



ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

Кафедра пропедевтики педиатрии

Что скрывается под «ЧБД»?



Ярошенко С.Я.

Доцент кафедры пропедевтики
педиатрии

- Часто болеющие дети в настоящее время составляют одну из самых многочисленных групп диспансерного наблюдения — **от 15 до 50%** всех детей
- В ясельных и младших группах детских дошкольных учреждений доля ЧБД в ряде случаев может достигать более 50%
- Среди школьников удельный вес ЧБД, как правило, не превышает 10%, снижаясь в дальнейшем до 3–5% у учащихся старших классов
- В целом на их долю приходится **до 75%** всех случаев ОРЗ, регистрируемых в этом возрасте.

Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения?

Т.А. Чеботарева, С.К. Каряева

- Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается **в первый год пребывания в организованном коллективе.**
- В дальнейшем большинство детей адаптируются, их иммунитет «набирается опыта» и **уже через 12-24 месяцев от начала посещения детского дошкольного учреждения (ДДУ) они переходят в разряд эпизодически болеющих.**
- Если ребенок не имеет отягощенного семейного, а также ante-, интра- и раннего постнатального анамнеза, а частые ОРИ напрямую связаны с дебютом социализации (чаще всего это начало посещения детского сада), то, вероятно, причина в **расширении числа контактов.**
- При этом, как правило, дети постепенно **адаптируются к коллективу** – «набираются иммунологического опыта».
- **ОРИ при этом, как правило, протекают без бактериальных осложнений, нетяжело и постепенно их частота становится реже.**



- 
- **Ряд детей (18-23%) продолжают и в последующие годы пребывания в ДДУ часто болеть респираторными инфекциями.**
- 

- Так, анализ результатов исследования, проведенного при изучении состояния здоровья **2 436** детей дошкольного возраста с РРИ и находящихся под диспансерным наблюдением в группе часто болеющих, показал, что **у 935** пациентов был выставлен диагноз «ЧБД», несмотря на четко сформулированную позицию ведущих педиатров:

«ЧБД – это не диагноз».

- При этом в **65,4%** случаев имела место **недооценка клинических особенностей**, анамнеза, результатов ранее проведенного обследования, а также эпидемиологических и социально-бытовых условий.
- Анализ указанных данных позволил **у 38,1% детей впервые** (несмотря на длительный период диспансерного наблюдения в группе ЧБД – от 1 до 3 лет) выявить **различные заболевания** и функциональные нарушения состояния здоровья.

- Анализ состояния здоровья ЧБД, проведенный на основании комплексного обследования в санатории, показал, что у подавляющего большинства детей (84,5%) имела место различная сопутствующая патология.
- Особо следует отметить, что 37,2% часто болеющих детей, поступивший в санаторий, нуждались в комплексном клиническом обследовании для верификации диагноза, т.к. это не было сделано на предшествующих этапах наблюдения и дети направлялись на оздоровление с диагнозом «ЧБД».
- При этом практически в половине случаев отсутствовали указания на консультацию детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта **врачами–специалистами**. Так плановый осмотр стоматолога по месту жительства был проведен только у 48,1% ЧБД, 46,3% детей поступили в санаторий без предварительной оценки состояния ЛОР–органов.

- Ошибочно за рекуррентные ОРИ могут быть приняты **аллергические заболевания** респираторного тракта (по данным *М.Н. Ярцева и соавт. (2006)* – **более чем в 20% случаев!**)
- **У 40% пациентов** с изолированными рецидивирующими вирусными инфекциями и у 23% детей с сочетанием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций **под маской ЧБД протекала бронхиальная астма.**

Н. В. Зиновьева и соавт.(2007)

- Для аллергических заболеваний **характерно наличие аллергопатологии** в семейном *анамнезе*, *затяжной характер течения* с рецидивами при воздействии причинно-значимых факторов (цветение – при сезонном аллергическом рините, постоянный контакт с бытовыми аллергенами – при круглогодичном аллергическом рините и т.д.), *улучшение состояния при использовании противоаллергических средств* и др.
- Следует также выяснять у родителей возможные клинические проявления **ГЭР** (частая отрыжка, пробуждение ребенка из-за внезапно возникшего кашля на фоне полного здоровья и др.).



