

ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

В. Г. Лизогуб, Т. В. Завальская, Л. А. Стахурская, Д. А. Плискевич, О. В. Долинна, Т. С. Банас (Киев)

Постпрандиальная гипотензия является независимым фактором риска общей смертности, коронарных событий и инсульта. Рассмотрены факторы риска, патогенез, клиническое течение, лечение и прогноз данного заболевания.

Ключевые слова: постпрандиальная гипотензия, постпрандиальные гемодинамические реакции, артериальное давление.

POSTPRANDIAL HYPOTENSION

V. G. Lizogub, T. V. Zavalska, L. A. Stahurska, D. A. Pliscevich, O. V. Dollinna, T. S. Banas (Kiev)

Department of internal medicine N 4 National medical university named after O. O. Bogomolets

Postprandial hypotension is the independent risk factor of general mortality, coronary disorders and stroke. It is reviewed risk factors, pathogenesis, symptoms, treatment and prognosis of this disease.

Key words: postprandial hypotension, postprandial hemodynamic reactions, blood pressure.

УДК 616.921.5

Поступила 02.08.2012

И. М. ЛЫСЕНКО¹, М. Г. РОМАНЦОВ²

СИНДРОМ «ЧАСТО БОЛЕЮЩИЙ РЕБЁНОК»

¹ УО «Витебский государственный медицинский университет» (Республика Беларусь),

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет
им. И. И. Мечникова» (Санкт-Петербург) <mr812@bk.ru>

Обзор литературы посвящён актуальной проблеме детского здравоохранения – синдрому «часто болеющий ребёнок», подробно охарактеризована категория «часто болеющие дети» повторными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), возбудители, вызывающие заболевания дыхательных путей. Уделено внимание факторам, способствующим повторной ОРЗ, включая генетически обусловленные причины (нарушения в состоянии здоровья матери), описана генетическая детерминированность повторных и рецидивирующих ОРЗ, связанных с группой крови. Развитие иммунного дисбаланса проявляется изменениями в клеточном и гуморальном иммунном ответе, а также факторах неспецифической резистентности, характеризующих изменения местного иммунитета, что формирует развитие хронической патологии. Описано влияние аллергического компонента на тяжёлое течение ОРЗ и взаимосвязь с механизмами развития нейроэндокринной и иммунной систем. Коррекцию нарушений иммунной резистентности часто болеющих детей проводили циклофероном, способствующим снижению заболеваемости и длительности эпизодов повторных ОРЗ в год.

Ключевые слова: часто болеющие дети, вирусы, группа крови, иммунный дисбаланс, нейроэндокринная система, циклоферон.

Более половины детской заболеваемости обусловлено группой часто (ЧБД) и длительно болеющих детей (ЧДБД), которые составляют 1/8–1/4 детского населения. Уровень заболеваемости наиболее высок в первые 5 лет жизни; в школьном возрасте он остаётся относительно стабильным у детей с ОРЗ, тогда как у эпизодически болеющих детей (ЭБД) он имеет значительную тенденцию к снижению. В целом у дошкольников ОРЗ зарегистрировано в 1/4–1/3 всех случаев заболеваний и 1/2 дней нетрудоспособности по уходу за больным ребёнком. Многоаспектный анализ заболеваемости ЧБД показал, что у мальчиков её уровень существенно выше в возрастном периоде от 1 года до 6 лет, а заболеваемость в школьном возрасте выше у девочек [5, 7].

В мире ежегодно от ОРЗ и их осложнений умирают 2,2 млн человек, чаще всего этиологическое значение имеют вирусы. Исследования (1996–2009) в центре по гриппу и ОРЗ (тестировано более 2000 изолятов респираторных вирусов, выделено 185 вирусов у детей из 20 разных городов) показали, что 48,9 % изолятов были аденовирусы, 14,3 % – вирусы герпеса, 11,4 % – РС-вирусы, 14,6 % – вирусы Коксаки В, 9,4 % – вирусы ЕСНО. Это распределение не может с высокой достоверностью свидетельствовать о фактической заболеваемости детей соответствующими инфекциями, так как часто вирусы невозможно выделить и изолировать. РС-инфекция чаще выделялась у больных младше 3 лет, герпес – в возрасте от 1 до 3 лет, аденовирус – у детей первого года жизни, Коксаки В – от 4 до 14 лет. Доля гриппа А и В в структуре ОРЗ оказалась наиболее высокой у школьников 7–14 лет (20,9–13,5 %), парагриппа – у детей младше 3 лет (13,4 %), адено- и РС-вирусной инфекции – у детей 3–6 лет (8,2 %) [10, 11].

Важную роль в заболеваемости ЧДБД играет энтеровирус, наиболее высокая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период. Вирусный генез ОРЗ опасен в связи с возрастающей вероятностью дальнейшего бактериального инфицирования. ОРЗ является первопричиной многих случаев бронхолегочной патологии, в том числе рецидивирующей из-за ассоциации с новым этиологическим фактором бактериального генеза. Если в порядке очередности два первых места у детей, часто болеющих ОРЗ, занимают вирусные инфекции, то 3-, 4- и 5-е место – пневмония, бронхит и ангина, этиология которых в основном бактериальная. Среди основных возбудителей выделяют стафилококк, стрептококк и палочку Пфайфера. В свою очередь, бактериальные агенты часто сосуществуют с грибковыми, при этом последние, развиваясь на фоне изменённой вирусом иммунологической реактивности, сами провоцируют рецидив заболевания. Угнетение системы иммунитета усугубляется, частота рецидивов увеличивается, а традиционные методы терапии становятся неэффективными [5, 10, 11].

