

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

K.Y.FƏRƏCOVA adına ELMİ-TƏDQIQAT PEDIATRİYA İNSTİTUTU

Əlyazması hüququnda

PƏNAHOVA TAHİİƏ TAHİR QIZI

**İMMUNKORREKSIYA MÜALİCƏSİ ALMIŞ RESPIRATOR
PATOLOGİYALI TEZ-TEZ XƏSTƏLƏNƏN UŞAQLARIN KATAMNEZİ**

14.00.09 -PEDIATRİYA

Tibb elmləri namizədi alimlik dərəcəsi almaq üçün Təqdim
edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

**Вак1-2000
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
имени К.Я.ФАРАДЖЕВОЙ**

На правах рукописи

ПАНАХОВА ТАИРА ТАХИР ГЫЗЫ

**КАТАМНЕЗ. ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩУЮ
ТЕРАПИЮ**

i

14.00.09 - ПЕДИАТРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Баку-2000

Работа выполнена в Азербайджанском Медицинском Университете

Научный руководитель: - доктор медицинских наук, профессор
А.А.Эюбова

Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук, профессор
У.К.Гусейнова
- кандидат медицинских наук, старший научный
сотрудник Л.С.Алиева

Ведущая организация: Азербайджанский Государственный Институт
Усовершенствования врачей им. А.Алиева

Защита состоится «27» Октября 2000 г. в 13:00 часов на заседании
специализированного совета И.076.0801 в Научно-исследовательском институте
Педиатрии имени К.Я.Фараджевой (370065, Баку, ул. Г.Меджидова, 17).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке: НИИ Педиатрии имени
К.Я.Фараджево

Автореферат разослан «25» сентября 2000 г.



/Исаева Р. С./

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Острые заболевания дыхательных путей вирусной и бактериальной этиологии составляют около половины всех случаев инфекционных заболеваний человека и занимают ведущее место в патологии детского возраста.

Актуальность изучения вопросов, касающихся бронхолегочной патологии у детей, исходит из широкой ее распространенности, тяжести течения и неблагоприятного терапевтического прогноза. Каждые двое из трех детей, родители которых обращаются к педиатру, имеют заболевания органов дыхания (Н.П.Шабалов, 2000 г.). Эти заболевания являются основной причиной госпитализации и неотложной терапии (М.Л.Огнева, 1986; В.К.Таточенко,

В.В.Ботвиньева, З.А.Извольская, 1987; Ю.Б.Вельтищев, 1989; Н.А.Тузанкина, О.А.Синявская, 1993; А.И.Кусельман, А.П.Черданцев, 1997; Ingrid Pasşauer, Barbel Wiedemann, 1990; Klein I.O., 1994; Bariffi F., Sandurri A., Ponticello, 1995; Cornu C. et al 1995).

Существует много факторов, предрасполагающих к возникновению острых респираторных инфекций (ОРИ) и способствующих их частой повторяемости. Установлено, что повышение заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей дошкольного возраста ассоциируется с перинатальной патологией, заболеваниями на первом году жизни (диатезом, гипотрофией, анемией, дисбактериозом). В старшем возрасте провоцирующим фактором возникновения рецидивов частых респираторных заболеваний являются хронические очаги инфекции верхних дыхательных путей и ротовой полости I (Г.М.Смердов 1988; Л.А.Кипнис, 1990; В.ХТербер и соавт., 1990), некоторыми социально-бытовыми факторами (М.Н.Кузнецова, 1984; Н.Г.Веселов, 1987; В.К.Таточенко и соавт., 1987; О.В.Яворская и соавт., 1992; В.В.Иванова и соавт., 1993). По данным, разных авторов от 15 % до 75 % всех случаев заболеваний приходится на долю часто болеющих детей (ЧБД) (В.Ю.Альбицкий и соавт., 1987; С.В.Рачинский, В.К.Таточенко, 1987; В.И.Рсзайкин и соавт., 1989; П.Д. Горелик, 1991; А.А.Баранов, Р.Р.Шиляев, В.В.Чемоданов, 1996), а в структуре их заболеваемости 80% принадлежит респираторной патологии (В.Ю.Альбицкий, А.А.Баранов, 1986).

