

Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края

Требухов А.В.¹, Жижелева В.Ю.², Мальцева М.В.², Найдовская Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул)

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул)

Features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory

Trebukhov A.V.¹, Zhizheleva V.Yu.², Maltseva M.V.², Naidovskaya N.A.²

¹Altai State Medical University (Barnaul)

²Altai State University (Barnaul)

АННОТАЦИЯ

В исследовании, изучавшем особенности иммунного статуса часто и длительно болеющих детей (ЧБД) — жителей Алтайского края, принял участие 31 ребенок обоего пола в возрасте от 3 до 5 лет. Все дети состояли в группе диспансерного учета детской поликлиники по месту жительства как «часто болеющие», страдающие рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей. В контрольную группу вошли 28 условно здоровых детей в возрасте 3–5 лет, не состоящих на учете в статусе часто болеющих. Всем участникам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, исследование биохимических показателей крови, комплексное иммунологическое обследование, комплексное исследование на паразитов, исследование на носительство герпес-вирусных инфекций (вирус папилломы человека, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ)).

В ходе анализа микрофлоры, высеваемой со слизистой оболочки полости носа и зева, в группе ЧБД выявлено носительство как условно-патогенной, так и патогенной микрофлоры. Чаще всего встречались *Staphylococcus (S.) epidermidis* (у 32 % детей), *Neisseria* spp. (у 23 %), *S. aureus* (у 15 %). У 60 % ЧБД установлена положительная реакция антител (АТ) к антигенам ЕА (IgG) и VCA (IgG) ВЭБ, а также положительные анти-ЦМВ IgG, причем АТ к ВПГ не обнаруживались изолированно от АТ к другим герпес-вирусам (ВЭБ, ЦМВ), в то время как АТ к ЦМВ встречалась в 25 % случаев, а АТ к ВЭБ — в 15 %, в остальных 60 % случаев наблюдалось их сочетание. Иммунологическое обследование детей не выявило выраженных нарушений иммунологического статуса, однако наблюдалась выраженная тенденция к снижению зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), а также Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Оценка интерферонового (ИФН) статуса выявила относительно низкий уровень ИФН-α у ЧБД.

Таким образом, большинство обследованных ЧБД не имели значимых нарушений иммунной системы, что требует от участковых педиатров более взвешенного подхода к тактике их обследования.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, иммунный статус, вирусно-бактериальные инфекции, герпес-вирусная инфекция.

ABSTRACT

The study of the immune status of often and long-term sick children (OSC) — residents of the Altai Territory, involved 31 male and female children aged 3 to 5 years. All children were followed-up at the children's clinic at the place of residence as "often sick," suffering from recurrent respiratory diseases of the upper respiratory tract. The control group consisted of 28 conditionally healthy children aged 3–5 years who were not registered as often sick. All participants underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including a complete blood count, a study of biochemical blood param-

Поступила 17.05.2019
Принята 20.06.2019

*Автор, ответственный за переписку
Требухов Андрей Владимирович: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.
E-mail: avtmed@mail.ru

Received 17.05.2019
Accepted 20.06.2019

*Corresponding author
Trebukhov Andrey Vladimirovich: Altai State Medical University, 40, Lenina Prospect, Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: avtmed@mail.ru

eters, a comprehensive immunological examination, a comprehensive parasite screening, an examination on herpes virus infections (human papillomavirus, Epstein — Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV)).

The analysis of microflora from the mucosa of the nasal cavity and pharynx revealed both opportunistic and pathogenic microflora in the group of OSC. *Staphylococcus (S.) epidermidis* (in 32% of children), *Neisseria* spp. (in 23%), *S. aureus* (in 15%) were most often found. 60% of OSC had a positive antibody (AB) response to EA (IgG) and VCA (IgG) antigens of EBV, as well as positive anti-CMV IgG. The analysis showed that AB to HSV were not detected in isolation from AB to other herpes viruses (EBV, CMV), while AB to CMV were found in 25% of cases, and AB to EBV — in 15%. The remaining 60% of cases accounted for their combination. An immunological examination of children did not reveal pronounced disorders of the immunological status, but there was an apparent decrease in the number of mature T-lymphocytes (CD3+), T-helper cells (CD4+), as well as T-cytotoxic lymphocytes (CD8+). Assessment of interferon (IFN) status revealed a relatively low level of IFN- α in the OSC.

Thus, the majority of examined OSC did not have significant disorders of the immune system, which requires local pediatricians to take a more balanced approach to the tactics of their examination.

Keywords: often and long-term sick children, immune status, viral-bacterial infections, herpes virus infection.

ВВЕДЕНИЕ

Часто и длительно болеющие дети (ЧБД) являются актуальной проблемой современной педиатрии, занимают достаточно большую долю и среди пациентов детских аллергологов-иммунологов [1–3]. Следует отметить, что данная проблема имеет не только медицинские аспекты, но и социально-психологические, поскольку члены семьи вынуждены длительное время не работать, чтобы ухаживать за болеющим ребенком. Это обуславливает так называемую вынужденную безработицу, прежде всего их матерей, пропуски посещения детских учреждений и, как следствие, нарастающую психологическую неудовлетворенность, конфликтность в семье и обществе [3–5].

Количество подобных детей, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65 % детской популяции. Данный показатель сильно варьирует в различных регионах РФ, возрастных группах и имеет тенденцию к прогрессивному росту [6, 7].

