

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ПАРАМОНОВА
Нэлла Сергеевна

**АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ
ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СРЕДЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальностям 14.00.09 – педиатрия
14.00.36 – аллергология и иммунология

Минск 2009

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный консультант: Сукало Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Беляева Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Титов Леонид Петрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Республики Беларусь, директор ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии»

Деркач Юрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической медицины, проректор по научной работе УО «Полесский государственный университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 16 сентября 2009 года в 12.00 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «12» 08 2009 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Сикорский

ВВЕДЕНИЕ

Сведения о существовании антител против собственных тканей известны свыше 30 лет. В настоящий момент окончательно установлено, что они имеются в невысоком титре приблизительно у 10% людей в общей популяции (И.П. Ашмарин, 2005; Л.Н. Лухверчик, 2000; Н.В. Пивень, 2001; F. Gentile, 2004; T. Aral, 2000). Выявление органоспецифических аутоантител в диагностически значимом титре в большинстве случаев рассматривается как срыв в работе механизмов, ответственных в норме за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам (Е.В. Кундер, 2006; А.И. Дядык, 2003; П.Ф. Литвицкий, 2007; М.М. Nielen, 2004). Вместе с тем установлено, что наличие в организме аутоантител не является фактором, достаточным для запуска аутоиммунного процесса (И.В. Меньшиков, 2006; Е.И. Каманин, 2003; Г.А. Невинский, 2004; Л.П. Титов, 2003). Известно нарастание уровня некоторых аутоантител при онкологических, инфекционных, аллергических заболеваниях (Р.И. Атауллаханов, 2005; Е.Н. Кологривова, 2000; F. Cardinale, 2003; J.M. Norris, 2005), на фоне приема лекарственных препаратов (А.Н. Оскирко, 2003; О.А. Эттингер, 1999). Научные публикации, касающиеся исследований повышенного содержания аутоантител у людей, не имеющих признаков аутоиммунных заболеваний, немногочисленны и носят ориентировочный характер (В.Б. Климович, 2000; А.Б. Полетаев, 2005; В.В. Базарный, 2004; Д.Е. Шилин, 2001). Описано увеличение содержания аутоантител при стрессе, физических нагрузках, перегрузках, в период полового созревания, при нормальном течении беременности и при климаксе, при воздействии малых доз радиации (Ю.О. Коликова, 2003; Л.К. Добродеева, 2004; L. Notkins, 2004; A.F. Muller, 2001). Среди детей подобные исследования не проводились.

В последние годы достигнут существенный прогресс в расшифровке тонких механизмов возникновения и развития иммунопатологических процессов, реакций и состояний. Однако рост числа органов и тканей, к которым вырабатываются аутоантитела, подъем их титра до диагностически значимого, без клинических проявлений болезни, повышение числа людей с повышенными концентрациями аутоантител в экологически неблагоприятных регионах диктует необходимость поиска причин нарушений в системе аутоиммунитета. В спектре причин, способствующих развитию аутоиммунных реакций, называют не только генетические, иммунологические, вирусные, лекарственные воздействия, но и влияние неблагоприятных факторов внешней среды.

Для клинициста важен также ответ на вопрос: влияет ли повышенный титр аутоантител на здоровье, качество и продолжительность жизни, или это всего лишь лабораторная находка без каких-либо последствий, временное состояние, эпизод общего процесса саморегулирования. Особенно актуальна эта проблема для педиатров в связи с прогнозом на дальнейшую жизнь для растущего, развивающегося организма ребенка.

Определение сывороточного содержания ряда органоспецифических аутоантител, детальное изучение иммунологических сдвигов у пациентов с повышенными концентрациями аАТ позволяют диагностировать нарушения аутоиммунитета на ранних стадиях, выделять группы повышенного риска развития аутоиммунной патологии, обосновать необходимость проведения среди таких лиц профилактических мероприятий. Все вышеизложенное и обуславливает актуальность данного научного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертация выполнена в рамках научных исследований, проводимых кафедрой педиатрии № 1 УО «Гродненский государственный медицинский университет» по теме государственных научно-технических программ «Особенности иммунитета и других адаптационных реакций у детей, проживающих в условиях хронического воздействия экологически неблагоприятных факторов». Государственный регистрационный номер 19983058. Сроки выполнения – 01.01.1999–31.12.2001 гг. и «Медико-психологическая реабилитация детей, пострадавших от аварии на ЧАЭС». Государственный регистрационный номер 200283. Сроки выполнения – 01.01.2002–31.12.2005 гг. Зарегистрированы в государственном реестре НИОКТР.

Цель и задачи исследования

Цель: установить механизмы формирования аутоиммунных реакций у детей, проживающих в загрязненных радионуклидами и в йододефицитных регионах Республики Беларусь, по результатам исследования иммунной и эндокринной систем, состоянию микробиоценоза слизистой зева и кишечника определить клинико-иммунологический фенотип, характерный для аутоиммунного диатеза, оценить частоту выявления различных видов аутоантител среди детей и подростков Беларуси и риск развития у них аутоиммунной патологии, разработать способы коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ распространенности повышенных титров аутоантител к тиреоглобулину у детей и подростков Республики Беларусь в районах, загрязненных радионуклидами по сравнению с «чистыми» регионами, а также в зависимости от йодной обеспеченности местности.

2. Установить взаимосвязь повышенного титра аутоантител к тиреоглобулину с наличием аутоантител к другим антигенам организма, определить вклад наследственных факторов в генез развития аутоиммунных реакций, дать сравнительную характеристику концентрации аутоантител к тиреоглобулину при динамическом наблюдении детей с повышенным уровнем аутоантител.

3. Охарактеризовать изменения фенотипа, функциональную активность лимфоцитов, состояние гуморального иммунитета и уровень белков острой фазы воспаления у детей и подростков, имеющих различные концентрации аутоантител к тиреоглобулину.

4. Определить состав микрофлоры зева и кишечника у детей, проживающих в загрязненных радионуклидами и в йододефицитных регионах Республики Беларусь, установить взаимосвязь между состоянием биоценоза кишечного тракта, иммунным и гормональным статусом организма.

5. Оценить состояние здоровья детей и подростков с повышенным титром аутоантител к тиреоглобулину при катamnестическом наблюдении, а также определить характер влияния повышенного уровня АТ-ТГ на репродуктивную функцию и развитие потомства. На основании проведенного клинико-лабораторного обследования определить клинико-иммунологический фенотип, характерный для аутоиммунного диатеза, рассчитать риск развития аутоиммунных заболеваний в этой группе детей.

6. Обосновать возможность профилактики и коррекции нарушений здоровья детей и подростков, проживающих в йододефицитных и загрязненных радионуклидами регионах Республики Беларусь, определить тактику динамического наблюдения детей с повышенными концентрациями аутоантител в сыворотке крови.

Объект и предмет исследования

Объектом явились 3325 жителей, проживающих в различных регионах республики Беларусь, из них 2342 детей и подростков и 983 взрослых.

Предмет исследования: биологические субстраты (кровь, моча, слизь из зева, содержимое толстой кишки), данные клинических и инструментальных обследований, медицинская документация (формы № 112/у и о26/у).

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У детей, не имеющих признаков аутоиммунных заболеваний, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами и в йододефицитных регионах, определяется широкий спектр аутоантител, регистрируется повышенный уровень их концентрации. Факторами, способствующими повышенной продукции аутоантител, являются: длительное воздействие малых доз радиоактивного излучения, проживание в йододефицитном регионе, наличие антител к *Helicobacter pylori*. Частота выявления повышенного титра аАТ зависит от пола и возраста.

2. Иммунный статус детей и подростков, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами, характеризуется повышением активности гуморального (высокий уровень IgG, бета-2-микроглобулина), дисбалансом клеточного звена иммунитета (высокое содержание CD19+ лимфоцитов, снижение CD8+ и CD56+, повышение ИРИ), изменением функциональных свойств иммунокомпетентных клеток (низкий пролиферативный ответ, индуцированный интерлейкином-2, повышение TNF- α) и соответствует иммунологическим признакам аутоиммунного диатеза. Концентрация АТ-ТГ в сыворотке крови связана с выраженностью иммунологических изменений.

3. Для жителей территорий, загрязненных радионуклидами, характерно наличие дисбиоза слизистой оболочки зева и содержимого толстого кишечника. Качественный состав микрофлоры содержимого толстого кишечника характеризуется уменьшением доминирующего положения анаэробных микроорганизмов и повышением роли условнопатогенных бактерий. Изменения в составе кишечной микрофлоры тесно связаны с со степенью радиоактивного загрязнения местности, йодной обеспеченностью, иммунологическим и гормональным статусом организма.

4. Аутоантитела к тиреоглобулину в диагностически значимом титре определяются на протяжении длительного периода времени без клинических проявлений аутоиммунной патологии. Анализ количественных изменений в содержании специфических аутоантител позволяет определить потенциальную «мишень» аутоиммунного заболевания, что помогает формировать «группы риска» по развитию аутоиммунной патологии. Риск развития аутоиммунного заболевания при наличии аАТ выше, чем при их отсутствии.

5. У женщин с аутоиммунной аномалией конституции чаще встречались осложнения беременности, а дети, рожденные матерями с АТ-ТГ«+», имели отягощенное течение неонатального периода,

меньшую массу тела и более высокий уровень заболеваемости на первом году жизни.

6. Разработанные клинико-иммунологические критерии аутоиммунного диатеза позволяют формировать группы высокого риска по развитию аутоиммунной патологии и определить принципы комплексной программы реабилитации, включающей энтеросорбцию, коррекцию антиоксидантной защиты, нормализацию дисбиocenоза, что способствует снижению концентрации циркулирующих аутоантител у детей и подростков, проживающих на радиационно загрязненных территориях и снижает риск развития у них аутоиммунных заболеваний.

Личный вклад соискателя

Результаты получены лично соискателем. Клиническая часть работы выполнена на базе амбулатории врача общей практики д. Озерщина Речицкого района Гомельской области, в детских оздоровительных центрах «Юбилейный», «Теремок», «Свитанок» Минской области, «Лесная поляна» Гродненской области, где соискатель работала врачом в летний период времени. Вклад соискателя заключался в определении направления работы и постановке конкретных задач исследования, разработке методических подходов. Клиническая часть работы, забор биологического материала (кровь, моча, мазки из зева, кал), выкопировка данных из медицинской документации, разработка специальных анкет, проведение анкетирования, формирование групп особого диспансерного учета, разработка схем оздоровления, проведение диспансеризации выполнены автором самостоятельно. Бактериологические исследования проводились на базе бактериологической лаборатории Гродненской областной инфекционной больницы и кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии им. С.И. Гельберга УО «Гродненский государственный медицинский университет». Исследование аутоантител к тиреоглобулину, уровень гормонов щитовидной железы в сыворотке крови выполнены на базе ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Аутоантитела к другим тканям и органам определяли в сыворотке крови в лаборатории иммунопатологии Института педиатрии Лодзинской медицинской академии (Польша), иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов моноклональных антител, а также методом непрямой иммунофлуоресценции. УЗИ щитовидной железы проведено совместно с врачом-эндокринологом Речицкого ТМО. Уровень инкорпорированной радиоактивности (по цезию-137) определяли с помощью спектрометров излучений человека «СКРИННЕР-3М» (СИЧ) совместно с сотрудниками института радиационной безопасности «Белрад», под руководством

академика В.Б. Нестеренко. Участие других лиц в некоторых разделах выполненной работы отражено в совместных публикациях.

Интерпретация полученных данных, статистическая обработка, оформление работы, научные положения, выдвинутые на защиту – индивидуальный вклад соискателя.

Апробация основных результатов диссертации

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на итоговых заседаниях кафедры педиатрии № 1 и кафедры педиатрии № 2 УО «ГрГМУ» (2004 г.), Совете университета (2005 г.), представлены на Республиканских конференциях и за рубежом: на международных научно-практических конференциях «Экология человека в постчернобыльский период» (г. Минск, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006 гг.), XVII съезде педиатров Польши (Польша, г. Быдгощ, 2003), юбилейной конференции, посвященной 45-летию основания Гродненского государственного медицинского института (Гродно, 2003 г.), VII и VIII съездах педиатров Беларуси (1999, 2006 гг.), III конгрессе польского общества гастроэнтерологии, гепатологии и питания детей (Польша, г. Краков, 2004 г.), XII конгрессе польского общества клинической и экспериментальной иммунологии (Польша, г. Люблин, 2005 г.), XIII конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2006 г.), XVI Европейском конгрессе иммунологов (Париж, 2006 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 83 работы: 1 монография (10,54 авторских листа), 63 статьи, из них 21 в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации научных работ (7,1 авт. листа), 42 в рецензируемых сборниках научных работ (18,8 авт. листа), 19 тезисов докладов (2,25 авт. листа), 1 приоритетная справка. Общий объем опубликованных материалов 432 страницы (38,69 авт. листа). Из них без соавторов написано 258 страниц (25,79 авт. листа).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на русском языке, изложена на 234 страницах компьютерного набора и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 глав изложения результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников, включающих 566 (328 русскоязычных и 238 иностранных) наименований, а также 83 авторских работы, приложения. Материалы иллюстрированы 71 таблицей, 59 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ходе работы было обследовано 3325 жителей, проживающих в различных регионах республики Беларусь. Детей было 2342 человека, членов их семей старше 18 лет – 983. Средний возраст детей, включенных в исследование, составил $10,68 \pm 0,08$ года. С учетом сформулированных задач материал для анализа группировался по когортному принципу (есть повышенный титр антител – нет антител). Критерии включения в основную группу были: наличие АТ-ТГ и/или другим антигенам организма, отсутствие ранее диагностированных заболеваний аутоиммунной природы или патологии щитовидной железы, отсутствие на момент исследования острых заболеваний или обострения хронической соматической патологии, наличие информированного согласия родителей, полное клиническое обследование, выполнение назначений врача. Критериями исключения в этой группе пациентов служили: наличие заболеваний аутоиммунной природы или щитовидной железы, несогласие на участие в обследовании, неполное клиническое обследование, наличие острой или обострение хронической соматической патологии. Критерии включения в группу сравнения – отсутствие в сыворотке крови аутоантител, отсутствие аутоиммунных заболеваний, а также изменений со стороны щитовидной железы, сопоставимые по возрасту и полу с детьми из основной группы, проживающие в тех же регионах, что и дети с АТ-ТГ «+».

