УДК: 616.2.-022.7:578]-036.11-053.2-085:612.313.1

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Марушко Ю.В., Мовчан О.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Проведено обследование 54 часто болеющих детей (ЧБД) в возрасте от 4 до 14 лет, которые были распределена на 3 группы: ЧБД, ЧБД с атопическим дерматитом, ЧБД с хроническим компенсированным тонзиллитом.

Изучение факторов местного иммунитета у ЧБД проводилось посредством анализа нестимулированного ротоглоточного секрета (РГС). В РГС определялись — дефензины-β1-3 (HBD1-3), лактоферрин и секреторный иммуноглобулин А (sIgA). Исследование содержания факторов местного иммунитета в РГС у ЧБД показало их достоверные различия в зависимости от наличия атопического дерматита или хронического тонзиллита, что требует дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: *дети, респираторные заболевания, хронический тонзиллит, атопический дерматит, местный иммунитет, дефензины-β1-3, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А.*

Введение. Проблема частых респираторных заболеваний в детском возрасте на сегодняшний день остается одной из ведущих в педиатрии [2, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 17]. Так, острые респираторные заболевания (ОРЗ) на 76-82% определяют патологию детского возраста [4, 7]. Несмотря на преимущественно легкое течение ОРЗ в большинстве случаев, все же респираторные заболевания являются одной из причин детской смертности во всем мире и, по данным мировых ежегодных оценок, забирают жизни около 2 миллионов детей, что составляет 10-20% всех случаев детской смертности [18].

Необходимость определения детей с повторными респираторными заболеваниями в отдельную группу диспансерного наблюдения была обоснована в начале 80-х годов прошлого столетия А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким [9]. Разработанные авторами критерии включения детей в группу часто болеющих (ЧБД) согласно возрасту и частоте ОРЗ в году используются и сегодня.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в группу часто болеющих детей включают детей с пятью и более ОРЗ в году. В медицинской практике Великобритании и США выделяют детей с повторными респираторными заболеваниями (RRTI – recurrent respiratory tract infections) при частоте ОРЗ 9 и более эпизодов в году [12, 13, 19].

Для разработки эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий таким детям важно учитывать, что группа ЧБД гетерогенна по своим клиническим проявлениям. Так, ЧБД с хроническими очагами инфекции ЛОР-органов и явлениями атопии требуют дифференцированного подхода как к лечению, так и к реабилитации.

Многочисленное количество работ посвящено изучению особенностей системного иммунитета ЧБД, в то же время на сегодняшний день комплексной оценке показателей местного иммунитета респираторного тракта таких детей уделено мало внимания. Вместе с тем именно факторам местного иммунитета, в частности, антимикробным пептидам (АМП) – дефензинам, лактоферрину - принадлежит ключевая роль в противоинфекционной защите организма [1, 3, 5, 14, 16].

Целью нашего исследования стало изучение состояния местного иммунитета ротоглотки ЧБД, ЧБД с атопическим дерматитом (АД) и ЧБД с хроническим компенсированным тонзиллитом (ХТ).

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Детской поликлинике №1 Святошинского района г. Киева (база кафедры педиатрии №3 НМУ имени А.А. Богомольца). Под нашим наблюдением находились 54 ребенка из группы ЧБД в возрасте от 4 до 12 лет. Дополнительно у 10 практически здоровых детей, которые ОРЗ болели эпизодически (ЭБД), изучался уровень дефензинов - бета и лактоферрина в ротоглоточном секрете (РГС). Дизайн исследования утвержден локальной комиссией по биоэтике НМУ имени А.А. Богомольца.