Нарушение здоровья матери как вследствие генетически обусловленных факторов, так и прямого токсического воздействия на плод представляет непосредственный риск появления часто болеющих ОРЗ детей. Выявлена следующая закономерность у матерей, родивших детей из группы ЧДБД: осложнения беременности в виде токсикоза первой и второй половины, преждевременное отхождение околоплодных вод, слабая родовая деятельность, преждевременная отслойка плаценты – у 68 %. При этом токсикоз беременных наблюдался в 2 раза, ревматизм, аллергические реакции и заболевания – в 3 раза чаще, чем у здоровых. Особенно опасны заболевания, перенесенные женщиной в третьем триместре беременности: они оказывают существенное влияние на плод и могут быть одной из важных причин формирования в дальнейшем частой заболеваемости у ребёнка [4, 9, 30, 36, 38].

На формирование группы ЧДБД определенно влияет возраст матери: часто дети с ОРЗ рождаются от матерей старше 30 лет, у которых высокий процент невынашивания беременности, а также после медицинского аборта. Наименее опасным, оптимальным детородным возрастом считают 19–25 лет. Низкая масса тела при рождении и недоношенность предрасполагают к повторным респираторным заболеваниям из-за лабильности иммунных и эндокринных процессов. Установлено, что среди ЧДБД более 10 % недоношенных и более 40 % рождённых с массой тела до 3 кг. У таких детей часто определяют признаки врождённой дистрофии, раннее формирование очагов хронической инфекции. Более чем у половины выявляют признаки внутриутробного инфицирования, клинически проявляющиеся в возрасте до 3 мес, а со второго полугодия жизни – рецидивирование респираторных инфекций.

Исследования, посвящённые определению генетической детерминированности частых рецидивирующих респираторных заболеваний, немногочисленны. Дети с группой крови АВ (IV) чаще болеют ОРЗ, с группой А (II) – преимущественно хроническими болезнями бронхиальной системы. У мальчиков вирусемия наблюдается чаще и более стойкая. Дети с группой крови А (II) и особенно мальчики

раннего возраста являются группой повышенного риска по возникновению хронических заболеваний лёгких и персистирующих вирусных инфекций. Существует наследственная предрасположенность к рецидивирующим инфекционным заболеваниям, о чём свидетельствует большое количество случаев сочетания частой заболеваемости ОРЗ и часто болеющих родителей в определённых семьях. Установлена следующая закономерность: в семьях, в которых родители болеют хроническими заболеваниями, достоверно чаще встречаются дети с хронической патологией. При оценке значения простудных заболеваний членов семьи было выявлено, что доля часто болеющих ОРЗ среди детей с данным фактором в разных возрастных группах колеблется от 60 до 80%. Следует учитывать эпидемиологическую обстановку в квартире, в которой совместно проживают родители и дети [8, 9, 38].

В развитии рецидивирующих заболеваний органов дыхания выделяют роль гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у 64 % детей с респираторной патологией, а у 8,4 % из них он был основной причиной болезни. Одной из анатомо-функциональных особенностей часто болеющих ОРЗ детей является чрезвычайно распространённая у них тимомегалия, которую выявляют более чем у 20 %. При этом функция вилочковой железы может оставаться нормальной, быть повышенной или инертной. Каждый случай индивидуален по соотношению с органами эндокринной системы. Поэтому патогенетическая основа повторной заболеваемости очень вариабельна и многоформна. У ЧДБД нередко сочетание рецидивирующих воспалений среднего уха и аденоидов, довольно часто встречается бактериальный синусит, изолированный или с поражением других дыхательных путей. Синусит такого характера нередко провоцируется стоматогенными очагами инфекции [10, 14, 34, 35].

Длительные и часто рецидивирующие повторные заболевания являются одной из причин, приводящих к иммунологическому дисбалансу. ОРЗ являются следствием приобретённых нарушений в системе иммунитета, таких как затяжная гипоиммуноглобулинемия и вторичная комбинированная иммунная недостаточность, что, в свою очередь, приводит к снижению сопротивляемости к инфекциям, формирует склонность к рецидивирующим воспалительным заболеваниям, их переходу в хронические формы [9, 16, 17, 19, 25, 26].

В иммунном статусе ЧДБД отмечается недостаточность гуморального иммунитета типа дис- и гипоглобулинемии в раннем возрасте (у 72 из 1000 обследованных). При определении уровня иммуноглобулинов у 8 % детей выявлен тот или иной дефект. При более глубоком исследовании иммунной системы её нарушения установлены в 50 % случаев. У ЧДБД наблюдается снижение уровня иммуноглобулина (Ig) класса G. Недостаточность субкласса IgG2 у больных с патологией бронхолегочной системы может сопровождаться рецидивирующими воспалениями. Таким образом, IgG2 в большей степени обеспечивает резистентность дыхательных путей как к вирусным, так и к бактериальным инфекциям. Недостаточность IgG2 способствует развитию повторных респираторных заболеваний. Отмечено колебание уровня IgM в зависимости от тяжести заболевания, что можно объяснить также разной степенью антигенной стимуляции. Важную роль в ряде защитных механизмов, способных распознавать, обезвреживать и удалять вредно действующие факторы, находящиеся в системе дыхательного аппарата, играют иммунологические реакции, которые осуществляются лимфатической тканью, рассеянной в стенках бронхов, содержащей преимущественно В-лимфоциты, через плазматические клетки, вырабатывающие IgA. Последний является одним из основных защитных механизмов респираторного тракта и способствует специфическому антимикробному действию. Снижение уровня этого иммуноглобулина отрицательно влияет на течение бронхолегочного процесса и не компенсируется повышением концентрации IgG и IgM. Низкий уровень IgA не только влияет на течение воспалительного процесса, но и является причиной неэффективности лечения. Частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей, обострение хронических процессов нередко протекают на фоне достовер-