Изучение часто болеющих детей важно с медицинской точки зрения в плане выяснения этиологических и патологических механизмов формирования заболевания и поиска оптимальных эффективных путей профилактики и оздоровления данного

контингента. Несмотря на то, что пути снижения заболеваемости у ЧБД в последние годы интенсивно разрабатываются (В.Ю.Альбицкий и соавт., 1986; В.С.Анисимов и соавт., 1989; В.Н.Кузнецова, 1990; Е.Г.Журков, 1993; L.D.Bartlet, 1984), однако достаточной эффективности не наблюдается.

Ослабленные рецидивирующими респираторными заболеваниями часто болеющие дети представляют «группу риска», у которых болезни органов дыхания характеризуются тяжелым и длительным течением, частыми осложнениями и определенными нарушениями в иммунной системе. Постоянная антигенная стимуляция на фоне «незрелой» иммунной системы приводит к истощению резервов иммунного гомеостаза и развитию вторичного иммунодефицита. (Б.П.Штеренгарц, 1987; Е.И.Бейсембаев, М.Д.Бугембаев, М.Н.Валивач, 2000).

В настоящее время значительный интерес представляют механизмы биологических поломок на различных уровнях организма ЧБД, в частности, на уровне нарушений иммунитета (Д.В.Стефани и соавт, 1984; В.К.Таточенко и соавт, 1987; Ю.Е.Вельтщев, 1989; В.П.Буйко и соавт., 1986; Р.М.Хаизов и соавт, 1993; А.Г.Пашаев, 1997; А.А.Эюбова, 1999). Однако, имеющиеся на сегодняшний день сведения о состоянии клеточного и гуморального иммунитета у ЧБД разноречивы. Это ведет к различным подходам в профилактике, лечении и реабилитации данного контингента детей.

Проведение традиционных терапевтических мероприятий не всегда эффективно, в связи с чем появилась необходимость в разработке новых принципов лечения и восстановления нормального функционирования иммунной системы у ЧБД.

В последние годы стали широко внедряться в педиатрическую практику новые более модифицированные иммунокорректирующие препараты. (С.М.Гордиенко и соавт., 1995; Е.В.Просскова, Е.В.Маркелова, 1996; Т.М.Андропова, Б.В.Пинегин, 1996; И.Д.Баранова, В.Ф.Молотилев, 1998; Hadden I,W., 1993; Roch' M. et. al. 1996). Включение их в комплексную терапию ЧБД может дать существенный клинический эффект. Вместе с тем отсутствуют сравнительные исследования эффективности оздоровительных мероприятий с включением различных иммуномодуляторов.

Малочисленны исследования, касающиеся катамнестических исследований часто болеющих детей, получивших иммунокоррекцию разными препаратами для сравнительного анализа течения и исхода заболевания, состояния иммунной системы.

Вышесказанное свидетельствует об актуальности и перспективности проведения катамнестических исследований для оценки дальнейшего состояния здоровья ЧБД с целью

разработки и внедрения эффективного лечебно-реабилитационного комплекса, который наряду с индивидуальной медикаментозной терапией будет включать и различные группы иммуномодуляторов.

Цель работы

Целью настоящей работы явилось изучение катамнеза ЧБД с респираторной патологией, получивших иммунокоррекцию и выявление сравнительной эффективности использованных иммуномодуляторов.