Отметим, что термин «часто и длительно болеющие дети» не является диагнозом, а обозначает диспансерную группу детей, характеризующуюся более высоким уровнем заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в сравнении со сверстниками [8]. По определению ВОЗ критерием для присвоения статуса «часто болеющий ребенок» является частота эпизодов острого респираторного заболевания (ОРЗ) за год. В России, согласно таблице критериев Альбицкого — Баранова (1986), одним из главных оснований для включения ребенка в группу ЧБД является частота эпизодов ОРЗ (ОРВИ) в год. Так, для первого года жизни — это 4 эпизода и более, а для трехлетнего возраста — 6 и более. У детей старше 3 лет в качестве критерия для включения в группу ЧБД используют «инфекционный индекс» — отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение

INTRODUCTION

Often and long-term sick children (OSC) are an urgent problem of modern pediatrics, and they represent a large proportion of patients visiting pediatric allergologists and immunologists [1–3]. It should be noted that this problem has not only medical aspects but also socio-psychological ones, as family members are forced to not work for a long time in order to care for a sick child. This problem causes the so-called forced unemployment, primarily of their mothers, missing in a preschool; as a result, growing psychological unsatisfaction, conflictness in the family and society [3–5].

The number of such children, according to various authors, ranges from 20 to 65% of the child population. This indicator varies significantly in different regions of the Russian Federation and age groups and tends to gradual growth [6, 7].

The term “often and long-term sick children” is not a diagnosis, but designates a dispensary group of children characterised by a higher incidence of acute respiratory viral infections (ARVI) compared to peers [8]. According to the WHO definition, the criterion for assigning the status of “often sick child” is the frequency of episodes of acute respiratory disease (ARD) per year. In Russia, according to the table of criteria of Albitsky — Baranov (1986), one of the main reasons to include a child in the OSC group is the frequency of ARD (ARVI) episodes per year. So, for the first year of life — this is 4 episodes or more, and for three years of age — 6 or more. In children older than 3 years, the “infectious index” is used as a criterion for inclusion in the OSC group — the ratio of the sum of all cases of ARD during the year to the child’s age (in years). The infectious index in children from the group of often and long-term sick patients is 1.1–3.5, while in rarely ill children, its values do not exceed 0.2–0.3.

года к возрасту ребенка (в годах). Инфекционный индекс у детей из группы часто и длительно болеющих составляет 1.1–3.5, при этом у редко болеющих детей его значения не превышают 0.2–0.3. Следует отметить, что ЧБД относятся ко II группе здоровья (т. е. дети с риском развития хронического заболевания).

Проблеме ЧБД посвящено достаточно много работ, в которых авторы уделяли внимание инфекционной составляющей заболевания, анализу иммунного статуса таких детей, вопросам диспансеризации, лечения и профилактики заболеваний, что нашло отражение в статьях, руководствах и рекомендациях по тактике ведения данной группы больных [6, 9]. Однако вследствие разрозненности данных невозможно говорить о единой картине взаимосвязи инфекционной составляющей и нарушений системы иммунитета у ребенка. Более того, работ по проблеме ЧБД в Алтайском крае в доступной литературе крайне мало, хотя именно для Алтайского края характерен высокий, по сравнению с другими регионами Сибири, общий уровень заболеваемости населения. Это связывают с особенностью Алтайского края как региона, подвергшегося воздействию в 40–50-е годы XX в. наземных ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, с близостью космодрома Байконур, с воздействием на экологию региона компонентов отработанных ступеней космических ракет и ракетного топлива. Следует отметить и тот факт, что территория Алтайского края относится к «иммунозначимым» биогеохимическим провинциям с зональным природным дефицитом ряда микроэлементов, в том числе селена и йода. Все это создает условия для развития иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей иммунного статуса часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края. В задачи работы входило:

- 1) определить характер микробной флоры слизистых оболочек носоглотки ЧБД и оценить распространенность инфицированности герпес-вирусами в группе ЧБД;

- 2) выявить особенности иммунного статуса ЧБД в условиях вирусно-бактериальной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2017–2018 гг. на базе лаборатории биомедицины кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский госу-

It should be noted that OSC belong to the II group of health (i.e. children with a risk of developing a chronic disease).

A lot of studies have been devoted to the issue of OSC, in which the researchers paid attention to the infectious component of the disease, analysis of the immune status of such children, issues of clinical examination, treatment and prevention of diseases, which was reflected in articles, guidelines and recommendations on management tactics for this group of patients [6, 9]. However, due to the fragmentation of the data, it is impossible to talk about a single picture of the relationship of the infectious component and disorders of the immune system in a child. Moreover, the research of OSC in the Altai Territory is extremely limited, although the Altai Territory has a high morbidity rate compared with other regions of Siberia. This is often associated with the features of the Altai Territory as a region that was affected by the consequences of the ground Semipalatinsk nuclear tests in the 40–50s of the twentieth century, and effect of spent stages of space rockets and rocket fuel due to the proximity of the Baikonur cosmodrome. It is worth noting that the Altai Territory belongs to the “immuno-significant” biogeochemical provinces with zonal natural deficiency of many microelements, including selenium and iodine. All this creates the conditions for the development of immunodeficiency states and related diseases.

