

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОЙ, ИММУННОЙ, ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Голюченко О. А. (gka9711@yandex.ru.), Осочук С. С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

*Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей остаются актуальной проблемой здравоохранения в Республике Беларусь. У часто болеющих детей как в интерморбидном периоде, так и при острой респираторной инфекции определяли кортизол крови, IgA, IgM, IgG, липидный спектр. Выявлены различия в реагировании иммунной, липидтранспортной, эндокринной систем у часто и эпизодически болеющих детей в ответ на развитие острой респираторной инфекции, в том числе при поражении нижних отделов респираторного тракта и пневмонии.*

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, кортизол, иммуноглобулины, липидтранспортная система.

В структуре заболеваемости детского населения в Республике Беларусь и других странах одно из лидирующих мест принадлежит острым респираторным инфекциям (ОРИ). По данным Витебского областного центра гигиены и эпидемиологии, в структуре общей заболеваемости детей 0-14 лет в 2014 году в г. Витебске и по области болезни органов дыхания составили 76% от общей заболеваемости и 83% среди впервые выявленных заболеваний (95% из них составили ОРИ). Такой уровень заболеваемости, безусловно, определяет высокую социально-экономическую значимость проблемы.

Вместе с тем в детской популяции можно выделить группу детей, отличающихся от сверстников значительно более высоким уровнем заболеваемости ОРИ. Таких детей принято называть часто болеющими детьми (ЧБД) и относить в отдельную группу диспансерного наблюдения [1]. Согласно данным кафедры гигиены и медицинской экологии БелМАПО, в 2014 г. среди дошкольников (3-5 лет) и детей школьного возраста (6-17 лет) удельный вес детей, находящихся во 2 группе здоровья (часто и длительно болеющие или имеющие осложненный биологический и социальный анамнез) составляет 56,8 и 56%, соответственно. Таким образом, ОРИ у ЧБД наносят значительный экономический ущерб экономике Республики Беларусь, что определяет актуальность проблемы для научных исследований.

И.В. Василевский отмечает, что до настоящего времени не удалось достоверно определить приоритетных для развития синдрома «ЧБД» возбудителей ОРИ [3]. Вероятно, предрасположенность к частым респираторным заболеваниям связана не с этиологической структурой ОРИ у ЧБД, а с метаболическими особенностями организма детей, в том числе и с активностью продукции специфических иммуноглобулинов.

Ранее нами было показано, что в интерморбидном периоде ЧБД имеют особенности иммунной системы, содержания кортизола крови, транспорта липидов по сравнению со здоровыми эпизодически болеющими детьми (ЭБД) [4]. Выявленные изменения могут рассматриваться как факторы, определяющие повышенную восприимчивость ЧБД к возбудителям ОРИ. Учитывая вышесказанное, можно предположить наличие особенностей реагирования иммунной, липидтранспортной, иммунной систем ЧБД на развитие ОРИ, определяющих большую частоту осложненного, затяжного и рецидивирующе-

го течения этих заболеваний. Несмотря на большой интерес исследователей к проблеме формирования феномена ЧБД, патогенетические механизмы взаимодействия организма ребенка, часто болеющего ОРИ, с возбудителями этих инфекций не ясны.

**Целью** настоящего исследования было определить особенности иммунной, эндокринной, липидтранспортной систем ЧБД при ОРИ, в том числе протекающих с инфекционным поражением нижних отделов респираторного тракта и легочной паренхимы.

### Материалы и методы

Нами были обследованы 40 детей 3-11 лет, отнесенные к группе ЧБД согласно критериям В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова (1986). Контролем служили 20 детей того же возраста, относящихся к группе ЭБД. Было сформировано 6 клинических групп:

1. ЧБД в интерморбидный период, продолжавшийся не менее 2-х недель.

2. ЭБД в период отсутствия ОРИ и клинических признаков воспаления.

3. ЧБД в остром периоде острой респираторной инфекции.

4. ЭБД в остром периоде острой респираторной инфекции.

5. ЧБД (в том числе из уже обследованных) респираторные инфекции которых протекали с инфекционным поражением нижних дыхательных путей, в том числе осложнились пневмонией.

6. ЭБД (в том числе из уже обследованных), респираторные инфекции которых протекали с инфекционным поражением нижних дыхательных путей, в том числе осложнились пневмонией.