ного снижения уровня IgA. А низкий уровень IgA создаёт опасность для развития аллергических заболеваний и индуцирует появление IgE. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о транзитном дефиците IgA у детей 2–4 лет, которые указывают на задержку созревания одного из важных звеньев иммунитета, обеспечивающего защиту от вирусных и бактериальных антигенов. Повторные инфекции верхних дыхательных путей преимущественно вирусной природы не характерны для гуморальных иммунных дефицитов. Наиболее важными факторами, способствующими развитию рецидивов инфекции дыхательных путей, являются депрессия иммунной системы и повреждение мукоцелиарной системы вирусами и бактериями, что свидетельствует о нарушении у ЧДБД противовирусного иммунитета в виде понижения антителообразования к большинству антигенов. У этих больных как в остром периоде, так и при выздоровлении титры гуморальных антител были значительно ниже, что объясняет высокую восприимчивость детей к респираторным вирусам. В результате взаимодействия антигена с антителом образуются первичные иммунные комплексы, являющиеся важным звеном в патогенезе, обеспечивающем восстановление и формирование специфической невосприимчивости при повторной инфекции. Нормальная реакция организма отражает синтез и связь циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с антигеном с последующим включением разных механизмов защиты. Временная циркуляция иммунных комплексов является частью физиологического иммунологического процесса. Вместе с тем персистирование ЦИК происходит либо вследствие продолжающейся антигенной стимуляции, либо в результате снижения функции рецепторов клеток. Доказано, что при повторных инфекционно-аллергических заболеваниях уровень ЦИК повышается. Комплемент как медиатор многих иммунологических реакций принимает активное участие в защите респираторного тракта от действия инфекции. Отсутствие или снижение содержания одного или нескольких компонентов системы комплемента обуславливает повышенную восприимчивость организма к острым заболеваниям респираторного тракта [9, 10, 12, 32, 33, 38].

Одним из факторов неспецифической защиты организма является лизоцим. Лейкоцитарный лизоцим – существенное условие функциональной полноценности фагоцитов. Лизоцим считают активатором многих иммунологических механизмов антителообразования. Установлено его активирующее влияние на пролиферативную способность лимфоцитов. Уровень лизоцима в сыворотке крови в большинстве случаев зависит от количества лейкоцитов в крови. Выходу лизоцима из лейкоцитов способствует насыщение организма витаминами – ретинолом (вит. А), токоферолами (вит. Е), аскорбиновой кислотой (вит. С), витаминами группы В. Антибактериальные препараты, особенно антибиотики, задерживают его в лейкоцитах. Дисбактериоз кишечника также способствует снижению его активности.

Отмечается увеличение аллергических заболеваний у детей, их тяжёлое состояние влияет на частоту повторных респираторных заболеваний. Установлена важная роль реактинзависимых IgE-антител в развитии аллергических заболеваний и повторных острых заболеваний респираторного тракта. Группа детей, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, гетерогенна и её большинство составляют дети с различными аллергическими проявлениями. При этом определение уровня общего IgE у ЧДБД имеет большое диагностическое и прогностическое значение [10]. Прогнозирование предрасположенности ребёнка к аллергии возможно пренатально по уровню IgE в амниотической жидкости. В развитии любого инфекционно-воспалительного процесса существенную роль играет состояние клеточного иммунитета. У детей с ОРЗ в период острых проявлений болезни отмечено снижение количества Т-клеток и угнетение их функциональной способности. Дети, у которых в начале заболевания отмечено снижение количества Т-лимфоцитов, склонны к развитию осложнений. Низкий уровень Т-клеток, а также их угнетение под влиянием инфекции, по-видимому, являются одной из причин частой респираторной заболеваемости, что можно расценивать как признак

вторичного иммунодефицита. Одновременно в остром периоде выявлено уменьшение количества Т-супрессоров по сравнению с их содержанием у эпизодически болеющих детей. Кроме того, отмечено повышение количества О-лимфоцитов и макрофагосупрессирующих факторов на фоне снижения уровня В-лимфоцитов. В результате блокирования и повреждения рецепторов утрачивается иммунная компетенция части Т- и В-клеток или происходит усиленный выброс некомпетентных в иммунном отношении лимфоцитов из лимфоидных органов или костного мозга. Вместе с тем уменьшение количества Т-клеток можно рассматривать и как защитно-приспособительную реакцию организма, в результате которой появляется возможность усиленной продукции иммуноглобулинов и антител. При повторных респираторных заболеваниях происходит нарушение интерферонобразования, причиной которого может быть снижение активности неферментных катионных белков нейтрофильных гранулоцитов комплемента и В-лизинов. При уменьшении выработки гормонов и медиаторов вилочковой железы (тимуса) могут происходить изменения тимусзависимого иммунитета. Причиной незавершённости нормальных фаз воспалительного процесса персистенции вирусных инфекций, обострения хронических очагов инфекции может быть нарушение функции Т-лимфоцитов. В отечественной и иностранной литературе уделяется большое внимание субпопуляциям Т-лимфоцитов человека, несущим на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту IgG и Fc-фрагменту IgM. Они способствуют осуществлению иммунорегуляторных функций Т-лимфоцитов человека.

Для часто болеющих детей с atopическим состоянием и аллергическими заболеваниями характерно функциональное изменение Т-лимфоцитов, снижение их количества в периферической крови, наблюдающееся за счёт уменьшения уровня Т-лимфоцитов. Аналогичные результаты, полученные с использованием моноклональных антител, свидетельствуют об уменьшении количества ОКТ-8 клеток у ЧДБД с atopической бронхиальной астмой или atopическим дерматитом. У них отмечалось снижение количества Т-активных клеток по сравнению со здоровыми детьми, аналогичная зависимость выявлена у больных бронхиальной астмой [9].