AIM OF THE RESEARCH

To study features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory. The tasks of the work included:

- 1) to determine the nature of the microbial flora of the mucous membranes of the nasopharynx in the OSC and to assess the prevalence of contamination by herpes viruses in the group of OSC;

- 2) to identify the characteristics of the immune status of OSC in a viral-bacterial infection.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in 2017–2018 in the biomedicine laboratory of the Physiology Department of Altai State University and the office of a pediatric allergologist-immunologist in the polyclinic of the Barnaul City Children's Hospital No. 5. The main group included 31 children aged 3 to 5 years, male and female. All the children attended the preschool and were monitored in the local children's polyclinic as “often and long-term

дарственный университет» и кабинета детского аллерголога-иммунолога в поликлинике Городской детской больницы № 5 г. Барнаула. В основную группу вошел 31 ребенок в возрасте от 3 до 5 лет, обоего пола. Все дети посещали детское дошкольное учреждение и состояли в группе диспансерного учета детской поликлиники по месту жительства как «часто и длительно болеющие», страдающие рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (отиты, ринофарингиты, тонзиллиты, бронхиты). Контрольную группу составили условно здоровые дети того же возраста обоего пола ($n = 28$), не состоящие на учете как «часто и длительно болеющие».

Частота ОРВИ у детей основной группы была от 8 эпизодов и более в год со средней длительностью заболевания более 10 дней и встречалась у 85 % детей, при этом инфекционно-воспалительный синдром регистрировался с рождения у 18 % детей, а аллергические реакции в анамнезе отмечались у 62 % детей, что определяло дальнейшую тактику обследования, в том числе для исключения сенсибилизации к неинфекционным аллергенам. В ходе исследования не было выявлено ни одного случая гельминтоза, однако наблюдался высокий процент (более 92) инфицированности детей герпес-вирусной инфекцией, в связи с чем обследуемые с герпес-вирусной инфекцией были разделены на три группы:

1-я группа — часто и длительно болеющие дети — носители цитомегаловируса (ЦМВ) ($n = 10$);

2-я группа — часто и длительно болеющие дети — носители вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) ($n = 8$);

3-я группа — часто и длительно болеющие дети с ко-инфекцией ВЭБ, ЦМВ, вируса простого герпеса (ВПГ) ($n = 10$).

Всем испытуемым проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее:

— общий анализ крови — по стандартной методике с использованием автоматического гематологического анализатора Mythic 22 (КНР);

— исследование биохимических показателей крови на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 4000-C311 (США);

— комплексное исследование на паразитов методом PARASEP. Для оценки бактериологического статуса проводился посев из носа и зева на микрофлору по стандартной методике;

— комплексное иммунологическое обследование, которое выполнялось на базе КГБУЗ «Ал-

sick», suffering from recurrent upper respiratory infections (otitis media, rhinopharyngitis, tonsillitis, bronchitis). The control group consisted of relatively healthy male and female children of the same age ($n = 28$), not monitored as “often and long-term sick”.

The frequency of ARVI in children of the main group was from 8 episodes or more per year with an average disease duration of more than 10 days and was observed in 85% of children, while infectious and inflammatory syndrome was recorded from birth in 18% of children, and 62 % children had a history of allergic reactions, which determined further examination tactics and demand to exclude sensitization to non-infectious allergens as well. In the study, no cases of helminthiasis were detected; however, there was a high percentage (over 92) of children infected with the herpes virus, and therefore, those examined with herpes virus infection were divided into three groups:

group 1 — often and long-term sick children — carriers of cytomegalovirus (CMV) ($n = 10$);

group 2 — often and long-term sick children — carriers of the Epstein — Barr virus (EBV) ($n = 8$);

group 3 — often and long-term sick children with co-infection with EBV, CMV, herpes simplex virus (HSV) ($n = 10$).

All subjects underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including:

— complete blood count — according to standard methods using an automatic hematological analyser Mythic 22 (China);

— study of biochemical blood parameters on an automatic biochemical analyser Cobas 4000-C311 (the USA);

— comprehensive parasites screening using the PARASEP method. To assess the bacteriological status, we examined microflora from nose and pharynx according to the standard method;

— a comprehensive immunological examination, carried out on by the Altai Diagnostic Centre (the Research Institute of Physiology (Barnaul)), with determination of total concentrations of IgA, IgG, IgM (enzyme-linked immunosorbent assay using a panel manufactured by Vector-Best CJSC, Russia). In addition, taking into account that allergic reactions were recorded in 62% of children, to exclude sensitization to infectious allergens, an allergological examination was performed and blood concentrations of IgE_{total} and $IgE_{specific}$ of inhalant and food allergens were determined (standard panel).

тайский диагностический центр» НИИ физиологии СО РАН (Барнаул), с определением общих концентраций IgA, IgG, IgM (метод твердофазового иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Кроме того, учитывая, что аллергические реакции регистрировались у 62 % детей, для исключения сенсибилизации к инфекционным аллергенам проводилось аллергологическое обследование и определение в крови концентраций $IgE_{\text{общ}}$ и $IgE_{\text{спец}}$ ингаляционных и пищевых аллергенов (стандартная панель).

Имунофенотипирование лимфоцитов с определением CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+ проводилось с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам на клетках иммунной системы методом проточной лазерной цитофлуорометрии с помощью проточного цитометра Beckman Coulter FC 500 (США). Кроме того, оценивалась бактерицидная активность с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определялись фагоцитарный индекс (ФИ) и интерфероновый статус по стандартным методикам.