На проведение лабораторных исследований получено письменное информированное согласие родителей.

На I этапе всем жителям проведено клиническое обследование, которое включало визуально-пальпаторную оценку размеров ЩЖ, оценку физического развития, постановку предварительного диагноза. Дополнительно дети и взрослые осматривались отоларингологом, окулистом, хирургом, неврологом, эндокринологом, проводился анализ медицинской документации (форма № 026/у «Медицинская карта ребенка для школы» и форма № 112/у «История развития ребенка»).

Исследование титра антител к антигенам щитовидной железы (ТГ и ТПО) и к *Helicobacter pylori* (Hр) выполняли с помощью стандартных наборов. Уровень АТ-ТГ определяли с помощью РИА, концентрацию АТ-ТПО и АТ-Hр исследовали твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА). Аутоантитела к другим антигенам организма определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов моноклональных антител, а также

методом непрямой иммунофлуоресценции. Исследовали титр антител к β -клеткам островков поджелудочной железы (ICA), митохондриям (AMA), цитоплазме (ACA), базальной мембране клубочков почек (GBM), вставочным дискам, ядрам, сарколемме и цитоплазме кардиомиоцитов (ANA), ядерным антигенам (ANA), нейтрофилам (ANCA), декарбоксилазе глутаминовой кислоты (анти-GAD).

Концентрацию в сыворотке крови кортизола (F), инсулина (Ins), тестостерона (Ts), эстрадиола (Esd) общего тироксина (T_4), общего трийодтиронина (T_3), тиреоглобулина (TГ), тироксинасвязывающего глобулина (ТСГ), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли радиоиммунным методом.

Сывороточные концентрации белков острой фазы (БОФ) – С-реактивного белка (СРБ), α 1-кислого гликопротеина (орозомукоида) – АСР, антихимотрипсина (АСТ), α 2-макроглобулина (α 2-mG), β 2-микроглобулина (β 2-mG), церулоплазмينا (Ср), гаптоглобина (Gg), трансферрина (Тf) и антитрипсина (antiTr) – проводили методом ракетного иммуноэлектрофореза. С помощью перекрестного афинного иммуноэлектрофореза по реакции с лектином конканавалином А (Con A) исследовали микрогетерогенность АСР, АСТ и Тf.

Содержание ИЛ-1 в плазме крови определяли методом ИФА, используя наборы моноклональных антител и стандартов. Концентрацию фактора некроза опухолей (ФНО- α) исследовали в плазме крови и в супернатантах культур клеток цельной крови методом ИФА с помощью наборов моноклональных антител и стандартов. Содержание интерлейкина-2 (IL-2) определяли в супернатантах культур, используя IL-2-зависимую клеточную линию CTLL-2. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и компонентов комплемента С3с и С4 выполняли методом радиальной иммунодиффузии (РИД). Показатели клеточного иммунитета определяли иммунофенотипированием CD антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+) в реакции розеткообразования суспензии лимфоцитов с эритроцитарными диагностикумами и регистрацией результатов при обычной световой микроскопии. Пролиферативную активность лимфоцитов изучали в присутствии некоторых митогенов. Пролиферативный ответ (ПО) оценивали при культивировании свежей цельной крови в среде RPMI-1640 «Sigma», содержащей инактивированную эмбриональную сыворотку, 2,0 мМ глутамин «Sigma», 40,0 мкг/мл гентамицина, $5,0 \cdot 10^{-5}$ 2-меркаптоэтанол, 25,0 ЕД/мл гепарина. Кровь немедленно после забора вносили в культуру культивирования в соотношении 1:10. Кроме исходной среды, панель

содержала среды, модифицированные добавлением митогенов: фитогемагглютинина (ФГА), поквид-митогена, липополисахарида, тиреоглобулина, модифицированного липопроотеина.

Содержание йода исследовали в утренней порции мочи, натошак общепринятым церий-арсенитным методом.

Оценку биоценоза зева и кишечника проводили с помощью микробиологических методик.

Функциональная диагностика включала электрокардиографическое и кардиоинтервалографическое обследование. Плотность загрязнения почвы радиоцезием определяли по «Каталогу доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь». Уровень инкорпорированной радиоактивности (Cs^{137}) измеряли с помощью спектрометров излучений человека «СКРИННЕР-3М» (СИЧ).

Обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ STATISTICA 5.5 (лицензионное соглашение № AXXR010A934027FAN3). Она включала традиционные методики вариационной статистики, дисперсионный анализ ANOVA/MANOVA, корреляционный анализ Пирсона (r) при нормальном распределении, Кенделла (R) и Спирмена (ρ) – при негауссовском распределении. Для описания качественных данных использовали частотный анализ, сравнение групп проводили методом Хилла, либо критерием Фишера. Для описания количественных признаков использовали стандартные показатели описательной статистики (среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение, стандартная ошибка среднего). Количественные признаки в работе представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего или $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – среднее квадратичное отклонение. Сравнение двух независимых переменных с нормальным распределением проводили с помощью Т-теста Стьюдента, зависимых – парным Т-тестом. При количестве независимых сравниваемых групп больше двух использовали однофакторный дисперсионный анализ. При негауссовском распределении применяли методы непараметрической статистики: U-тест Манна–Уитни, тест Уилкоксона. Тестом Холмогорова–Смирнова проводили проверку переменных на нормальность распределения. Нулевая гипотеза принималась при $p > 0,05$.

Для прогноза развития заболевания с помощью таблиц сопряженности рассчитывали: абсолютный риск (АР) – относительная частота изучаемого события в определенной группе (группе вмешательства и в группе контроля), относительный риск (ОР) – отношение абсолютных рисков, отношение шансов (ОШ) – отношение

шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе.

Результаты исследований

Повышенный титр АТ-ТГ (более 40 титр. ед.) выявлен у 252 человек, что составило 7,6% всех обследованных. АТ-ТГ достоверно чаще были повышены у людей старшего возраста. Среди детей и подростков положительные титры АТ-ТГ диагностированы у 6,3%, среди взрослых – у 10,6% ($p < 0,001$). Частота положительных проб АТ-ТГ в целом была выше у лиц женского пола (9,5% против 4,5% у мужчин, $p < 0,01$). При сопоставлении частоты повышенного титра АТ-ТГ в зависимости от пола отдельно среди детского и взрослого населения, установлено, что АТ-ТГ были положительны у 7,8% девочек и у 4,4% мальчиков ($p < 0,01$), а среди взрослых – у 12,5% женщин и 5,1% мужчин ($p < 0,01$).

Хорошую йодную обеспеченность имело примерно равное число людей как с наличием АТ-ТГ, так и без них (11,0% и 10,0% соответственно). Легкий йодный дефицит выявлен у 66,3% обследованных с АТ-ТГ«+» и у 57,1% из группы сравнения. Умеренная йодная недостаточность установлена у 18,3% обследованных с повышенным уровнем антител к тиреоглобулину и у 30,6% при их отсутствии ($p < 0,05$). Тяжелой степенью недостаточности йода характеризовалось 4,4% пациентов с АТ-ТГ«+» и 2,3% с АТ-ТГ«-». С помощью корреляционного анализа установлена прямая достоверная связь между частотой выявления повышенных концентраций АТ-ТГ и фактом проживания в местности с умеренным йоддефицитом ($r = 0,163$, $p = 0,0001$), а также достоверная положительная корреляционная связь между женским полом обследованных и фактом проживания в йоддефицитном регионе ($r = 0,202$, $p = 0,0001$).

Сопоставление частоты положительных результатов на наличие аутоантител с уровнем радиоактивного загрязнения местности показало, что среди обследованных жителей, проживающих на территории с загрязнением местности ^{137}Cs более 15 Ки/км², пациентов с повышенным уровнем АТ-ТГ было в 3 раза больше, чем с АТ-ТГ«-». С помощью многофакторного дисперсионного анализа доказан достоверный вклад сочетанного влияния йоддефицита и загрязнения местности ^{137}Cs на частоту положительных результатов АТ-ТГ ($F = 18,73$, $p = 0,00001$). При сопоставлении уровня инкорпорированной радиоактивности и частоты повышенных титров АТ-ТГ была установлена линейная зависимость между показателями СИЧ и количеством пациентов, имеющих повышенный уровень аутоантител. У 95,5% АТ-ТГ позитивных людей

уровень удельной радиоактивности был повышен и только у 4,6% находился в пределах нормы.

В связи с тем, что титр АТ-ТГ у обследованных пациентов колебался от 50 титр. ед. до 1350 титр. ед., было оценено влияние отдельных показателей на концентрацию АТ-ТГ в сыворотке крови. Установлено, что уровень АТ-ТГ зависит от йодной обеспеченности местности ($F=21,68$, $p=0,00001$), радиоактивного загрязнения территории ($F=5,05$, $p=0,002$), принадлежности к женскому полу ($F=20,45$, $p=0,0001$), возраста ($F=7,942$, $P=0,0004$), проживания в сельской местности ($F=15,555$, $p=0,0001$).

Определение уровня аутоантител к различным антигенам организма человека позволило установить, что у здоровых людей, без признаков аутоиммунного заболевания, проживающих в различных регионах Беларуси, часто обнаруживались повышенные титры аутоантител к различным белковым структурам (таблица 1).

Таблица 1 – Частота выявления и спектр аутоантител у жителей Республики Беларусь

| Вид аутоантител | Количество обследованных | Выявлены аАТ в диагностически значимых титрах | В том числе среди детей и подростков |
|-----------------|--------------------------|---|--------------------------------------|
| | n | % | % |
| АТ-ТГ | 3325 | 7,6 | 4,5 |
| АТ-ТПО | 162 | 26,5 | 14,8 |
| ICA | 178 | 1,7 | – |
| Анти-GAD | 246 | 41,5 | 17,5 |
| AMA | 179 | 10,1 | 5,0 |
| ACA | 179 | 7,8 | 3,4 |
| АНА | 18 | 38,9 | 16,7 |
| GBM | 18 | 16,7 | – |
| ANA | 44 | 68,2 | 38,6 |
| ANCA | 18 | – | – |

Чаще других определяли антитела к тканям щитовидной железы (7,6% для АТ-ТГ и 26,5% для ТПО), анти-GAD (41,5%) и АНА (68,2%). Среди детей и подростков также наиболее часто были повышены титры АНА (36,8%), АТ-ТПО (14,8%), анти-GAD (17,5%), АНА (16,7%). Остальные аАТ диагностированы в единичных случаях. Антинейтрофильные аАТ не выявлены ни у одного обследованного.

С начала 90-х годов в медицинской литературе появляются данные о связи инфицированности *Helicobacter pylori* (Hр) с разнообразными клиническими состояниями, не связанными с желудочно-кишечным

трактом, в частности с некоторыми аутоиммунными заболеваниями. В связи с этим у 162 людей с наличием аАТ были определены антитела к Hр (АТ-Hр). Из них у 66,7% титр АТ-Hр был диагностически значимым. Для уточнения роли Hр в генезе аутоиммунных реакций проанализирован спектр определяемых аутоантител при наличии у пациентов АТ-Hр (рисунок 1).

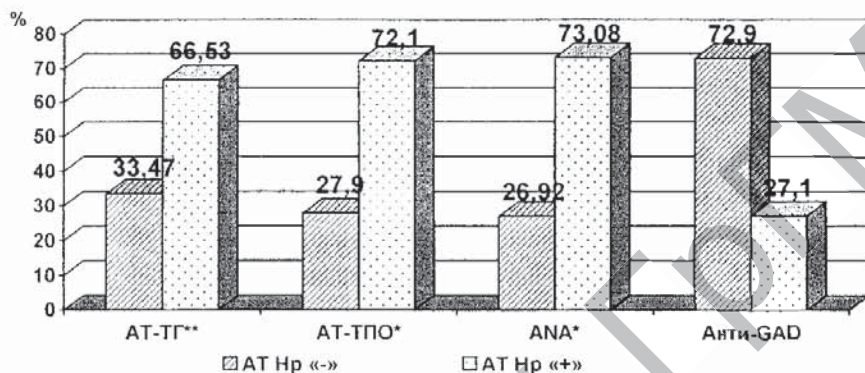


Рисунок 1 – Спектр аутоантител у обследованных, имеющих антитела к *Helicobacter pylori*

Полученные результаты свидетельствуют о более частом выявлении АТ-ТГ, АТ-ТПО и ANA у пациентов, имеющих антитела к Hр.

Для определения наследственной отягощенности в генезе аутоиммунных реакций была изучена частота положительных анализов на АТ-ТГ и другие аАТ в семьях. Обследовано 124 семьи (367 человек). В результате исследования АТ-ТГ в сыворотках крови родственников I степени родства антитела были выявлены у 49 детей (13,4%) и 105 (28,6%) взрослых. В группе детей, отцы которых имели положительный титр АТ-ТГ, АТ-ТГ-позитивными оказались 8,6% детей, если у матери были определены АТ-ТГ, то у 26,7% их детей они также превышали верхнюю границу нормы. У родных братьев и сестер АТ-ТГ позитивных детей антитела к тиреоглобулину выявлялись в 60,0%. Если АТ-ТГ определялись у двух родителей, то частота обнаружения АТ-ТГ у их детей составляла 74,0%. При анализе связи между наличием АТ-ТГ у родственников 2-ой степени родства и частотой выявления их у детей, установлено, что если у бабушки по материнской линии и матери обнаружены АТ-ТГ, то у девочек этой семьи в 96,0% случаев также определялись аутоантитела.

Для определения динамики частоты выявления и концентрации аутоантител было обследовано 115 человек. С этой целью из общей

когорты обследованных была выбрана группа детей, у которых АТ-ТГ определяли не менее 2 раз и хотя бы один раз, на протяжении периода наблюдения (6 лет), он был повышенным. Из них 51 ребенок (44,4%), у которых при первом исследовании АТ-ТГ не были выявлены и 64 (55,7%) – с исходно повышенным уровнем аутоантител. Обследование проводили через 1 месяц, 6 месяцев, 1 год и более 1 года.