Критериями включения в исследование были:

- Частота ОРЗ в год в зависимости от возраста (В.Ю. Альбицький, А.А. Баранов, 1986): 3-5 лет: ≥5 эпизодов ОРЗ, старше 5 лет: ≥4 эпизодов ОРЗ.
- Возраст от 4 до 12 лет.
- Наличие поинформированного согласия родителей или законного представителя ребенка на участие в исследовании.
- Отсутствие стойких врожденных, наследственных или приобретенных патологических состояний, таких как первичный иммунодефицит, пороки развития ЛОР-органов и бронхолегочной системы.
- Хронический компенсированный тонзиллит у ЧБД (диагноз устанавливался ЛОР-специалистом, исключалась стрептококковая этиология тонзиллита) (группа ЧБД+ХТ).
- Сопутствующая аллергическая патология в виде атопического дерматита (группа ЧБД+АД).

Критерии исключения:

- Хронический компенсированный тонзиллит стрептококковой этиологии.
- Отказ от участия в исследовании.
- Острый период ОРЗ и период реконвалесценции.
- Возраст детей менее 4 лет.

Распределение обследованных детей согласно полу и возрасту было равномерным (таблица 1).

Лабораторное (иммунологическое) исследование местного иммунитета ротоглотки ЧБД проводилось в лаборатории патофизиологии и иммунологии ГУ «Институт отоларингологии имени О.С. Коломийченко НАМН Украины» (зав. – д.м.н., професор Мельников О.Ф.).

Изучение факторов местного иммунитета у детей проводилось в неостром периоде посредством анализа нестимулированного ротоглоточного секрета. РГС собирался утром натощак без предварительного полоскания рта и чистки зубов в одно и то же время. Материал замораживался, постановка проб про-

Репозиторий ГГМУ

Таблица 1 – Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Группы ЧБД	n	Возраст (годы)	N (абс. колич.)	Девочки (абс. колич.)	Мальчики (абс. колич.)
ЧБД*	20	4-7	10	5	5
		8-12	10	6	4
ЧБД+АД	17	4-7	9	5	4
		8-12	8	4	4
ЧБД+ХТ	17	4-7	7	4	3
		8-12	10	6	4
ЭБД	10	4-7	5	2	3
		8-12	5	3	2

Примечание: ЧБД* - часто болеющие респираторными инфекциями дети без атопического дерматита и хронического тонзиллита

водилась одномоментно с одним и тем же набором реактивов. В РГС определялись – дефензины-β1-3 (HBD1-3), лактоферрин иммуноферментным методом, анализатор Stat Fax 2100, США, реактивы "ВЕКТОР-БЕСТ", РФ. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) - метод радиальной иммунодиффузии, реактивы ГНЦ, "Иммунология", Москва, РФ. Следует отметить, что изучение уровня дефензинов-β1-3 совместно с другими факторами неспецифической резистентности в РГС у ДЧХ проводится впервые.

Методы статистики. В работе использованы стандартные методы сравнительного анализа. Предварительно оценивалась нормальность распределения выборки, затем рассчитывался критерий Стьюдента. Все результаты считались достоверными при $p<0,05$ (уровень надежности 95%).

Для сравнительной характеристики использовался графический пакет Microsoft Exel.

Результаты и обсуждение

Нами проанализирована заболеваемость ОРЗ в течение года у часто болеющих детей разных клинических групп, соответствующие данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота и длительность эпизодов ОРЗ в разных клинических группах ЧБД

Группы	Возраст (годы)	n	Количество ОРЗ в году	Длительность эпизода ОРЗ (дни)
ЧБД	4-7	10	7,1±0,7	6,9±0,36*
	8-12	10	5,8±0,5	6,0±0,47**
ЧБД+АД	4-7	9	8,2±0,7	7,4±0,23
	8-12	8	6,3±0,5	6,1±0,4
ЧБД+ХТ	4-7	7	8,7±0,4	8,5±0,55*
	8-12	10	6,5±0,4	8,1±0,33**

*Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$*

Как видно из данных таблицы 2, самая высокая частота ОРЗ наблюдалась у ЧБД младшей возрастной группы с ХТ и составила 8,7±0,4 эпизодов на протяжении года, в этой же группе зарегистрирована и наибольшая длительность острого периода ОРЗ – 8,5±0,55 (дня). Отмечается тенденция к более продолжительному течению и увеличению частоты ОРЗ в группе ЧБД+АД по сравнению с ЧБД. Достоверными оказались результаты сравнения средней продолжительности острого периода ОРЗ у ЧБД+ХТ (4-7 лет) - 8,5±0,55 по отношению к ЧБД (4-7 лет) - 6,9±0,36 ($p<0,05$); у ЧБД+ХТ (8-12 лет) - 8,1±0,33 по отношению к ЧБД (8-12 лет) 6,0±0,47 ($p<0,01$).

Проведенное иммунологическое исследование местного иммунитета ротоглотки у детей с повторными респираторными заболеваниями показало следующие результаты. Содержание дефензинов-β1-3 в РГС ЧБД в разных клинических группах представлено на рисунке №1.

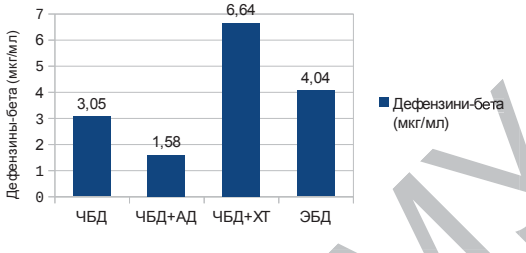

Рисунок1 - Содержание дефензинов-β1-3 в РГС у ЧБД

Как видно из данных рисунка 1, уровень дефензинов-β1-3 у эпизодически болеющих детей составил 4,04±0,6 мкг/мл. У ЧБД уровень дефензинов-β1-3 имел тенденцию к снижению и составил 3,05±0,04 мкг/мл. У ЧБД с атопическим дерматитом зарегистрировано достоверное снижение содержания HBD1-3 ($p<0,05$) - 1,58±0,2 мкг/мл. У детей с повторными респираторными заболеваниями и хроническим тонзиллитом уровень HBD1-3 достоверно повышен ($p<0,05$) - 6,64±0,48 мкг/мл.

Изучение содержания лактоферрина в РГС показало, что низкий уровень лактоферрина был у ЧБД 4-7 лет с атопическим дерматитом - 2,17±0,32мкг/мл ($p<0,05$). У ЭБД 4-12 лет лактоферрин в РГС составлял 3,02±0,52 мкг/мл. Высокие уровни лактоферрина были у ЧБД 8-12 лет - 4,48±0,35 мкг/мл ($p<0,01$), ЧБД+АД 8-12 лет - 5,18±0,3 мкг/мл ($p<0,001$), ЧБД+ХТ 8-12 лет - 5,32±0,27 мкг/мл ($p<0,001$). Данные представлены в таблице № 4

Таблица 4 – Содержание лактоферрина в РГС у ЧБД разных клинических групп

Показатель	ЧБД	ЧБД+АД	ЧБД+ХТ	ЧБД	ЧБД+АД	ЧБД+ХТ	ЭБД
	4-7	4-7	4-7	8-12	8-12	8-12	4-12
	n=10	n=9	n=7	n=10	n=9	n=10	n=10
Лактоферрин (мкг/мл)	4,1±0,63	2,17±0,32[1]	4,12±0,64	4,48±0,35[2]	5,18±0,3[3]	5,32±0,27*	3,02±0,52

Примечание:

[1] - Разница в группах ЧБД+АД (4-7 лет) и ЭБД достоверна ($p<0,05$).

[2] - Разница в группах ЧБД (8-12 лет) и ЭБД достоверна ($p<0,01$).

[3] - Разница в группах ЧБД+АД (8-12 лет) и ЭБД достоверна ($p<0,001$).