При частых заболеваниях респираторного тракта обнаружены изменения и местного иммунитета, что влияет на длительность, степень тяжести и прогноз заболевания, характер осложнений. Устойчивость организма к инфекциям зависит в большей степени от состояния местных иммунных механизмов. Резистентность слизистых оболочек определяет титр секреторных антител, концентрацию иммуноглобулинов, интерфероновую активность лейкоцитов, количество лизоцима, вирусных ингибиторов, образующихся локально в этой области. Важную роль в секрете верхних дыхательных путей играет IgG. Отмечено увеличение концентрации IgG в секрете детей, больных ОРЗ.

При тонзиллите, отите в остром периоде воспалительного процесса увеличивается содержание IgM в респираторном тракте. Секреторный компонент IgA (sIgA) является доминирующим классом иммуноглобулинов в секрете респираторного и пищеварительного канала. IgA усиленно секретруется при местном воспалении, отличается от сывороточного наличием секреторного компонента и является одним из важных средств защиты дыхательного аппарата. Низкий уровень IgA и его отсутствие в слюне являются обычной формой первичного иммунодефицита и встречаются у детей с рецидивирующими инфекциями и atopическими заболеваниями. Несмотря на то, что секреторные иммуноглобулины – лишь часть общего механизма защиты организма против инфекции, снижение уровня секреторного IgA может свидетельствовать об иммунодефиците в ответ на вирусную инфекцию при рините или ОРЗ. Размножение и локализация вируса в слизистой оболочке респираторного тракта вызывают нарушение местного иммунитета. Напряжённость специфического иммунитета повышается при повторном контакте с вирусом и бактериями, что свидетельствует об иммунной памяти в механизме продукции сывороточных антител. Этим можно объяснить большую устойчивость детей старшего возраста к вирусным заболеваниям. Недостаток местных антител может привести к «носителству» даже при системном иммунитете, а локальная

вирусная инфекция может протекать без клинических проявлений заболевания [32, 39].

Большую роль в устойчивости слизистых оболочек к инфекции играет лизоцим, который синтезируется в респираторном тракте клетками моноцитарно-макрофагального ряда и бронхиальных желёз. Лизоцим действует совместно с IgA-антителами и комплементом. Синтез s-IgA и лизоцима контролируется одним механизмом. Снижение концентрации лизоцима в секрете даже при высоком уровне s-IgA обуславливает уязвимость слизистой оболочки к действию повреждающих факторов.

Сохранение постоянства внутренней среды организма контролирует фагоцитарная система. Одним из показателей состояния естественной резистентности организма является фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, тест информативен, но использование его у ЧДБД не нашло широкого применения. Показатели НСТ-теста бывают повышены при заболеваниях вирусной этиологии. Частота и тяжесть ОРЗ зависят от функциональной активности системы иммунитета, наследственной предрасположенности, ряда экологических факторов, а состояние эндокринной системы менее изучено [1–4, 11, 14, 28, 30].

Основой гомеостатической регуляции являются взаимозависимые (как в филогенезе) иммунная и эндокринная системы. О взаимосвязи иммунной и эндокринной систем свидетельствуют исследования, показавшие, что у тимэктомированных или иммунологически незрелых животных разных видов нарушается половая дифференциация, функционирование гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Замедленное эндокринное созревание у животных закономерно приводит к значительному снижению иммунологической компетентности [8, 14].

При воздействии на детский организм неблагоприятных экологических условий, ионизирующего излучения, ряда социальных факторов особое значение приобретает возникновение компенсаторных и адаптационно-приспособительных механизмов наиболее жизненно важных и радиочувствительных органов и тканей для снижения влияния нежелательных эффектов. В этих условиях возможно изменение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной и адреналовой систем, активно участвующих в основных адаптационных процессах [30, 31, 33, 36].

Взаимосвязь нейроэндокринной и иммунной систем исследована на уровне функции вилочковой железы, которая вырабатывает тимозины – специфические полипептидные гормоны, ответственные за дифференцировку Т-лимфоцитов и их субпопуляций. В области гипоталамуса и желудочков мозга выявляется тимозин. Хирургическое или фармакологическое воздействие на нейроэндокринную систему влияет на тимусзависимый иммунитет, неонатальная тимэктомия животных изменяет секрецию гормонов гипофиза (соматотропного – СТГ и адренокортикотропного – АКТГ гормонов, пролактина, гонадотропинов), а введение гормонов вилочковой железы устраняет эти изменения [14, 18–25].

Глюкокортикоиды (ГК) ингибируют синтез лимфокинов, они, как и стресс, повышают восприимчивость к заболеваниям. Иммунный ответ организма может изменять электрофизиологическую активность и катаболизм норадреналина в некоторых структурах гипоталамуса. Установлена связь повреждений задних отделов гипоталамуса с иммуносупрессивным влиянием на функцию макрофагов, которое проявляется нарушением лизосомальной активности и их поглотительной способности [14, 32, 36–40].

Установлено противовоспалительное действие СТГ, введение которого ускоряет развитие вилочковой железы, селезёнки, лимфатических узлов и восстанавливает антимикробные свойства сыворотки крови животных. Их сопротивляемость снижалась после предварительного введения АКТГ [29–31, 33, 34].

Особое значение приобретают исследования по проблеме функционирования нейроэндокринной и иммунной систем и их фрагмента – взаимосвязи ГК и иммунитета. Иммунологические эффекты ГК следует рассматривать в трёх направлениях: действие на кинетику циркулирующих лейкоцитов, на функциональное состояние лейкоцитарных клеток и на сосудистый эндотелий. Введение ГК

сопровождается в первые 4–6 ч уменьшением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофильных гранулоцитов и повышением нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови; оно угнетает кооперативный иммунный ответ путём торможения миграции лимфоцитов из вилочковой железы. Перераспределительный эффект ГК более выражен относительно Т-хелперных лимфоцитов и менее – популяции Т-супрессорных и В-лимфоцитов. Физиологическая концентрация кортизола в крови оказывает сдерживающее действие на миграцию стволовых клеток [8, 9, 11, 14].