Определение антител (АТ) к наиболее распространенным в регионе паразитам (описторхисам, аскаридам, лямблиям, бычьему и свиному цепням, эхинококкам, возбудителям токсокароза, стронгилоидоза) проводилось методом иммуноферментного анализа крови обследуемых. Кроме того, для исключения криптогенной инвазии исследовался кал методом PARASEP. Исследование детей на носительство герпес-вирусных инфекций осуществлялось с определением антител, а также методом ПЦР к вирусу папилломы человека (ВПЧ), ВЭБ, ЦМВ, ВПГ. Для исследования характера микрофлоры до лечения выполняли посевы мазков из слизистой носоглотки. Оценивали состав микрофлоры у обследуемых детей по стандартной методике.

Все полученные в ходе исследования данные подвергались математической обработке с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SPSS и STATISTICA. Данные представлены в виде среднего, ошибки среднего, доверительного интервала ($p < 0.05$). Достоверность различий в работе оценивалась с использованием t -критерия Стьюдента для неравнозначных выборок ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что возбудителями ОРВИ у детей являются различные вирусы, имеющие

Immunophenotyping of lymphocytes with the determination of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+ was carried out using monoclonal antibodies to surface differentiation antigens on the cells of the immune system by laser flow cytofluorometry using a Beckman Coulter FC 500 flow cytometer (the USA). Also, we assessed bactericidal activity by the nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test. The phagocytic index (PI) and interferon status were determined by standard methods.

Antibodies to the most common parasites in the region (opisthorchid flukes, ascarids, *Giardia lamblia*, beef and pork tapeworms, echinococci, causative agents of toxocariasis, strongyloidiasis) were determined by enzyme-linked immunosorbent analysis of the blood of the subjects. Besides, to exclude cryptogenic invasion, feces were studied using the PARASEP method. The examination of children on herpes virus infections was carried out with the determination of AB, as well as by PCR to human papillomavirus (HPV), EBV, CMV, HSV. To study the nature of the microflora, before treatment of the subjects, inoculation of medium of the smears from the nasopharynx was performed. The microflora composition in the examined children was evaluated by a standard method.

All data obtained during the study were mathematically processed using the methods of variation statistics using the SPSS and STATISTICA application software package. Data presented include the mean, the error of the mean, confidence interval ($p < 0.05$). The significance of differences was evaluated using Student's t -test for unequal samples ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

It is well known that the causative agents of ARVI in children are various viruses that have high tropism to certain sections of the respiratory tract, which contributes to their colonization. At the same time, numerous studies indicate the occurrence of secondary immune deficiency in patients with herpes virus infection (HVI), which is most often caused by a decrease in the number of cells of the immune system and/or their functional insufficiency, as well as an imbalance of the components of the immunoreactivity system [10–12]. This fact, in our opinion, contributes to the mixed infections of varying severity with the affection of different parts of the respiratory tract by the agents of bacterial microflora — first of all, opportunistic

высокую тропность к определенным отделам дыхательных путей, что способствует их колонизации. Вместе с тем многочисленные исследования свидетельствуют о возникновении у пациентов с герпес-вирусной инфекцией (ГВИ) вторичной иммунной недостаточности, которая чаще всего обусловлена снижением количества клеток иммунной системы и (или) их функциональной недостаточностью, а также дисбалансом компонентов системы иммунореактивности [10–12], что, на наш взгляд, способствует развитию микст-инфекций разной степени тяжести с поражением различных отделов дыхательных путей представителями бактериальной микрофлоры — прежде всего, условно-патогенными (УП) [13, 14]. Данный аспект характерен в первую очередь для группы ЧБД, у которых, как правило, отмечается сочетание нескольких возбудителей, например, варианты вирусно-бактериальной ассоциации, которая по разным литературным данным составляет от 10 до 35 % всех случаев заболеваний [7, 10, 15]. Исходя из этого обстоятельства можно сделать предположение, что основу этиологии рецидивирующих вирусно-бактериальных заболеваний у ЧБД составляют именно вирусно-бактериальные ассоциации [15–17]. Подобное сочетание вирусной и бактериальной инфекции может приобретать дополнительные патогенные свойства по отношению к иммунной системе ребенка, способствуя высокой частоте так называемых простудных заболеваний.

Учитывая вышеизложенное, мы провели анализ микрофлоры, высеваемой со слизистых оболочек полости носа и зева у обследуемых детей. В рассматриваемой группе часто и длительно болеющих детей выявлены представители как УП микрофлоры (в диагностически значимых величинах), так и патогенной микрофлоры (рисунок). Наиболее распространенными были *Staphylococcus (S.) epidermidis* (у 32 % детей), *Neisseria* spp. (23 %), *S. aureus* (15 %). Подобные особенности состава микрофлоры могут быть обусловлены снижением как местного, так и системного иммунитета, что определило дальнейшую тактику исследования.