В первую очередь необходимо исключить:

- первичные иммунодефициты;
 - первичную мукоцилиарную недостаточность;
 - бронхолегочную дисплазию;
 - муковисцидоз;
 - пороки развития легких и бронхов;
 - аллергические болезни;
 - пороки сердца;
 - гельминтозы;
 - гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.
- 

- Имеющиеся возрастные особенности иммунитета в этот период (так называемый **3-й критический период становления иммунитета**) характеризуются **сохранением первичного характера ответа на многие антигены и недостаточным развитием местного иммунитета**, хотя начало активного формирования структур местного иммунитета, например лимфоэпителиальной глоточной системы, уже происходит.
- При этом, несмотря на преимущественно первичный иммунный ответ, в В-лимфоцитах уже интенсивнее осуществляется **переключение изотипа иммуноглобулинов с IgM на IgG**. Однако **синтез антител IgG2- и IgG4-изотипов еще запаздывает**, с чем связывают повышенную чувствительность детей этого возраста к *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и другим возбудителям, а также склонность к повторным инфекциям.
- У детей раннего возраста биоценоз верхних дыхательных путей (ВДП) находится в процессе становления, а **микробный пейзаж весьма нестабилен**, полиморфен, зависим от окружающей среды и приближается к таковому взрослого человека только к 5–8 годам жизни.
- Иммунная система детей раннего возраста характеризуется **высокой пролиферативной активностью лимфоцитов**, причем фракция **недифференцированных**, «наивных» лимфоцитов, у детей этого возраста больше, чем у взрослых.

- Рост числа иммунокомпрометированных пациентов, имеющих **транзиторные нарушения в работе мукозального иммунитета наряду с хроническим персистирующим аллергическим воспалением и глубокими дефектами в системе противовирусного ответа**, является социально обусловленной проблемой.
- Процент таких пациентов **в современном мегаполисе составляет до 30–40%** от общей популяции.
- Характерным для **иммунокомпрометированного** пациента является тенденция к увеличению содержания интерлейкина (ИЛ)-4 наряду со снижением интерферона (ИНФ)- γ , дисрегуляцией фактора некроза опухоли- α , ИЛ-13, **увеличением содержания иммуноглобулина G к герпес-вирусам (1 и 2 типа, цитомегаловирусу)**.

Персонализированная иммунотерапия острых респираторных инфекций: в фокусе бактериальные лизаты.

Н.С. Татаурщикова
Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.) 2019



У часто болеющего ребенка иммунная система характеризуется крайним **напряжением процессов** иммунного реагирования и недостаточностью резервных возможностей:

- По мнению ряда авторов, в основе снижения противoinфекционной резистентности у часто болеющих детей лежат **транзиторные, а не стабильные нарушения иммунитета**.
 - Другие исследователи считают, что у этих детей имеются признаки **вторичного иммунодефицита**. Нарушение синтеза интерферонов — важного звена в обеспечении устойчивости организма к вирусам (основным стимулятором синтеза интерферона является вирусная РНК), характерно для часто болеющих детей.
- 

При изучении интерферонового статуса были выявлены следующие особенности интерферогенеза у часто болеющих детей:

- противовирусная **активность интерферонов** сыворотки крови по средним показателям была достоверно **выше**, чем у эпизодически болеющих детей (биологический метод);
- **способность лейкоцитов к продукции α -интерферона**, наоборот, была **снижена** по сравнению с данным показателем у эпизодически болеющих детей (биологический метод, иммуноферментный анализ);
- уровень продукции **γ -интерферона оказался в десятки раз более низким**, чем у эпизодически болеющих детей

Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения?

Т.А. Чеботарева, С.К. Каряева

- 
- Резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от потенциальной способности к продукции интерферона еще до инфицирования.
 - У ЧБД способность клеток к синтезу α -ИФН снижена в сравнении с редко болеющими детьми.
 - У ЧБД менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих детей синтез ИФН выше осенью и зимой, меньше выражен летом и весной.
 - α -интерферон снижен у 70%, γ -интерферон – у 89% детей (Макарова З.С., 2004).
- 



Результаты исследования иммунного статуса показали, что в подавляющем большинстве случаев (**у 91,7%**) у часто болеющих детей были выявлены **различные иммунные нарушения**, носившие как изолированный, так и комбинированный характер

Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения?

Т.А. Чеботарева, С.К. Каряева (2010)



- Содержание в крови иммуноглобулинов классов А, М, G у часто болеющих в сыворотке крови **снижено**: на 52% IgA, на 48% IgM, на 39% IgG в сравнении со здоровыми детьми, в целом отражающее состояние **гипоиммуноглобулинемии** у данной категории больных с более выраженным дефицитом IgA.
- В слюне детей из группы часто болеющих установлено достоверное **повышение уровня IgG** относительно показателей здоровых детей, **снижение IgA и sIgA**.
- *Повышенный уровень IgG является следствием повышения проницаемости эпителиального пласта в условиях воспаления.*
- **Снижение sIgA** (отмечается у 85%) **свидетельствует о повышенном расходе этих антител на нейтрализацию патогенов**. Показатель отношения IgA/IgG значительно снижен, что свидетельствует о разбалансированном составе иммуноглобулинов слюны.