Задачи исследования

1. Выявить медико-биологические и социально-бытовые факторы, влияющие на формирование группы ЧБД.
2. Провести углубленное, комплексное исследование иммунного статуса ЧБД в катамнезе и определить наиболее важный комплекс показателей, изменяющихся при частых респираторных инфекциях.
3. Проследить динамику клинических, иммунологических показателей ЧБД под влиянием традиционных методов лечения и комплексной терапии, включающей иммунокорректоры.
4. Изучить клиническую и иммунологическую эффективность нового иммуномодулятора Ликопада в комплексной терапии у ЧБД респираторной патологией.
5. Оценить сравнительную эффективность используемых иммуномодуляторов, и определить основные показания к их применению в терапии часто болеющих детей респираторной патологией.

Научная новизна

Впервые в Азербайджане проведено комплексное клиникоиммунологическое обследование ЧБД в катамнезе и предпринята попытка уточнения иммунологических механизмов рецидивирования респираторных заболеваний у ЧБД с целью разработки новых подходов к их лечению.

Выявлены дисбаланс в показателях клеточного и гуморального иммунитета, нарушения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, что позволило обосновать целесообразность дифференцированного применения иммуномодуляторов в комплексном лечении ЧБД.

Проведена сравнительная оценка клинической и иммунологической эффективности иммунокорректоров различных групп.

Впервые изучено влияние нового иммуномодулятора Ликопада на состояние иммунной системы и обнаружена его наибольшая клинико-иммунологическая эффективность.

Впервые, для ранней диагностики нарушений в системе иммунитета, не прибегая к специальным методам исследования, использовались гематологические индексы соотношений популяций лейкоцитов, что позволяет их широкое применение в практическом здравоохранении.

Практическая значимость

Полученные клиничко-иммунологические характеристики используемых иммуномодуляторов дают возможность дифференцированного подхода к иммунокоррекции в комплексном лечении ЧБД.

Установленная положительная клиничко-иммунологическая эффективность Липоида позволяет использовать его для лечения и профилактики ОРВИ. Практические врачи смогут с помощью гематологических индексов на ранних этапах оценить работу иммунной системы и динамику иммунологической реактивности ребенка, что помогает адекватной оценке состояния больного.

Внедрение. Данные нашего исследования внедрены в практику кафедры детских болезней II Азмедуниверситета на базе детской клинической больницы №6.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр - педиатрии Азербайджанского Медицинского Университета 29 мая 2000 года.

Основные положения диссертации докладывались на 12th Europear Immunology Meeting (14-17 June, 1994, Barselona), на V-ой научной конференции аспирантов и молодых ученых (БАКУ, 23-24 февраль 1999), на I-м Национальном конгрессе Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации (Баку, 26-27 март, 1999), на Международном Конгрессе по иммунореабилитации (Тбилиси, сентябрь, 1999) и на VI -ой научной конференции аспирантов и молодых ученых (Баку, 23-24 февраль 2000).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ. I
Основные положения, выносимые на защиту

- 1 Ведущие медико-биологические и социально-бытовые факторы, влияющие на формирование группы ЧБД.
2. Иммунная система ЧБД, характеризующаяся дисбалансом между отдельными показателями гуморального и клеточного иммунитета, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов.
3. Использование иммуномодуляторов в комплексном лечении ЧБД доказало значительную клиническую, иммунологическую эффективность.

4.Катамнестические наблюдения за ЧБД с респираторной патологией установили наибольшую клиническую и терапевтическую эффективность при применении Ликопида.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, содержит 18 таблиц, 13 рисунков, 2 схемы. Указатель литера туры включает 295 работ, из них отечественных -13, зарубежных - 282.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе кафедры детские болезни детской клинической больницы №6.

Нами было обследовано 120 часто болеющих детей с респираторной патологией в возрасте от 1 до 14 лет, получивших иммунокорригирующую терапию. Из них 76 детей наблюдались в катамнезе через 2 года. Вместе с этим нами параллельно велись исследования в контрольной группе у 20 ЧБД с респираторной патологией, находившихся только на традиционной терапии.