Показана способность ГК тормозить хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов и выход протеолитических энзимов из клетки. Высокие и низкие дозы ГК оказывают литический эффект на Т-лимфоциты, иммуносупрессивное действие – на Т- и В-лимфоциты. Кортикостероиды тормозят реакцию бласттрансформации лимфоцитов на митоген, угнетают пролиферативный ответ Т-клеток на митоген, блокируя продукцию интерлейкина-2. Высокие дозы ГК снижают уровень сывороточных IgA и IgG [24, 25, 27, 28, 31].

В пуле лимфоцитов, не имеющих поверхностных маркёров для Т- и В-лимфоцитов, выделяют натуральные клетки-киллеры NK и клетки с антителозависимой цитотоксичностью, которые изменяются под действием ГК. Антидиуретический эффект ГК достигают блокадой интерлейкина-1, продуцируемого моноцитарно-макрофагальными клетками. Под действием ГК угнетается бактерицидная активность моноцитов. Высокие дозы ГК предотвращают агрегацию нейтрофильных гранулоцитов, угнетая образование интерферона. Прослежена взаимосвязь между функцией щитовидной железы и фагоцитарной активностью клеток: при гипертиреозидных состояниях обнаружена активизация, при гипотиреозе – угнетение фагоцитоза [5–9].

Угнетение функции щитовидной железы приводит к снижению интенсивности интерферонообразования лейкоцитами крови. Лечение трийодтиронином в течение 1–1,5 мес приводит к повышению титров интерферона в сыворотке крови больных. Гипотиреоз сопровождается повышением таких неспецифических гуморальных факторов защиты, как бактерицидная, комплементарная и лизосомальная активность клеток.

Патогенетической основой инфекций верхних дыхательных путей, заболеваний ЛОР-органов является нарушение иммунологической реактивности организма с угнетением местного иммунитета (дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета), который лежит в основе противoinфекционной резистентности [9, 11, 14].

Комплексная реабилитация детей должна включать закаливающие мероприятия, рациональную диету- и фитотерапию, лекарственные средства.

Нами выбран метилглюкамин акридонат (циклоферон) – ранний индуктор эндогенного интерферона смешанного типа. Препарат применяли для экстренной профилактики во время начинающегося повышения заболеваемости ОРЗ у ЧДБД в сочетании с немедикаментозными методами лечения, закаливающими процедурами, фито- и диетотерапией, поскольку препарат угнетает репродукцию широкого спектра респираторных возбудителей и оказывает иммунокорректирующее влияние на систему иммунитета [11, 14].

У всех детей была 2-я группа здоровья. Преобладали лица с А (II) и В (III) группой крови, что согласуется с данными литературы. При В (III) группе крови среди клинических проявлений преобладал обструктивный синдром, а у детей с А (II) группой респираторные заболевания осложнялись пневмонией. За небольшим исключением (5 %) у детей было среднее, гармоничное физическое развитие. Контрольную группу составили дети, реабилитация которых происходила при помощи традиционных методов лечения.

Изучая клеточный иммунитет, выявили что при отсутствии разницы в процентном соотношении Т-клеток ($P > 0,05$) снижение абсолютного количества Т-общих лимфоцитов и их субпопуляций было достоверно ($P < 0,05$). Соотношение CD4/CD8 имело тенденцию к превалированию Т-клеток с супрессорной ак-

тивностью. Для уточнения механизмов функционирования иммунной и эндокринной систем нами изучен характер коррелятивных взаимосвязей между уровнем гормонов, с одной стороны, и факторами иммунитета – с другой.

Выявлена прямая положительная коррелятивная связь между СТГ и Т-супрессорными клетками ($r = 0,55$), IgA ($r = 0,3$), IgG ($r = 0,2$), ТТГ ($r = 0,45$); между СТГ и кортизолом, IgM – отрицательная взаимосвязь ($r = -0,5$ и $r = -0,1$ соответственно). Такая же обратная связь была между СТГ и Т3-гормоном ($r = -0,1$) и её отсутствие у Т4.

Несмотря на то, что взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами мы изучали с целью выбора новых путей реабилитации ЧДБД, нельзя не отметить выявленную закономерность. У здоровых детей обнаружена прямая корреляционная зависимость между кортизолом и Th-клетками, тогда как с остальными субпопуляциями связь была обратной.

Обнаружена обратная связь АКТГ и кортизола, что подтверждается влиянием кортизола на синтез иммуноглобулинов (положительная связь). Установлены положительные корреляции АКТГ с Т-0-лимфоцитами ($r = 0,8$), указывающие на значение АКТГ в поддержании оптимального уровня Т-клеток. У этих же детей выявлена разнонаправленность взаимосвязей обеих форм гормонов щитовидной железы с АКТГ. Для поддержания гомеостаза необходима сочетанная реакция Т-хелперных и Т-супрессорных клеток, определённый баланс Т-хелперов/Т-супрессоров (T_x/T_c).

Респираторная патология у трети детей сопровождалась выраженным обструктивным синдромом, в раннем периоде у них были проявления псевдоаллергии.

При анализе характера течения остальных респираторных заболеваний отмечены следующие чаще всего наиболее часто встречающиеся формы: бронхит – у 7 % (у 20 % с обструктивным синдромом), гипертермический синдром – у 63 % (у 31 % с фебрильными судорогами), астенический – у 50 %, лимфопролиферация – у 42 %, вегетативная дисфункция – у 70 % случаев.

У больных обеих групп выявлен палочкоядерный сдвиг ($P < 0,05$), нейтропения ($P < 0,05$), эозинофилия ($P < 0,05$), склонность к лейкопении ($P > 0,05$), лимфоцитозу ($P > 0,05$), анемизации организма ($P > 0,05$).