- **Хемилюминесцентная реакция на все исследованные стимулы у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей была значительно ниже при сравнении с контролем, что и в общей сложности позволило обнаруживать дефект функции гранулоцитов в 93,75% случаях.**
- При исследовании кислородзависимого метаболизма фагоцитов у **1/3 детей** в группе с частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей и группе с частыми инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей выявлено **снижение спонтанной микробицидной функции фагоцитарных клеток и их адаптационных возможностей в тестах спонтанной и стимулированной хемилюминисценции.**

- Дополняет эту картину иммунологических особенностей часто и длительно болеющих детей **снижение Т-лимфоцитов экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости (CD3+HLA-DR+)**, что может свидетельствовать о **нарушении презентации антигена**.
- Отмечается снижение экспрессии антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR), ассоциирующихся с Т-клеточной активацией и выполняющих функцию презентации антигена CD4+клеткам.
- В группе пациентов с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей была выявлена **пониженная активность TLR2**, и комплексного соединения TLR4/CD14 на моноцитах периферической крови ($p < 0,01$), снижение CD14+CD16+ ($p < 0,01$), уменьшенная экспрессия CD86 на дендритных клетках периферической крови ($p < 0,05$) и **сдвиг цитокинового профиля в сторону Th2**.



Вторичный иммунодефицит возникает не столько вследствие прямого поражения иммунокомпетентных клеток инфекционными агентами, сколько в результате избыточной стимуляции иммунной системы, ее патологической **разбалансировки, нарушения необходимой взаимокоординации между регуляторными системами**



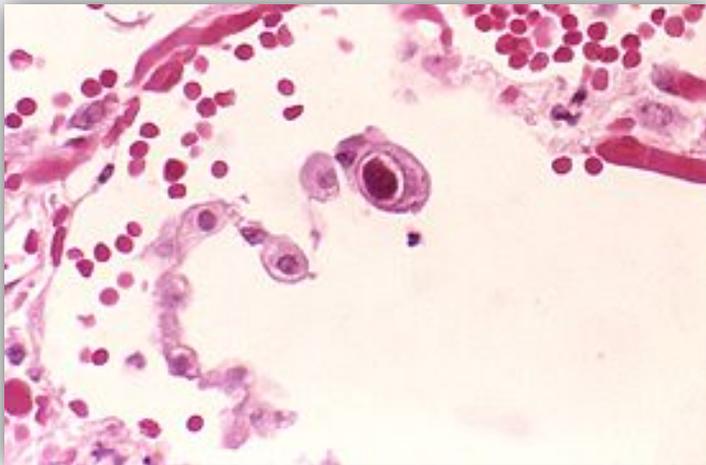
АКТУАЛЬНОСТЬ

Работы, проводимые в течение 20 лет в нашей клинике, свидетельствуют о высокой роли персистирующих внутриклеточных возбудителей в развитии респираторных, аллергических и соматических заболеваний у детей

Персистенция

АКТУАЛЬНОСТЬ

способность инфекционного агента непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей и **создавать постоянную угрозу развития инфекционного процесса**



АКТУАЛЬНОСТЬ

Вирусы эволюционируют в сторону равновесия между вирусным и человеческим геномами.

Если бы все вирусы были высоковирулентны, то создавался бы биологический тупик, связанный с гибелью хозяев. Существует мнение, что **высоковирулентные нужны чтобы вирусы размножались, а латентные – для сохранения.**

Латентная инфекция характеризуется длительным пребыванием вируса в организме, не сопровождающимся клиническими симптомами. При этом происходит размножение и накопление вирусов. Под влиянием внешних воздействий вирус выходит, проявляет себя.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Многие инфекции вызывают в основном острые процессы, определяющие смертность. Вместе с тем, некоторые персистирующие вирусы **не приводят к острым заболеваниям**, а внедряясь в клеточные структуры различных органов и систем циркулируют длительно, вероятно даже пожизненно, **нарушают иммунный баланс** и, периодически рецидивировав, являются причинами дистрофических или деструктивных процессов.

