и В-клеток, фагоцитарной активности (Ю.Г. Резниченко, 2009), секреторного IgA в слюне (М.Р. Богомилский, 2000), снижение продукции IFN α лейкоцитами (М.П. Костинов, 2002), увеличение продукции TNF α в крови (И.И. Балоболкин, 2008; Л.М. Слободян, 2006). В сравнительном изучении воспалительных процессов в MALT доказано преобладание эозинофильного характера воспаления у взрослых в отличие от детей. При хронических аденоидах конкретизирован субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток миндалин (М.З. Саидов, 2006).

Данные по уточнению этиологических факторов в развитии патологии глоточной миндалины у часто болеющих детей разноречивы, так, в первые 3 года отмечают преимущественно вирусную природу с превалированием индикации аденовирусов, энтеровирусов, в более старшем возрасте - *Streptococcus piogenes* (Хмельницкая Н. М., Власова В. В., 2000).

Имеются публикации о роли хронических герпесвирусных инфекций и частоты маркеров TORCH в системе «мать-дитя» у часто болеющих детей (С.Н. Козлова, 1995, 1999; Е.В. Савельева, 2002), уточнены показатели адаптивного иммунитета при цитомегаловирусной моно- и микс-инфекциях, доказана значимость уровня цинка в крови и грудном молоке лактирующей женщины, показатели IFN γ в формировании часто болеющих детей ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией (С.Н. Козлова, Ж.Б. Бутабаева, 2006).

В научной литературе отсутствуют публикации о состоянии мукозального и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей с сочетанной патологией носоглотки и аденоидными вегетациями, что определяет интерес к разработке данной проблемы.

Остается дискуссионным вопрос о методах лечения заболеваний глоточной миндалины. Учитывая торпидное течение аденоидных вегетаций основным способом лечения длительное время оставался хирургический. Продолжаются научные исследования по разработке органосберегающих подходов терапии с обоснованием применения антиоксидантов

(Finlestein Y., Mali R. Z., 1997), топического применения глюкокортикоидной терапии с ингаляционным способом введения (Agertoft L., 1993) для купирования назальной обструкции.

Введение понятия «иммунокомпроментированный ребенок» у детей с повторными инфекциями, являлось основанием для применения иммуномодулирующей терапии у часто болеющих детей (М.Н. Яруев и соавторы, 2006; А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н.Захарова, 2001; Т.И. Гаращенко, Н.В. Овечкина, Т.Г. Кац, 2003; Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, 2003).

Принимая во внимание дискуссионный характер данной проблемы во взглядах на этиологические и причинно-значимые факторы в развитии воспалительных процессов носоглотки, остается актуальным направление по уточнению значимости герпесвирусных инфекций в формировании патологии носоглотки, а, следовательно, поиску оптимизации методов терапии.

Целью данного исследования явилось изучение состояния мукозального и адаптивного иммунитета у детей с аденоидами, ассоциированными с Эпштейн-Барр-вирусной (EBV) и цитомегаловирусными инфекциями (CMV).

Задачи

1. Изучить частоту выделения герпесвирусных инфекций (CMV, EBV, HSV mixt) у детей с гипертрофией аденоидов I, II, III степени.
2. Уточнить состояние местного иммунитета по уровню цитокинов IL4, IL8, IFN γ , TNF α и sIgA.
3. Уточнить формы защитных реакций с участием факторов врожденного иммунитета в соскобах из носоглотки с поверхности глоточных миндалин у часто болеющих детей с индикацией герпесвирусных инфекций методом ПЦР.
4. Оценить состояние адаптивного приобретенного иммунитета при индикации герпесвирусов (CMV, EBV, HSV mixt-инфекции) из носоглотки.
5. Выделить информативно-прогностические факторы в риске формирования группы часто болеющих детей.

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты проспективного исследования 226 пациентов (113 пар «мать-дитя»), наблюдавшихся в Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» в течение 2-х лет с кратностью осмотра 1 раз в 3 месяца. Возраст детей составил от 2 до 8 лет. По степени гипертрофии аденоидных вегетаций ранжированы следующие группы: в первую группу (n=28) включены дети с аденоидами I степени, во вторую группу (n=56) дети с гипертрофией глоточной миндалины II степени, третья группа (n=33) пред-

ставлена пациентами с гипертрофией глоточной миндалины III степени. В контрольную группу включены дети с отсутствием индикации DNA герпесвирусов из носоглотки (n=16). Комплекс обследования включал переднюю и заднюю риноскопию, пальцевое исследование носоглотки. Этиологическая расшифровка роли герпесвирусов (CMV, EBV, HSV *mixt*-инфекции) изучалась молекулярно-генетическим методом в соскобах с задней стенки глотки наборами «Амли-сенс» на амплификаторе «Терцик» (г. Москва). Исследование мукозального иммунитета по уровню цитокинов и секреторного IgA в носоглоточных смывах выполнено иммуноферментным методом (ИФА) на аппарате STATFAX с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск) с оценкой IL4, IL8, IFN γ , TNFa и sIgA. Иммунофенотипирование лимфоцитов в крови изучали методом прямой иммунофлюоресценции на проточном цитометре «Becton Dickinson».