Нами обнаружена взаимосвязь между ЦИК и иммуноглобулинами всех классов и это позволяет предположить, что одним из пусковых механизмов ОРЗ является цитотоксическое действие иммунных комплексов, в состав которых могут входить иммуноглобулины. При высоком уровне ЦИК содержание иммуноглобулинов, как правило, было низким.

При анализе клеточного звена иммунитета у ЧДБД установлены Т-лимфопения и В-лимфоцитоз, дисбаланс T_x/T_c с преобладанием Т-супрессорных клеток, снижение Т-активной субпопуляции лимфоцитов.

Иммунологические нарушения часто сопутствовали изолированному повышению уровня ТТГ и сочетанию повышенного выброса ТТГ с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4) как компенсаторная реакция детского организма для поддержания гормонального гомеостаза. И наоборот, иногда явления лабораторного гипотиреоза, увеличение щитовидной железы, высокий уровень ТТГ и нарушение баланса в системе СТГ – инсулин наблюдались параллельно с нарушениями иммунитета.

Нами показано, что у часто болеющих ОРЗ наряду с потерей привычных корреляций появились новые защитно-приспособительные реакции для предупреждения иммуноэндокринной недостаточности. Они выражались в исчезновении значительной связи между СТГ и T_c , стимулирующем влиянии СТГ на гуморальный иммунитет, изменении характера связей между гормонами передней доли гипофиза и иммунными факторами.

Отмечены коррелятивные взаимосвязи между Т- и В-лимфоцитами ($r = 0,61$ и $r' = 0,7$), T_x и В-клетками ($r = -0,4$ и $r' = -0,6$), ЦИК и IgM ($r' = 0,5$). Отрицательная связь выявлена у В- и Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, В-клеток и IgG, T_x и IgG, положительная – у T_x и IgM.

Отсутствие связи между В-лимфоцитами, IgA и IgM может помочь в объяснении патогенеза ОРЗ, склонности к персистенции инфекции, хронизации процесса. Усилия, направленные на восстановление утраченных связей, помогут улучшить конечный результат – уменьшение частоты заболеваний (таблица).

Эффективность применения циклоферона в сочетании с рефлексотерапией

Показатель	До лечения	После лечения
Кратность заболеваний в течение года	7,9 ± 1,2	4,5 ± 1,2*
Общая продолжительность/год	88,5 ± 3,6	40,3 ± 2,7*

* P < 0,001 по сравнению с показателями до лечения.

Применение циклоферона в сочетании с рефлексотерапией предотвращало вспышку вирусных инфекций в зимне-весенний период, способствовало снижению заболеваемости в 1,8 раза, уменьшению в 2,2 раза длительности эпизодов заболеваний и количества дней временной утраты трудоспособности у родителей. Эти мероприятия привели к снижению экономических затрат.

У 40 детей, получавших комплексную терапию, после первого курса лечения отмечена нормализация или тенденция к нормализации показателей иммунного статуса и как следствие – изменение гормонального статуса. У 20 детей при улучшении клинической картины лабораторные показатели не изменились и при повторных курсах заболеваемость у них снизилась в 2 раза, сократилась длительность отдельного эпизода на 2–3 дня, уменьшились проявления синдрома лимфаденопатии.

Таким образом, в комплексную терапию, независимо от характера иммуногормональных нарушений, рекомендуется включать циклоферон (в дозе 10 мг/кг массы тела в 1-й день, на 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20- и 23-й день, далее – 1 раз в 3 дня) (до 15 приёмов), повторные курсы целесообразно проводить через 3 нед при сохранении нарушений в иммуногормональном статусе.

Нами показана эпидемиологическая эффективность циклоферона (индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4, при показателе защиты от 58,5 до 67,1%), снижение (в 2,9 раза) заболеваемости ОРЗ. Среди больных ОРЗ, осложненным лакунарной ангиной, нормализация температуры тела (в первые 48 ч) отмечена у 88 % против 24 %, получавших антибиотики. Показано снижение (в 2,4–4,4 раза) частоты ОРЗ (при использовании циклоферона) как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРЗ среди заболевших детей, увеличивалось количество лёгких форм заболеваний, уменьшалось тяжёлых и осложнённых (в 4,3 раза и более). Клиническая эффективность была подтверждена экономическим критерием «затраты–эффективность». Наблюдали уменьшение (в 1,4 раза) количества обострений бронхиальной астмы и частоты ОРЗ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой. Содержание IFN- γ коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам. IL-4, IFN- α и IFN- γ участвуют в регуляции синтеза IgE. IL-4 активизирует его продукцию, IFN- α и IFN- γ ингибируют синтез IgE. Эффективность терапии циклофероном бронхиальной астмы составила 71 %, сохранялась 0,5 года после окончания терапии, повышая (в 2 раза) способность лейкоцитов к синтезу IFN- α и IFN- γ [12].

Часто и длительно болеющие дети должны находиться под диспансерным наблюдением весь период реабилитации. Критерием ранней диагностики иммунологических нарушений, выявления склонности детей к ОРЗ, формирования группы «риска» часто и длительно болеющих, а также оценки эффективности проведённого лечения, стабильности параметров гормонограммы и иммунитета (с целью прекращения диспансерного наблюдения).