Мы в своих исследованиях опирались на общепризнанную методику, рассматривали в качестве часто болеющих, детей с числом респираторных заболеваний более четырех раз в течение года.

По возрасту дети распределялись следующим образом от 1-3 лет было 63 (52,5%) больных, от 3-7 лет 45 детей (37,5%), от 7 -14 лет -12 (10%). Среди обследуемых больных преобладали мальчики, их было 78 (65%), а девочек 42 (35%).

Всем больным проводилось обследование с использованием общепринятых, клинико-лабораторных и инструментальных методов: рентгенография, спирометрические исследования, при необходимости проводили электрокардиографию, общий анализ крови, мочи, кала, мазок из зева, носа, посев мокроты на флоруд чувствительность к антибиотикам.

Для оценки иммунного статуса и неспецифической резистентности были использованы следующие методы исследования: определение количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана по Jondal N. et. al. (1972), Т-активные-по методу Smith et al (1975), субпопуляции Т» лимфоцитов методом Limatibul, Shore (1978), В - лимфоциты определяли методом Bianco et. al. (1970), в модификации Р.В. Петрова (1973). Сывороточные иммуноглобулины А, М, G изучали методом радиальной иммунодифузии по Манчини (1965). Циркулирующие иммунные комплексы определяли по модификации Ю.А.Гриневич и А.Н.Алферова (1981), НСТ тест в спонтанном и стимулированном вариантах в модификации А.Н. Маянского и Н.Б.Виксмана (1977).

Также рассчитывали гематологические показатели: индексы соотношения лейкоцитов (ИС), в частности, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов ■ и моноцитов (ИСНМ) (Ж.Г.Мустафина, Ю.С.Краморешга, В.Ю.Кобцва,. 1999). При этом индексы выражали частным от деления (процентного) содержания одной клеточной популяции на процентное содержание соотносимой популяции.

Оценка клинической эффективности лечения ЧБД определялась в соответствии, с методами, предложенными В.Ю.Альбицким и А.А.Барановым (1986).

Все полученные данные были обработаны с помощью следующих методов:

1. Определения среднего значения (Г.Н.Зайцев, 1984; Г.Ф.Лакин, 1990).
2. Для определения формы распределения рассчитывали показатели асимметрии и эксцесса (Е.В.Гублер, 1978; Г.Ф.Лакин, 1990).
3. Использовали непараметрические методы для достоверности различий между группами (Е.В.Гублер, 1978; Г.Ф.Лакин, 1990).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ на персональном компьютере

Результаты исследования и их обсуждения

Для решения поставленных задач были изучены предрасполагающие факторы; данные анамнеза, клинические особенности, клинико-лабораторные и иммунологические данные.

У ЧБД в структуре сопутствующих заболеваний часто встречались следующие заболевания: носоглотки у 74% больных, аллергические - у 54%, органов пищеварения - у 52%, зубочелюстной системы - у 49%, костно-мышечной системы - у 39,6%, нервной системы - у 32 %, паразитарные - у 30,7%, мочевыделительной системы - у 23%.

С помощью клинико-anamnestического исследования были выявлены 10 основных факторов, влияющих на формирование группы ЧБД. Из них 5 медико-биологических и 5 социально-бытовых факторов.

- К медико—биологическим относятся, следующие факторы: здоровье матери в период беременности, течение родов, семейная предрасположенность к острым респираторным и ЛОР заболеваниям, неврологический статус ребенка, частые простудные заболевания до поступления в детское дошкольное учреждение.

К социально—бытовым относятся: условия проживания, условия труда женщин, наличие бытовой аллергии, транспортный фактор, экологический (загрязненный воздух в районе жилья ребенка).