АКТУАЛЬНОСТЬ

При большинстве хронических воспалительных заболеваниях изначально имеет место персистенция повреждающего фактора, **постоянно стимулирующего и иммунную систему.**

На определенном этапе течения болезни появляется комплекс иммунопатологических и иммуноморфологических изменений, отражающих выраженную дисфункцию иммунной системы, которые обуславливают хронизацию процесса, становясь важнейшим звеном патогенеза хронического воспаления.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить частоту заболеваний, вызванных персистирующими внутриклеточными возбудителями (Herpes simplex virus 1/2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydothila pneumoniae), особенности их течения у ЧБД.
2. Изучить особенности течения острых респираторных заболеваний на фоне различного течения персистирующих внутриклеточных инфекций у ЧБД.
3. Исследовать состояние иммунного, в том числе цитокинового, статуса у ЧБД острыми респираторными заболеваниями детей, изучить особенности их изменений на фоне персистирующих внутриклеточных инфекций (ПВИ).

➤ 129 ЧБД детей (группа I)

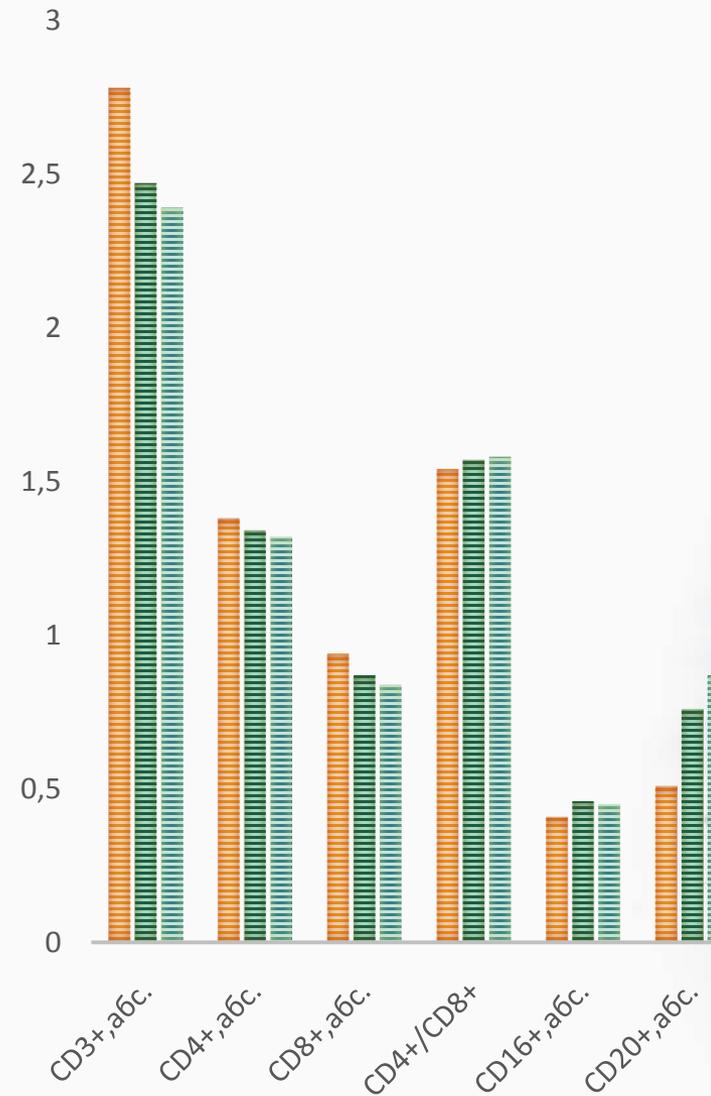
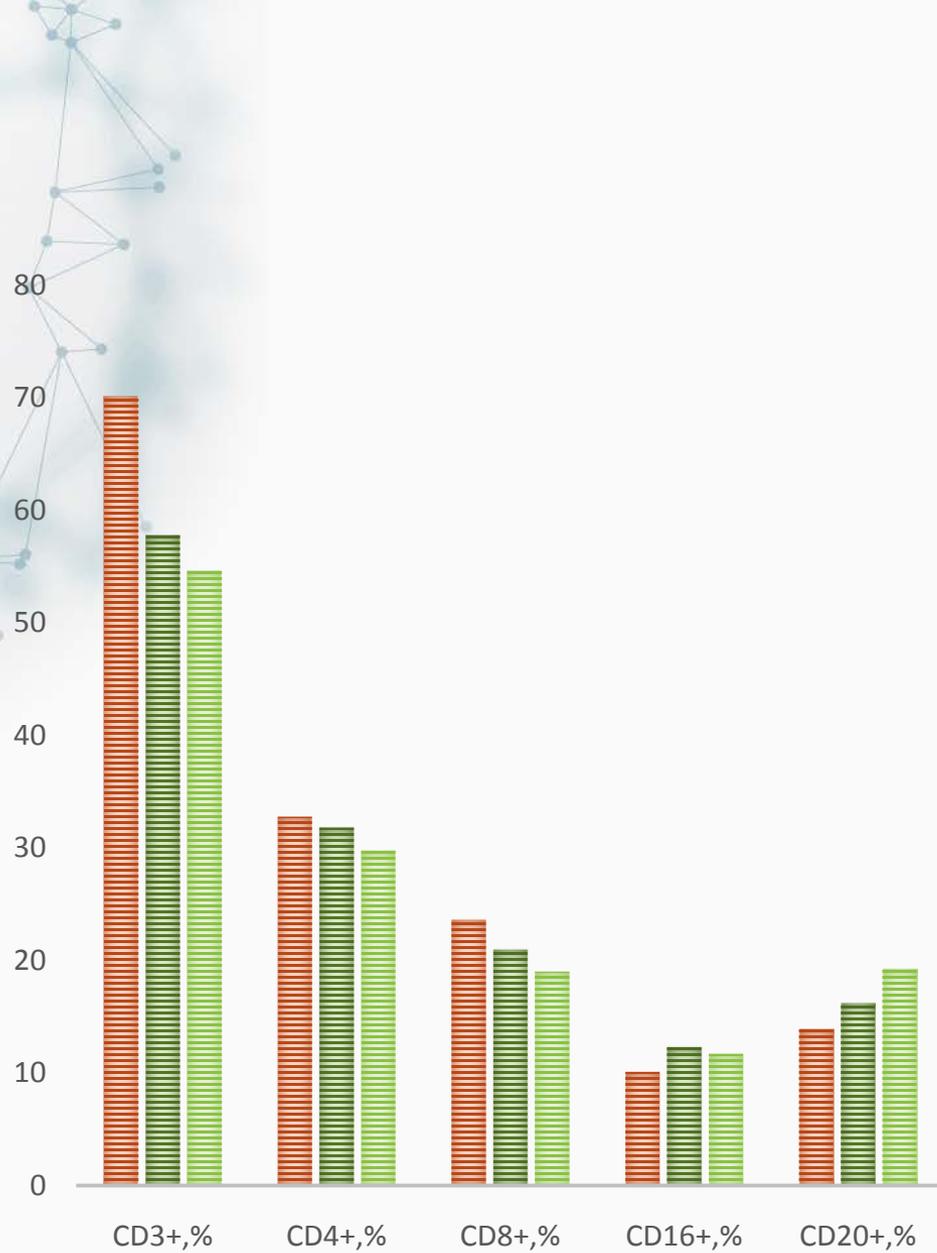
IA – инфицированные персистирующими
внутриклеточными возбудителями