Содержание кортизола определяли с использованием радиоиммунных наборов УП «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии» НАН Беларуси. Количество иммуноглобулинов G, M, A определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор-бест» на ИФА-анализаторе «Витязь» Ф 300 ТП (Беларусь). Концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли с использованием наборов фирмы Cormay-Diana (СП Беларусь-Польша). Содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по В. Rifting, 1970. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по раз-

нице концентрации ОХС и суммы ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы STATISTICA 10RUS, лиц. № sta999K34156W, принадлежит УО ВГМУ.

### Результаты и обсуждение

Оценка изменений состава липидтранспортной системы (ЛТС) и содержания кортизола у ЧБД при развитии у них ОРИ (таблица 1) не выявила достоверных отличий в составе ЛТС, однако содержание кортизола снизилось ( $p=0,045$ ) по сравнению с интерморбидным периодом. Вероятно, описанная нами ранее исходная гиперхолестеролемиа, характерная для здоровых детей группы ЧБД [4], не может обеспечить адекватную доставку холестерина надпочечникам и возникает как следствие нарушения рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП периферическими, в том числе и клетками надпочечников. Возможно, это объясняет описанное в литературе более медленное выздоровление и склонность к затяжному течению респираторных инфекций у ЧБД.

В группе ЭБД при заболевании ОРИ по сравнению со здоровыми детьми отмечено достоверное увеличение содержания ОХС за счет роста содержания ХС ЛПНП ( $p=0,047$ ), при этом содержание кортизола не изменялось. В отличие от ЧБД такая реакция ЛТС является характерной для воспалительных процессов, в ходе которых снижается сродство ЛПНП к рецепторам и ухудшается их элиминация из кровотока (Nigon, F, 1991).

Литературные данные, касающиеся реакции эндокринной системы на развитие острого инфекционного воспаления у детей, указывают на увеличение выброса в кровь кортизола в острую фазу ОРИ [12], [6], сочетающееся с нарастанием спонтанной реакции бласттрансформации лейкоцитов. Таким образом, кортизол модулирует функциональную активность клеток иммунной системы с обеспечением продукции эффекторных молекул иммунного ответа – иммуноглобулинов. Наличие противоположных изменений секреции кортизола в ответ на развитие ОРИ у ЧБД говорит о нарушении регуляции функции иммунной системы кортизолом.

Возможно, снижение уровня кортизола у ЧБД при остром инфекционном поражении респираторного тракта объясняется дефектами метаболизма, в частности, измененной функцией липидтранспортной системы у этой группы детей, что приводит к неадекватному синтезу кортизола при инфекционных процессах. Кроме того, у ЧБД, возможно, имеются изменения в функционировании клеточных рецепторов к кортизолу. При более низких концентрациях кортизол преимущественно связывается с минералокортикоидными рецепторами в клетках, что приводит к некоторой иммуностимуляции [10], и таким образом снижение концентрации кортизола у ЧБД в ответ на инфекцию может иметь адаптивное значение.

Сравнение ЛТС и содержания кортизола сыворотки крови ЧБД и ЭБД в остром периоде ОРИ не выявило статистически значимых различий в отличие от интерморбидного периода. Вероятно, ЧБД в интерморбидный период уже имеют профиль ЛТС и количество кортизола, характерные для ЭБД при заболевании ОРИ.

Анализ изменения содержания иммуноглобулинов крови также выявил отличительные особенности детей группы «ЧБД» (таблица 2).

У эпизодически болеющих детей отмечено достоверное повышение содержания IgG и IgA при заболевании ОРИ по сравнению со здоровыми

**Таблица 1.** – Состав ЛТС, содержание кортизола сыворотки крови у ЧБД и ЭБД в интерморбидный период и при заболевании ОРИ

	ОХС (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)	ХС ЛПОНП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	Кортизол (нмоль/л)
ЧБД здоровые	4,95±1,21	1,1±0,48	3,52±1,14	0,36±0,18	0,79±0,4	518,7±125,6
ЧБД ОРИ	5,26±0,92	1,24±0,4	3,56±1,03	0,46±0,17	0,99±0,38	297,17±188,9 0,045
$P_{\text{здор}}$						
ЭБД здоровые	4,3±0,89	1,37±0,49	2,49±0,96	0,43±0,18	0,94±0,39	434,03±102,8
$P_{\text{ЧБД}}$	0,0106	0,002	<0,0001	0,018	0,018	0,032
ЭБД ОРИ	5,53±1,7	1,26±0,21	3,79±1,78	0,47±0,11	1,03±0,24	361,3±151,0
$P_{\text{здор}}$	0,047		0,047			
$P_{\text{ЧБД ОРИ}}$						

