

**УНИВЕРСАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ БАЗА ДАННЫХ КАК
ИНСТРУМЕНТ ДОЛГОСРОЧНОГО МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ В
УСЛОВИЯХ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ.**

Трошина¹ В.В., Намазова-Баранова² Л.С., Тараканова¹ С.Ю., Зокиров¹ Н.З., Гладких³ В. Д.,
Лось⁴ С. П.

¹Центральная детская клиническая больница ФМБА России. Адрес: 115409 г.

Москва, улица Москворечье, д. 20

Тел. 8-499-324-43-0; e-mail: 38-sekretar@mail.ru

²Научный центр здоровья детей РАН

³Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России

*⁴Федеральное управление по безопасному хранению и уничтожению химического
оружия.*

Резюме: статья посвящена проблеме организации длительного динамического наблюдения популяции детей, проживающих на потенциально опасных территориях. Приводятся собственные данные организации и выполнения долгосрочного динамического клинико-иммунологического мониторинга иммунного статуса детей, проживающих на потенциально опасных территориях в условиях воздействия антропогенной нагрузки.

Ключевые слова: информационная база; долгосрочный динамический мониторинг, дети, антропогенная нагрузка, потенциально опасные территории.

**INFORMATION DATABASE AS A TOOL OF LONG-TERM HEALTH
MONITORING OF CHILDREN LIVING WITHIN AREAS OF POTENTIAL
ANTHROPOGENIC IMPACT.**

Troshina V.V., Namazova-Baranova L. S., Tarakanova S. Y., Zokirov N. Z., Gladkikh
V.D., Los S.P.

Central Children's Hospital of FMBA of Russia

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Sciences

Research and Production Center "Farmzaschita» FMBA of Russia

Federal Office for the safe storage and destruction of chemical weapons.

Abstract: The article deals with the organization of long-term follow population of children living in potentially dangerous areas. Provides its own data organization and execution of long-term dynamic clinical and immunological monitoring of the immune status of children living within areas of potential anthropogenic impact.

Keywords: information database, long-term health monitoring, children, areas of potential anthropogenic impact.

Введение

В последние годы важнейшим инструментом для улучшения качества оказания медицинской помощи детям, когда проведение рандомизированного клинического исследования затруднено, неоспоримо заслуженно стали регистры.[5, 6, 4]

Регистр как эпидемиологическое понятие является базой данной либо всех случаев определенной болезни или иных патологических состояний, связанных с состоянием здоровья конкретной популяции. Так зарегистрированные случаи могут стать информационной базой для какого-либо исследования или станут исходными данными для расчета заболеваемости. Динамическое наблюдение случаев помогает получить информацию о ремиссии и обострении болезней, распространенности и исходах.[6, 9, 10]

Для эпидемиологических целей самыми полезными обычно считаются регистры, берущие за основу популяцию в целом. Регистры, основанные на данных одной клиники или отдельного заболевания, могут быть использованы в качестве источника случаев для исследований случай-контроль.

Таким образом, регистр – это система, осуществляющая клинический мониторинг не только популяции пациентов, объединенных по нозологическому принципу, но и используемой медицинской технологии вмешательства с момента постановки диагноза до определенного исхода. Использование регистра дает возможность получить однородную информацию за счет проведения долгосрочного динамического наблюдения за состоянием пациента в реальной практике. Изучение и анализ полученных сведений помогают в достижении целей клинического, научного, экономического и социального характера. Данные регистра могут использоваться в ретроспективных и проспективных параметрах. Возможно, как единовременное однократное фиксирование определенных клинических и лабораторных критериев, так и длительное наблюдение популяции пациентов.[1, 2, 3]

Регистр как методика исследования, в отличие от рандомизированного клинического исследования, обладает определенной гибкостью: с течением времени допустимо изменение самой цели его использования. На пример, созданная первоначально информационная система, направленная на изучение безопасности применения лекарственного препарата или другого вмешательства, дальше может использоваться для оценки эффективности медицинской технологии, выделения новых подгрупп пациентов. [11, 12]

Кроме того, использование регистров дает возможность анализировать качество медицинской помощи – своевременность и полноту проведенных мероприятий: например, путем сравнительной оценки оказания помощи с современными научно-обоснованными рекомендациями. Ниже приводятся собственные данные организации и выполнения долгосрочного динамического клинико-иммунологического мониторинга иммунного статуса детей, проживающих на потенциально опасных территориях в условиях воздействия антропогенной нагрузки.