IB – неинфицированные персистирующими
внутриклеточными возбудителями

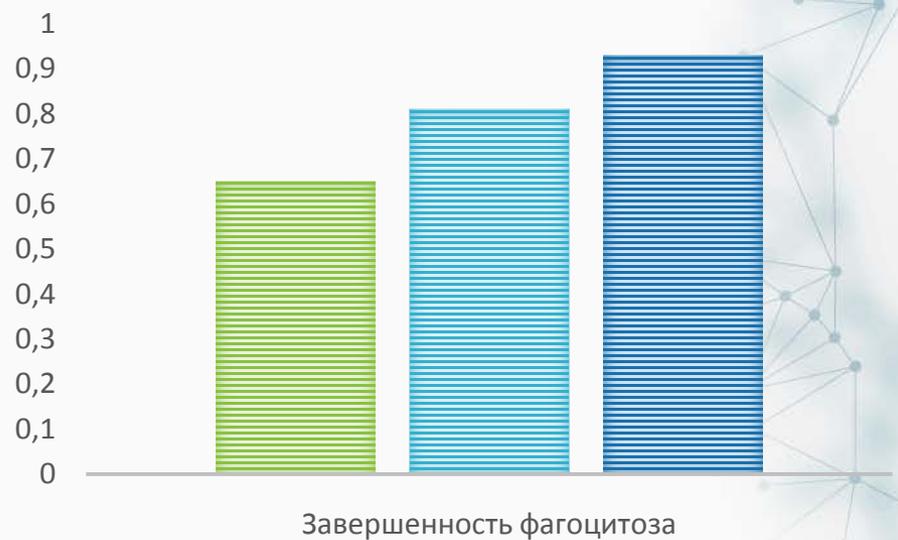
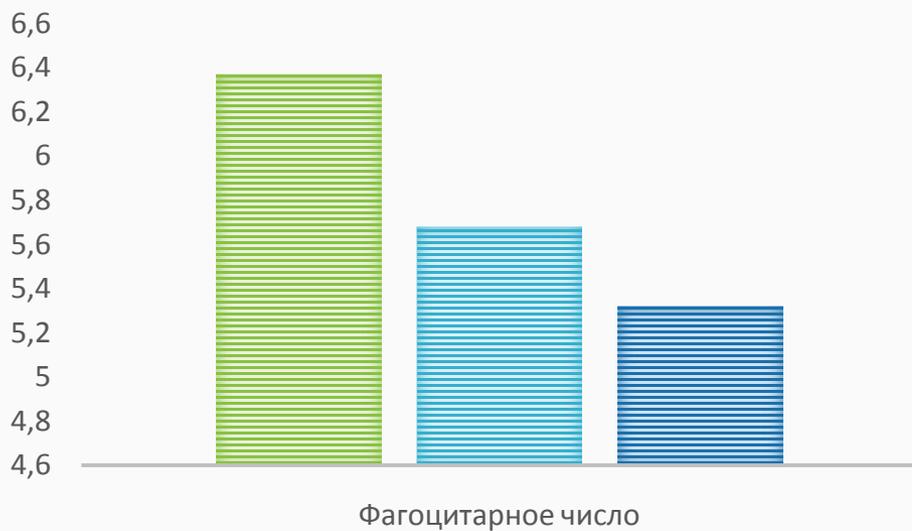
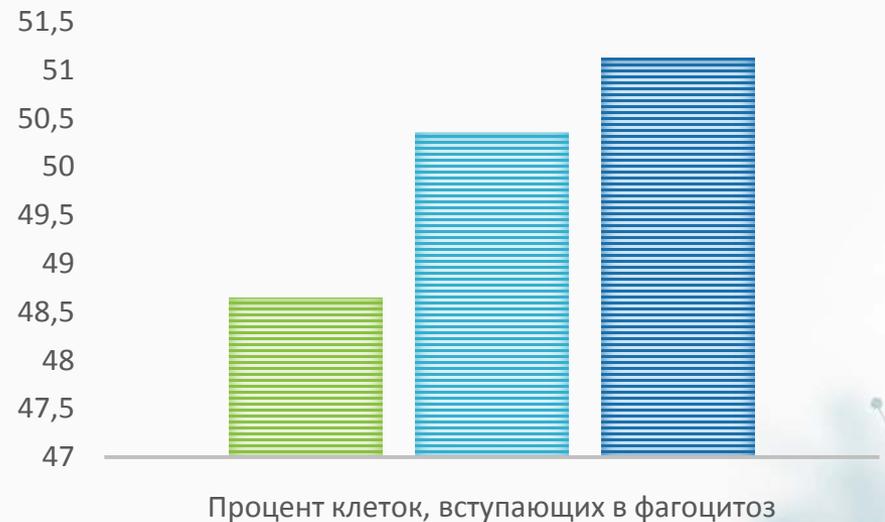
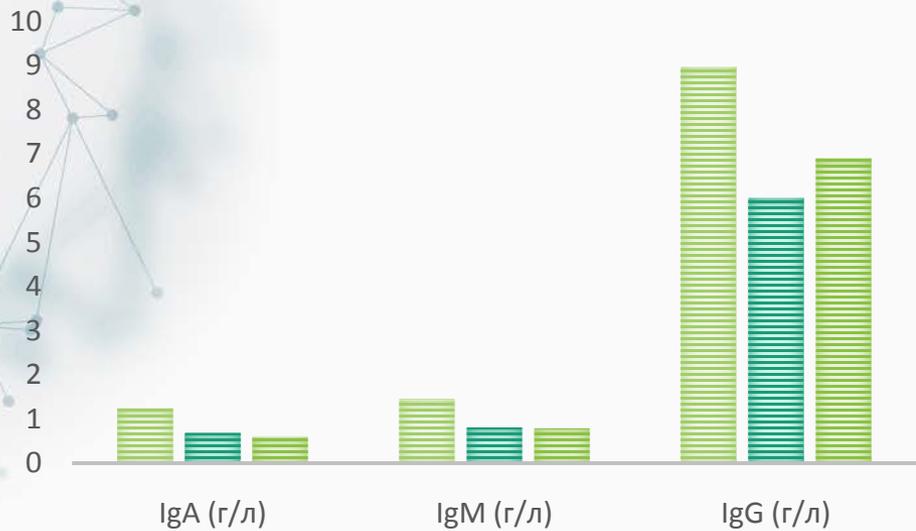
➤ 35 эпизодически болеющих детей (группа II)