**Таблица 2.** – Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови у ЧБД и ЭБД в интерморбидный период и при заболевании ОРИ

	IgG (мг/мл)	IgM (мг/мл)	IgA (мг/мл)
ЧБД здоровые	16,35±5,8	2,0±0,7	1,41±0,7
ЧБД ОРИ	14,61±8,1	1,93±1,0	0,95±0,23
$P_{\text{здор ЧБД}}$			0,028
ЭБД здоровые	7,97±2,6	1,46±0,6	0,68±0,2
$P_{\text{ЧБД}}$	<0,0001	0,012	0,00015
ЭБД ОРИ	16,3±7,34	1,96±1,16	1,62±1,11
$P_{\text{здор}}$			0,03

детьми, что можно рассматривать как адекватную защитную реакцию на развитие инфекционного заболевания. У ЧБД при развитии ОРИ, напротив, наблюдалось снижение IgA ( $p=0,028$ ). При сравнении содержания иммуноглобулинов у ЧБД и ЭБД в остром периоде ОРИ выявлено статистически значимо более низкое содержание IgA у ЧБД ( $p=0,03$ ). Учитывая, что IgA формируют местный иммунитет, препятствуя адгезии микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, усиливая фагоцитоз, препятствуя адсорбции и репродукции вирусов в клетках эпителия, можно заключить, что у ЧБД нарушена одна из систем защиты от микроорганизмов.

Учитывая способность глюкокортикоидов, в том числе кортизола, стимулировать продукцию иммуноглобулинов, в том числе IgA in vitro (Grayson J., 1981), снижение содержания IgA у ЧБД при развитии у них ОРИ можно объяснить снижением содержания кортизола сыворотки крови в этот период.

Анализ показателей ЛТС и эндокринной системы детей при ОРИ с поражением нижних отделов респираторного тракта и пневмонией (таблица 3) выявил, что при утяжелении воспалительного процесса у ЧБД по сравнению с интерморбидным периодом достоверно снижается содержание ХС ЛПНП и увеличивается количество ХС ЛПОНП и ТГ ( $p=0,018$ , 0,001, 0,001, соответственно). Такая картина характерна для воспалительных процессов, в ходе которых активизируется продукция ЛПОНП и снижается активность их липолитической трансформации в ЛПНП [11]. При этом количество кортизола оставалось достоверно ниже, чем в интерморбидный период ( $p=0,00001$ ). Такая картина согласуется с экспериментальными исследованиями В.Н.Титова и соавторов (1978), показавших способность адреналэктомии увеличивать активность продукции ЛПОНП в печени экспериментальных животных и

**Таблица 3.** – Состав ЛТС, содержание кортизола у ЧБД и ЭБД в интерморбидный период и при ОРИ с поражением нижних отделов респираторного тракта

	ОХС, мм/л	ХС ЛПВП, мм/л	ХС ЛПНП, мм/л	ХС ЛПОНП, мм/л	ТГ, мм/л	Кортизол, нмоль/л
<b>ЧБД здоровые</b>	4,95±1,21	1,1±0,48	3,52±1,14	0,36±0,18	0,79±0,4	518,7±125,6
<b>ЧБД ИНДП</b> Р <sub>здор</sub>	4,65±0,98	1,38±0,54	2,75±1,01 0,018	0,52±0,15 0,001	1,12±0,34 0,001	330,3±139,3 0,00001
<b>ЭБД здоровые</b>	4,3±0,89	1,37±0,49	2,49±0,96	0,43±0,18	0,94±0,39	434,03±102,9 0,032
<b>ЭБД ИНДП</b> Р <sub>чбд</sub>	0,0106	0,002	<0,0001	0,018	0,018	
<b>ЭБД ИНДП</b> Р <sub>здор</sub> Р <sub>чбд индп</sub>	4,24±0,87	1,27±0,43	2,38±0,75	0,59±0,23 0,019	1,28±0,5 0,019	432,1±141,9 0,012

Примечание: ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей и пневмонии

тормозить их липолитическую трансформацию в ЛПНП. При гормонзаместительной терапии АКТГ и кортизолом продукция ЛПОНП снижалась и восстанавливалась активность конверсии ЛПОНП в ЛПНП.