Метод основан на изучении иммуногормональных соотношений и выбора способов воздействия и имеет определённую этапность. Рекомендовано скрининговое тестирование детей при помощи анкеты ВОЗ и карты скрининга, предло-

женной нами. Комплексное, первичное клинико-лабораторное тестирование отобранных детей, определение характера иммуногормональных нарушений, подбор профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, проводимых в условиях детской поликлиники (4 курса по 10 сеансов в течение первого года). Реабилитационные и профилактические мероприятия пролонгированными методами фитотерапии (поликлиника–семья), 2 курса по 10 сеансов – второй год, циклоферон по схеме. Поддерживающая терапия 2 раза в год (семья) – третий год (весна, осень) – циклоферон.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Адо А. Д. Патофизиология фагоцитов. – М.: Медицина, 1961. – 276 с.
2. Верещагина Г. В., Леонова Л. Н., Керова А. Н. Гормональный баланс здоровых людей (радиобиологический анализ) // Мед. радиология. – 2001. – № 2. – С. 16–20.
3. Ветров В. П., Большакова П. С., Танерова Л. Н. Многофакторная оценка риска возникновения заболеваний у детей // Педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 64–67.
4. Войтович Т. Н. Наследственная предрасположенность к частым респираторным заболеваниям у детей дошкольного возраста // Здоровохранение Белоруси. – 2002. – № 3. – С. 12–14.
5. Войтович Т. Н. Этиологические и патогенетические факторы развития и течения повторных респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 36 с.
6. Иванов В. И. Традиционная медицина. Опыт отечественной и восточной народной медицины в современной лечебной практике. – М.: Воен. изд-во, 1991. – 425 с.
7. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри. – М.: Практика, 2006. – 928 с.
8. Лысенко И. М. Частая респираторная заболеваемость у детей. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2012. – 48 с.
9. Новиков П. Д., Новиков Д. К. Клиническая иммунология. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006. – 175 с.
10. Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста / Под ред. М. Г. Романцова, Т. В. Сологуб, Ф. И. Ершова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 664 с.
11. Ромацков М. Г., Горячева Л. Г. Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике. – СПб: «Издательский дом СТЕЛЛА», 2007. – 120 с.
12. Синдром часто болеющий ребёнок // Синдром воспаления дыхательных путей у больных / Под ред. М. Г. Романцова. – Краснодар, 2012. – С. 136–152.
13. Фомин В. В., Козлова С. Н., Князев Ю. А. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей. – Свердловск: Изд-во Уральск. ун-та, 1991. – 235 с.
14. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных тестов. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. – 376 с.
15. Agarwal M. K. Comparative studies on heterogeneity of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors // Multiple molecular forms of steroid hormone receptors. – Amsterdam, 2007. – P. 93–112.
16. Alexis M. N., Stylianopoulou F., Kitrako E. The distribution and properties of the glucocorticoid receptor from the rat brain and pituitary // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 258, N 8. – P. 4710–4714.
17. Allansmith M. R., Ebersole J. L., Burns C. A. IgA Antibodies Levels in Human Saliva and Serum // One the secretory Immune system. – New York, 2003. – P. 766–768.
18. Bierregaard P. Housing standards, Social group and respiratory infections in children of Upernavik, Greenland // Scand. J. Soc. Med. – 2003. – Vol. 11, N 3. – P. 107–111.
19. Blaszczyk E., Kulczy K. B. Ocena stanu odpornosci komorkowej i humoralnej w przebiegu nawracajacych i przewleklych chorob oskrzeli i pluc u dzieci przed i po immunostymulacji lewamisolem // Wiad. Lek. – 2005. – Vol. 38, N 7. – P. 495–499.
20. Bottoms G., Toetsch D. Subcellular distribution of the corticosterone fraction in brain, thymus, heart and liver of the rat // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 2001. – Vol. 124, N 2. – P. 662–665.
21. Botton R. W., Hlava G. L. Salivary IgA Cariogenic Microorganisms in children|correlation with Caries Activity // The secretory Immune system. – New York, 2003. – 789 p.
22. Cornilic P. I., Lanwerune I. M., Corboel L. Atypical bronchial cilia in children with recurrent respiratory tract infections. A comparative ultrastructural study // Pathol. Res. Pract. – 2004. – Vol. 178, N 6. – P. 595–604.

23. Cross R. J., Markesberg W. R., Roszman T. L. Hypothalamic-immune interaction| neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus // Immunology. – 2004. – Vol. 51. – P. 399–405.
24. Dalli E., Barbieri C., Salvati L. Aspetti clinic e valutazione delle'immunita'umorale in bambini con infezioni recidivanti dell'apparato respiratorio trattate con una sospensione di antigeni batterici per uso orale // Aggiornpediat. – 2007. – Vol. 38, N 1. – P. 9–13.
25. Daniele R. P. Cell-mediated immunizing in pulmonary disease // Hum. Pathol. – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 154–160.
26. Davis L. Abia Immunological adjuvants of natural origin and their adverse effects // Adverse Drug. React. and Acute Poison. Rev. – 2006. – Vol. 5, N 1. – P. 1–21.
27. Digeon M., Laver M., Riza I. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethyleneglycol // J. Immunol. Meth. – 2007. N 16. – P. 165–183.
28. Fauci A. S. Mechanisms of corticosteroid action of lymphocyte subpopulation // Clin. Exp. Immunol. – 2000. – Vol. 241. – P. 54–62.
29. Fernald G. W., Almond V. R., Henderson F. W. Cellular and humoral immunity in recurrent respiratory syncytial virus infection // Pediatr. Res. – 2003. – Vol. 17, N 9. – P. 753–758.
30. Fovensky J., Vigas M., Lokaj J. Effect of growth hormone on the metabolic activity of phagocytes of peripheral blood in pituitary dwarfism and acromegaly // Endocrinol. Exp. – 2002. – Vol. 16. – P. 129–134.
31. French M. A. H., Harrison G. Serum IgG subclasses in patients with an increased susceptibility to respiratory tract infection // Austral. and N. Z. J. Med. – 2007. – Vol. 17, N 4. – P. 402–406.
32. Jackson R. A., Haynes B. F., Burch W. M. et al. T-cells in new onset Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 59. – P. 187–190.
33. Leeshner T. A., White R. M., Broder S. X-linked hypogammaglobulinemia and isolated GH-deficiency // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 302. – P. 1429–1434.
34. Rinne U. K. Experimental electron microscopic studies on neurovascular link between the hypothalamus of neuroendocrinology // Internat. symposium on Neurosecretion. – New York, 2000. – P. 220–231.
35. Rubin B. K. The evaluation of the child with recurrent chest infections // Pediatr. infect. Dis. – 2000. – Vol. 4, N 1. – P. 88–98.
36. Sakiz E., Guillemin R. Interim effects of purified hypothalamic TRF on the acute secretion of TSH and ACTH // Endocrinology. – 2000. – Vol. 74. – P. 797–801.
37. Szocs A., Scipkes J., Acs M. Infective recidivante ale cailor respiratorii superioare ca factor determinant in cronicizarea proceselor otitice ea sugar si copil mic // Oto-Rhino-Laring. – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 283–288.
38. Tarro G. Viruse immunodeficienze // Clin. Europ. – 2005. – Vol. 24, N 1. – P. 42–56.
39. Tell G. P., Haour F., Saez S. M. Hormonal regulation of membrane receptors and cell responsiveness // Prog. Endocrinol. and Metabolism. – 2002. – Vol. 27, N 10. – P. 1566–1592.
40. Verhoeven G. F. M., Wieson J. D. The syndroms of primary hormone resistance // Metabolism clinical and Exper. – 2008. – Vol. 28, N 3. – P. 253–289.