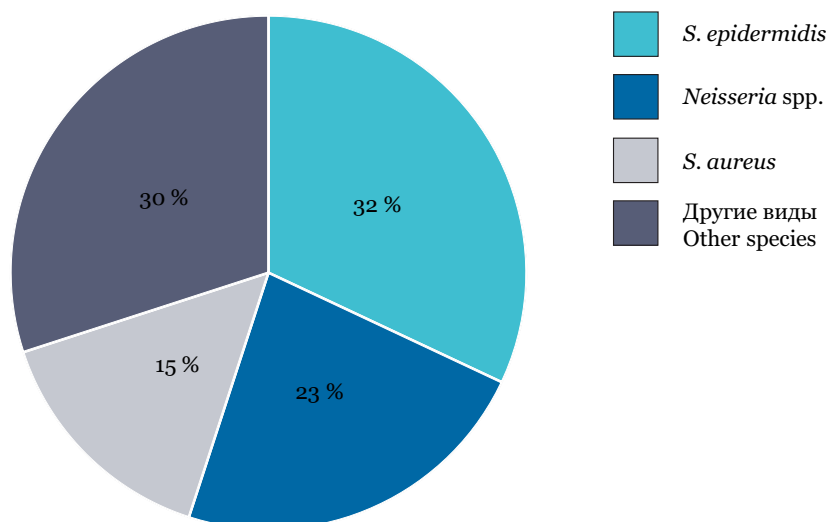
Мы провели оценку инфицированности герпес-вирусной инфекцией исследуемой нами группы ЧБД путем определения антител и уровня их avidности к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ. Кроме того, для верификации полученных результатов дополнительно проводился ПЦР-анализ образцов крови, в ходе которого ни в одной пробе не было обнаружено ДНК исследуемых вирусов. Однако при исследовании методом иммуноферментного

pathogens (OP) [13, 14]. This aspect is characteristic primarily for the group of OSC having, as a rule, a combination of several pathogens, for example, variants of the virus-bacterial association, which, according to various research data, makes up 10 to 35% of all cases of diseases [7, 10, 15]. Based on this circumstance, one can assume that the recurrent viral and bacterial diseases in OSC are caused by viral and bacterial associations [15–17]. Such a combination of viral and bacterial infections can acquire additional pathogenic properties concerning the child's immune system, contributing to the high incidence of so-called colds.

Given the above, we analysed the microflora inoculated from the mucous membranes of the nasal cavity and pharynx in the examined children. The analyses identified representatives of both OP (in diagnostically significant values) and pathogenic microflora (Figure) in the considered group of OSC. The most common were *Staphylococcus (S.) epidermidis* (in 32% of children), *Neisseria* spp. (23%) and *S. aureus* (15%). Similar microflora composition may be due to a decrease in both local and systemic immunity, which determined the further tactics of the study.

We studied herpes virus infection in the group of OSC by determining the AB and their avidity level for HSV, CMV and EBV. Also, to verify the results obtained, additional PCR analysis of blood samples was carried out, during which we failed to detect DNA of the studied viruses in any samples. However, when tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 60% of the subjects showed a positive reaction of AB to antigens EA (IgG) and VCA (IgG) of EBV, as well as positive anti-CMV IgG [16]. There were no cases of detection of positive anti-CMV AB of the IgM class in the study sample. It was also established that AB to HSV were not detected in isolation from AB to other herpes viruses (EBV, CMV), while AB to CMV were found in 25% of cases, and AB to EBV were found in 15%. In the remaining 60% of cases, on the contrary, their combination was observed: AB were detected for HSV and CMV and/or EBV. An analysis of the relationship between the nature of the nasopharyngeal microflora and the AB to herpes viruses in the studied groups of OSC did not reveal significant differences ($p > 0.05$).

Considering the prevailing nature of mixed infection in the OSC group, we assessed the state of systemic immunity based on the results of lymphocyte phenotyping (Table 1). An analysis of the



Характеристика микрофлоры по результатам микробиологического исследования полости носа и зева у ЧБД
Microflora characteristics according to the results of microbiological examination of the nasal cavity and pharynx in OSC

анализа (ИФА) у 60 % обследуемых обнаружена положительная реакция АТ к антигенам ЕА (IgG) и VCA (IgG) ВЭБ, а также положительные анти-ЦМВ IgG [16]. Случаев обнаружения положительных анти-ЦМВ АТ класса IgM в исследуемой выборке не было. Также установлено, что АТ к ВПГ не выявлялись изолированно от АТ к другим герпес-вирусам (ВЭБ, ЦМВ), в то время как АТ к ЦМВ встречались в 25 % случаев, а АТ к ВЭБ — в 15 %. В оставшихся 60 % случаев наблюдалось, наоборот, их комбинирование: обнаруживались АТ как к ВПГ, так и к ЦМВ и (или) ВЭБ. Анализ взаимосвязи характера микрофлоры носоглотки и наличия АТ к герпес-вирусам из исследуемых групп у ЧБД не выявил достоверных различий ($p > 0.05$).