Цель исследований: на основании показателей состояния здоровья групп детского населения, нормативных, количественных и функциональных параметров иммунитета, с учетом кластерной модели организации иммунной системы разработать доказательную модель оценки иммунного статуса детей, проживающих на потенциально опасных территориях в условиях воздействия антропогенной нагрузки.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексных медицинских осмотров детей, проживающих в условиях антропогенной нагрузки в Кировской области. Дальнейшее обследование проводилось на базе ФГБУЗ ЦДКБ ФМБА России (главный врач - С. Ю. Тараканова). Иммунологическое обследование выполнено в лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ Государственного Научного центра Института иммунологии ФМБА России (зав. лабораторией - д.м.н., проф. А. А. Ярмилин).

Для выполнения исследования использованы параметры информационной базы данных о состоянии здоровья детского населения Кировской области, содержащиеся в медицинском регистре информационно-аналитической группы ФГБУЗ ЦДКБ ФМБА России, созданной для выполнения государственной программы по комплексной оценке состояния здоровья детей, проживающих в условиях антропогенной нагрузки.

Дети, включенные в исследование, были осмотрены трижды. Частота медицинских осмотров - 1 раз в 8-10 месяцев.

Основным методом получения информации о состоянии здоровья детей - результаты проведения медицинских осмотров детского населения силами выездных бригад в составе: педиатр, хирург-ортопед, психоневролог, эндокринолог, гастроэнтеролог, аллерголог-иммунолог, офтальмолог, отоларинголог, врач ультразвуковой и функциональной диагностики.

Все пациенты были обследованы по единой программе, которая включала сбор анамнеза жизни и заболевания, осмотр медицинскими выездными бригадами, выполнение генетического и иммунологического обследования. Клиническая часть обследования, кроме повторных осмотров, включала анализ данных аллергоанамнеза.

Контролируемы в динамике параметры:

-клинические: частота ОРИ, гипертрофия аденоидов, течение аллергического заболевания;

-лабораторные: аллельные варианты гена ФНО- α , транскрипционный фактор гена FOXP3, системообразующие показатели иммунного статуса (CD4⁺, CD8⁺, CD4/CD8, CD4CD25⁺, CD4CD25^{high}, CD19⁺, IgM, IgG, IgA, IgE, sIgE, IgM и IgG HVS, IgM и IgG CMV, VCA-M EBV, NA EBV, IgG HHV6, IL-10, TNF- α , INF- γ).

Методы исследования: анализ периферической крови (лейкоциты, лимфоциты); метод проточной цитофлуориметрии (определение Т и В лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD4CD25⁺, CD4⁺CD25^{hi}, CD8CD19⁺; метод полимеразной цепной реакции (экспрессия гена FOXP3 и аллелей гена TNF- α); метод иммуноферментного анализа (определение концентрации IgM, IgG, IgA, IgE, sIgE, IgM и IgG HVS, IgM и IgG CMV, VCA-M EBV, NA EBV, IgG HHV6); методы статистической обработки материала (исследованные количественные показатели представляли в виде Среднего М и стандартного отклонения σ ; для сопоставления двух групп по количественным признакам использован t-критерий Стьюдента, так как большинство признаков были распределены согласно нормальному; нескольких групп - метод сравнения ANOVA с последующим (в случае $p < 0,05$) парным сравнением групп с использованием t-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони при оценке значения p ; для сравнения таблиц сопряженности использовали точный двусторонний критерий Фишера; для выявления корреляционных связей использовался критерий Пирсона; различие групп полагали статистически значимым при $p < 0,05$. Обработку проводили в программном пакете StatSoft Statistica).

Схема формирования выборок, групп и подгрупп обследованных детей с указанием основных этапов работы в ходе динамического исследования в населенных пунктах А и Б Кировской области представлена на рис. 1.

Критериями включения в группы часто болеющих детей (ЧБД) являлись: возраст – 4 – 6 лет; ОРИ ≥ 5 раз в год для детей 4 – 5 лет, ОРИ ≥ 4 раза в год для детей старше 5 лет; место рождения и постоянное место жительства вплоть до момента обследования – Кировская область (населенный пункт А и Б соответственно); место работы родителей детей вне химического производства.