** - Разница в группах ЧБД+ХТ (8-12 лет) и ЭБД достоверна ($p<0,001$)*

В многочисленных работах, посвященных проблеме ЧБД, ранее неоднократно изучался уровень секреторного иммуноглобулина А в РГС и авторы в большинстве случаев отмечали его достоверное снижение у детей с повторными респираторными заболеваниями. По нашим данным, с учетом дифференцированного подхода к выделению разных клинических групп ЧБД изменения уровня sIgA имеют

Репозиторий ГрГМУ

разнонаправленный характер. Так, как видно из данных таблицы № 5, низкие уровни sIgA в РГС отмечены у ЧБД обеих возрастных групп: у ЧБД 4-7 лет — 0,304±0,046 г/л, ЧБД 8-12 лет — 0,14±0,049 г/л (при 0,41±0,06 г/л у ЭБД), причем у старших детей снижение по отношению к ЭБД достоверно (p<0,01).

Таблица 5 - Содержание секреторного иммуноглобулина А у ЧБД разных клинических групп

Группы ЧБД	Возраст (годы)	n	sIgA (г/л)	Содержание sIgA у ЭБД (г/л)
ЧБД	4-7	10	0,304±0,046	0,41±0,06**
	8-12	10	0,14±0,049[1]	
ЧБД+АД	4-7	9	0,32±0,09	
	8-12	8	0,66±0,1[2]	
ЧБД+ХТ	4-7	7	0,76±0,08*	
	8-12	10	0,83±0,05[3]	

Примечание:

*** - Л.И.Чернышова, 2012.*

** - Разница в группах ЧБД+ХТ (4-7 лет) и ЭБД достоверна (p<0,001).*

[1] - Разница в группах ЧБД (8-12 лет) и ЭБД достоверна (p<0,01).

[2] - Разница в группах ЧБД+АД (8-12 лет) и ЭБД достоверна (p<0,05).

[3] - Разница в группах ЧБД+ХТ (8-12 лет) и ЭБД достоверна (p<0,001).

Таким образом, полученные в результате исследования данные о содержании местных факторов иммунитета в РГС у ЧБД свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к терапии и реабилитации ЧБД с учетом состояния местного иммунитета. Не всегда требуется назначение иммуномодулирующих средств. Так, у часто болеющих детей с ХТ отмечены высокие уровни АМП (дефензинов-β1-3, лактоферрина) и sIgA, что указывает на напряженное состояние местного иммунитета, вероятно, вследствие массивной микробной нагрузки в неостром периоде и требует проведения санации ротоглотки.

Выводы

1. Группа детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, гетерогенна по клинико-иммунологическим характеристикам.

2. Впервые определено содержание дефензинов-β1-3 в РГС у практически здоровых детей - 4,04±0,6 мкг/мл. У ЧБД без атопического дерматита и хронического тонзиллита содержание дефензинов-β1-3 имело тенденцию к снижению - 3,05±0,04 мкг/мл. Для ЧБД+ХТ характерны достоверно высокие показатели данного АМП - 6,64±0,48 мкг/мл, а для ЧБД+АД пониженные - 1,58±0,2 мкг/мл (p<0,05).

3. Содержание лактоферина и секреторного иммуноглобулина А в РГС у ЧБД зависело от наличия или отсутствия хронического тонзиллита или атопического дерматита.

Литература

1. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка – 2012. - № 1 (36) 2012. – С. 139-144.

2. Антипкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоровье Украины. –2008. – №18. – С.19-21.

3. Будихина А.С. Дефензины-β: свойства и функции / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология, аллергология, инфектология. -2008. - №2. - С.31-40.

4. Ершова И.Б. Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения / И.Б. Ершова, Т.В. Ширина // Здоровье ребенка. - 2008. - №2 (11). – С.59-61.

5. Мамчур В.И. Дефензины — пептиды с антимикробными и противоопухолевыми свойствами /В.И. Мамчур, А.Э. Левых // Болезни и антибиотики. - 2012. – № 2 (7). – С27-29.