Учитывая преобладающий характер в группе ЧБД микст-инфекции, мы провели оценку состояния системного иммунитета по результатам фенотипирования лимфоцитов (табл. 1). Анализ полученных результатов свидетельствует об отсутствии в обследуемой группе детей с выраженными нарушениями иммунного статуса. Вместе с тем выявлена четко выраженная во всех группах тенденция к снижению показателей числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), а также Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) [18]. Однако сравнительный межгрупповой анализ данных показал, что число клеток CD45+, CD19+ и ФИ достоверно выше в подгруппе 2 в сравнении с подгруппами 1 и 3 и контролем, в то время как иммунорегуляторный индекс достоверно ниже в подгруппе 3

results indicates the absence of children with severely impaired immune status in the examined group. At the same time, a tendency toward a decrease in the number of mature T-lymphocytes (CD3+), T-helper cells (CD4+), and also T-cytotoxic lymphocytes (CD8+) was clearly expressed in all groups [18]. However, a comparative intergroup analysis of the data showed that the number of CD45+, CD19+ cells, and PI was significantly higher in subgroup 2 compared with subgroups 1 and 3 and the control group, while the immunoregulatory index was significantly lower in subgroup 3 compared with the control group and subgroups 1 and 2, which indicates a relative decrease in the activity of cellular immunity in this group. Also noteworthy is the decrease in the spontaneous NBT test in subgroup 2, which indicates a weakening of the activity of the phagocytic link of nonspecific immunity [19].

According to the studies, selective insufficiency of one or more classes of immunoglobulins in OSC occurs in 20–90% of cases. In our work, an assessment of humoral immunity did not reveal any diagnostically significant disorders in this link. However, a comparative intergroup analysis of the data revealed that the level of IgA was significantly higher in subgroup 3, while the levels of this immunoglobulin in subgroups 1 and 2 were at the lower limit of the norm (Table 2).

Evaluation of interferon status in often and long-term sick children with a determination of the

Таблица 1. Показатели системного иммунитета у ЧБД с ко-инфекцией ЦМВ и ВЭБ ($M \pm m$)
Table 1. Indicators of systemic immunity in OSC with co-infection of CMV and EBV ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Подгруппа 1 (ЧБД с ЦМВ) Subgroup 1 (OSC with CMV)	Подгруппа 2 (ЧБД с ВЭБ) Subgroup 2 (OSC with EBV)	Подгруппа 3 (ЧБД с ЦМВ + ВЭБ) Subgroup 3 (OSC with CMV + EBV)	Контрольная группа (здоровые дети) Control group (healthy children)	Норма Norm
CD45+, $\cdot 10^9/\text{л}$ CD45+, $\cdot 10^9/\text{л}$	5.2 $\pm$ 2.3	10.2 $\pm$ 0.9*	6.3 $\pm$ 1.41	6.4 $\pm$ 2.41	4–9
CD3+, %	61.8 $\pm$ 4.1	56.9 $\pm$ 0.9*	62.4 $\pm$ 3.0	64 $\pm$ 5.8	66–76
CD4+, %	34.2 $\pm$ 5.1	33.6 $\pm$ 7.7	35.4 $\pm$ 3.8	38 $\pm$ 4.7	33–41
CD8+, %	18.3 $\pm$ 0.7	19.1 $\pm$ 1.8	24.9 $\pm$ 4.6	19 $\pm$ 2.1	27–35
CD16+/ CD56+	12.9 $\pm$ 5.9	15.4 $\pm$ 3.6	16.3 $\pm$ 2.4	15 $\pm$ 6.0	10.6–22.4
CD19+, %	18.6 $\pm$ 11.4*	24.7 $\pm$ 2.1	19.2 $\pm$ 2.6	17 $\pm$ 5.0	21.0–28.0
CD4+/CD8+ (ИРИ) CD4+/CD8+ (IRI)	1.7 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.5*	1.7 $\pm$ 2.1	1.1–1.4
ФИ, % / PI, %	53.3 $\pm$ 29.8	66.0 $\pm$ 6.6*	57.5 $\pm$ 8.7	56.0 $\pm$ 5.0	35.0–50.0
НСТ спонтанный, ед. NBT spontaneous, units	0.5 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.03*	0.7 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.3–0.7
НСТ, стимулированный, ед. NBT stimulated, units	0.7 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.06	0.9 $\pm$ 0.06	0.6 $\pm$ 0.2	0.3–0.7

Примечание. ИРИ — иммунорегуляторный индекс, ФИ — фагоцитарный индекс; * $p < 0.05$ — достоверность различий при сравнении средних показателей.

Note. IRI — immunoregulatory index, PI — phagocytic index; * $p < 0.05$ — reliability of differences when comparing averages.

в сравнении с группой контроля и подгруппами 1 и 2, что указывает на относительное снижение активности клеточного иммунитета в данной группе. Обращает также на себя внимание и снижение показателей спонтанного НСТ-теста в подгруппе 2, что указывает на ослабление активности фагоцитарного звена неспецифического иммунитета [19].

По данным литературы избирательная недостаточность одного или нескольких классов иммуноглобулинов у ЧБД регистрируется в 20–90 % случаев. В нашей работе оценка показателей гуморального иммунитета не выявила диагностически значимых нарушений в данном звене. Однако сравнительный межгрупповой анализ данных выявил, что уровень IgA был достоверно выше в подгруппе 3, в то время как уровни данного иммуноглобулина в подгруппах 1 и 2 были на нижней границе нормы (табл. 2).

Оценка интерферонового статуса у часто и длительно болеющих детей с определением уровня интерферонов альфа и гамма (ИФН α и γ) в сыворотке крови также не выявил отклонений от возрастной нормы. Однако необходимо отметить, что относительно низкий уровень ИФН- α отмечался во всех подгруппах ЧБД [20].

level of interferon alpha and gamma (IFN α and γ) in the blood serum also failed to reveal deviations from the age norm. However, it is noteworthy that a relatively low level of IFN- α was observed in all subgroups of OSC [20].

