

© О.М. Бурдина<sup>1</sup>, М.Н. Репецкая<sup>1</sup>, Т.Н. Тимченко<sup>2</sup>

ГБОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера"  
Минздрава России<sup>1</sup>,  
ООО "Медицина АльфаСтрахования"<sup>2</sup>,

г. Пермь, Россия

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

**Аннотация.** Под наблюдением находились 40 часто болеющих детей в возрасте от 1 года до 4 лет. Проводили комплексное обследование с изучением показателей клеточного и гуморального иммунитета, активности фагоцитоза, интерфероногенеза. Синдром нарушения противоинфекционной защиты у детей характеризовался осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций, лимфаденопатией, сочетанием с аллергической патологией. У наблюдавшихся детей была выявлена активация интерферонового статуса (повышение интерферонов альфа и гамма), лимфоцитарного звена (относительный лимфоцитоз, повышение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, относительного числа Е-РОК-теофиллинчувствительных), вследствие повышенной антигенной стимуляции организма, и угнетение показателей гуморального иммунитета (снижение иммуноглобулинов G, M, относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов), связанное с задержкой начала активной продукции антител. Обоснована необходимость контроля уровня антиинтерфероновых антител при интерферонотерапии острых респираторно-вирусных заболеваний.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, иммунитет, интерферон.

© O.M. Burdina<sup>1</sup>, M.N. Repetskaya<sup>1</sup>, T.N. Timchenko<sup>2</sup>

*Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner  
Medicine of AlfaStrahovanie*

*Perm, Russia*

## CLINICAL-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FREQUENTLY ILL CHILDREN

**Abstract.** 40 frequently ill children aged from 1 to 4 years were followed up. A comprehensive survey including the study of cellular and humoral immunity, phagocytosis activity, interferonogenesis was held. The infectious syndrome in children was characterized by a complicated course of acute respiratory virus infections, lymphadenopathy and a combination with an allergic pathology. The activation of interferon status (increase of alpha and gamma interferon), lymphocytic link (relative lymphocytosis, increase of relative and absolute T-lymphocytes count, relative E-ROK-theophylline-sensitive count) due to the increased level of antigenic stimulation of the body and inhibition of humoral indicators of immunity (decrease of immunoglobulins G, M, relative and absolute B-lymphocytes count) were revealed in the

observed children. The necessity to control the level of anti-interferon antibodies in interferon therapy of frequently ill children was substantiated.

**Key words:** frequently ill children, immunity, interferon.

**Введение.** Проблема часто болеющих детей (ЧБД) по-прежнему сохраняет свою высокую актуальность. Доля ЧБД в популяции детей раннего возраста колеблется в широком диапазоне (15–75 %) и не имеет тенденции к снижению. Частые и, особенно, тяжело протекающие острые респираторные заболевания, следующие одно за другим, оказывают на ребенка негативное воздействие, способствуют снижению функциональной активности иммунной системы, срыву адаптационных механизмов, развитию хронических заболеваний, отставанию в физическом и нервно-психическом развитии [1, 8].

Известно, что повышенная инфекционная заболеваемость служит главным клиническим проявлением всех форм иммунодефицитов, поэтому тщательное иммунологическое обследование необходимо для выяснения причин возникновения частых острых респираторных заболеваний [6].

**Целью исследования** явилось изучение особенностей клинико-иммунологической характеристики ЧБД.

**Задачи исследования:**

- изучить инфекционный статус ЧБД, наблюдающихся в ООО «Медицина АльфаСтрахования»;
- изучить особенности клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета, интерферонового статуса у ЧБД;
- определить частоту формирования антител к интерферону у ЧБД;
- модернизировать алгоритм обследования ЧБД.

**Материалы и методы.** На базе ООО «Медицина АльфаСтрахования» обследовано 40 ЧБД в возрасте от 1 года до 4 лет, проживающих в г. Перми. Включение пациентов в группу часто болеющих проводилось на основании

критериев А.А. Баранова и В.Ю. Альбицкого и индекса резистентности [1, 5]. Объем обследования включал анализ анамнеза заболевания, изучение медицинской документации (форма 112), объективный осмотр, иммунологическое исследование крови. Все дети в анамнезе неоднократно получали длительные курсы препаратов интерферона (виферон, кипферон, генферон лайт, реаферон-ЕС-липинт) для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций.