Из 51 ребенка с отсутствием аутоантител к тиреоглобулину при повторных исследованиях АТ-ТГ появились через несколько лет у 32 (62,7%) серонегативных детей и подростков. При изучении причин, способствующих появлению АТ-ТГ, установлено, что это были дети из семей, где у одного из членов ранее определяли антитела к тиреоглобулину. Определена достоверная связь с женским полом ($F=19,56$, $p=0,0001$) и радиоактивным загрязнением местности ($F=7,02$, $p=0,0001$).

При исследовании в динамике 64 серопозитивных жителей установлено, что число детей, имеющих повышенные концентрации аутоантител, осталось неизменным.

Состояние иммунитета у детей

с повышенным титром аутоантител к тиреоглобулину

У 134 детей с повышенным титром аутоантител (АТ-ТГ«+») и 132 из группы сравнения (АТ-ТГ«-») определены показатели, характеризующие состояние иммунной системы.

По результатам исследований клеточного звена иммунитета установлено, что количество лимфоцитов с фенотипом CD3+, в сравниваемых группах не имело достоверной разницы (таблица 2), а число CD19+ лимфоцитов было в 1,4 раза больше у АТ-позитивных детей.

Таблица 2 – Количество субпопуляций лимфоцитов в крови у детей и подростков в зависимости от наличия АТ-ТГ ($M \pm m$)

| Количество лимфоцитов (%) | АТ-ТГ «+» n=134 (средний возраст 12,4±1,2 года) | АТ-ТГ «-» n=132 (средний возраст 12,7±0,8 года) | P |
|---------------------------|--|--|--------|
| CD3+ | 66,03±1,33 | 68,36±1,66 | >0,05 |
| CD4+ | 35,62±2,03 | 39,17±2,15 | >0,05 |
| CD8+ | 22,67±2,00 | 31,67±1,69 | <0,02 |
| CD4+/CD8+ | 1,57±0,24 | 1,24±0,28 | <0,05 |
| CD19+ | 10,91±1,24 | 7,83±0,84 | <0,05 |
| CD56+ | 4,33±0,28 | 8,48±0,41 | <0,001 |

Содержание хелперной субпопуляции клеток (CD4+) было примерно одинаково в обеих группах. Число лимфоцитов, обладающих цитотоксическими свойствами (CD8+) было достоверно ниже у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТГ, чем в группе сравнения ($p < 0,02$). Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) был достоверно выше при АТ-ТГ«+» ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении баланса между Т и В-системой иммунитета. Отличалось по группам и количество CD56+ лимфоцитов, относящихся к группе клеток – натуральных киллеров. У детей с АТ-ТГ их было значимо меньше ($p < 0,001$).

При исследовании взаимосвязей показателей клеточного звена иммунитета и концентрации аутоантител было установлено, что достоверная разница, в зависимости от величины титра АТ-ТГ, также выявлена только по количеству CD8+, CD19+, CD56+-лимфоцитов. У детей с концентрацией АТ-ТГ более 100 титр. ед. процент лимфоцитов с экспрессией перечисленных CD антигенов был статистически значимо выше, чем у обследованных с титром АТ-ТГ менее 40 титр. ед.

При длительном воздействии даже малых доз радиоактивного излучения на иммунную систему детского организма в первую очередь страдает не количество, а функциональные свойства иммунокомпетентных клеток, которые можно оценить по пролиферативному ответу (ПО). Установлено, что у детей с повышенным титром АТ-ТГ наблюдался низкий ПО, индуцированный интерлейкином-2 (PI_IL2) ($p < 0,02$) (таблица 3), а индекс стимуляции ПО Т-лимфоцитов после стимуляции поквидмитогеном (PI_PWM) был выше нормы.

Таблица 3 – Функциональная активность иммунокомпетентных клеток у детей и подростков в зависимости от наличия АТ-ТГ ($M \pm m$)

| Показатели | АТ-ТГ «+» n=111 (средний возраст 12,4±1,2 года) | АТ-ТГ «-» n=62 (средний возраст 12,7±0,8 года) | p |
|--------------------|--|---|-------|
| SP (имп/мин) | 3395,0±529,1 | 2572,6±341,8 | >0,05 |
| PI_PHA (усл. ед.) | 23,37±12,58 | 25,10±6,24 | >0,05 |
| PI_IL2 (усл. ед.) | 9,82±1,88 | 29,51±7,65 | <0,02 |
| PI_PWM (усл. ед.) | 5,96±3,47 | 3,33±0,45 | >0,05 |
| TNF-α (пг/мл) | 88,42±14,42 | 51,38±6,44 | <0,05 |
| TNF-α_s1 (пг/мл) | 156,67±28,63 | 59,00±13,48 | <0,01 |
| TNF-α_s2 (пг/мл) | 179,00±47,63 | 147,31±37,37 | >0,05 |
| K_TNF-α (усл. ед.) | 1,14±0,54 | 2,51±0,24 | <0,05 |
| IL_1_p (пг/мл) | 66,40±4,26 | 65,60±4,01 | >0,05 |
| IL_2_s1 (ME/ml) | 3,01±0,44 | 4,25±0,67 | >0,05 |
| IL_2_s2 (ME/ml) | 7,85±0,99 | 10,14±1,29 | >0,05 |

Примечание – K_TNF-α – отношение TNF-α_s2 к TNF-α_s1.

Концентрация в плазме фактора некроза опухоли α (TNF- α), а также его базальная секреция неактивированными клетками (TNF- α _s1) у детей с АТ-ТГ была достоверно выше, чем при их отсутствии. После стимуляции IL2 (TNF- α _s2) продукция этого вещества у них усилилась, но недостаточно по сравнению с показателями детей из группы сравнения, о чем свидетельствует более низкий коэффициент, характеризующий отношение базального уровня TNF- α к его концентрации после стимуляции (K_TNF- α). У детей с АТ-ТГ«+» он составил $1,14 \pm 0,54$ усл. ед. против $2,51 \pm 1,24$ усл. ед. в группе сравнения ($p < 0,05$).

Количество интерлейкина-1 в плазме крови (IL1_p), а также скорость синтеза интерлейкина-2, как при отсутствии активаторов (IL2_s1), так и при активации клеток с помощью ФГА (IL2_s2), в обеих группах было примерно одинаковым.

При сопоставлении некоторых показателей пролиферативного ответа в зависимости от концентрации АТ-ТГ, установлено, что уровень спонтанной пролиферации был выше у детей с титром АТ-ТГ в сыворотке крови более 100 титр. ед. Вместе с тем у них отмечалось снижение индексов стимуляции ПО Т-лимфоцитов, индуцированного фитогемагглютинином (PI_PHA) и поквидмитогеном, что может свидетельствовать о снижении функциональных свойств иммунокомпетентных клеток.

При оценке гуморальных факторов иммунитета была выявлена достоверная разница в уровнях IgG (таблица 4).

Концентрация этого иммуноглобулина была достоверно выше ($p < 0,001$) у обследованных с наличием АТ-ТГ.

Таблица 4 – Концентрация сывороточных иммуноглобулинов у детей и подростков в зависимости от наличия АТ-ТГ ($M \pm m$)

| Иммуноглобулины (г/л) | АТ-ТГ «+» n=134 (средний возраст $12,4 \pm 1,2$ года) | АТ-ТГ «-» n=132 (средний возраст $12,7 \pm 0,8$ года) | P |
|--------------------------|--|--|------------------|
| Ig G | $13,33 \pm 0,28$ | $11,82 \pm 0,26$ | <0,001 |
| Ig A | $2,34 \pm 0,09$ | $2,09 \pm 0,09$ | >0,05 |
| Ig M | $1,33 \pm 0,04$ | $1,31 \pm 0,04$ | >0,05 |

При сравнении уровня сывороточных иммуноглобулинов в зависимости от концентрации аутоантител в сыворотке крови выявлены

те же закономерности. Концентрация IgG была выше у детей с титром АТ-ТГ более 100 титр. ед.

Кроме сывороточных иммуноглобулинов состояние гуморального иммунитета характеризует и ряд других показателей, в том числе острофазовые белки (БОФ). К наиболее распространенным БОФ сыворотки крови принадлежит С-реактивный белок (СРБ), уровень которого повышается уже через 4–6 часов от начала воспаления. У всех детей, как основной, так и группы сравнения, уровень СРБ был нормальным. При наличии АТ-ТГ его величина составила $0,73 \pm 3,94$, при отсутствии – $1,85 \pm 1,85$ ($p > 0,05$), что свидетельствует о корректности подбора групп.

Содержание гаптоглобина (Gg), одного из антиоксидантов плазмы, у детей с АТ-ТГ было ниже, чем в группе сравнения, соответственно – $0,74 \pm 0,46$ г/л и $1,31 \pm 0,12$ г/л ($p < 0,01$). Его концентрация отрицательно коррелировала с титром АТ-ТГ ($r = -0,32$, $p = 0,04$).

Церрулоплазмин (Ср) рассматривается как один из основных антиоксидантов плазмы крови человека. Его содержание было снижено при наличии АТ-ТГ – $493,10 \pm 29,62$ мг/л и $630,0 \pm 21,97$ мг/л, соответственно ($p = 0,003$) и отрицательно коррелировало с АТ-ТГ ($r = -0,33$, $p = 0,03$). Уровень $\alpha 1$ -антитрипсина (АТ) достоверно не отличался в двух группах детей – при наличии АТ-ТГ его концентрация составляла $2,21 \pm 0,12$ г/л, в группе сравнения – $2,18 \pm 0,11$ г/л ($p > 0,05$). Не установлено статистически значимой разницы и в содержании С3 и С4 фракций комплемента, что подтверждает отсутствие у обследованных аутоиммунной патологии. У детей с наличием АТ-ТГ их концентрация была соответственно $1,51 \pm 0,10$ г/л и $0,26 \pm 0,02$ г/л, при отрицательном анализе на антитела – $1,58 \pm 0,08$ г/л и $0,28 \pm 0,01$ г/л ($p > 0,05$). При анализе содержания орозомукоида (АGR) не установлено достоверной разницы между детьми с АТ-ТГ и группой сравнения. При АТ-ТГ«+» концентрация АGR была $906,04 \pm 36,25$ мг/л, при отсутствии аутоантител – $961,86 \pm 60,59$ мг/л ($p > 0,05$).

АСТ – $\alpha 1$ -антихимотрипсин относится к фракции $\alpha 1$ -глобулинов и является чувствительным острофазовым белком. Мы не нашли достоверной разницы между концентрацией АСТ у детей в зависимости от наличия аутоантител. Лишь при анализе его гетерогенных вариантов установлено, что количество АЗ – варианта было достоверно меньше у детей с АТ-ТГ ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о снижении процессов гликозилирования белков. Проведенные исследования показали, что концентрация трансферрина и его микрогетерогенных

вариантов была достоверно выше у детей с наличием аутоантител к тиреоглобулину (таблица 5).

Таблица 5 – Концентрация трансферрина и его гетерогенных вариантов в сыворотке крови детей в зависимости от наличия АТ-ТГ (M±m)

| Показатель (мг/л) | АТ-ТГ «+» n=134 (средний возраст 12,4±1,2 года) | АТ-ТГ «-» n=132 (средний возраст 12,7±0,8 года) | p |
|-------------------|--|--|--------|
| Tf | 3139,72±57,13 | 2636,21±107,63 | <0,001 |
| T1 | 256,92±12,43 | 156,62±16,85 | <0,001 |
| T2 | 569,53±22,41 | 393,79±43,94 | <0,01 |
| T3 | 1976,92±114,62 | 1835,41±135,30 | >0,05 |
| T4 | 499,72±33,80 | 314,83±47,23 | <0,01 |

Так как концентрация АТ-ТГ у обследованных колебалась от субнормальных значений до повышенных, а у части пациентов определяли и другие антитела (АТ-ТПО), мы оценили состояние гуморального иммунитета в зависимости от вида аАТ и величины титра. У пациентов с высокими концентрациями аАТ, а также при наличии одновременно АТ-ТГ и АТ-ТПО определялся более низкий уровень альфа-2 макроглобулина ($\alpha 2MG$), чем при низком содержании только АТ-ТГ (3,55±0,12 и 4,54±0,14 г/л, p=0,046). В то же время у представителей этих групп определялась более высокая концентрация $\beta 2-mG$ (3,22±0,08 и 1,98±0,07 г/л, p=0,014).

Биоценоз слизистой зева и содержимого толстого кишечника у детей с повышенным уровнем аутоантител к тиреоглобулину

Биоценоз слизистой оболочки зева и содержимого толстого кишечника был определен у 217 человек. Из них детей и подростков – 151 (69,6%), средний возраст – 12±1,08 лет, а также членов их семей – 66 (30,4%). Изменения в микрофлоре слизистой зева и содержимого толстого кишечника диагностированы у 140 детей и подростков, что составило 92,7% всех обследованных пациентов этого возраста, а также у всех взрослых членов семьи. Выявленные нарушения биоценоза не имели клинических проявлений.

Из зева наиболее часто выделялись микроорганизмы, обладающие гемолитическими свойствами – *Staphylococcus epidermalis*, *Streptococcus hemolyticus* (у 83,3% обследованных детей), а также *Staphylococcus aureus* (у 47,7%). Спектр высеваемых со слизистой зева микроорганизмов и частота их выявления представлены на рисунке 2.