Показатель	ЧБД дети (n=129)		Эпизодически болеющие дети (II, n=35)
	Инфицированные персистир. внутриклет. инфекциями (Ia)	Неинфицированные персистир. внутриклет. инфекциями (Ib)	
Случаев ОРИ в год	7,15±3,2 $p_{Ia-Ib} < 0,001$ $p_{Ia-II} < 0,001$	4,83±0,12 $p_{Ib-II} < 0,001$	1,56±0,21
Длительность	11,84±3,21 $p_{Ia-Ib} < 0,001$ $p_{Ia-II} < 0,001$	9,74±0,29 $p_{Ib-II} < 0,001$	4,85±0,38
Частота осложнений	48,2 $p_{Ia-Ib} = 0,25$ $p_{Ia-II} < 0,001$	39,1 $p_{Ib-II} = 0,005$	19,6

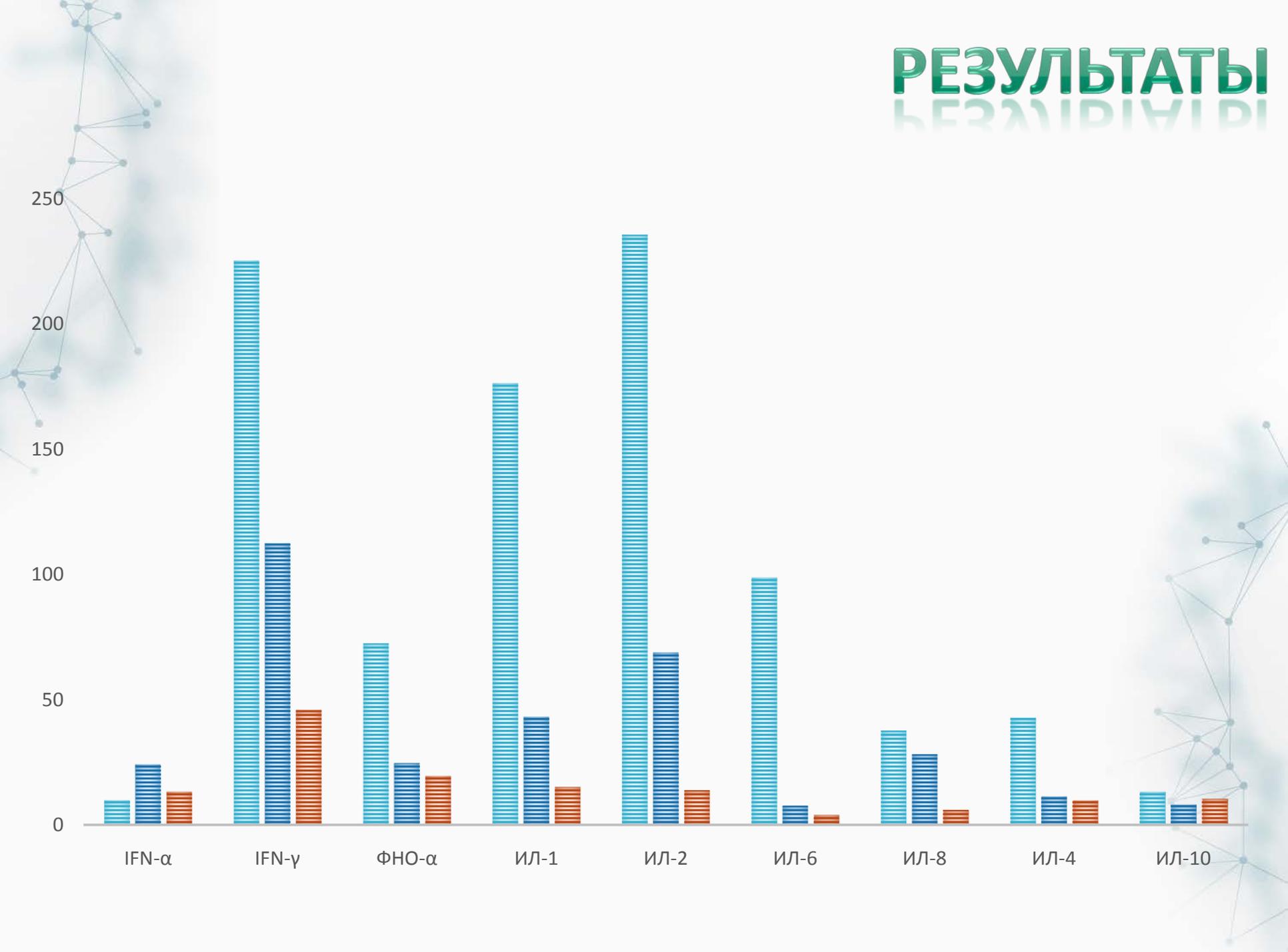
РЕЗУЛЬТАТЫ



РЕЗУЛЬТАТЫ



РЕЗУЛЬТАТЫ



Механизм формирования синдрома часто болеющий ребенок



Зеленым отмечены значимые связи (p<0,05)



У **67% детей** раннего возраста с **длительным субфебрилитетом** и у **49%** с **лимфоаденопатией** выявлено различное течение герпесвирусных инфекций.

Включение в комплекс терапии этиотропной терапии (ациклических нуклеозидов), при необходимости — иммуномодуляторов, эффективно у $2/3$ детей с субфебрилитетом и у половины с лимфоаденопатией.

ВЫВОДЫ

- Полученные данные позволяют рассматривать иммунные нарушения, обусловленные ПВИ, как фактор патогенеза рекуррентных респираторных заболеваний у ЧБД.
- Выраженная стимуляция супрессорно-цитотоксического звена Т-лимфоцитов наряду с гипериммуноглобулинемией свидетельствует о "раздражении" этих звеньев иммунной системы в ответ на длительную персистенцию инфекционного агента.
- С механизмами формирования состояния персистенции согласуются также изменения в фагоцитарном звене: снижение количества активных фагоцитов свидетельствует об ингибирующем воздействии персистирующих инфекций, что подтверждается также угнетением их переваривающей функции. Изменения в фагоцитарном звене могут объяснить также высокий удельный вес бактериальных осложнений у инфицированных ПВИ часто болеющих детей. При этом, их выраженность соотносится с частотой осложнений в группах.
- Учитывая данные о возможной активации иммунной системы вследствие ЦМВ инфекции, сопровождающейся пролиферативным ответом Т-клеток и системным синтезом интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α , закономерным является увеличение этих цитокинов у этой категории больных. При этом сам вирус резистентен к противовирусным эффектам этих цитокинов.