6. Майданник В.Г. Сучасні проблеми та перспективи розвитку педіатрії в Україні / В.Г. Майданник // Здоров'я України. – 2006. - № 19/1 (додатковий). - С.6-8.

7. Романцов М. Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей.- Санкт-Петербург,-2008,-76с.

8. Таточенко В.К. Профилактика вирусных инфекций / В.К. Таточенко // Лечащий врач. - 2006. - №9. - С.62-68.

9. Часто болеющие дети / [Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л.]. - Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. -180 с.

10. Чернишова Л.І. Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей / Л.І.Чернишова, С.А.Якимович, Б.В. Донськой, Л.В. Глазюк // Современная педиатрия. – 2012. - № 4 (44). – С.104-107.

11. Шостакович-Корецкая Л.Р. Менеджмент бактериальных респираторных инфекций в ежедневной практике педиатра / Л.Р. Шостакович-Корецкая // Здоровье ребенка.

Literatura

1. Abaturov A.E. Kationnye antimikrobnye peptidy sistemy nespetsificheskoj zashhity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny / A.E. Abaturov // Zdorov'e rebenka – 2012. - № 1 (36) 2012. – S. 139-144.

2. Antipkin YU.G. Retsidiviruyushhij bronkhit u detej: diskussionnye voprosy / YU.G. Antipkin, V.F. Lapshin, T.R. Umanets // Zdorov'e Ukrainy. - 2008. - №18. - S.19-21.

3. Budikhina A.S. Defenziny-β: svojstva i funktsii / A.S. Budikhina, B.V. Pinegin // Immunologiya, allergologiya, infektologiya. -2008. - №2. - S.31-40.

4. Ershova I.B. Problema chasto i dlitel'no boleyushhikh detej i metody optimizatsii ikh lecheniya / I.B. Ershova, T.V. SHirina // Zdorov'e rebenka. - 2008. - №2 (11). - S.59-61.

5. Mamchur V.I. Defenziny — peptidy s antimikrobnymi i protivoopukholevymi svojstvami /V.I. Mamchur, A.EH. Levykh // Bolezni i antibiotiki. - 2012. - № 2 (7). - S27-29.

6. Majdannik V.G. Suchasni problemi ta perspektivi rozvitku pediatrii v Ukraïni / V.G. Majdannik // Zdorov'ya Ukraïni. – 2006. - № 19/1 (dodatkovij). - S.6-8.

7. Romantsov M. G. Ratsional'naya farmakoteramiya chasto boleyushhikh detej.- Sankt-Peterburg,-2008,-76s.

8. Tatochenko V.K. Profilaktika virusnykh infektsij / V.K. Tatochenko // Lechashhij vrach. - 2006. - №9. - S.62-68.

9. CHasto boleyushhie deti / [Al'bitskij V.YU., Baranov A.A., Kamaev I.A., Ogneva M.L.]. - N.Novgorod: Izd-vo NGMA, 2003. -180 s.

10. CHernishova L.I. Zakhisna rol' mistsevogo imunitetu u profilaktitsi zakhvoryuvan' verkhnikh dikhal'nikh shlyakhiv u ditej / L.I.CHernishova, S.A.YAkimovich, B.V. Dons'koj, L.V. Glazyuk // Sovremennaya pediatriya. – 2012. - № 4 (44). – S.104-107.

11. SHostakovich-Koretskaya L.R. Menedzhment bakterial'nykh respiratornykh infektsij v ezhednevnoj praktike pediatra / L.R. SHostakovich-Koretskaya // Zdorov'e rebenka. – 2009. - № 5(20). – S.84-87.

Репозиторий ГрГМУ

– 2009. - № 5(20). – С.84-87.

12. Aghamohammadi, A. The approach to children with recurrent infections // A. Aghamohammadi, H. Abolhassani, P. Mohammadinejad, N. Rezaei // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 89–109.