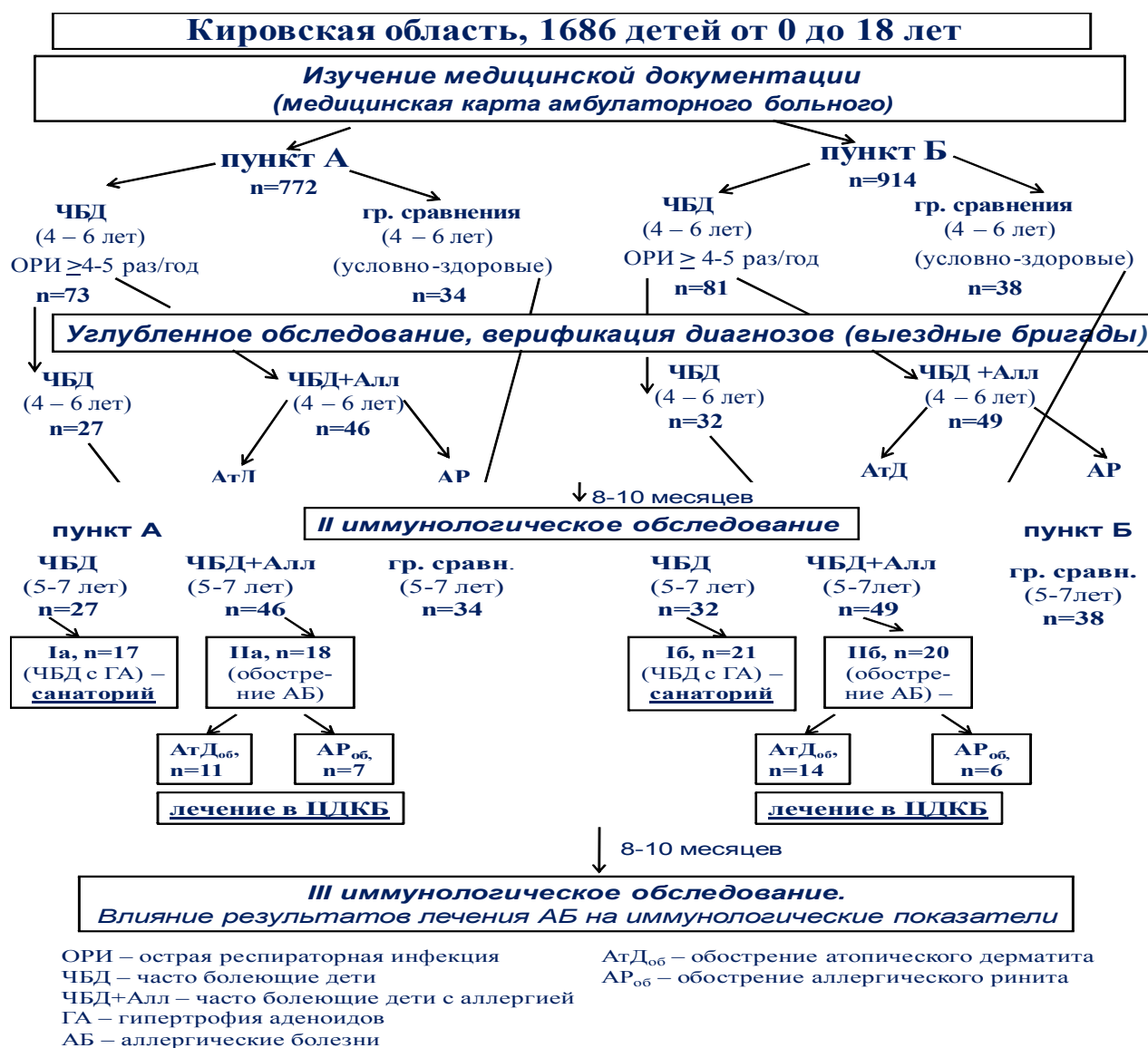


Рис.1. Схема формирования выборок, групп и подгрупп обследованных детей с указанием основных этапов работы в ходе динамического исследования в населенных пунктах А и Б.