В группе ЭБД утяжеление ОРИ сопровождалось лишь ростом содержания ХС ЛПОНП и ТГ по сравнению с интерморбидным периодом ( $p=0,019$ ). При этом содержание кортизола не изменялось и было достоверно выше, чем в группе ЧБД, болеющих ОРИ, отягощенными инфекциями нижних дыхательных путей и пневмонией. Выявленные изменения можно расценить как адекватную защитную реакцию на активацию воспалительного процесса, поскольку рост содержания ХС ЛПОНП говорит об увеличении продукции эндогенного холестерина как предшественника стероидных гормонов и материала, необходимого для регенерации клеточных мембран, сами ЛПОНП способны связывать бактериальные липополисахариды [5].

При сравнении содержания кортизола у ЧБД и ЭБД в остром периоде внегоспитальной пнев-

монии средней степени тяжести выявлены схожие изменения для группы в целом: кортизол ЭБД составил  $493,13 \pm 207,96$  нмоль/л, ЧБД –  $312, \pm 37$  нмоль/л ( $p=0,045$ ).

У часто болеющих детей имеются особенности реагирования иммунной, эндокринной, липидтранспортной систем на развитие ОРИ, которые необходимо учитывать при разработке и выборе методов лечения таких пациентов.

### Выводы

1. ОРИ у ЧБД вызывают снижение количества кортизола крови, а у ЭБД содержание кортизола не изменяется, что, вероятно, обусловило отсутствие реакции ЛТС у ЧБД и рост со-

держания ХС ЛПНП у ЭБД. Исходя из полученных данных, можно предположить, что у ЧБД имеется некий дефект регуляции образования кортикостероидов либо захвата транспортных липопротеидов, переносящих холестерол в ткани (в частности, в надпочечники) в ответ на инфекционный процесс. Это предположение подтверждается также запоздалой и неполной функциональной защитной реакцией иммунной системы у ЧБД (отсутствием активации синтеза иммуноглобулинов в ответ на инфицирование).

2. У ЧБД утяжеление инфекционного процесса при ОРИ вызывает изменения ЛТС, проявляющиеся в снижении содержания ХС ЛПНП и увеличении количества ХС ЛПОНП и ТГ по сравнению с интерморбидным периодом, сопоставимые с экспериментальными данными, полученными при адреналэктомии, что согласуется с полученными в ходе исследования данными, свидетельствующими о снижении содержания кортизола в ответ на развитие ОРИ с поражением нижних отделов респираторного тракта.

### Литература

1. Беляева, Л. М. Профилактические и лечебно-профилактические мероприятия для детей и подростков I и II групп здоровья. Современная тактика ведения часто и длительно болеющих детей. Учебно-методическое пособие / Л. М. Беляева. - Минск, 2006. – 60 с.
2. Василевский, И. В. Реабилитация часто болеющих детей: учеб-метод пособие / И. В. Василевский. – Минск.: БелМАПО. - 2006. – 44 с.
3. Василевский, И. В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммуно-корректирующей терапии / И. В. Василевский // Медицина. - 2008. -№2. – С. 93-99.
4. Голюченко О. А. Повышенное содержание кортизола у часто болеющих детей как фактор, увеличивающий восприимчивость к острым респираторным инфекциям// О. А. Голюченко, С. С. Осочук// Клиническая лабораторная диагностика - №12 – Москва. «Медицина» - 2010. – С. 14-16.
5. Душкин М. И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М. И. Душкин, Е. Н. Кудинова, Я. Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, №2. – С. 18-25
6. Железникова, Г. Ф. Роль кортизола, пролактина и гормона роста в регуляции иммунного статуса детей, переносящих острые респираторно-вирусные инфекции / Г. Ф. Железникова и соавт. // Педиатрия. – 2001. - №1. -