Результаты проведенных исследований показали, что у детей с аденоидами I степени обнаружение DNA герпесвирусов констатировано у 42,9%, отсутствие их индикации отмечено у 57,1%. В структуре выделения DNA герпесвирусов DNA CMV из носоглотки позитивные результаты отмечены у 10,7% детей, DNA EBV – у 17,0%, HSV – у 7,1%, *mixt* (CMV и EBV)-инфекция у 7,1%. У детей с патологией глоточной миндалины II степени индикация герпесвирусов составила 73,2%. По сравнению с группой детей с аденоидами I степени, частота выделения DNA CMV ($p<0,05$) у детей с гипертрофией II степени превышает показатели в три раза, при этом сокращается удельный вес детей с отсутствием выделения вирусов 26,8% и 57,1% соответственно ($p<0,05$). В группе детей с аденоидами III степени у 75,8% получены положительные результаты выделения DNA герпесвирусов. В структуре типированных герпесвирусов превалирует DNA EBV (45,5%), по сравнению с пациентами, имеющими аденоиды I степени (17%) и II степени (25%), $p_2, p_3 <0,05$. Отсутствие выделения вирусов обнаружено лишь у 24,2% детей с аденоидами II степени.

Для понимания значимости секреторного мукозального иммунитета в противовирусной защите проведено изучение цитокинового состава носоглоточных смывов у детей с молекулярно-генетическими маркерами герпесвирусных инфекций и степенью гипертрофии глоточной миндалины (таблица №1). У детей с увеличением аденоидов I степени уровень IL-4 и IFN γ и sIgA не отличался от показателей контрольной группы, отмечено увеличение TNFa ($p<0,05$). При аденоидах II степени наблюдается активация Th2-хелперного ответа II типа, о чем свидетельствует повышение продукции IL-4 с одновременным повышением sIgA и TNFa по сравнению со значением здоровых детей.

Мукозальный ответ по продукции цитокинов у детей с III степенью увеличения аденоидов характеризовался активацией Th1-хелперного ответа с увеличением уровня IFN γ и Th2-ответа с возрастанием IL-4.

Таблица 1

Состояние мукозального иммунитета и уровень цитокинов в носоглоточных смывах у детей с аденоидами I, II, III степени (M+m)

Цитокины, пг/мл	Патология глоточной миндалины			Контрольная группа с отсутствием герпесвирусов и аденоидами I степени n=11
	Аденоиды I n=11	Аденоиды II n=14	Аденоиды III n=11	
IL-4	26,2±4,5	42,7±6,9*	48,0±23,5*	28,4±2,7
IL-8	17,0±5,6	17,7±2,3	23,5±7,0	13,3±2,7
IFN γ	24,0±7,0*	10,0±4,6	21,6±6,0*	7,1±2,0
TNF α	4,6±1,6*	4,8±2,1*	1,52±0,5	0,4±0,1
sIgA	37,2±9,8	54,9±13,5*	29,2±9,6	24,1±4,8

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность результатов по сравнению с контрольной группой.

Нарастание выраженности клинических проявлений патологии глоточной миндалины и вариант реакции мукозального иммунного ответа с активацией Th1 и Th2 звеньев в иммунитете является подтверждением формирования ответа на хроническую герпесвирусную EBV и CMV инфекции. Другой особенностью мукозального иммунитета у детей с аденоидами III степени является ослабление противовирусного ответа с участием TNF α , уровень которого в мукозальных смывах достоверно снижается при III степени увеличения носоглоточной миндалины, по сравнению с I и II степенью, что свидетельствует об истощении макрофагального звена иммунитета.