Критериями исключения из групп ЧБД являлись: возраст – младше 3 л. 6 мес. и старше 6 лет 6 мес.; $OPI \leq 5$ раз в год для детей 4 – 5 лет, $OPI \leq 4$ раза в год для детей старше 5 лет; место рождения и временное проживание – вне населенных пунктов А и Б Кировской области соответственно; место работы родителей детей на химическом производстве.

Критериями включения в группы сравнения являлись: возраст – 4 – 6 лет; место рождения и постоянное место жительства вплоть до момента обследования в населенных пунктах А и Б соответственно; место работы родителей детей вне химического производства.

Критериями исключения из группы сравнения являлись: возраст – младше 3 л. 6 мес. и старше 6 лет 6 мес.; место рождения и временное проживание – вне выше обозначенных населенных пунктов; место работы родителей детей на химическом производстве.

Распределение обследованных детей по группам в зависимости от выявленных заболеваний, гендерных особенностей и места проживания представлено в табл.1-2. Значимых отличий распределения детей в исследованных группах не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1. Распределение обследованных детей по группам в зависимости от выявленных заболеваний

Пункт А (n=107)	Пункт Б (n=119)	Р -уровень значимости для критерия Фишера
А _{ЧБД} , n= 27 (25.2%)	Б _{ЧБД} , n=32 (26.9%)	0,3674
А _{ЧБД+Алл} , n= 46(43%)	Б _{ЧБД+Алл} , n= 49 (41.2%)	

А _{сравн} , n= 34 (31.8%)	Б _{сравн} , n= 38 (31.9)	
------------------------------------	-----------------------------------	--

Таблица 2. Распределение обследованных детей по полу и месту проживания (населенные пункты А и Б)

Группы детей	Пункт А (n=107)	Пункт Б n=(119)	Всего	Р -уровень значимости для критерия Фишера
Мальчики	45 (42%)	54 (45.4%)	99	0,5894
Девочки	62 (58%)	65 (54.6%)	127	
Итого:	107	119	226	

Результаты и их обсуждение

Исследование естественных регуляторных Т лимфоцитов и их молекулярного маркера FOXP3.

В населенном пункте А (n=107) при сравнении групп ЧБД и условно-здоровых детей было выявлено, что абсолютное содержание CD4⁺CD25^{hi} в группе ЧБД (n=27) было выше, но статистически достоверно не отличалось от значений группы сравнения (n=34) во время 1-го, 2-го и 3-его обследования (p>0,05). В подгруппе детей Ia (ЧБД+ГА, n=17) с впервые установленным диагнозом аденоидные вегетации I-II ст. при 2-ом обследовании содержание Т лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25^{hi} было выше, но также статистически достоверно не отличалось от того показателя детей группы сравнения (n=34) (p>0,05). К 3-ему обследованию после проведенного санаторно-курортного лечения детей указанной подгруппы отмечалось статистически достоверное повышение содержания CD4⁺CD25^{hi} в абсолютных значения относительно условно-здоровых детей (p<0,05) (рис.2). В целом в группе ЧБД без сопутствующей патологии (n=27) экспрессия гена FOXP3 статистически достоверно не отличалась от экспрессии того же показателя у детей группы сравнения (n=34) (p>0,05). После санаторно-курортного лечения у детей из подгруппы Ia с впервые выставленным диагнозом аденоидных вегетаций I-II ст. при 2-ом обследовании, отмечалось статистически значимое повышение экспрессии мРНК FOXP3 относительно условно-здоровых детей (p<0,05).

Такие же изменения иммунологических показателей отмечались у детей соответствующей группы в населенном пункте Б (n=119): при сравнении групп ЧБД (n=32) и условно-здоровых детей (n=38) выявлено, что абсолютное содержание

$CD4^+CD25^{hi}$ в группе ЧБД было выше, но статистически достоверно не отличалось от значений группы сравнения во время 1-го, 2-го и 3-его обследования ($p>0,05$). В подгруппе детей Ib (ЧБД+ГА, $n=21$) с впервые установленным диагнозом аденоидные вегетации I-II ст. при 2-ом обследовании содержание Т лимфоцитов с фенотипом $CD4^+CD25^{hi}$ было выше, но также статистически достоверно не отличалось от того показателя детей группы сравнения ($n=38$) ($p>0,05$). После проведенного санаторно-курортного лечения детей указанной подгруппы (3-е обследование) отмечалось статистически достоверное повышение содержания $CD4^+CD25^{hi}$ в абсолютных значения относительно условно-здоровых детей ($p<0,05$).