- Повышенные уровни интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α являются отражением персистирующего системного воспаления и могут быть фактором формирования хронической патологии и аутоагрессии. Следует отметить, что «провоспалительные» цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8) также повышены у часто болеющих детей с ПВИ.

РЕКОМЕНДАЦИИ

- Если семейный анамнез отягощен по рецидивирующим заболеваниям органов дыхания (бронхит, тонзиллит, синусит, отит, пневмония и др.), кожи (фурункулез, кандидоз), слизистых (язвенные поражения, кандидоз) и других, **целесообразно проведение иммунологического обследования.**
- В свою очередь, при затяжном течении эпизодов ОРВИ, особенно при наличии аллергопатологии у ближайших родственников, а у самого ребенка – пищевой аллергии, атопического дерматита, план обследования необходимо согласовать с **аллергологом.**
- Нередко в основе РВИ с клиническими проявлениями тонзиллофарингита и аденоидита лежат такие функциональные нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, как **гастроэзофагеальный рефлюкс.** Комплекс обследования такого ребенка должен не только включать обязательные консультации специалистов (оториноларинголог, гастроэнтеролог), но и подкрепляться дополнительными исследованиями.
- У детей с затяжными ОРВИ, особенно с субфебрилитетом и лимфоаденопатией, требуется поиск **маркеров герпетических и других внутриклеточных инфекций,** уточнение содержания в сыворотке крови **витамина D** и др.

РЕКОМЕНДАЦИИ

При отсутствии указанных патологических состояний следует проводить неспецифические реабилитационные мероприятия:

- рациональный режим дня и питания;
- полноценная возрастная диета;
- достаточное пребывание на свежем воздухе;
- закаливание;
- регулярное занятие физкультурой;
- нормализация психологических и социально-бытовых условий;
- плановая вакцинация и неспецифическая иммунопрофилактика.



Хорошо спит малыш на воздухе в легкий морозец! Детские ясли № 155 Дзержинского района Москвы. Фото Дм. Балтерманца.

Благодарю за внимание!