Оценка прогностических значений уровней цитокинов в носоглоточных смывах в риске формирования патологии глоточной миндалины у часто болеющих детей позволила выявить уровни IFN γ ниже ($33,39 \pm 1,45$ пг/мл) и IL-4 выше ($51,58 \pm 1,35$ пг/мл), при которых диагностируется гипертрофия аденоидов II, III степени. Достоверное увеличение коэффициента соотношения про- и противовоспалительных цитокинов IFN γ /IL4 установлено в группах детей с индикацией герпесвирусов и гипертрофией аденоидов I степени ($0,70 \pm 0,08$ пг/мл) ($p < 0,01$), II ($0,44 \pm 0,09$ пг/мл) и III ($0,97 \pm 0,29$ пг/мл) ($p < 0,05$) степени, относительно контрольной группы ($0,24 \pm 0,02$ пг/мл).

Расшифровка и уточнение некоторых аспектов иммунного реагирования на хроническую герпесвирусную инфекцию может быть основанием для понимания их роли в развитии аллергической патологии и трансформации в аллергические риниты у детей с аденоидными вегетациями II и III степени гипертрофии, проявляющееся повышением продукции IL-4 в мукозальном иммунитете и активации Th2-хелперного ответа II типа.

Для уточнения форм защитных реакций с участием факторов врожденного иммунитета проведено изучение клеточного состава соскобов из носоглотки с поверхности глоточных миндалин у часто болеющих детей с индикацией герпесвирусных инфекций методом ПЦР.

Наиболее низкие значения числа нейтрофильных клеток отмечены в соскобах часто болеющих детей с аденоидами II (13,3%) и с аденоидами III степени (29,4%) и DNA позитивной mixed-герпесвирусной (CMV+EBV) инфекции.

У детей с моноцитомегаловирусной инфекцией и аденоидами I степени уровень нейтрофилов в соскобах из носоглотки в ниже (39,9%) при сопоставлении с данными у детей контрольной группы с аденоидами I степени и отсутствием обнаружения DNA герпесвирусов (81,2%). Увеличение степени гипертрофии глоточной миндалины у детей сопровождается нарастанием уровня лимфоцитоза в соскобе (рисунок 1, 2, 3): при аденоидах I степени и моноцитомегаловирусной инфекции – 54,4%, при аденоидах II и III степени и выделении DNA CMV+EBV – 84,1% и 68,7% соответственно. Нарастание степени клинических проявлений гипертрофии аденоидных вегетаций сопровождается снижением показателя завершенности фагоцитоза: при аденоидах I степени - 62,5%, при аденоидах II степени - 46,9% и в группе с аденоидами III степени - 43,9% ($p_{1,2,3}<0,05$).

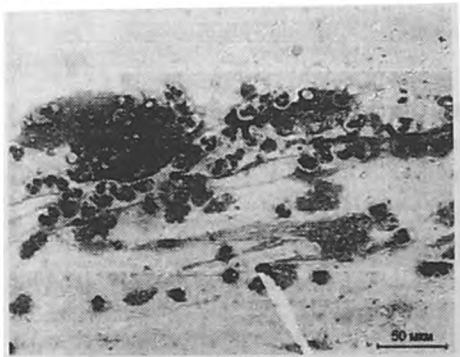


Рисунок 1

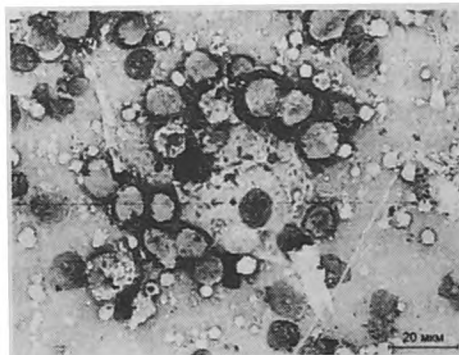


Рисунок 2

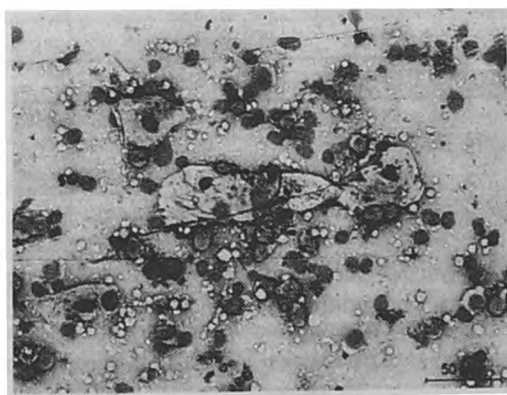


Рисунок 3

На следующем этапе изучено состояние адаптивного иммунитета, уровня лимфоцитов с фенотипами (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16/56) и продукции иммуноглобулинов (IgG, IgM,

IgA) у часто болеющих детей с патологией глоточной миндалины и PCR+позитивной герпес-вирусной инфекции в зеве (таблица 2).