CONCLUSION

The persistent viral-bacterial infectious association, which develops against the background of functional instability of the immune system, is characteristic of the OSC group, which leads to decrease in both specific and nonspecific resistance of the body, and, as a consequence, the high susceptibility of children to bacterial and viral infections. At the same time, the majority of the examined OSC — residents of the Altai Territory do not have significant disorders in the immune system, which requires pediatricians to take a more balanced approach to the examination tactics of this category of patients in order to identify the causes of increased morbidity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета в группе ЧБД ($M \pm m$)
Table 2. Indicators of humoral immunity in the group of OSC ($M \pm m$)

Показатель / Indicator	Подгруппа 1 (ЧБД с ЦМВ) Subgroup 1 (OSC with CMV)	Подгруппа 2 (ЧБД с ВЭБ) Subgroup 2 (OSC with EBV)	Подгруппа 3 (ЧБД с ЦМВ + ВЭБ) Subgroup 3 (OSC with CMV + EBV)	Норма Norm
В-лимфоциты (CD19+), % B-lymphocytes (CD19+), %	18.6 ± 11.4	24.7 ± 2.1	19.2 ± 2.6	12–22
IgA, г/л IgA, g/l	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.3	1.0 ± 0.4*	0.6–2.8
IgG, г/л IgG, g/l	7.1 ± 3.5	9.9 ± 0.1	8.2 ± 4.1	5.4–14.3
IgM, г/л IgM, g/l	0.9 ± 0.6	0.8 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.5–1.9

* $p < 0.05$ — достоверность различий при сравнении средних показателей.
 $p < 0.05$ — reliability of differences when comparing averages.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для исследованной группы ЧБД характерна персистирующая вирусно-бактериальная инфекционная ассоциация, развивающаяся на фоне функциональной нестабильности иммунной системы, что способствует снижению как специфической, так и неспецифической резистентности организма и, как следствие, высокой восприимчивости детей к бактериальным и вирусным инфекциям. Вместе с тем большин-

ство из обследованных ЧБД — жителей Алтайского края не имеют значимых нарушений в иммунной системе, что требует от педиатров более взвешенного подхода к тактике обследования этой категории пациентов для выявления причин повышенной заболеваемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тишкина И.С., Ильенко Л.И., Холодова И.Н. Новые возможности профилактики ОРЗ у детей раннего возраста // *Практ. медицина*. 2015. № 1 (86). С. 89–91.
2. Дерюшева А.В., Львова И.И., Леготина Н.С. Обоснование программы лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей раннего возраста // *Детские инфекции*. 2017. № 1. С. 15–20.
3. Романцов М.Г. Часто болеющие дети: медико-психологическое сопровождение, оздоровление и адаптация к образовательному учреждению // *Вестн. науки и образования*. 2016. № 8 (20). С. 74–80.
4. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: не только медицинская, но и психолого-педагогическая проблема // *Проблемы педагогики*. 2016. № 9 (20). С. 5–12.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей» // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. № 4. С. 215–221.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2005. Т. 84, № 1. С. 66–73.
7. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии // *Детские инфекции*. 2014. Т. 13, № 4. С. 41–45.
8. Горелова Ж.Ю., Плац-Колдобенко А.Н., Соловьева Ю.В., Акоева Д.Ю., Летучая Т.А. К вопросу об особенностях респираторных инфекций у часто болеющих детей и возможности алиментарной коррекции // *Int. Sci. Rev.* 2017. № 8 (39). С. 59–64.

REFERENCES

1. Tishkina I.S., Iliencko L.I., Kholodova I.N. (2015). New opportunities for prevention of acute respiratory infections in young children. *Practical Medicine*, 1 (86), 89–91.
2. Deryusheva A.V., Lvova I.I., Legotina N.S. (2017). Program of treatment and prevention measures in children with frequent respiratory diseases. *Children Infections*, 1, 15–20.
3. Romantsov M.G. (2016). Often sick children: medical and psychological support, recovery and adaptation to an educational institution. *Bulletin of Science and Education*, 8 (20), 74–80. In Russ.
4. Romantsov M.G., Melnikova I.Yu. (2016). Often sick children: not only a medical but also a psychological and pedagogical problem. *Problems of Pedagogy*, 9 (20), 5–12. In Russ.
5. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. (2015). More one frequently ill children problematics. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*, 4, 215–221. In Russ.
6. Samsyгина G.A. (2005). Often sick children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*, 84 (1), 66–73.
7. Levina A., Babachenko I.V. (2014). Persistent infections in frequent and prolonged ill children, possibility of etiopathogenetic therapy. *Children Infections*, 13 (4), 41–45.
8. Gorelova Zh.Yu., Platz-Koldobenko A.N., Solovyeva Yu.V., Akoeva D.Yu., Letuchaya T.A. (2017). To the question about the features of respiratory infections in frequently ill children and the possibility of alimentary correction. *Int. Sci. Rev.* 8 (39), 59–64. In Russ.

9. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2013. Т. 12, № 1. С. 74–86.
10. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста // *Практ. медицина*. 2014. № 9 (85). С. 67–71.
11. Плотникова М.О., Снимщикова И.А., Шманева И.А., Снимщикова А.Д. Особенности иммунного статуса у длительно и часто болеющих детей // *Учен. зап. Орловского гос. ун-та. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2014. Т. 1, № 7. С. 102–104.
12. Малюжинская Н.В., Полякова О.В. Клинические особенности часто болеющих детей с хроническими заболеваниями дыхательных путей Волгограда // *Волгоградский науч.-мед. журн.* 2014. № 1 (41). С. 39–41.
13. Копейкина С.М., Ландышев Ю.С. Сенсибилизация к условно-патогенным грибам и антибактериальным препаратам природного происхождения у больных бронхиальной астмой // *Сиб. мед. журн.* 2015. Т. 137, № 6. С. 78–81.
14. Чувиров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение // *РМЖ. Мать и дитя*. 2015. Т. 23, № 14. С. 839–843.
15. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61, № 3. С. 12–21.
16. Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Персистирующие герпесвирусные инфекции и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих // *Здоровье ребенка*. 2013. № 7 (50). С. 145–150.
17. Пальшина Ю.В., Бишарова Г.И., Зюбина Н.И., Гергесова Е.Е., Бартухина О.Е. Вторичный иммунодефицит у детей в Забайкалье // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2014. № 1 (95). С. 50–55.
18. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, № 4. С. 211–214.
19. Майоров Р.В. Особенности показателей иммунного статуса у часто болеющих детей, проживающих в Тверской области // *Вестн. новых медицинских технологий*. 2012. № 3. С. 90–92.
20. Зайцева О.В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра // *Детские инфекции*. 2015. Т. 14, № 1. С. 36–43.
9. Ovsyannikov D.Yu., Illarionova T.Yu., Pushko L.V., Kuz'menko L.G. (2013). Frequently ill children: what else besides infections? *Current Pediatrics*, 12 (1), 74–86.
10. Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdeyeva O.S. (2014). Frequently ailing children: an infectiologist's view point. *Practical Medicine*, 9 (85), 67–71.
11. Plotnikova M.O., Snimschikova I.A., Shmaneva I.A., Snimschikova A.D. (2014). Assessment of the status immunity frequently ill children. *Scientific Notes of Orel State University. Series: Natural, Technical and Medical Sciences*, 1 (7), 102–104.
12. Malyuzhinskaya N.V., Polyakova O.V. (2014). Clinical features of frequently ill children with chronic respiratory diseases of Volgograd. *Volgograd Scientific Medical Journal*, 1 (41), 39–41. In Russ.
13. Kopeikina S.M., Landyshev Yu.S. (2015). Sensitization to opportunistic fungal and anti-bacterial drugs of natural origin in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Journal*, 137 (6), 78–81.
14. Chuvirov D.G., Markova T.P. (2015). Viral and bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*, 23 (14), 839–843. In Russ.
15. Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S. et al. (2016). Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 61 (3), 12–21.
16. Yulish Ye.I., Yaroshenko S.Ya. (2013). Persistent herpes virus infections and their role in the incidence in frequently and chronically ill children. *Child's Health*, 7 (50), 145–150.
17. Palshina Yu.V., Bisharova G.I., Zyubina N.I., Gergesova E.E., Bartukhina O.E. (2014). Secondary immune deficiency in children in Transbaikalia. *Bulletin of East Siberian Scientific Centre*, 1 (95), 50–55.
18. Samsygina G.A. (2015). The problem of often ill children in pediatrics. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*, 94 (4), 211–214. In Russ.
19. Maiorov R.V. (2012). Features of immune status at often falling ill children living in the Tver region. *Journal of New Medical Technologies*, 3, 90–92.
20. Zaitseva O.V. (2015). Infection and immunity: current issues in pediatrics practice. *Children Infections*, 14, (1), 36–43.

ABOUT THE AUTHORS

Trebukhov Andrey Vladimirovich — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Biology, Histology, Embryology and Parasitology Department, Altai State Medical University (Barnaul); Pediatric Allergistologist-Immunologist, Polyclinic of the Barnaul City Children Hospital No. 5.

Zhizheleva Victoriya Yuryevna — Graduate Student of the Zoology and Physiology Department, type: Human and Animal Physiology, Altai State University (Barnaul).

Maltseva Mariya Vitalyevna — Graduate Student of the Zoology and Physiology Department, type: Human and Animal Physiology, Altai State University (Barnaul).

Naidovskaya Natalya Aleksandrovna — Graduate Student of the Ecology, Biochemistry and Biotechnology

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Требухов Андрей Владимирович — канд. биол. наук, доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул); врач аллерголог — клинический иммунолог.

Жижелева Виктория Юрьевна — магистрант кафедры зоологии и физиологии, профиль «Физиология человека и животных» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул).

Мальцева Мария Витальевна — магистрант кафедры зоологии и физиологии, профиль «Физио-

логия человека и животных» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул).

Найдовская Наталья Александровна — магистрант кафедры экологии, биохимии и биотехнологии, профиль «Биохимия и биотехнология» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул).

Образец цитирования: Требухов А.В., Жижелева В.Ю., Мальцева М.В., Найдовская Н.А. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей — жителей Алтайского края // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 4. С. 30–40.

gy Department, type: Biochemistry and Biotechnology, Altai State University (Barnaul).

Citation example: Trebukhov A.V., Zhizheleva V.Yu., Maltseva M.V., Naidovskaya N.A. (2019). Features of the immune status of often and long-term sick children — residents of the Altai Territory. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 30–40.