Оценка иммунного статуса проводилась по традиционным методикам. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью теста розеткообразования. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли иммуноферментным методом; фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови – модифицированным методом В.Н. Каплина с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана; интерферон альфа, интерферон гамма, антитела к интерферону альфа – иммуноферментным методом (набор реагентов «Вектор-Бест») [3, 7].

Результаты исследования сравнивались с региональными показателями иммунограмм здоровых детей Пермского края, установленных Б.А. Бахметьевым и соавторами [2].

Для статистической обработки использовали общепринятые методы вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Расчет достоверности различий между группами проводили по непарному t-критерию Стьюдента. Изучение связи двух признаков проводили методом корреляционного анализа по Спирмену ( $r_s$ ).

**Результаты.** Большинство обследованных детей (70,0 %) имели осложненное течение острых респираторных инфекций: острый средний отит был диагностирован в 35,0 % случаев, острый бронхит – в 25,0 % случаев, аденоидит – в 15,0 % случаев, острая пневмония – в 15,0 % случаев. У

каждого четвертого ребенка продолжительность одного эпизода болезни составляла более 14 суток. 75,0 % детей имели лимфаденопатию.

У 70,0 % обследованных синдром нарушения противоинфекционной защиты сочетался с аллергическим синдромом, который у большинства детей (85,8 %) проявлялся наличием кожных высыпаний в форме атопического дерматита [4]. Сочетание аллергического ринита и атопического дерматита встречалось в 7,1 % случаев, изолировано аллергический ринит – в 7,1 % случаев.

При сравнительном анализе показателей клеточного звена иммунитета ЧБД и нормативных значений в возрасте 1–3 года достоверно установлены лейкопения ( $6740 \pm 369$ ), относительный лимфоцитоз ( $70,83 \pm 1,54$ ), повышение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов ( $60,10 \pm 2,16$  и  $2806 \pm 130$  соответственно), относительного числа Е-РОК-теофиллинчувствительных ( $15,90 \pm 2,18$ ). В возрасте 3–4 года – повышение относительного количества Т-лимфоцитов и Е-РОК-теофиллинчувствительных ( $60,30 \pm 1,17$  и  $14,30 \pm 1,11$  соответственно) (табл. 1). Выявленные изменения свидетельствуют о клеточном дисбалансе, возможно, вызванном массивным антигенным воздействием на организм вирусов и бактерий [6].

Таблица 1

**Показатели клеточного иммунитета у ЧБД**

Показатель	Возраст	Здоровые дети (норма) (M±m)	ЧБД (M±m)
Лейкоциты, абс ( $\times 10^6$ /л)	1–3 г.	8321±517	6740±369*
	3–4 г.	8881±420	7750±633
Лимфоциты, %	1–3 г.	53,90±2,50	70,83±1,54**
	3–4 г.	52,10±1,60	53,20±2,81
Лимфоциты, абс ( $\times 10^6$ /л)	1–3 г.	4307±256	4791±298
	3–4 г.	4613±267	3846±198
Т–лимфоциты, %	1–3 г.	51,90±2,20	60,10±2,16***
	3–4 г.	49,30±1,50	60,30±1,17**
Т–лимфоциты, абс ( $\times 10^6$ /л)	1–3 г.	2210±149	2806±130****

	3–4 г.	2248±136	2312±123
Е–РОК–теофиллинрезистентные, %	1–3 г.	44,10±2,70	39,10±1,51
	3–4 г.	36,80±1,60	39,90±0,73
Е–РОК–теофиллинчувствительные, %	1–3 г.	1,00±2,90	15,90±2,18*****
	3–4 г.	1,40±1,70	14,30±1,11**

Примечание: \* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,046$ ).

Примечание: \*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,000$ ).

Примечание: \*\*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,021$ ).

Примечание: \*\*\*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,012$ ).

Примечание: \*\*\*\*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,001$ ).

Достоверных изменений фагоцитарной активности лейкоцитов у ЧБД не зарегистрировано (табл. 2).