Отмечено повышение популяции цитотоксических CD8 лимфоцитов ($p < 0.05$) у часто болеющих детей с аденоидами I степени с одновременным увеличением количества В-лимфоцитов и уровня IgM в крови ($p < 0.05$), в сравнении с контрольной группой ($p < 0.05$), что обеспечивает наиболее полноценный противовирусный ответ. В группе детей с аденоидами II степени при активной репликации DNA герпесвирусов наблюдается увеличение содержания NK-клеток ($p < 0.05$), что свидетельствует об активации механизмов естественного иммунитета при одновременной стимуляции В-лимфоцитов, с приоритетным синтезом IgE ($p < 0.05$), реализующим реактивные механизмы аллергии.

При патологии аденоидов III степени у часто болеющих детей с активной репликацией DNA герпесвирусов отмечено повышение содержания CD3, CD8-клеток в популяции Т-лимфоцитов ($p < 0.05$), установлено значительное повышение уровня В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$).

Таблица 2

Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов и иммуноглобулинов у часто болеющих детей с аденоидами I, II, III степени и индикацией DNA герпесвирусов в зеве (M±m)

Показатели x 10 ⁹ л	Аденоиды I n=10	Аденоиды II n=20	Аденоиды III n=11	Контрольная группа с отсутствием индикации DNA вирусов из ротоглотки (n=11)
CD3	3,22±0,2 ²	3,31±0,06 ²	3,83±0,14 ¹	3,00±0,4
CD4	1,71±0,14 ²	1,95±0,05 ²	2,3±0,1	2,0±0,2
CD8	2,43±0,3 ^{1,2}	1,12±0,02 ²	1,59±0,15 ¹	1,15±0,1
NK	0,36±0,02	0,4±0,01 ^{1,2}	0,36±0,05	0,3±0,04
CD20	0,73±0,06 ¹	1,01±0,02 ^{1,2}	0,99±0,07 ¹	0,4±0,06
IgG, г /л	6,9±0,5 ²	7,95±0,02 ²	3,53±0,27	9,1±1,7
IgM, г /л	1,24±0,09 ^{1,2}	0,89±0,02 ²	0,46±0,04	0,76±0,17
IgA, г /л	0,57±0,08 ²	0,43±0,01 ²	0,3±0,03	0,4±0,14
IgE, ME /мл	9,1±3,3	26,26±9,5 ^{1,2}	18,2±4,9 ¹	7,4±0,08

Примечание: p1 < 0,05 – достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой; p2 < 0,05 – достоверность различий показателей в сравнении с группой детей с аденоидами III степени.

Таким образом, доказана значимость выделения типов DNA герпесвирусов в развитии гипертрофии глоточной миндалины у детей, частота обнаружения которых при II и III степени достигает 73,2% и 75,7% с увеличением выделения DNA EBV-инфекции (45,5%) при аденоидах III степени. Мукозальный ответ при герпесвирусных инфекциях характеризуется

преобладанием Th2-хелперного ответа с повышением IL-4 при аденоидах II степени, активацией Th1 и Th2 ответа с гиперпродукцией IL-4 и IFN γ и снижением противовирусной защиты с участием TNF α при гипертрофии III степени активация.

у часто болеющих детей с патологией глоточной миндалины II и III степени отмечен клеточный тип реакции с преобладанием лимфоцитоза слизистой оболочки и незавершенным фагоцитозом, что не обеспечивает адекватный и эффективный иммунный ответ и создает условия для длительной персистенции герпесвирусов в носоглотке.

Индикация DNA CMV, EBV, HSV из носоглотки сопровождается формированием сдвигов в адаптивном иммунитете с развитием иммуносупрессии в CD3, CD4, CD20-звене иммунитета при аденоидах II степени, с преимущественной индикацией DNA CMV, активацией клеточного (CD3, CD4, CD8) и гуморального ответа (CD20) при аденоидах III степени, с доминирующей индикацией DNA EBV.

У часто болеющих детей прогностическими значениями формирования патологии глоточной миндалины являются уровни IFN γ менее (33,39 \pm 1,45 пг/мл) и IL-4 более (51,58 \pm 1,35 пг/мл), при которых у детей диагностируется гипертрофия аденоидов II, III степени.