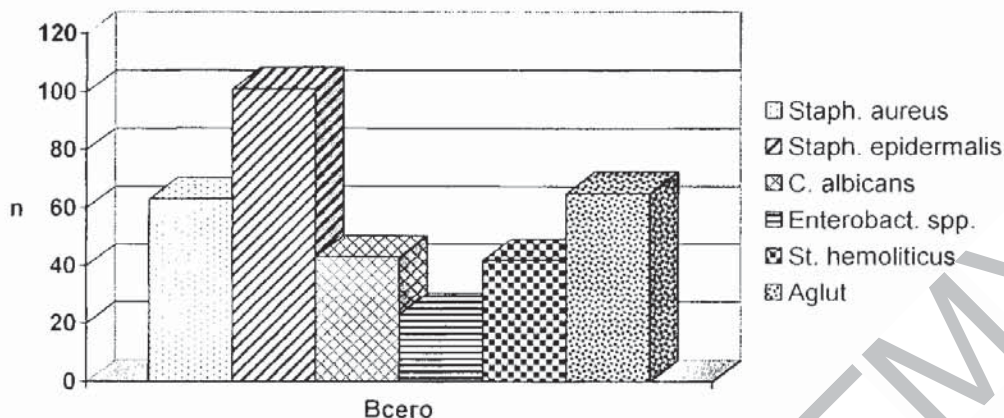


Рисунок 2 – Частота обнаружения и спектр микроорганизмов, выделяемых со слизистой зева у детей и подростков

В микрофлоре кишечника определяющими дисбиоз были: золотистый (у 67,6% обследованных) и коагулазонегативный стафилококки (37,8%), а также лактозонегативные кишечные палочки (30,5%) (рисунок 3), без статистически значимой разницы в зависимости от половой принадлежности. У всех пациентов отмечалась положительная реакция агглютинации с аутофлорой (Aglut), высеваемой как со слизистой зева, так и из кишечника, что также подтверждает имеющиеся дисбиотические изменения.

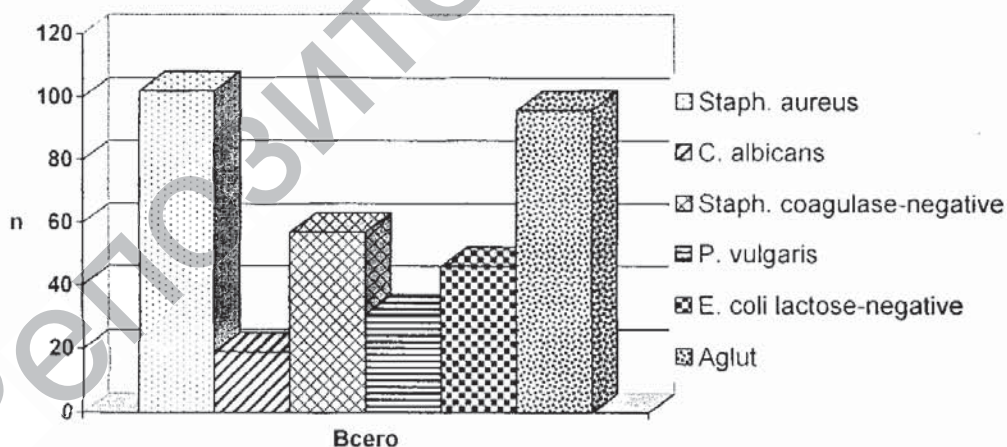


Рисунок 3 – Частота обнаружения и спектр микроорганизмов, выделяемых из содержимого толстой кишки у детей и подростков

Суммарный балл дисбиоза (зев + кишечник) у детей колебался от 1 до 9 баллов и составил в среднем $3,8 \pm 0,2$, с недостоверной разницей

между мальчиками и девочками. Сочетание дисбиотических изменений зева и кишечника выявлено у 140 детей (92,7%).

При сопоставлении степени дисбиоза в различных возрастных группах отмечено нарастание его выраженности с возрастом: у детей отмечались в среднем $2,1 \pm 0,2$ балла, а у взрослых $3,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Исследование микрофлоры, в зависимости от уровня радиоактивного загрязнения местности, показало, что самый низкий балл дисбиотических изменений был у детей, проживающих на «чистых» территориях ($2,4 \pm 0,1$). При загрязнении ^{137}Cs более 15 Ки/км^2 он вырос до $4,8 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Анализируя показатели йодной обеспеченности (медиана йодурии) в зависимости от степени дисбиоза установлено, что более выраженные изменения в составе микрофлоры сопровождались снижением медианы йодурии. При менее выраженных изменениях (балл $2,5 \pm 0,2$) определялась хорошая йодная обеспеченность (более 100 мкг/л). Средней степени выраженности дисбиотических нарушений (средний балл $5,4 \pm 0,3$) сопутствовал тяжелый йодный дефицит – медиана йодурии менее 20 мкг/л .

Нарушения состава микрофлоры были тесно связаны с уровнем инкорпорированной радиоактивности ^{137}Cs . Степень выраженности дисбиоза была прямо пропорциональна показателям СИЧ. Так при значениях СИЧ в пределах референтных величин суммарный балл дисбиоза составил $3,6 \pm 0,5$, а при накоплении ^{137}Cs более 100 Бк/кг – $6,2 \pm 0,9$, ($p < 0,02$).

Сравнительный анализ выраженности дисбиоза слизистой зева и содержимого толстого кишечника в зависимости от наличия аутоантител показал, что у АТ-ТГ позитивных детей средний балл составил $3,5 \pm 0,2$, у негативных – $2,7 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). При выявлении ANA – $2,3 \pm 0,2$, при их отсутствии – $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). У детей с АТ-ТГ «+» достоверно чаще, чем при их отсутствии определяли коагулазонегативные стафилококки в кишечнике ($80,1\%$ и $36,4\%$, $p < 0,001$), грибки рода *Candida* ($76,8\%$ и $33,8\%$, $p < 0,01$) и золотистый стафилококк на слизистой зева ($56,3\%$ и $47,0\%$, $p < 0,05$). У них чаще была положительная реакция агглютинации с аутофлорой как слизистой оболочки зева ($63,6\%$ против $28,5\%$, $p < 0,01$), так и содержимого толстого кишечника ($61,6\%$ и $37,1\%$, $p < 0,01$).

При концентрации АТ-ТГ в пределах референтных величин различные виды микроорганизмов высевали примерно с одинаковой частотой. При титре АТ-ТГ более 100 титр. ед. в биоценозе толстого кишечника преобладали коагулазонегативные и золотистый стафилококки, со слизистой зева чаще высевали микроорганизмы, обладающие гемолитическими свойствами (эпидермальный стафилококк

и гемолитический стрептококк), грибы рода *Candida*, у этих пациентов достоверно чаще была положительная реакция агглютинации с собственной флорой как слизистой зева, так и содержимого толстого кишечника.

Проведен анализ изменений средних концентраций антител к тиреоглобулину к крови у детей, имеющих разную степень дисбиоза (рисунок 4). Как видно на рисунке, нарастание дисбиотических проявлений до 7 баллов (средняя степень тяжести) сопровождается увеличением титра антител к тиреоглобулину, но выраженному дисбиозу (8–9 баллов) сопутствует низкая продукция аутоантител.

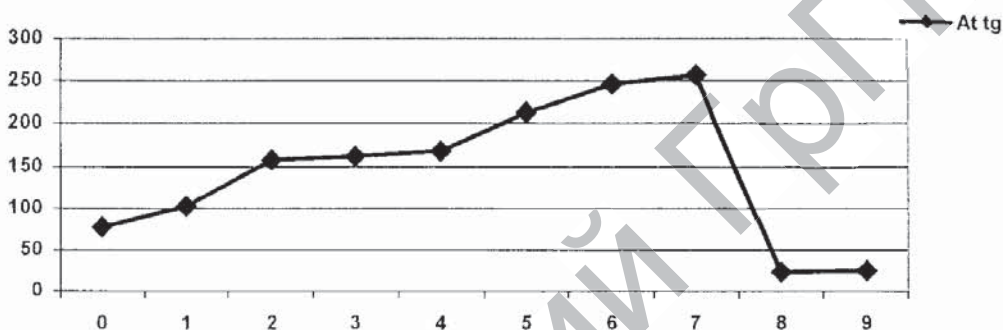


Рисунок 4 – Зависимость титра АТ-ТГ от степени дисбиоза (дети и подростки, средний возраст $12 \pm 1,08$ лет)

Исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов показало, что у детей с дисбиозом выше уровень иммуноглобулинов G ($14,87 \pm 2,80$ г/л и $12,47 \pm 3,20$ г/л, соответственно, $p=0,0192$) количество IgA и IgM не имело разницы между группами. При исследовании показателей клеточного иммунитета выявлено, что у детей и подростков с дисбиозом количество CD19+ клеток было достоверно выше ($14,1 \pm 4,0$ и $11,3 \pm 3,2$, $p=0,0386$), относительное число CD56+ – ниже, чем у пациентов с эубиозом ($3,2 \pm 1,3$ и $5,3 \pm 2,1$, $p=0,0002$). Пролиферативный ответ лимфоцитов в сравниваемых группах не различался.

При определении концентрации гормонов в сыворотке крови у пациентов с дисбиозом и эубиозом установлено, что отдельные показатели имели достоверную разницу (таблица 6). У детей с нарушениями биоценоза достоверно ниже был уровень кортизола ($p < 0,05$), у девочек выше концентрация эстрадиола ($p < 0,02$), а у мальчиков – тестостерона.

Таблица 6 – Уровень гормонов сыворотки крови в различных группах детей ($M \pm m$), средний возраст $12 \pm 1,08$ лет

| Гормоны | Дисбиоз | | Эубиоз | |
|------------------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| | мальчики | девочки | мальчики | девочки |
| Тиреоглобулин (нг/мл) | 31,63±2,57 | | 57,78±16,03 | |
| Трийодтиронин (нмоль/л) | 2,37±0,09 | | 2,78±0,21 | |
| Тироксин (нмоль/л) | 93,88±2,01 | | 99,46±4,25 | |
| Тиреосвязывающий глобулин (мкг/мл) | 24,46±0,57 | | 27,34±1,27 | |
| Тиреотропный гормон (пг/мл) | 2,60±0,55 | | 2,58±1,18 | |
| Кортизол (мкЕд/мл) | 414,73±10,92 | | 559,80±47,34* | |
| Тестостерон (нмоль/л) | 7,41±1,03 | 4,18±1,02 | 4,28±1,81* | 3,40±0,44 |
| Эстрадиол (пмоль/л) | 159,09±55,70 | 840,11±296,96 | 150,98±15,14 | 376,91±36,62** |
| Прогестерон (нмоль/л) | 1,64±0,74 | 6,63±1,77 | 1,03±0,12 | 6,49±1,44 |

Примечание – * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$.

Функциональное состояние щитовидной и поджелудочной желез у здоровых детей с повышенными концентрациями аутоантител

Большой интерес представляют данные о взаимосвязи циркулирующих аутоантител с функцией органов-мишеней. В связи с тем, что в наших исследованиях наиболее часто определялись антитела к тканям щитовидной железы и анти-GAD, были определены концентрации гормонов, характеризующие функцию щитовидной железы (Т3, Т4), ТТГ и тиреоглобулина, а также инкреторная функция поджелудочной железы (концентрация инсулина и глюкозы). Кроме этого нами были рассчитаны индексы инсулинорезистентности (HOMAIR) и гомеостатический индекс функции β -клеток поджелудочной железы (HOMA β -cell).

Установлена достоверно большая концентрация сывороточного инсулина у антителопозитивных детей и подростков, причем у детей эта разница оказалась более выраженной. Так при наличии анти-GAD у детей уровень инсулина составил $37,6 \pm 1,7$ мкЕд/мл, а при их отсутствии $14,7 \pm 1,2$ мкЕд/мл ($p < 0,001$). Несмотря на разницу в содержании инсулина, колебания уровня глюкозы в крови были не существенны. У детей с анти-GAD«+» средний уровень гликемии составил $4,9 \pm 0,2$, при анти-GAD«-» $4,8 \pm 0,1$ ммоль/л, у подростков соответственно – $4,7 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,3$ ммоль/л.

При сопоставлении величины индекса HOMAIR в группах с анти-GAD«+» и анти-GAD«-» было отмечено достоверное его повышение при наличии антител к GAD ($8,2\pm 0,4$ и $3,1\pm 0,2$, $p<0,001$), более выраженное в детском, чем в подростковом возрасте. Индекс HOMA β -cell также был выше при наличии анти-GAD ($537,1\pm 28,4\%$ и $226,2\pm 13,7\%$, $p<0,001$).

С помощью методов доказательной медицины были рассчитаны абсолютный риск (АР), относительный риск (ОР) и отношения шансов (ОШ) для развития сахарного диабета у детей с наличием повышенных титров анти-GAD.

АР в группе детей с анти-GAD«+» составил 0,15, АР в группе детей с анти-GAD «-» – 0,02, ОР =7,5; ОШ=9. Из представленных расчетов видно, что в группе детей с наличием анти-GAD«+» существенно повышен риск развития сахарного диабета 1 типа по сравнению с антителонегативными детьми и подростками.

Сопоставление тиреоидного профиля в зависимости от наличия АТ-ТГ, АТ-ТПО или одновременно 2 типов аАТ показало, что несмотря на то, что все показатели, характеризующие функцию щитовидной железы, были в пределах референтных величин, отмечалась тенденция к снижению Т4 и относительному повышению ТТГ у детей и подростков с наличием аАТ к тканям щитовидной железы (таблица 7), что свидетельствует о возможном развитии у этой группы детей аутоиммунного тиреоидита.

Таблица 7 – Тиреоидный профиль у детей и подростков с наличием и с отсутствием аутоантител к тканям щитовидной железы (M \pm m)

| Показатели тиреоидного профиля | АТ-ТГ «+» | АТ-ТПО «+» | АТ-ТГ «+» АТ-ТПО «+» | аАТ«-» | P |
|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|-------------------|--------|
| | n=78 | n=22 | n=17 | n=26 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| T ₃ нмоль/л | 1,69 \pm 0,10 | 1,62 \pm 0,31 | 1,64 \pm 0,17 | 1,71 \pm 0,09 | > 0,05 |
| T ₄ нмоль/л | 78,35 \pm 3,26 | 72,29 \pm 2,57 | 76,72 \pm 3,19 | 89,97 \pm 8,41 | > 0,05 |
| ТТГ, мМЕ/л | 1,82 \pm 0,13 | 1,91 \pm 0,11 | 1,96 \pm 0,41 | 1,4 \pm 0,23 | > 0,05 |
| ТСГ, мкмоль/л | 31,63 \pm 2,57 | 33,52 \pm 3,21 | 35,52 \pm 5,52 | 57,78 \pm 16,03 | > 0,05 |

Катамнез детей с повышенными титрами аутоантител к тиреоглобулину

Для определения влияния наличия аутоантител на состояние здоровья был изучен отдаленный катамнез детей и подростков. В 2006–2007 гг. нами проведено анкетирование детей и подростков, которые были обследованы в 1999–2002 годах, то есть через 5–7 лет, а также проанализированы данные, полученные путем выкопировки из

медицинской документации, оценен акушерский катамнез девочек-подростков, достигших репродуктивного возраста и вступивших в брак. Изучено физическое развитие и состояние здоровья детей 1-го года жизни от матерей с наличием аАТ в катамнезе, проведено сравнение этих показателей с данными младенцев от женщин не имеющих аАТ. Определен характер заболеваемости респондентов на момент анкетирования.