Таблица 2

### Показатели фагоцитоза у ЧБД

Показатель	Возраст	Здоровые дети (норма) (M±m)	ЧБД (M±m)
Процент фагоцитоза	1–3 г.	49,95±3,60	55,20±3,15
	3–4 г.	56,29±2,16	53,90±2,07
Фагоцитарный индекс	1–3 г.	1,80±0,11	1,77±0,06
	3–4 г.	1,81±0,08	1,95±0,08
Фагоцитарное число	1–3 г.	1,02±0,17	1,00±0,08
	3–4 г.	1,04±0,07	1,06±0,07

Сравнительный анализ показателей гуморального звена иммунитета ЧБД и нормативных значений выявил достоверное снижение иммуноглобулина G в возрасте 1–3 года ( $6,94±0,45$ ) и иммуноглобулина M в возрасте 3–4 года ( $1,23±0,12$ ), что, возможно, связано с задержкой начала активной продукции иммуноглобулинов [3]. У всех детей регистрировалось снижение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3

### Показатели гуморального иммунитета у ЧБД

Показатель	Возраст	Здоровые дети (норма) (M±m)	ЧБД (M±m)
Имуноглобулин G, г/л	1–3 г.	9,34±0,79	6,94±0,45*
	3–4 г.	11,22±0,83	9,83±0,71
Имуноглобулин A, г/л	1–3 г.	1,03±0,20	0,53±0,05
	3–4 г.	1,06±0,08	0,80±0,11

Иммуноглобулин М, г/л	1–3 г.	1,27±0,13	1,16±0,12
	3–4 г.	1,74±0,10	1,23±0,12**
В–лимфоциты, %	1–3 г.	16,6±1,3	10,4±1,2**
	3–4 г.	13,5±0,7	10,5±0,9***
В–лимфоциты, абс (×10 <sup>6</sup> /л)	1–3 г.	1176±232	462±34****
	3–4 г.	775±80	392±26*****

Примечание: \* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,043$ ).

Примечание: \*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,003$ ).

Примечание: \*\*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,012$ ).

Примечание: \*\*\*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,034$ ).

Примечание: \*\*\*\*\* – достоверность различий по критерию Стьюдента ( $p = 0,001$ ).

Изменения интерферонового статуса регистрировались в виде повышения уровней интерферона альфа (45,0 %) и интерферона гамма (10,0 %), возможно, вследствие повышенной антигенной стимуляции организма (табл. 4). 10,0 % обследованных имели антитела к интерферону альфа, снижающие противовирусную активность используемых с терапевтической целью препаратов интерферона. Установлена прямая корреляция между наличием антиинтерфероновых антител и аллергическим синдромом ( $r_s = 0,478$ ,  $p = 0,002$ ), наличием антиинтерфероновых антител и частотой острых респираторных вирусных инфекций 6 и более раз в год ( $r_s = 0,685$ ,  $p = 0,000$ ).

Таблица 4

#### Частота девиации показателей интерферонового статуса у ЧБД

Показатель	Норма	Повышенный	Нормальный
Интерферон альфа, пг/мл	0–5,0	18 (45,0±7,9)*	22 (55,0±7,9)
Интерферон гамма, пг/мл	0–15,0	4 (10,0±4,7)	36 (90,0±4,7)

Примечание: \* – данные представлены в виде количества детей с измененными показателями, в скобках указана доля ( $M \pm m$ , %).

### Выводы

1. Таким образом, синдром нарушения противоинфекционной защиты у ЧБД характеризовался осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций, лимфаденопатией, сочетанием с аллергической патологией.

2. Большинство ЧБД имели разнонаправленные изменения иммунного статуса, свидетельствующие о преходящей функциональной нестабильности иммунной системы. Преобладала активация лимфоцитарного звена, интерферонового статуса, возможно, вследствие повышенной антигенной стимуляции организма и угнетение показателей гуморального иммунитета, вероятно, связанное с задержкой начала активной продукции иммуноглобулинов.

3. У ЧБД, в анамнезе неоднократно получавших длительные курсы препаратов интерферона, имелась тенденция к синтезу антиинтерфероновых антител. Ввиду этого необходимо при длительной интерферонотерапии ЧБД контролировать уровень содержания антител к интерферону в организме.