СИНДРОМ «ДИТИНА, ЯКА ЧАСТО ХВОРИЄ»

І. М. Лисенко, М. Г. Романцов (Вітебськ, Республіка Беларусь; Санкт-Петербург, Росія)

Огляд літератури присвячений актуальній проблемі дитячої охорони здоров'я – синдрому «дитина, яка часто хворіє», наведена детальна характеристика категорії «діти, які часто хворіють» на повторні гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), збудники, що викликають захворювання дихальних шляхів. Заслужують на увагу чинники, що спричиняють повторні ГРЗ, включаючи генетично обумовлені причини (порушення стану здоров'я матері), представлена генетична детермінованість повторних і рецидивуючих ГРЗ, пов'язаних з групою крові. Розвиток імунного дисбалансу проявляється у змінах клітинної і гуморальної імунної відповіді, а також в чинниках неспецифічної резистентності, що характеризують зміни місцевого імунітету, який формує розвиток хронічної патології. Описано вплив алергічного компонента на тяжкий перебіг ГРЗ і взаємозв'язок з механізмами розвитку нейроендокринної та імунної систем. Корекцію порушень імунної резистентності дітей, які часто хворіють, проводили циклофероном, що сприяло зниженню захворюваності і тривалості епізодів повторних ГРЗ на рік.

Ключові слова: діти, які часто хворіють, віруси, група крові, імунний дисбаланс, нейроендокринна система, циклоферон.

SYNDROME «SICKLY CHILD»

I. M. Lysenko¹, M. G. Romantsov² (Vitebsk, Republic of Belarus; Saint-Petersburg, Russia)

¹ Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus),

² North-West State Medical University I. I. Mechnikov (Saint-Petersburg)

Scientific review is devoted to the urgent problem of child health care – Syndrome «sickly child», described in detail the category of «frequently ill children» repeated respiratory diseases, the pathogens that cause diseases of the respiratory tract. Paying attention to factors contributing to re-respiratory morbidity, including genetically determined causes (disturbances in the state of health of the mother), is represented by the genetic determinism of repeated and recurrent diseases related to blood groups. The development of an immune imbalance is manifested by changes in the cellular, humoral immune response and nonspecific resistance factors characterizing the changes of local immunity in this category of children that shape the development of chronic disease. We describe the effect of an allergic component to the severity of respiratory disease and the relationship with the mechanisms of neuroendocrine and immune systems. Correction of the immune resistance of sickly children was conducted cycloferon contributing to reduce the incidence and duration of repeated episodes of acute respiratory infections per year.

Key words: frequently ill children, viruses, blood group, immune imbalance, neuroendocrine system, cycloferon.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 577.125.8+616.13–004.6+618.173

Надійшла 24.04.2012

Л. Г. СПАСЬОНОВА, С. М. ДМИТРУК, І. М. МЕДВЕДЕВА, С. А. ДМИТРУК (Суми)

**ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПРОАТЕРОГЕННИХ ПОРУШЕНЬ
У ЖІНОК З РІЗНИМ РЕПРОДУКТИВНИМ СТАТУСОМ**

Медичний центр «Флоріс», КУ «Сумська обласна клінічна лікарня» <s.lyubov.g@yandex.ua>

Вивчали поширення і структуру дисліпідемій, концентрацію С-реактивного білка в сироватці крові та деяких показників гормонального фону у жінок з кардіалгіями у репродуктивному віці, у пери- та постменопаузі. Для осіб з окремим репродуктивним статусом встановлено особливості розвитку проатерогенних порушень, пов'язані з переважаючими типами дисліпідемій, ступенем вираженості хронічного запалення і деякими показниками гормонального фону.

Ключові слова: дисліпідемія, хронічне запалення, репродуктивний статус, проатерогенні порушення.

Вступ. Атеросклеротичний процес є патогенетичною основою більшості випадків захворювань серцево-судинної системи, які залишаються головною причиною смертності жінок у більшості країн світу [4, 14, 22].

За даними Європейського кардіологічного товариства та Американської асоціації серця, показники захворюваності жінок у Європі та Америці на ішемічну хворобу серця та інші серцево-судинні захворювання свідчать про тенденцію до збільшення, особливо в країнах з малим та середнім рівнем прибутків населення. Україна не є винятком. Результати популяційних досліджень Інституту кардіології ім. М. Д. Стражеска свідчать про значне поширення факторів ризику серцево-судинних захворювань та її прогресивну динаміку у жінок працездатного віку [7, 25].