13. Bene, M. C. Ribosomal immunotherapy for recurrent respiratory tract infections in children / M. C. Bene, G. C. Faure // Paediatr. Drugs. – 2003. – Vol. 5 (4). – P. 223–228.

14. Cederlund A. Specificity in killing pathogens is mediated by distrinct repertoires of human neutrophil peptides / A. Cederlund, B. Agerberth, P. Bergman // J. Innate Immun. – 2010. - № 6. – P.508-521.

15. Renzo Mora Ribosomal therapy in the prophylaxis of reccurentpharyngotonsillitis in children / Renzo Mora, Vfssimo Dellepiane, Barbara Crippa, Angelo Salami // International Journal of Pediatrics Othorhinolaringology. – 2007. - №71. – P.257-261.

16. Schneider J.J. Human defensins / J.J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller // J. Vol. Med. – 2005. - №83 (8). – P.587-595.

17. Tregoning J.S. Respiratory viral infections in infants:causes, clinical symptoms, virology and immunology / Clin.Microbiol. Rev.-2010.-Vol 23.-P.-74-90.

18. Williams B.G. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections / B.G. Williams, E. Gouws, C. Boschi-Pinto, C. Bryce, C. Dye // Lancet. Infect. Dis. - 2002. -№ 2. - P.25-32.

19. Zou Y. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China / Zou Y. [et al.] // World J. Pediatr. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 145–150.

12. Aghamohammadi, A. The approach to children with recurrent infections // A. Aghamohammadi, H. Abolhassani, P. Mohammadinejad, N. Rezaei // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 89–109.

13. Bene, M.C. Ribosomal immunotherapy for recurrent respiratory tract infections in children / M. C. Bene, G. C. Faure // Paediatr. Drugs. – 2003. – Vol. 5 (4). – P. 223–228.

14. Cederlund A. Specificity in killing pathogens is mediated by distrinct repertoires of human neutrophil peptides / A. Cederlund, B. Agerberth, P. Bergman // J. Innate Immun. – 2010. - № 6. – P.508-521.

15. Renzo Mora Ribosomal therapy in the prophylaxis of reccurentpharyngotonsillitis in children / Renzo Mora, Vfssimo Dellepiane, Barbara Crippa, Angelo Salami // International Journal of Pediatrics Othorhinolaringology. – 2007. - №71. – P.257-261.

16. Schneider J.J. Human defensins / J.J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller // J. Vol. Med. – 2005. - №83 (8). – P.587-595.

17. Tregoning J.S. Respiratory viral infections in infants:causes, clinical symptoms, virology and immunology / Clin.Microbiol. Rev.-2010.-Vol 23.-P.-74-90.

18. Williams B.G. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections / B.G. Williams, E. Gouws, C. Boschi-Pinto, C. Bryce, C. Dye // Lancet. Infect. Dis. - 2002. -№ 2. - P.25-32.

19. Zou Y. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China / Zou Y. [et al.] // World J. Pediatr. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 145–150.

STATE OF LOCAL IMMUNITY OF OROPHARYNX IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

Marushko Yu.V., Movchan O.S.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

We conducted a survey of 54 children at the age of 4-14 years with recurrent respiratory tract infections (RRTI). The following clinical groups were distinguished: children with RRTI, children with RRTI and atopic dermatitis, children with RRTI and chronic tonsillitis.

The study of local immunity factors of children with RRTI was conducted by means of analysis of the unstimulated oropharyngeal secretions (OS). In OS we estimated human β-defensins, lactoferrin and secretory immunoglobulin A. The research of the factors of local immunity in OS of children with RRTI showed their reliable differences depending on the presence of atopic dermatitis or chronic tonsillitis which requires differential approach to treatment and preventive strategies.

Key words: *children, respiratory tract diseases, chronic tonsillitis, atopic dermatitis, local immunity, human β-defensins, lactoferrin, secretory immunoglobulin A.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: pr-marushko@yandex.ru

Поступила 08.04.2014

Репозиторий ГрГМУ