При изучении семейного статуса было установлено, что замужем 56 женщин, в том числе – 27 АТ-ТГ«+» и 29 АТ-ТГ«-». Были беременны 19 женщин с АТ-ТГ«+», что составило 33,9% всех замужних женщин и 21 (37,5%) женщина с АТ-ТГ«-». Не наступила беременность после 2 лет брака, без использования средств контрацепции, у 5 (8,9%) антителопозитивных респонденток и 2 с АТ-ТГ«-» (3,6%).

Анализ течения беременности показал, что среди беременных с АТ-ТГ«+» в анамнезе, гестоз встречался в 43,0% случаев, что чаще по сравнению с беременными без антител (7,0%, $p<0,001$) У АТ-ТГ«+» пациенток чаще отмечалась угроза прерывания беременности – у 62,0% (у АТ-ТГ«-» 7,0%, $p<0,001$). При наличии аутоантител к тиреоглобулину и другим антигенам организма в анамнезе, у женщин чаще диагностировали анемию беременных (57,0%); в группе сравнения – у 21,0% ($p<0,05$). Отягощенное течение интранатального периода (преждевременные роды, дискоординация и слабость родовой деятельности, травмы родовых путей) у женщин с АТ-ТГ встречалось у 57,0% обследованных, при отсутствии аАТ – у 14,0%, $p<0,02$.

Анализ данных неонатального периода детей обеих групп не выявил различий по гестационному сроку на момент рождения ($39,0\pm 2,0$ и $39,9\pm 0,9$), достоверная разница отмечалась при оценке состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар ($6,2\pm 0,4$ и $7,9\pm 0,3$, $p<0,05$), что вероятно связано, с осложненным течением беременности и родов. У детей, рожденных от матерей с АТ-ТГ«+», отягощенное течение неонатального периода (асфиксия, задержка внутриутробного развития, отечный синдром, желтуха) отмечено в 62,0% случаев, что чаще чем в группе сравнения (14,0%, $p<0,02$).

При оценке физического развития новорожденных установлено (таблица 8), что дети, родившиеся от матерей с наличием АТ-ТГ имели меньшую массу тела, у них чаще диагностировалась задержка внутриутробного развития.

Таблица 8 – Масса тела новорожденных детей, в зависимости от наличия у матерей АТ-ТГ

| Показатели | АТ-ТГ «-» (группа сравнения) n = 21 | АТ-ТГ «+» (основная группа) n = 19 | p |
|---|---|--|-------|
| Масса тела ($M \pm m$), кг | 3,63 \pm 0,027 | 3,12 \pm 0,023 | <0,01 |
| Масса тела = ($M \pm \delta$), (%) | 88,7 | 71,8 | >0,05 |
| ($M - 2\delta$) <Масса тела< ($M - \delta$) (%) | 8,2 | 20,5 | <0,05 |
| Гипотрофия: масса тела< ($M - 2\delta$) (%) | 3,1 | 7,7 | <0,05 |

При анализе заболеваемости детей на 1-м году жизни отмечен более высокий уровень перинатального поражения центральной нервной системы в группе детей, рожденных от АТ-ТГ положительных женщин (57,9%), в группе сравнения таких детей было меньше (33,3%, $p < 0,02$). У 73,0% младенцев от АТ-ТГ«+» матерей отмечались острые респираторные заболевания, которые в 23,0% случаев осложнялись бронхитами и пневмониями. В группе АТ-ТГ«-» только 13,0% женщин ($p < 0,001$) отметили повышенную заболеваемость респираторной инфекцией у своих детей. Болезни органов пищеварения были представлены в основном дисбиозом кишечника, который наблюдался у 36,0% основной и у 12,0% в группе сравнения. Атопическим дерматитом страдало около 1/3 детей в обеих группах.

Анализ соматической заболеваемости респондентов показал, что среди АТ-ТГ «+» чаще встречались заболевания щитовидной железы, в том числе и аутоиммунный тиреоидит (у 5) сахарный диабет, болезни желудочно-кишечного тракта, по сравнению с аАТ негативными людьми.

На основании субъективных сведений о заболеваемости и анализа медицинских карт с уточненными диагнозами были рассчитаны риски развития некоторых заболеваний среди детей с наличием АТ-ТГ и у детей группы сравнения (таблица 9). Для расчета принимали во внимание только заболевания, зарегистрированные в амбулаторной карте.

Из представленного материала видно, что в группе детей с наличием аутоантител к тиреоглобулину риск развития патологии щитовидной железы, в том числе и аутоиммунного генеза, сахарного диабета, онкологических заболеваний выше, чем в группе сравнения.

Таблица 9 – Риск развития заболеваний у детей и подростков в зависимости от наличия аутоантител к тиреоглобулину

| Заболевание | Наличие аутоантител | AP | OP | OШ |
|-------------------------------|---------------------|------|-----|-----|
| АИТ | АТ-ТГ «+» n=70 | 0,07 | 3,5 | 4,0 |
| | АТ-ТГ «-» n=50 | 0,02 | | |
| Узловой зоб | АТ-ТГ «+» n=70 | 0,04 | 2,0 | 2,0 |
| | АТ-ТГ «-» n=50 | 0,02 | | |
| Диффузный эндемический зоб | АТ-ТГ «+» n=70 | 0,06 | 2,0 | 2,2 |
| | АТ-ТГ «-» n=50 | 0,02 | | |
| Сахарный диабет | АТ-ТГ «+» n=70 | 0,04 | 3,0 | 4,0 |
| | АТ-ТГ «-» n=50 | 0 | | |
| Онкологические заболевания | АТ-ТГ «+» n=70 | 0,03 | 2,0 | 2,4 |
| | АТ-ТГ «-» n=50 | 0 | | |

Особенности организации диспансерного наблюдения за детьми с повышенным титром аутоантител к тиреоглобулину

Анализ данных, полученных в результате проведенного исследования, позволил установить клинко-иммунологический фенотип, характерный для пациентов с повышенными концентрациями аутоантител к тиреоглобулину без признаков аутоиммунного заболевания (аутоиммунный диатез) (таблица 10).

Таблица 10 – Диагностические критерии аутоиммунного диатеза у детей, проживающих на территориях с различным уровнем радиоактивного загрязнения

| Клинко-лабораторные показатели | Аутоиммунный диатез | Здоровые |
|--|---------------------|----------|
| Хроническая патология ЛОР-органов | Часто | Редко |
| Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта | Часто | Редко |
| Синдром вегетативной дисфункции | Часто | Редко |

| Клинико-лабораторные показатели | Аутоиммунный диатез | Здоровые |
|---|---------------------|------------------------------------|
| Проживание на территориях, загрязненных ¹³⁷ Cs | Постоянно | Нет |
| Проживание в йододефицитных регионах | Постоянно | Нет |
| Наличие аутоантител к тиреоглобулину у матери | Да | Нет |
| Наличие аутоантител к тиреоглобулину у бабушки по материнской линии | Да | Нет |
| Пол | Женский | Мужской |
| Возраст | 14–18 лет | До 12 лет |
| АТ-ТГ | Более 50 титр. ед. | Менее 50 титр. ед. |
| Наличие антител к Нр | Да | Нет |
| CD8+ (%) | 19,6±2,0 ↓ | 24,6±1,4 ↑ |
| CD19+ (%) | 12,7±1,0 ↑ | 9,1±2,0 ↓ |
| CD56+ (%) | 14,2±0,4 ↑ | 12,3±0,4 ↓ |
| CD4+/ CD8+ | 1,57±0,2 ↑ | 1,2±0,3 ↓ |
| TNF-α (пг/мл) | 156,7±28,6 ↑ | 59,0±13,5 ↓ |
| SP (нмп/мин) | 3234,7±40,2 ↓ | 3569,7±49,9 ↑ |
| IgG (г/л) | 14,7±0,4 ↑ | 11,9±0,3 ↓ |
| Gg (г/л) | 0,7±0,5 ↓ | 1,3±0,1 ↑ |
| Ср (мг/л) | 493,1±29,6 ↓ | 630,0±21,9 ↑ |
| Tf | 3139,7±57,1 ↑ | 2636,2±107,6 ↓ |
| Дисбиоз слизистой оболочки зева и содержимого толстого кишечника (в баллах) | Выражен (3,5±0,2) | Не определяется или менее 2 баллов |
| Кортизол (мкЕд/мл) | 414,7±10,9 ↓ | 559,8±47,3 ↑ |

При наличии 4 положительных клинико-анамнестических показателей и не менее 3 лабораторных ребенку может быть установлен диагноз аутоиммунного диатеза, что требует динамического наблюдения, позволит провести превентивные мероприятия, скорректировать терапию, рацион питания, что в конечном итоге будет способствовать предотвращению развития аутоиммунного заболевания.

Медикаментозные средства, используемые в лечебно-профилактической работе у детей с повышенными концентрациями аутоантител. При разработке способов коррекции повышенных концентраций аутоантител у детей и подростков мы опирались на данные, полученные на первом этапе работы, а именно: наличие связи между определением повышенных концентраций АТ-ТГ у детей и уровнем радиоактивного загрязнения местности, снижением антиоксидантной

защиты организма, снижением степени гликозилирования белков, наличием дисбиоза слизистой оболочки зева и содержимого толстого и кишечника.

В связи с этим было решено использовать средства, обладающие антиоксидантными свойствами – витаминный комплекс (Ревит), препарат, влияющий на процессы гликозилирования – Азелликапс, пищевую добавку с сорбционной активностью – Спирулина, и препарат, регулирующий биоценоз кишечника – Биофлор.

При анализе полученных результатов было установлено, что после приема Спирулины титр АТ-ТГ снизился с $496,8 \pm 39,2$ титр. ед. до $13,5 \pm 35,6$ титр. ед. ($p < 0,001$), после приема Азелликапса уровень АТ-ТГ в сыворотке крови снизился с $573,5 \pm 49,3$ титр. ед. до $118,5 \pm 35,6$ титр. ед. ($p < 0,01$), после приема Биофлора снижение титра АТ-ТГ произошло у 61,5% пациентов. До приема препарата средний титр АТ-ТГ был $58,5 \pm 22,1$ титр. ед., после приема стал $14,3 \pm 12,0$ титр. ед. Прием Ревита также достоверно ($p = 0,02$) способствовал снижению титра АТ-ТГ. Такой результат был получен у 89,0% обследованных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Проведенный анализ распространенности повышенных титров аутоантител к различным антигенам организма, а также изучение факторов, влияющих на продукцию аутоантител у клинически здоровых детей и подростков, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами и в йододефицитных регионах позволили обосновать следующие **выводы**:

1. Аутоантитела к тиреоглобулину в повышенных титрах без признаков аутоиммунного заболевания (аутоиммунный диатез) определяются в среднем у 7,59% жителей Республики Беларусь, с различной частотой среди детей (6,31%) и взрослых (10,58%). Наличие АТ-ТГ в диагностически значимых титрах тесно связано с полом ($F = 13,57$, $p = 0,0002$) и возрастом ($F = 2,59$, $p = 0,02$) и выявляется у 7,81% девочек и 4,42% мальчиков ($p < 0,01$), 12,53% женщин и 5,14% мужчин ($p < 0,01$).

Частота определения повышенных титров АТ-ТГ связана с уровнем радиоактивного загрязнения местности ($p = 0,0001$) и имеет линейную зависимость от уровня инкорпорированной радиоактивности. При показателе СИЧ до 20 Бк/кг АТ-ТГ определялись у 4,6% детей, при

удельной активности 20-50 Бк/кг – у 13,6%, 50-100 Бк/кг – 45,5% и более 100 Бк/кг – у 36,4% детей. Концентрация АТ-ТГ зависит от йодной обеспеченности ($p=0,0001$): 66,3% обследованных с АТ-ТГ«+» имели легкий йодный дефицит, умеренную йодную недостаточность определили у 18,3%, тяжелой степенью недостаточности йода характеризовалось 4,4% пациентов с АТ-ТГ«+». Проживание в йододефицитном регионе способствует повышению числа положительных проб у лиц женского пола ($p=0,00002$) [1, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 25, 34, 48, 50, 53, 61, 63, 78, 81].

2. У детей и подростков, проживающих в различных регионах Беларуси и не имеющих признаков аутоиммунных заболеваний определялись в повышенных титрах аутоантитела к различным аутоантигенам, что характерно для аутоиммунной аномалии конституции. Частота выявления АТ-ТПО среди обследованных детей составила 26,5%, анти-GAD – 41,5%, ANA – 68,2%, AMA – 10,1%, ASCA – 7,8%, ANA – 38,8%, GBM – 16,7%. При проспективном наблюдении отмечено увеличение спектра и титра антител ($p=0,004$). У 29 (1,2%) из всех обследованных детей и подростков одновременно обнаруживали 2 вида аутоантител. Как правило, наблюдали сочетание АТ ТГ с АТ ТПО (17 детей) и АТ ТГ с ANA (12 детей), у 8 – 3 аАТ (АТ ТГ, АТ ТПО, ANA и АТ ТГ, АТ ТПО, анти-GAD). Аутоантитела к различным органам и тканям имеют тесную связь с АТ-ТГ. Вероятность появления антител к другим органам и тканям при наличии АТ-ТГ достоверно выше ($p=0,007$). У 66,7% носителей аАТ обнаруживались антитела к хеликобактер пилори. У пациентов с наличием антител к Hр чаще, чем при их отсутствии выявлялись АТ-ТГ ($p<0,01$), АТ-ТПО ($p<0,05$) и ANA ($p<0,05$), что указывает на возможную триггерную роль хеликобактериоза в формировании аутоиммунной патологии. Аутоантитела к различным антигенам организма человека чаще определялись у детей и подростков, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами ($p=0,0001$), независимо от половой принадлежности [1, 8, 12, 13, 46, 53, 61, 62].