#### **Список литературы:**

1. *Василевский И.В.* Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорригирующей терапии // Медицина. – 2008. – № 2. – С. 93–99.
2. Иммуноаллергологическая диагностика в практике врача-педиатра: пособие для врачей / *В.А. Черешнев* [и др.]. – Пермь, 2004. – 65 с.
3. *Лебедев К.А.* Иммунология в клинической практике. – 1996. – 387 с.
4. *Львова И.И.* Синдром нарушения противoinфекционной защиты у детей из экологически неблагополучных районов Пермской области // Пермский медицинский журнал. – 2004. – Т. 21, № 1. – С. 108–116.
5. *Минаева Н.В., Плахина К.В.* Часто болеющие дети: учебное пособие. – Пермь, 2011. – 60 с.
6. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / *В.К. Котлуков* [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 25–28.
7. Способ диагностики состояния фагоцитарной защиты / *В.Н. Каплин* [и др.]. // Патент Российской Федерации на изобретение № 2131609 С1. Бюл. № 16, 10.06.1999.
8. *Тозлиян Е.В.* Растительные иммуномодуляторы в комбинированной терапии респираторных заболеваний у детей // Практика педиатра. – 2013. – Февраль. – С. 14–18.

## References

1. Vasilevskiy I.V. Chasto boleyushchie deti: prakticheskie podkhody k immunokorrigiruyushchey terapii [Frequently ill children: practical approaches to immunoremedial therapy]. *Medicina*, 2008, no. 2, pp. 93–99 (in Russian).
2. Immunoallergologicheskaya diagnostika v praktike vracha-pediatra: posobie dlya vrachey [Immunoallergic diagnostics in practice of a pediatrician: book for doctors]. V.A. Chereshnev and others. Perm, 2004. 65 p. (in Russian).
3. Lebedev K.A. Immunologiya v klinicheskoy praktike [Immunology in clinical practice]. 1996. 387 p. (in Russian).
4. L'vova I.I. Sindrom narusheniya protivoinfektsionnoy zashchity u detey iz ekologicheskikh neblagopoluchnykh rayonov Permskoy oblasti [Syndrome of anti-infective protection disorder in children from ecologically unsuccessful areas of Perm area]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 108–116 (in Russian).
5. Minaeva N.V. Plakhina K.V. Chasto boleyushchie deti: uchebnoe posobie [Frequently ill children: study guide]. Perm, 2011. 60 p. (in Russian).
6. Osobennosti immynnogo statusa u chasto i dlitel'no boleyushchih detey rannego vozrasta s bronhial'noy astmoy [Features of the immune status of frequently ill children with bronchial asthma]. V.K. Kotlukov and others. *Pediatriya*, 2007, vol. 86, no. 4, pp. 25–28 (in Russian).
7. Sposob diagnostiki sostoyaniya fagotsitarnoy zashchity [Method to diagnose the condition of phagocytic protection]. RF invention patent № 2131609 C1. bul. № 16. 10.06.1999 (in Russian).
8. Tozliyan E.V. Rastitel'nye immunomodulyatory v kombinirovannoy terapii respiratornykh zabolevaniy u detey [Natural immunomodulators in combination therapy of respiratory diseases in children]. *Praktika pediatra*, 2013, February, pp. 14–18 (in Russian).

**Бурдина Ольга Михайловна** – кандидат медицинских наук, директор медико-фармацевтического училища ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 212-11-15, e-mail: okot79@yandex.ru).

**Репецкая Марина Николаевна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 265-14-91, e-mail: proffrep@yandex.ru).

**Тимченко Татьяна Николаевна** – заведующая педиатрическим отделением ООО «Медицина АльфаСтрахования» (тел.: 8 (342) 215-45-45, e-mail: timchenkotn@alfastrah.ru).

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, Пермь, 614990, ул. Петропавловская, 26.

Общество с ограниченной ответственностью «Медицина АльфаСтрахования», Россия, 614000, Пермь, ул. Пушкина, 50.

**Burdina Olga Mikhaylovna** – Candidate of Medical Science, head of the medical college, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner (phone: 8 (342) 212-11-15, e-mail: okot79@yandex.ru).

**Repetskaya Marina Nikolaevna** – Doctor of Medical Science, professor, head of the department of child diseases of the medical faculty, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner (phone: 8 (342) 265-14-91, e-mail: proffrep@yandex.ru).

**Timchenko Tatyana Nikolaevna** – head of the pediatric department, LLC «Medicine of AlfaStrahovanie» (phone: 8 (342) 215-45-45, e-mail: timchenkotn@alfastrah.ru).

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia.

Limited liability company «Medicine of AlfaStrahovanie», 50, Pushkin street, Perm, 614000, Russia.