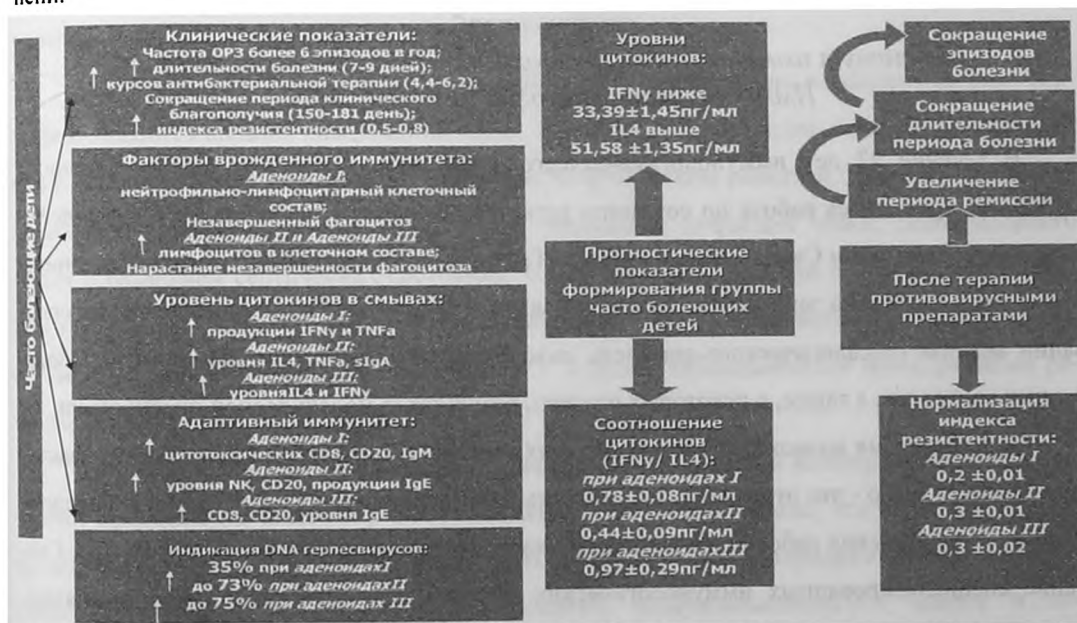


Рисунок 4. Клинико-иммунологическая концепция формирования секреторного и адаптивного иммунитета при хронической герпетической инфекции у часто болеющих детей

Полученные нами научные данные позволяют констатировать, что по мере развития хронического воспалительного процесса глоточная миндалина теряет свою роль главного организатора местного иммунного ответа и утрачивает защитные функции с участием гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета. Ослабление данных механизмов компенсаци-

руется за счет активации факторов адаптивного иммунитета и активации иммунокомпетентных клеток адаптивного иммунитета.

Вышеизложенные результаты исследований положены в основу создания клинко-иммунологической концепции (рисунок 4) формирования иммунного ответа при хронической Эпштейн-Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекции, что позволило пересмотреть традиционные взгляды на группу часто болеющих детей, выделить прогностические факторы риска и предложить инновационный комплекс диагностики, лечения и оздоровления данного контингента в системе «мать-дитя».

*И.А. Тузанкина¹, Е.В. Власова², И.А. Пашина², В.Н. Пискалова²,
С.А. Каргополов², Н.Н. Киселева²*

РЕГИСТР ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ.

*Областная детская клиническая больница №1 отдел клинической
иммунологии²*

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, лаборатория
Иммунопатофизиологии.¹ Екатеринбург*

В течение 22 лет иммунологами-аллергологами отдела клинической иммунологии ОДКБ №1 проводится работа по созданию регистра больных с первичными иммунодефицитными состояниями Свердловской области (Таблица 1). Диагноз ПИДС в настоящее время может быть не только заподозрен, но и установлен в нашем лечебном учреждении на основании анализа генеалогического анамнеза, совокупности клинических синдромов, лабораторных критериев, а также, в некоторых случаях, результатов молекулярной диагностики.

В то же время возможности изучения этих состояний ограничены несколькими факторами, прежде всего - это относительная редкость патологии, а также недостаточная осведомленность медицинских работников в области диагностики и стандартов терапии ПИДС. Создание специализированных иммунологических центров позволяет своевременно выявить дефект иммунной системы, поставить клинический диагноз, назначить адекватную терапию, улучшить качество жизни ребенка, а также провести медико-генетическое консультирование.

Наиболее распространенными формами ПИДС являются преимущественные дефекты антителообразования, нами наблюдаются 107 детей (72%). Селективный дефицит иммуноглобулина А (85 детей) характеризуется снижением концентрацией сывороточного $IgA < 0,05$