3. Наличие повышенных титров аутоантител к тиреоглобулину у детей с аутоиммунным диатезом связано с наследственной отягощенностью по женской линии. При наличии АТ-ТГ у отца, положительный титр АТ-ТГ определялся у 8,6% детей, при АТ-ТГ «+» матери – у 26,7% детей. У родных братьев и сестер АТ-ТГ позитивных детей антитела к тиреоглобулину диагностировались в 60,0%. Если АТ-ТГ определялись у двух родителей, то частота обнаружения АТ-ТГ у детей составляла 74,0%. При анализе связи между наличием АТ-ТГ у родственников 2-й степени родства и частотой выявления их у детей, установлено, что если у бабушки по материнской линии и матери

обнаружены АТ-ТГ, то у девочек этой семьи в 96,0% случаев также выявлялись аутоантитела. АТ-ТГ могут определяться в сыворотке крови на протяжении длительного промежутка времени (несколько лет), концентрация их при наблюдении в динамике может изменяться. У серонегативных детей возможно появление аутоантител. Факторами, способствующими их появлению, являются семейная предрасположенность и проживание на радиоактивно загрязненных территориях ($F=7,02$, $p=0,0001$) [1, 23].

4. Для детей и подростков с аутоиммунным диатезом характерен клинико-иммунологический фенотип, проявляющийся увеличением частоты хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, синдрома вегетативной дисфункции, повышением $CD19^+$ -лимфоцитов ($10,9\pm 1,2\%$) по сравнению с АТ-ТГ-негативными детьми ($7,8\pm 0,8\%$, $p<0,05$), снижением $CD8^+$ ($22,7\pm 2,0\%$ и $31,7\pm 1,7\%$, соответственно, $p<0,02$) и $CD56^+$ -лимфоцитов ($4,3\pm 0,3\%$ и $8,5\pm 0,4\%$, соответственно, $p<0,001$), повышением ИРИ ($CD4^+/CD8^+$) – $1,57\pm 0,24$ и $1,24\pm 0,28$, соответственно, $p<0,05$. Функциональные свойства иммунокомпетентных клеток при наличии АТ-ТГ характеризуются низким пролиферативным ответом, индуцированным интерлейкином-2 ($9,82\pm 1,88$ и $29,51\pm 7,65$ усл. ед., $p<0,02$), повышением в плазме крови $TNF-\alpha$ ($88,42\pm 14,42$ и $51,38\pm 6,44$ пг/мл, $p<0,05$), а также его базальной секреции неактивированными клетками ($156,67\pm 28,63$ и $59,00\pm 13,48$ пг/мл, $p<0,01$). Изменения в гуморальном звене иммунитета при наличии АТ-ТГ сопровождаются повышением иммуноглобулина G – $13,3\pm 0,3$ г/л (при отсутствии АТ-ТГ концентрация IgG – $11,8\pm 0,3$ г/л, $p<0,001$), снижением продукции важных компонентов антиоксидантной защиты: альфа-2 макроглобулина ($3,57\pm 0,2$ и $4,56\pm 0,1$, соответственно, $p<0,02$), гаптоглобина ($0,74\pm 0,46$ и $1,31\pm 0,12$, $p<0,01$), церулоплазмينا ($493,10\pm 29,62$ и $630,0\pm 21,97$, $p=0,003$), повышением бета-2 микроглобулина ($3,2\pm 0,2$ и $2,1\pm 0,04$ соответственно, $p<0,01$) [1, 19, 21, 31, 32, 38, 51, 56, 58, 71, 72].

5. У детей с повышенными титрами аутоантител достоверно чаще, чем при отсутствии АТ-ТГ, определяли изменения в микробном пейзаже слизистой оболочки зева и содержимого толстого кишечника. В кишечнике существенно больше было коагулазонегативных стафилококков ($80,1\%$ и $36,4\%$, $p<0,001$), в зеве – грибков рода *Candida* ($76,8\%$ и $33,8\%$, $p<0,01$) и золотистого стафилококка ($56,3\%$ и $47,0\%$, $p<0,05$). При наличии АТ-ТГ чаще была положительная реакция агглютинации с аутофлорой как слизистой оболочки зева ($63,6\%$ против $28,5\%$, $p<0,01$), так и содержимого толстого кишечника ($61,6\%$ и $37,1\%$,

$p < 0,01$). Выраженность дисбиотических нарушений зависит от возраста ($R = -0,2321$, $p < 0,001$), загрязнения местности ^{137}Cs ($R = -0,3832$, $p < 0,0001$), уровня инкорпорированной радиоактивности ($R = -0,2486$, $p < 0,001$). При средней степени дисбиоза (средний балл $5,4 \pm 0,3$) отмечается снижение медианы йодурии (менее 20 мкг/л). Наличие коагулазонегативных стафилококков связано с умеренными воспалительными изменениями в кишечнике, что сопровождается ростом концентрации IgG в сыворотке крови ($12,47 \pm 3,19$ и $14,87 \pm 2,79$ г/л, $p = 0,0192$). У детей с дисбиозом отмечается повышение количества $\text{CD}19^+$ клеток ($11,3 \pm 3,2\%$ и $14,1 \pm 4,0\%$, $p = 0,0386$) и снижение $\text{CD}56^+$ -лимфоцитов ($5,3 \pm 2,1\%$ и $3,2 \pm 1,3\%$, $p = 0,0002$), по сравнению с пациентами с эубиозом. Дисбиотические изменения в организме ребенка протекают на фоне сниженного уровня кортизола ($414,73 \pm 10,92$ и $559,80 \pm 47,34$ мкЕд/мл, $p < 0,05$), повышенной концентрации эстрадиола у девочек ($840,11 \pm 296,96$ и $376,91 \pm 36,62$ пмоль/л, $p < 0,02$) и тестостерона у мальчиков ($7,41 \pm 1,03$ и $4,28 \pm 1,81$ нмоль/л, $p < 0,05$) [1, 14, 21, 30, 33, 35, 43, 44, 45, 47, 52].

6. У детей и подростков с наличием антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты имеется достоверно большая концентрация сывороточного инсулина, не влияющая на уровень гликемии. При наличии анти-GAD уровень инсулина составил $37,6 \pm 1,7$ мкЕд/мл, а при их отсутствии $14,7 \pm 1,2$ мкЕд/мл ($p < 0,001$). Более высокие концентрации инсулина сопровождалось повышением индекса инсулинорезистентности ($8,2 \pm 0,4$ и $3,1 \pm 0,2$, соответственно, $p < 0,001$) и индекса функции β -клеток поджелудочной железы ($537,1 \pm 28,4\%$ и $226,2 \pm 13,7\%$, $p < 0,001$). В этой группе детей высок риск развития сахарного диабета I типа (ОР=7,5; ОШ=9). Носители аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе характеризуются тенденцией к повышению уровня тиреотропного гормона и снижению общего тироксина, у них чаще, чем в группе сравнения, отмечалось развитие патологии щитовидной железы, в том числе аутоиммунного тиреоидита (ОР=3,5; ОШ=4,0), сахарного диабета (ОР=3,0; ОШ=4,0), узлового зоба (ОР=2,0; ОШ=2,0) и онкологической патологии (ОР=2,0; ОШ=2,4) при высоком риске развития этих заболеваний в будущем [1, 6, 37].

7. Для женщин, имеющих в анамнезе аутоантитела к тиреоглобулину характерны осложнения беременности в виде гестоза (43,0% и 7,0%, соответственно, $p < 0,001$), угрозы прерывания (62,0% и 7,0%, $p < 0,001$) и анемии (57,0%, в группе сравнения – 21,0%, $p < 0,05$). Интранатальный период в 57,0% имел отягощенное течение (преждевременные, оперативные роды, дискоординация и слабость родовой деятельности, травмы родовых путей) ($p < 0,02$). У детей, рожденных от матерей

с АТ-ТГ«+», в 62,0% случаев имело место отягощенное течение неонатального периода (асфиксия, задержка внутриутробного развития, отечный синдром, желтуха), что достоверно чаще чем в группе сравнения (14,0%, $p < 0,02$). Младенцы, родившиеся от матерей с носительством АТ-ТГ имели сравнительно меньшую массу тела и среди них чаще рождались дети с гипотрофией. 60,0% детей, у матерей которых были аАТ, имеют 3 и более заболеваний. Наиболее часто дети страдали перинатальной энцефалопатией (57,89%), острой респираторной патологией (73%), дисбиозом (36%) [1, 5, 36, 54].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. С целью раннего выявления и последующей своевременной коррекции аутоиммунных нарушений, следует ежегодно во время профилактических осмотров с помощью диагностической таблицы определять группы детей, имеющих аутоиммунную аномалию конституции для последующего динамического наблюдения и организации лечебно-профилактических мероприятий [1, 9, 10].

2. Для ранней диагностики сахарного диабета 1-го типа следует определять аАТ к декарбоксилазе глутаминовой кислоты. Выявление в клинической практике повышенных уровней анти-GAD является показанием для динамического наблюдения за этой группой детей [1].

3. У детей и подростков с хеликобактериозом следует определять не только антитела к Hр, но и АТ-ТГ, АТ-ТПО, ANA, что позволит улучшить раннюю диагностику аутоиммунных заболеваний [1, 12, 13, 46].

4. При комплексной оценке перинатальных факторов риска следует учитывать наличие у матери циркулирующих аАТ, так как их наличие во многом определяет исход беременности и родов, а также снижает показатели здоровья новорожденных [1].

5. Детям и подросткам, проживающим в экологически неблагоприятных регионах, при проведении реабилитационных мероприятий следует назначать Ревит, обладающий антиоксидантным действием. Эффективность Ревита выше при ускоренной СОЭ, более высоком сывороточном содержании IgM, антитрипсина, варианта антихимотрипсина А1, варианта трансферина Т1, альфа-2 макроглобулина, бетта-2 микроглобулина и тироксина [1, 19, 22, 61].

6. Профилактика развития аутоиммунных заболеваний должна предусматривать предупреждение и лечение дисбиоза кишечника в зависимости от степени его проявления и данных бактериологического исследования. Детям из групп риска по развитию АИЗ в комплекс

профилактических мероприятий следует включать Биофлор, оказывающий положительное влияние на титр антител [1].

7. Детям, проживающим в йоддефицитных регионах, следует назначать препарат «Азелликапс», который повышает степень гликозилирования белков, снижает титр аутоантител к тиреоглобулину. Его можно использовать в качестве профилактического средства в группе риска развития АИЗ [1, 26, 83].

8. Использование «Спирулины» у детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами, способствует не только снижению уровня инкорпорированной радиоактивности, но и снижению уровня циркулирующих аАТ [1, 57, 76].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография

1. Парамонова, Н.С. Содержание и значение циркулирующих аутоантител в норме и при патологии / Н.С. Парамонова. – Гродно: ГрГМУ, 2008. – 216 с.

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

2. Функциональное состояние эндокринной системы у детей из различных регионов Беларуси. Результаты пятилетнего наблюдения / С.А. Ляликов, А.В. Макарчик, Л.В. Евец, С.Д. Орехов, Н.С. Парамонова, С.И. Байгот, Н.С. Слабодская, Э.И. Троян // «Экологическая антропология» (ежегодник). – Минск, 1996. – С. 160–167.

3. Клинические проявления длительного воздействия различных компонентов радиационного загрязнения почвы у детей / С.И. Байгот, В.А. Бойко, Н.Г. Галисаева, С.А. Ляликов, А.В. Макарчик, В.В. Недвецкая, С.Д. Орехов, Н.С. Парамонова, И.В. Шипулин // Педиатрия. – 1996, № 1. – С. 64–66.

4. Гормональный статус у клинически здоровых детей с повышенным титром антител к тиреоглобулину в крови / С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова, С.Д. Орехов, Н.С. Слабодская, Э.И. Троян // Экологическая антропология (ежегодник). – Мн., 1999. – С. 247–250.

5. Парамонова, Н.С. Состояние здоровья девочек-подростков из экологически неблагоприятных районов с высоким титром антител к тироглобулину / Н.С.Парамонова // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск, 2001. – С. 216–218.

6. Байгот, С.И. Физическое развитие и содержание инсулина в сыворотке крови у девочек-подростков при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта / С.И. Байгот, Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск, 2001. – С. 223–225.

7. Ляликов, С.А. Антитела к тиреоглобулину и пероксидазе у здоровых людей – прогноз или маркер? / С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова, Л.Л. Гаврилик // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск, 2001. – С. 199–203.

8. Состояние аутоиммунитета у детей, проживающих в условиях хронического низкодозового облучения / О.И. Улога, Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, М. Краковский, Н.С. Слабодская // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск, 2001. – С. 75–76.

9. Парамонова, Н.С. Группы риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами и тактика их реабилитации / Н.С. Парамонова // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2004. – С. 265–267.

10. Состояние здоровья детей, длительно проживающих в экологически неблагоприятных условиях / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, С.Г. Обухов, С.И. Байгот, Т.И. Ровбуць, З.В. Сорокопыт, Л.Л. Гаврилик, Н.М. Клочко, О.Ф. Пыжик // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск, Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2004. – С. 116–119.

11. Сорокопыт, З.В. Заболевания пищеварительного тракта у детей, проживающих в радиоактивных регионах, с сопутствующей патологией щитовидной железы / З.В. Сорокопыт, Н.С. Парамонова, С.И. Байгот // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2004. – С. 174–176.

12. Хронический стресс и состояние желудочно-кишечного тракта у детей, длительно проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами / З.В. Сорокопыт, Н.С. Парамонова, О.С. Зиматкина, С.И. Байгот // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2004. – С. 169–173.