В группе ЧБД ($n=32$) экспрессия гена FOXP3 статистически достоверно не отличалась от экспрессии того же показателя у детей группы сравнения ($n=38$) ($p>0,05$). После санаторно-курортного лечения у детей из подгруппы Ib ($n=21$), отмечалось статистически значимое повышение экспрессии мРНК FOXP3 относительно условно-здоровых детей ($p<0,05$).

Прямая корреляция между количеством Treg и экспрессией гена FOXP3 выявлена только в группе сравнения в обоих населенных пунктах (коэффициент корреляции по Пирсону $r = 0,75$; $p = 0,0008$ для корреляции экспрессии мРНК FOXP3 и абсолютного содержания $CD4^+CD25^{hi}$; $r = 0,65$; $p = 0,007$ для корреляции экспрессии мРНК FOXP3 и относительного содержания $CD4^+CD25^{hi}$).

При проведении исследования в обоих населенных пунктах разница между содержанием $CD4^+CD25^{hi}$ и экспрессией мРНК FOXP3 у ЧБД при трехкратном исследовании, как в самих выделенных группах, так и в сформированных подгруппах (Ia и Ib), была статистически не достоверна ($p>0,05$) (рис.2).

В ходе иммунологического мониторинга в обоих населенных пунктах при сравнении групп ЧБД+Алл и условно-здоровых детей было выявлено, что процентное содержание Treg в группе детей с аллергией статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,03$): в группе ЧБД+Алл относительное количество $CD4^+CD25^{hi}$ составило в среднем 3,4%, в группе сравнения – 2,5% в течение всего исследуемого периода.

При оценке рассматриваемых показателей у детей с различной активностью аллергического процесса было обнаружено, что повышение содержания Treg в абсолютных значениях статистически не достоверно во время обострения заболевания ($p=0,16$) и значимо только в период ремиссии ($p=0,02$) по сравнению с условно-здоровыми детьми (рис. 3).

При проведении 2-ого обследования в обоих населенных пунктах обнаружено, что у детей с обострением как атопического дерматита, так и аллергического ринита, повышение содержания Treg в абсолютных значениях было статистически не достоверно относительно детей группы сравнения ($p > 0,05$) и статистически значимо лишь в период ремиссии аллергии ($p < 0,05$), которая наблюдалась при 3-ем обследовании детей после лечения в ЦДКБ ФМБА России местными (в случае обострения атопического дерматита) или интраназальными (аллергический ринит) глюкокортикостероидами.

Во время обострения аллергического процесса (как атопического дерматита - АтД_{об}, так и аллергического ринита - АР_{об}) абсолютные значения Treg статистически не достоверно снижаются по сравнению с этим показателем группы ЧБД+Алл в целом ($p > 0,05$), и так же статистически не достоверно повышаются после лечения во время ремиссии ($p > 0,05$).

Пункт А .

Пункт Б.