### Literatura

1. Beljaeva, L. M. Profilakticheskie i lechbeno-profilakticheskie meroprijatija dlja detej i podrostkov I i II grupp zdorov'ja. Sovremennaja taktika vedenija chasto i dlitel'no bolejušhhih detej. Uchebno-metodicheskoe posobie. / L. M. Beljaeva. - Minsk, 2006. – 60 s.
2. Vasilevskij, I. V. Reabilitacija chasto bolejušhhih detej: ucheb-metod posobie / I. V. Vasilevskij. – Minsk.: BelMAPO. - 2006. – 44 s.
3. Vasilevskij, I. V. Chasto bolejušhhie deti: prakticheskie podhody k immuno-korririrujušhej terapii / I. V. Vasilevskij // Medicina. - 2008. -№2. – С. 93-99.
4. Goljuchenko O. A. Povyshennoe sodержanie kortizola u chasto bolejušhhih detej kak faktor, uvelichivajušhij vospriimchivost' k ostrym respiratornym infekcijam// O. A. Goljuchenko, S. S. Osочuk// Klinicheskaja laboratornaja diagnostika - №12 – Moskva. «Medicina» - 2010. – С. 14-16.
5. Dushkin M. I. Integracija signal'nyh putej reguljicii lipidnogo obmena i vospalitel'nogo otveta / M. I. Dushkin, E. N. Kudinova, Ja.Sh. Shvarc // Citokiny i vospalenie. – 2007. – Т.6, №2. – С. 18-25
6. Zheleznikova, G. F. Rol' kortizola, prolaktina i gormona rosta v reguljicii immunngo statusa detej, perenosjashhih ostrye respiratorno-virusnye infekcii / G.F. Zheleznikova i soavt. // Peditrija. – 2001. - №1. - S.99-100
7. Lysenko, I. M. Sindrom «chasto bolejušhhih rebenok» /

С.99-100

7. Лысенко, И. М. Синдром «часто болеющий ребенок» / И. М. Лысенко, М. Г. Романцов // Врачебное дело. – 2013. - №1 (1118). – С. 48-58.

8. Лысенко, И. М. Частая респираторная заболеваемость у детей и безлекарственные методы ее реабилитации. Часть I. / И. М. Лысенко, Т. М. Рябова // Охрана материнства и детства. – 2005. - № 1(6). – С. 50-61.

9. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор) / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова // Terra Medica. 2014. - № 1. – С. 55-69.

10. Самарин, Д. В. Глюкокортикоиды / Д.В. Самарин // Therapia. - 2009. - №1(33). - С.28-31.

11. Khovidhunkit, Weerapan Infection and Inflammation-Induced Proatherogenic Changes of Lipoproteins / Weerapan Khovidhunkit [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 181. – P. 462–472

12. Ricardo A. Pinto T Helper 1/T Helper 2 Cytokine Imbalance in Respiratory Syncytial Virus Infection Is Associated With Increased Endogenous Plasma Cortisol / Ricardo A. Pinto et al. // PEDIATRICS. - May 2006. - Vol. 117. - No5. - P. e878-e886

I.M. Lysenko, M. G. Romancov // Vrachebnoe delo. – 2013. - №1 (1118). – S. 48-58.

8. Lysenko, I. M. Chastaja respiratornaja zaboлеваemost' u detej i bezlekar-stvennye metody ee rehabilitacii. Chast' I. / I.M. Lysenko, T.M. Rjabova // Ohrana materinstva i detstva. – 2005. - № 1(6). – S. 50-61.

9. Romancov, M. G. Chasto bolejuushhie deti: voprosy farmakoterapii (nauchnyj obzor) / M.G. Romancov, I.Ju. Mel'nikova // Terra Medica. 2014. - № 1. – S. 55-69.

10. Samarin, D. V. Gljukokortikoidy / D.V. Samarin // Therapia. - 2009. - №1(33). - S.28-31.

11. Khovidhunkit, Weerapan Infection and Inflammation-Induced Proatherogenic Changes of Lipoproteins / Weerapan Khovidhunkit [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 181. – P. 462–472

12. Ricardo A. Pinto T Helper 1/T Helper 2 Cytokine Imbalance in Respiratory Syncytial Virus Infection Is Associated With Increased Endogenous Plasma Cortisol / Ricardo A. Pinto et al. // PEDIATRICS. - May 2006. - Vol. 117. - No5. - P. e878-e886

## SOME FEATURES OF SICKLY CHILDREN ENDOCRINE, IMMUNE, LIPID TRANSPORT SYSTEMS DURING ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

*Golyuchenko O. A., Asachuk S. S.*

Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk, Belarus

*Acute respiratory infections among sickly children remain an actual problem of public health service in Belarus. Blood cortisol, IgA, IgM, IgG, lipid spectrum were defined in sickly children both in the intermorbidity period and during acute respiratory infection. Distinctions in immune, lipid transport, endocrine systems reaction in response to development of an acute respiratory infection in often and incidentally sick children were revealed.*

**Key words:** sickly children, acute respiratory infections, cortisol, immunoglobulins, lipid transport system.

Поступила: 27.10.2015

Отрецензирована: 04.11.2015