13. Парамонова, Н.С. Состояние антимикробной защиты у детей из экологически неблагоприятных регионов / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 3. – С. 37–41.

14. Характеристика йодной обеспеченности у детей из регионов, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС / С.А. Ляликов, Л.И. Надольник, Н.С. Парамонова, О.Ф. Харченко, Н.М. Клочко // Педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 95–98.

15. Парамонова, Н.С. Антитироидные антитела и патология щитовидной железы / Н.С. Парамонова // Журнал ГрГМУ. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 9–11.

16. Парамонова, Н.С. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья у детей / Н.С. Парамонова // Журнал ГрГМУ. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 74–76.

17. Ткач, Н.В. Динамика заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детей и подростков Гродненской области / Н.В. Ткач, Н.С. Парамонова, Е.Г. Карева // Журнал ГрГМУ. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 110–112.

18. Парамонова, Н.С. Роль наследственности в генезе аутоантителоносительства / Н.С. Парамонова // Медицинская панорама. – 2006. – № 8. – С. 53–55.

19. Парамонова, Н.С. Радиационный эффект Чернобыля: носительство аутоантител к тиреоглобулину при комбинированном воздействии радиации и эндемического дефицита йода / Н.С. Парамонова // Медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 75–77.

20. Парамонова, Н.С. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний аутоиммунного генеза у детей / Н.С. Парамонова // Журнал ГрГМУ. – 2007. – Т. 19, № 3. – С. 55–58.

21. Парамонова, Н.С. Клинико-иммунологическая характеристика детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах / Н.С. Парамонова // Медицинская панорама. – № 3. – С. 47–51.

Статьи в журналах, не включенных в перечень ВАК

22. Парамонова, Н.С. Выделение групп риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей, проживающих на территориях с низким уровнем радиоактивного загрязнения и тактика их реабилитации / Н.С. Парамонова // «Достижения медицинской науки Беларуси». – вып. VIII. – Минск, 2003. – С. 140–141.

23. Оценка состояния витаминного статуса и его оптимизация у детей с хроническими заболеваниями из различных регионов Беларуси / Т.И. Ровбуть, С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова, Е.В. Дроздовская // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск: Изд-во Бел. ком. «Дети Чернобыля», 2005. – С. 267–269.

24. Характер заболеваемости при различной витаминной обеспеченности у детей / С.А. Ляликов, Т.И. Ровбуть, Н.С. Парамонова // Журнал ГрГМУ. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 77–79.

25. Biocenosis and latent autoantibodies to thyroid gland antigens in children / N. Paramonova, S. Lialikau, Z. Sarakapyt, N. Klachko // Central European Journal of Immunology. – 2005, V. 30. – P. 84.

26. The influence of vitamins provision on serum concentrations of acute phase proteins in children / T. Rovbut, S. Baigot, L. Haurlyk, N. Paramonova // Central European Journal of Immunology. – 2005, V. 30. – P. 95.

27. Парамонова, Н.С. Состояние здоровья детей, проживающих на территориях с низким уровнем радиоактивного загрязнения местности – 20 лет после Чернобыля / Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт, С.А. Ляликов // Экологическая антропология (ежегодник). – Минск: Изд-во Бел. ком. «Дети Чернобыля», 2006. – С. 83–85.

28. Влияние различных компонентов радиационного загрязнения почвы на некоторые клинические показатели у детей / С.И. Байгот, В.А. Бойко, Н.Г. Галисаева, С.А. Ляликов, А.В. Макарчик, В.В. Недвецкая, С.Д. Орехов, Н.С. Парамонова, И.В. Шипулин // Чернобыльская катастрофа и медико-психологическая реабилитация пострадавших: сб. материалов конф. – Минск, 1992. – С. 82–85.

29. Парамонова, Н.С. Показатели физического и полового развития детей, подвергающихся длительному воздействию малых доз радиации / Н.С. Парамонова, В.В. Недвецкая // Чернобыльская катастрофа: диагностика и медико-психологическая реабилитация пострадавших: сб. материалов конф. – Минск, 1993. – С. 62–64.

30. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у детей, длительно подвергающихся воздействию малых доз радиации / С.А. Ляликов, Л.В. Евец, С.Д. Орехов, А.В. Макарчик, Н.С. Парамонова, С.И. Байгот, Н.С. Слободская // Охрана материнства и детства в условиях последствий воздействия катастрофы на Чернобыльской АЭС: сб. материалов науч. исслед. – Минск, 1993. – С. 105–110.

31. Некоторые показатели иммунной системы у детей, постоянно проживающих на контролируемых территориях / Л.В. Евец, А.В. Макарчик, Т.В. Рукша, С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова // Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших: сб. материалов IV конф. – Минск, 1995. – С. 205–206.

32. Продукция цитокинов у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Беларуси / С.А. Ляликов, Л.Г. Борткевич, Н.С. Парамонова, С.И. Байгот, С.Д. Орехов // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности / под ред. В.Н. Гурина, В.А. Кульчицкого, В.Н. Никандрова и др. – Минск: ПолиБиг, 1999. – С. 317–318.

33. Исследование факторов, влияющих на титр антител к тиреоглобулину у клинически здоровых детей и подростков / С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова, А.И. Жмакин, Б.Б. Поздняк, Н.С. Слабодская, Э.И. Троян // Актуальные вопросы эндокринологии: материалы юбил. конф., посвящ. 60-летию эндокринологической службы РБ. – Минск, 1999. – С. 109–110.

34. Повышенный титр антител к тиреоглобулину у клинически здоровых детей из экологически неблагоприятных районов / С.А. Ляликов, А.И. Жмакин, Л.Г. Борткевич, Н.С. Парамонова,

Б.Б. Поздняк // Инфекция и иммунитет: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-лет БелНИИЭМ. – Минск, 1999. – С. 510–520.

35. Парамонова, Н. С. Аутоиммунитет и гормональный статус у детей из экологически неблагополучных районов / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов // Актуальные проблемы научного обеспечения сан.-эпид. Благополучия населения и пути их реализации: материалы Объед. Шленума Респ. пробл. комиссии по гигиене и Правл. научн. общ. гигиенистов. – Минск, 2000. – С. 125–126.

36. Парамонова, Н.С. Антитела к тиреоглобулину у девочек-подростков из экологически неблагополучных районов / Н.С. Парамонова // Охрана репродуктивного здоровья подростков: сб. науч.-практ. материалов / под общ. ред. Г.А. Шишко. – Минск, 2000. – С. 73–76.

37. Байгот, С.И. Содержание инсулина в сыворотке крови у детей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией / С.И. Байгот, Н.С. Парамонова // Охрана репродуктивного здоровья подростков: сб. науч.-практ. материалов / под общ. ред. Г.А. Шишко. – Минск, 2000. – С. 67–70.

38. Парамонова, Н.С. Некоторые показатели иммунитета у клинически здоровых детей с повышенным титром антител к тироглобулину, проживающих в районах с низким уровнем радиоактивного загрязнения / Н.С. Парамонова // Межд. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. Н.В. Тимофеева-Ресовского: сб. материалов. – Минск, 17–18 октября 2000 г. – С. 154–156.

39. Парамонова, Н.С. Гематологические показатели у детей с высоким титром антител к тироглобулину, проживающих на территориях с низким уровнем радиоактивного загрязнения / Н.С. Парамонова // Межд. науч.-практ. конф «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: сб. материалов. – Минск, 25–28 октября 2000 г. – С. 105–108.

40. Парамонова, Н.С. Заболевания ЛОР-органов у детей с латентным антителоносительством / Н.С. Парамонова // Материалы Междунар. бел.-польской конф. по оториноларингологии. – Гродно, 2000 г. – С. 22–25.

41. Парамонова, Н.С. Антитела к тироглобулину – маркёр здоровья детей, проживающих на загрязнённых радионуклидами территориях / Н.С. Парамонова // Материалы II Междунар. конгресса валеологов и IV Всерос. конф. «Педагогические проблемы валеологии» (1–3 ноября 2000 г., г. Санкт-Петербург). – СПб., 2000. – С. 88–89.

42. Ровбутъ, Т.И. Влияние витаминной обеспеченности на физическое развитие детей Беларуси / Т.И. Ровбутъ, Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов // Материалы II Междунар. конгресса валеологов и IV

Всерос. конф. «Педагогические проблемы валеологии» (1–3 ноября 2000 года, г. Санкт-Петербург). – СПб., 2000. – С. 57–58.

43. Парамонова, Н.С. Связь дисбиотических явлений с некоторыми характеристиками иммунного и эндокринного статусов / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, Н.С. Слободская // Беларусь и Чернобыль, 15 трудных лет: материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Мед. послед. Черноб. катаст. 15 лет спустя» (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). – Мозырь: Издат. дом «Белый Ветер», 2001. – С. 309–312.

44. Парамонова, Н.С. Состояние микробиоценоза зева и кишечника у детей из экологически неблагоприятных регионов / Н.С. Парамонова, А.И. Жмакин // Беларусь и Чернобыль, 15 трудн. лет: материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Мед. послед. Черноб. катаст. 15 лет спустя» (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). – Мозырь: Издат. дом «Белый Ветер», 2001. – С. 306–309.

45. Парамонова, Н.С. Роль дисбиоценоза в формировании аутоиммунных реакций щитовидной железы / Н.С. Парамонова // Беларусь и Чернобыль, 15 трудн. лет: материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Мед. послед. Черноб. катаст. 15 лет спустя» (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). – Мозырь: Издат. дом «Белый Ветер», 2001. – С. 313–316.

46. Парамонова, Н.С. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с патологией щитовидной железы / Н.С. Парамонова // Питание и здоровье детей. Детская гастроэнтерология / Материалы Респ. конф. (октябрь 2001 г.). – Минск, 2001. – С. 45–46.

47. Парамонова, Н.С. Биоценоз зева и кишечника в механизмах аутоиммунных реакций щитовидной железы у детей из экологически неблагоприятных районов с латентным аутоантителоносительством / Н.С. Парамонова // Актуальные проблемы реаниматологии и инфекционной патологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии: сб. тр., посвящ. 70-летию НИИ охраны материнства и детства. – Минск, 2001. – С. 92–96.

48. Парамонова, Н.С. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: оптимизация диагностики у детей и подростков / Н.С. Парамонова, Л.Л. Гаврилик // Медико-социальные аспекты здоровья детского населения, проживающего в условиях экологического риска: материалы юбил. науч.-практ. конф. – Гомель, 2001. – С. 58–60.

49. Шейбак, М.П. Дети-инвалиды и аномалии развития в контролируемых районах по радиоактивному загрязнению в Гродненской области / М.П. Шейбак, Н.С. Парамонова // Медико-социальные аспекты здоровья детского населения, проживающего в условиях экологического риска: материалы юбил. науч.-практ. конф. – Гомель, 2001. – С. 110–111.

50. Парамонова, Н.С. Распространенность латентного аутоантителоносительства к тироглобулину у детей и подростков / Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт // Медико-социальные аспекты здоровья детского населения, проживающего в условиях экологического риска: материалы юбил. науч.-практ. конф. – Гомель, 2001. – С. 60–62.

51. Гаврилик, Л.Л. Связь белков острой фазы воспаления со стойкостью латентного аутоантителоносительства / Л.Л. Гаврилик, С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова // Актуальные вопросы клинической педиатрии нового тысячелетия: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию Гродн. обл. дет. клин. больн. – Гродно, 2001. – С. 103–106.

52. Парамонова, Н.С. Роль радиационного фактора в формировании микробного носительства у школьников / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, А.И. Жмакин // Актуальные вопросы клинической педиатрии нового тысячелетия: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию Гродн. обл. дет. клин. больн. – Гродно, 2001. – С. 162–166.

53. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с узловым туберкулезом, проживающих на радиоактивных территориях / З.В. Сорокопыт, Н.С. Парамонова, С.И. Байгот, Ч.Я. Мушинский // Эколого-профилактические проблемы здоровья населения: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Гродно, 2002. – С. 288–291.

54. Ляликов, С.А. Характеристика йодной обеспеченности у детей Гомельской области как показатель эффективности профилактики йододефицитных расстройств / С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова, Л.И. Надольник // Актуальные вопросы современной медицины: сб. науч. тр., посвящ. 200-летию Узловой клин. больн. г. Гродно. – Гродно, 2002. – С. 384–386.

55. Ровбуть, Т.И. Сравнительная характеристика состояния здоровья детей из различных по уровню радиационного загрязнения регионов Беларуси / Т.И. Ровбуть, Н.С. Парамонова, И.В. Кумова // Актуальные вопросы современной медицины: сб. науч. тр., посвящ. 200-летию Узловой клин. больн. г. Гродно. – Гродно, 2002. – С. 402–404.

56. Ровбуть, Т.И. Витаминная обеспеченность, как один из факторов, влияющих на репродуктивную функцию девочек / Т.И. Ровбуть, Н.С. Парамонова // Материалы VII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. – Гродно, 2002. – С. 58–62.

57. Вегетативный статус и состояние щитовидной железы у детей, проживающих в радиоактивных районах / С.И. Байгот, Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт, Т.И. Ровбуть // Тр. Гродненского государственного медицинского университета (к 45-летию ун-та). – Гродно, 2003. – С. 188–190.

58. Парамонова, Н.С. Влияние летнего оздоровления на функциональные свойства иммунокомпетентных клеток у детей / Н.С. Парамонова // Тр. Гродненского государственного медицинского университета (к 45-летию ун-та). – Гродно, 2003. – С. 207–210.

59. Обухов, С.Г. Динамика психовегетативного статуса детей из регионов, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС в процессе реабилитации / С.Г. Обухов, С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова // Тр. Гродненского государственного медицинского университета (к 45-летию ун-та). – Гродно, 2003. – С. 253–255.

60. Влияние витаминной обеспеченности на уровень белков острой фазы воспаления у детей / Т.И. Ровбуть, С.А. Ляликов, Л.Л. Гаврилик, Н.С. Парамонова // Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ – Витебск: ВГМУ, 2003. – С. 204–207.