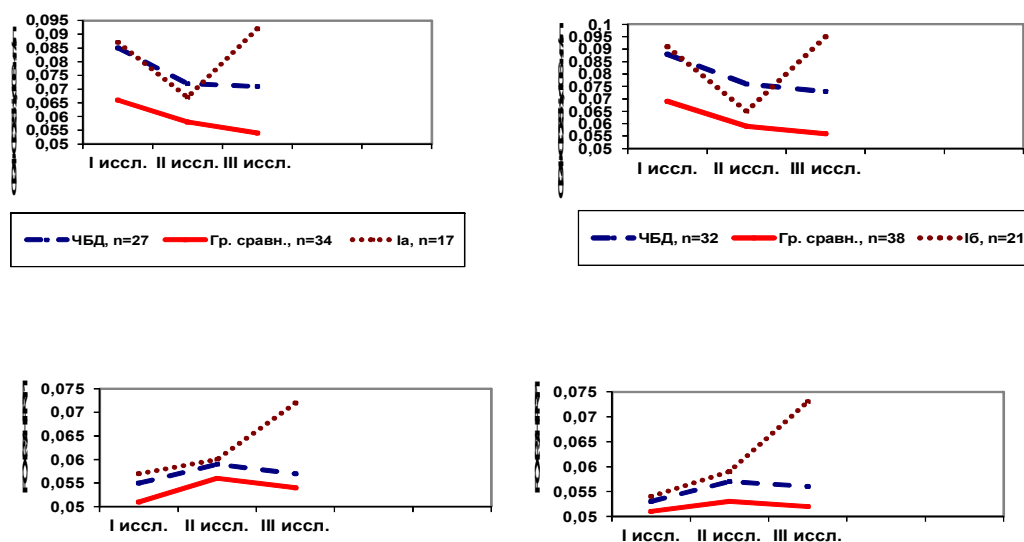


Рис. 2. Содержание $CD4^+CD25^{hi}$ субпопуляции Т лимфоцитов и экспрессия гена FOXP3 у ЧБД, подгрупп Ia, Ib (ЧБД+ГА) и группы равнения при динамическом наблюдении в населенных пунктах А (n=107) и Б (n=119). * $p>0,05$ относительно группы сравнения. ** $p<0,05$ относительно группы сравнения.

Помимо этого, отмечена тождественная динамика значения этого показателя в группах с АтД и АР в зависимости от стадии заболевания и активности процесса ($p>0,05$) как в пункте А, так и в пункте Б ($p>0,05$).

В обоих населенных пунктах, входящих в исследование, при сравнении показателей детей внутри группы часто болеющих с аллергическими заболеваниями было выявлено, что значение показателей, характеризующих субпопуляцию Treg (численность $CD4^+CD25^{hi}$, экспрессия FOXP3), не различаются при разных клинических проявлениях аллергии (атопический дерматит, аллергический ринит) ($p>0,05$ для ANOVA).

Эти показатели не отличались друг от друга в зависимости от тяжести течения аллергического процесса ($p>0,05$ для ANOVA) в соответствующих подгруппах обоих населенных пунктов (рис. 3).

Пункт А.

Пункт Б.

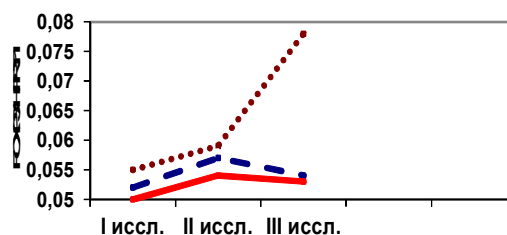
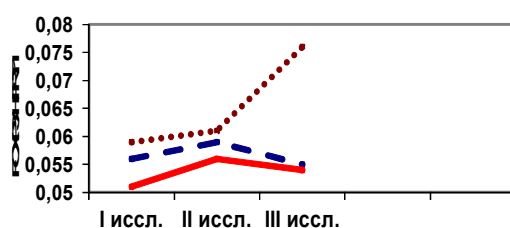
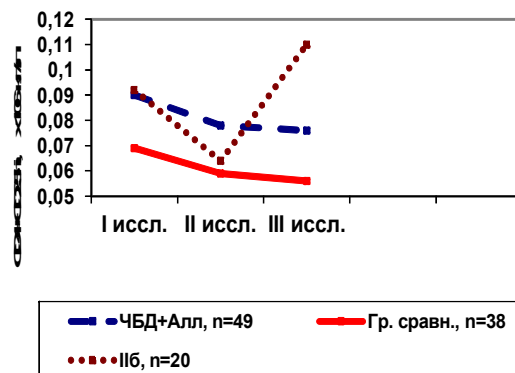
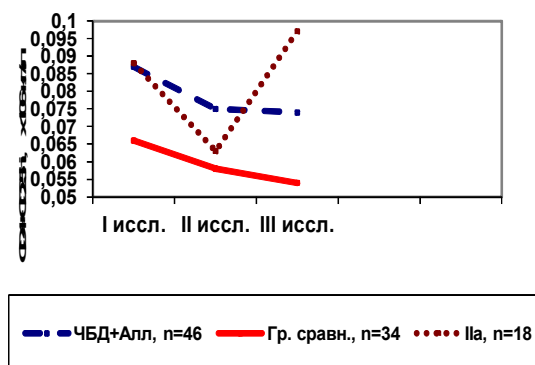


Рис. 3. Содержание $CD4^+CD25^{hi}$ субпопуляции Т лимфоцитов и экспрессия гена FOXP3 у ЧБД+Алл, подгрупп IIa, IIб и группы сравнения при динамическом наблюдении в населенных пунктах А (n=107) и Б (n=119). * $p>0,05$ относительно группы сравнения; ** $p<0,05$ относительно группы сравнения.