61. Парамонова, Н.С. Использование ароматерапии при оздоровлении детей, пострадавших от аварии на ЧАЭС / Н.С. Парамонова, Н.М. Ключко, Т.П. Швед // Преодоление последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС: состояние и перспективы: сб. науч. тр. – Минск, 2004. – С. 99–101.

62. Ровбуть, Т.И. Снижение метилмалонилацидурии, как показатель оздоровления детей, проживающих в регионах с неблагоприятной радиоактивной обстановкой / Т.И. Ровбуть, Н.С. Парамонова, А.Г. Мойсеенок // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: сб. науч. тр. к 70-летию НИИ гематологии и переливания крови. В 2 т. – Минск, 2003. – С. 109–111.

63. Парамонова, Н.С. Аутоантитела к разным органам и тканям организма у клинически здоровых детей и подростков / Н.С. Парамонова // Здоровая мать – здоровый ребенок: сб. материалов VIII съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 2006. – С. 329–332.

64. Парамонова, Н.С. Функциональное состояние щитовидной железы у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт // Материалы XIII конгресса детских гастроэнтер. России (Всерос. совещ. «Актуальн. пробл. абдомин. патолог. у детей») / под общ. ред. акад. РАМН В.А. Таболина. – М.: ИД Медпрактика, 2006. – С. 209–210.

65. Парамонова, Н.С. Носительство антител к тиреоглобулину у здоровых детей и подростков Республики Беларусь, проживающих в регионах, загрязненных радионуклидами / Н.С. Парамонова, Э.И. Троян // Чернобыльские чтения: Сборник материалов (25 апреля 2007, г. Гомель) / под общ. ред. Е.Я. Сосновской, отв. ред. В.С. Аверин. – Гомель:

Тезисы докладов

66. Парамонова, Н.С. Сроки полового созревания у детей из экологически неблагоприятных районов / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов // Сб. материалов Междунар. науч. конф. – Гродно, 1993. – С. 208–209.

67. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы у детей / С.И. Байгот, А.В. Белевич, В.А. Бойко, Н.С. Парамонова // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях: сб. материалов VI съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 15.

68. Сравнительный анализ показателей здоровья у детей, постоянно проживающих в районах с разным уровнем радиационного загрязнения местности / Л.В. Евец, Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, С.И. Байгот, А.В. Макарич // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях: сб. материалов VI съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 50–51.

69. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей из экологически неблагоприятных зон / В.В. Недвецкая, С.И. Байгот, Н.С. Парамонова // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях: сб. материалов VI съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 118–119.

70. Парамонова, Н.С. Картина красной крови у детей, постоянно проживающих в районах с уровнем радиоактивного загрязнения $1,5 \text{ Ки/км}^2$ / Н.С. Парамонова // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях: сб. материалов VI съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 130.

71. Парамонова, Н.С. Темп и гормональная регуляция полового развития у детей из экологически неблагоприятных зон / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов // Здоровье детей Беларуси в современных экологических условиях: сб. материалов VI съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 1993. – С. 130–131.

72. Парамонова, Н.С. Динамика полового развития детей в районах с неблагоприятной радиоэкологией / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, С.Д. Орехов // Актуальные проблемы современной медицины: сб. материалов науч. конф., посвящ. 60-летию института – Витебск, 1994. – С. 143–144.

73. Взаимосвязь иммунитета и размеров печени у детей, проживающих в зонах с повышенным загрязнением радионуклидами /

С.А. Ляликов, А.В. Макарьчик, С.Д. Орехов, Н.С. Парамонова // Актуальные вопросы гепатологии: тез. докл. Первого белорусского симпозиума гепатологов. – Гродно, 1994. – С. 124–125.

74. Парамонова, Н.С. Состояние гуморального иммунитета у детей из различных районов Беларуси / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов, Л.Г. Борткевич // Междунар. науч. конф., посвящ. 40-лет. Гродн. гос. мед. института. – Гродно, 1998. – С. 38.

75. Парамонова, Н.С. Значение определения повышенного титра антител к тироглобулину при соматической патологии / Н.С. Парамонова // Тез. докл. Пленума правления белорусского общества терапевтов // Рецепт, 2000. – № 2. – С. 119.

76. Парамонова, Н.С. Показатели крови у детей с высоким титром антител к тироглобулину, проживающих на территориях с низким уровнем радиоактивного загрязнения / Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт, Н.М. Клочко // Актуальные вопросы клинической медицины: сб. материалов, посвящ. 40-летию каф. пропедевтики внутр. болезней ГрГМУ. – Гродно, 2000. – С. 85–86.

77. Парамонова, Н.С. Динамика удельной радиоактивности у детей из экологически неблагополучных районов в процессе оздоровления / Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов // Немедикаментозные методы в лечении и реабилитации: сб. материалов, посвящ. 10-летию каф. мед. реаб. и немедикамент. терапии ГрГМУ. – Гродно, 2000. – С. 115.

78. Комплексная программа реабилитации детей из экологически неблагополучных районов / С.А. Ляликов, Н.С. Парамонова, С.Г. Обухов, С.И. Байгот // Немедикаментозные методы в лечении и реабилитации. сб. материалов, посвящ. 10-лет. каф. мед. реаб. и немедикамент. терапии ГрГМУ. – Гродно, 2000. – С. 116.

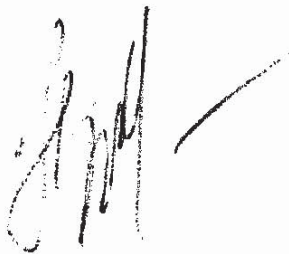
79. Парамонова, Н.С. Соматическое здоровье подростков из экологически неблагополучных районов с высоким титром антител к тироглобулину / Н.С. Парамонова, З.В. Сорокопыт // Тез. докл. X съезда терапевтов Беларуси (24–25 мая 2001 г.). – Минск // Рецепт (приложение). – 2001. – С. 130.

80. Парамонова, Н.С. Диагностическая значимость повышенного титра антител к тироглобулину и пероксидазе микросомальной фракции щитовидной железы / Н.С. Парамонова, Л.Л. Гаврилик // Радиация и эндокринная система / Тез. докл. науч.-практ. конф. – Минск, 2001. – С. 61.

81. Rovbut, T. The characteristics of vitamin provision, as criterion of an estimation of quality of life in the children from the Belarus / T. Rovbut, N. Paramonava // XXVII Ogólnopolski Zjazd Pediatrow. – Bydgoszcz, 2003. – S. 59.

82. Influence of vitamin provision on serum content of acute phase protein / T. Rovbut, S. Lialikau, L. Haurlyk, N. Paramonova, T. Shved, A. Kharchanka // 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, 16th European Congress of Immunology, Paris, France, September 6–9, 2006. – Paris, 2006. – P. 255.

83. Estimation of predisposition to autoimmune pathologies / N. Paramonova, T. Shved, S. Lialikau, Z. Sarakapyt, N. Klachko // 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, 16th European Congress of Immunology, Paris, France, September 6–9, 2006. – Paris, 2006. – C. 340.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. Lialikau', is located in the lower right quadrant of the page. The signature is stylized and somewhat cursive.

Парамонава Нэла Сяргееўна

Аўтаімунныя рэакцыі ва ўмовах экалагічна неспрыяльнага асяроддзя

Ключавыя словы: дзеці, аўтаантыцелы, імунітэт, мікрабіяцэноз, радыяцыя.

Метады даследавання: клінічны, лабараторны, імуналагічны, мікрабіялагічны, статыстычны.

Мэта даследавання: устанавіць механізмы фарміравання аўтаімунных рэакцый у дзяцей, якія пражываюць у забруджаных радыенуклідамі і ў ёдадыфіцытных рэгіёнах Рэспублікі Беларусь. Па выніках даследавання імуннай і эндакрыннай сістэм, стану слізістай зева і кішэчніка вызначыць клініка-імуналагічны фенатып, характэрны для аўтаімуннага дыятэзу. Ацаніць частату выяўлення розных відаў аўтаантыцел у дзяцей і падлеткаў Беларусі і рызыку развіцця ў іх аўтаімуннай паталогіі, распрацаваць спосабы карэкцыі выяўленых парушэнняў.

Атрыманыя вынікі. Абследаваны 3325 жыхароў, якія пражываюць у розных рэгіёнах Рэспублікі Беларусь (2342 дзіцяці і падлеткі і 983 дарослых). У 7,6% выяўлены цыркулюючыя аўтаантыцелы ў дыягнастычна значных цітрах да розных аўтаантыгенаў. Высветлена залежнасць паміж частатаю іх вызначэння і шэрагам паказчыкаў (спадчыннай схільнасцю, полаам, узростам, радыеактыўным забруджваннем мясцовасці, узроўнем інкарпарыраванай радыеактыўнасці, ёдавай забяспечанасцю, наяўнасцю антыцел да *Helicobacter pylori*). Даказана, што носьбіцтва аўтаантыцел мае стабільны характар, аднак канцэнтрацыя іх пры назіранні ў дынаміцы можа змяняцца. У здаровых дзяцей і падлеткаў з наяўнасцю аўтаантыцел вызначаны змяненні клеткавага і гумаральнага імунітэту, зніжэнне антыаксідантнай аховы, дысбіяцэноз зева і кішэчніка, гарманальны дысбаланс. Пры носьбіцтве аўтаантыцел да дэкарбаксілазы глютамінавай кіслаты, высокая рызыка развіцця цукровага дыябету ($OR=7,5$; $OШ=9$). З улікам атрыманых вынікаў вызначаны механізмы фарміравання аўтаімунных рэакцый у дзяцей з экалагічна неспрыяльных рэгіёнаў, прапанаваны схемы карэкцыі выяўленых парушэнняў.

Ступень выкарыстання: вынікі даследавання ўкаранёны ў практыку ў педыятрычных аддзяленнях УАЗ «ДАКБ» г. Гродна, дзіцячыя паліклінікі, у навучальны працэс для студэнтаў 4–6 курсаў ГрДМУ.

Галіна прымянення: педыятрыя, эндакрыналогія, мікрабіялогія, інфекцыйныя хваробы, імуналогія, экалогія.

РЕЗЮМЕ

Парамонова Нэлла Сергеевна

Аутоиммунные реакции в условиях экологически неблагоприятной среды

Ключевые слова: дети, аутоантитела, иммунитет, микробиоценоз, радиация.

Методы исследования: клинический, лабораторный, иммунологический, микробиологический, статистический.

Цель исследования: установить механизмы формирования аутоиммунных реакций у детей, проживающих в загрязненных радионуклидами и в йододефицитных регионах Республики Беларусь. По результатам исследования иммунной и эндокринной систем, состоянию микробиоценоза слизистой зева и кишечника определить клинико-иммунологический фенотип, характерный для аутоиммунного диатеза. Оценить частоту выявления различных видов аутоантител среди детей и подростков Беларуси и риск развития у них аутоиммунной патологии, разработать способы коррекции выявленных нарушений.

Полученные результаты. Обследовано 3325 жителей, проживающих в различных регионах Республики Беларусь (2342 ребенка и подростка и 983 взрослых). У 7,6% выявлены циркулирующие аутоантитела в диагностически значимых титрах к различным аутоантигенам. Установлена зависимость между частотой их определения и рядом показателей (наследственной предрасположенностью, полом, возрастом, радиоактивным загрязнением местности, уровнем инкорпорированной радиоактивности, йодной обеспеченностью, наличием антител к *Helicobacter pylori*). Доказано, что носительство аутоантител имеет стабильный характер, однако концентрация их при наблюдении в динамике может изменяться. У здоровых детей и подростков с наличием аутоантител определены изменения клеточного и гуморального иммунитета, снижение антиоксидантной защиты, дисбиоз зева и кишечника, гормональный дисбаланс. При носительстве аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты высок риск развития сахарного диабета (ОР=7,5; ОШ=9). С учетом полученных результатов определены механизмы формирования аутоиммунных реакций у детей из экологически неблагоприятных регионов, предложены схемы коррекции выявленных нарушений.

Степень использования: результаты исследования внедрены в практику в педиатрических отделениях УЗ «ДОКБ» г. Гродно, детские поликлиники, в учебный процесс для студентов 4–6 курсов ГрГМУ.

Область применения: педиатрия, эндокринология, микробиология, инфекционные болезни, иммунология, экология.

SUMMARY

Paramonova Nella Sergeevna

Autoimmune reactions in the conditions of ecologically adverse environment

Key words: children, autoantibodies, immunity, microbiocenosis, radiation.

Methods of study: clinical, laboratory, immunological, microbiological, statistical.

Purpose of study: to determine the mechanisms of immune disturbance in children living in environmentally unfavorable areas of the Republic of Belarus on the basis of study of immune, endocrine systems indices, gastrointestinal microbiocenosis status, to determine the frequency of cases of increased titers of autoantibodies to thyroglobulin, to predict the risk of autoimmune pathology development, to suggest the ways of revealed disorders correction.

Obtained results. 3325 citizens living in different regions of the Republic of Belarus (2342 children and adolescents and 983 adults) have been examined. In 7.6% circulating autoantibodies have been revealed in diagnostically significant titers to different autoantigens. Relationship between the frequency of their estimation and a number of indices (hereditary predisposition, sex, age, radioactive contamination of the area, incorporated radioactivity level, iodide supply, the presence of antibodies to *Helicobacter pylori*) have been determined. It has been proved that carrier state of autoantibodies is stable in nature, yet their concentration may have dynamic changes. In healthy children and adolescents with autoantibodies the changes of cellular and humoral immunity, antioxidant defense impairment, dysbiocenosis of fauces and intestines and hormonal imbalance have been defined. In the presence of autoantibodies to decarboxylase of glutamic acid high risk of diabetes mellitus (relative risk=7.5, odds ratio=9). Taking into consideration the received findings the mechanisms of autoimmune responses in children from environmentally unfavorable areas have been determined, correction schemes of the revealed disorders have been suggested.

Extent of application: The results of the study have been applied in practice in pediatric departments of health care institution «Children's Regional Clinical Hospital» in Grodno, children's polyclinics, educational process for the 4th-6th-year students of Grodno State Medical University.

Area of application: pediatrics, endocrinology, microbiology, infectious diseases, immunology, ecology.