Прямая корреляционная связь между количеством Treg и геном FOXP3 выявлена только в группе сравнения (коэффициент корреляции по Пирсону $r = 0,75$; $p = 0,0008$ для корреляции экспрессии мРНК FOXP3 и абсолютного содержания $CD4+CD25^{hi}$; $r = 0,65$; $p = 0,007$ для корреляции экспрессии мРНК FOXP3 и относительного содержания $CD4+CD25^{hi}$).

Выводы:

1. Регуляторные Т лимфоциты с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ участвуют в реализации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Методы определения их количественного содержания и экспрессии молекулярного маркера FOXP3 регламентированы и унифицированы. Возрастные значения данного параметра определены у детей дошкольного возраста в норме и у часто болеющих детей той же возрастной группы без сопутствующих заболеваний, а также в сочетании с аллергией. Вариабельность содержания регуляторных Т лимфоциты с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ коррелирует с минимальными клиническими изменениями течения инфекционного и аллергического синдромов, что позволяет использовать данный параметр при проведении иммунологического мониторинга на территориях с различной экологической нагрузкой.

2. У часто болеющих детей дошкольного возраста при аллергических заболеваниях независимо от их конкретной нозологии (атопический дерматит, аллергический ринит) и тяжести в крови повышено процентное содержание $CD4^+CD25^{hi}$. Повышение проявляется особенно четко при ремиссии заболеваний, снижение – при обострении.

3. Регуляторные Т лимфоциты с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ участвуют в реализации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Методы определения их количественного содержания и экспрессии молекулярного маркера FOXP3 регламентированы и унифицированы. Возрастные значения данного параметра определены у детей дошкольного возраста в норме и у часто болеющих детей той же возрастной группы без сопутствующих заболеваний, а также в сочетании с аллергией. Вариабельность содержания регуляторных Т лимфоциты с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ коррелирует с минимальными клиническими изменениями течения инфекционного и аллергического синдромов, что позволяет использовать данный параметр при проведении иммунологического мониторинга на территориях с различной экологической нагрузкой.

Литература:

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика.1998.
2. Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов // Клиницист.- 2012. - № 3-4. – с. 4-9.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера.1998.

4. Norris S., Atkins D., Bruening W. et al. Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions. Available at http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/MethodsGuidenorris_06042010.pdf.
5. Кобринский Б.А. Федеральные регистры в системе электронного здравоохранения. Федеральный справочник. Здравоохранения России. Том 13. С. 170-174. URL: <http://federalbook.ru/filesFSZ/soderghanie/Tom%2013/II/Kobrinskiy.pdf/>
6. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антоновна Е.В., Алексеева А.А., Томилова А.Ю., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И., Волков К.С., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Смирнов В.И., Добрынина Е.А. Универсальная информационная структура как инструмент длительного динамического мониторинга в аллергологии // Педиатрическая фармакология. -2014. - № 11(5). – с. 65-70.
7. Ветрова А.Д. Характеристика естественных регуляторных Т лимфоцитов и их молекулярного маркера FOXP3 у часто болеющих детей дошкольного возраста, проживающих в условиях воздействия антропогенной нагрузки. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 2013.
8. Донецкова А.Д. Изучение естественных регуляторных Т-клеток и их молекулярного маркера FOXP3 в норме и при аллергии у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2007.
9. Аллергия у детей от теории - к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010-2011. 688 с.
10. Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // Педиатрическая фармакология.- 2013. - № 10(4). – с. 60-72.
11. Трошина В.В., Перцева А.Д. Субпопуляции Т лимфоцитов в иммунопатогенезе аллергии у детей: новое в привычном // Педиатрическая фармакология. – 2011. - № 8(6). – с.36-39.
12. Перцева А.Д., Трошина В.В., Намазова-Баранова Л.С., Тараканова С.Ю., Зокиров Н.З. Изучение естественных регуляторных Т клеток и их молекулярного маркера FOXP3 у часто болеющих детей дошкольного возраста, проживающих в условиях воздействия антропогенной нагрузки // Педиатрическая фармакология. – 2013. - № 10(4). – с.96-105.