Среди этих факторов ведущую роль занимает состояние здоровья матери в период беременности (81,6%), семейная предрасположенность к острым респираторным и ЛОР-заболеваниям (47,9%), условия проживания (82,9%). У I матерей ЧБД наблюдалась наибольшая частота перенесенных во время беременности ОРВИ в 98 случаях, причем половина из них принимала антибактериальные и жаропонижающие средства, в 12 случаях отмечались обострения хронических заболеваний носоглотки, в 3 случаях обострения хронического пиелонефрита, по поводу чего женщины получали антибактериальную терапию.

Анализируя заболеваемость родителей, близких родственников, следует, отметить, что 47,9% из них страдали ЛОР-патологией (хронический тонзиллит, ринофарингит, отит, гайморит).

В 82,9% D случаях дети проживали в неблагополучных условиях| (неблагоустроенное жилье, скученность, квартира с малой площадью, общежитие, коммунальная квартира).

Начало частых повторных заболеваний у детей в 58,3% случаях было связано с переводом на искусственное вскармливание, в 36,7% случаев с посещением детского дошкольного и школьного учреждения, а с проведением профилактической вакцинации у

15% детей.

Большинство детей страдали рецидивирующим бронхитом 97 (80,8%), у 23 детей (19,4%) повторные инфекции протекали с поражением верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (трахеобронхит, ринофарингит).

На основании анамнеза, объективного клинического исследования, результатов лабораторных и инструментальных методов, был установлен диагноз рецидивирующего бронхита.

Число заболеваний за год варьировало в пределах от 4 до 20 раз.

Клиническое течение ОРИ характеризовалось длительностью инфекционного процесса в бронхах, а присоединение вирусной инфекции вновь вызывало рецидив заболевания. На фоне следующих одно за другим ОРИ у детей шло формирование рецидивирующего бронхита, и чаще всего приходилось на время поступления ребенка в организованный коллектив.

Клинические проявления в момент обследования были неоднородны, у 44 детей заболевание протекало остро, у 76 детей отмечался вялотекущий процесс. Температурная реакция отсутствовала, лишь у 1/3 отмечалось кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр. У всех детей проявлялись слабые или умеренные симптомы хронической интоксикации разной степени (вялость, нарушение аппетита, бледность кожных покровов, раздражительность). Длительность пребывания детей в клинике колебалась в значительных пределах от 12 до 20-30 дней.

Рентгенологические изменения характеризовались усилением легочного рисунка у 81 детей (67%) за счет сосудистого его компонента, у 13 больных (11%) наблюдалась неравномерная фрагментированная тяжистая или сетчатая структура легочного рисунка, у 15 детей (13%) отмечалось усиление бронхиального рисунка, у 19 % ЧБД раннего возраста была выявлена тень вилочковой железы I-ой степени.

Спирометрические данные функции внешнего дыхания свидетельствовали о нарушении вентиляционной функции легких. Преобладал рестриктивный тип вентиляционных нарушений - 38 % детей, у 29 % наблюдались нарушения вентиляции легких по смешанному типу, обструктивный вариант отмечался у 20% детей.

Частота обнаружения микрофлоры у больных различна, чаще всего встречался высокопатогенный *Staphylococcus aureus* в 46% случаях, *Candida* в 25%, *Pseudomonas aeruginosa* в 18%, *Streptococcus* в 12%, *Klebsiella* в 8%, в старших возрастных группах выделение указанной флоры обусловлено формированием хронического тонзиллита, аденоидита, кариеса зубов.

Комплексное исследование иммунологических показателей, выявило, что при сравнении средних величин иммунологических показателей у ЧБД с респираторной патологией и в группе здоровых детей имеются статистически достоверные отличия. Установлено, что главным образом страдает Т-клеточный иммунитет, что выражается в снижении общего числа Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов, Т-хелперов по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,001$). Ввиду более достоверного снижения Т-хелперов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) уменьшался. В содержании Т-супрессоров достоверной разницы с показателями здоровых лиц не отмечалось ($p > 0,05$). Резкое угнетение Т-хелперов обуславливает нарушение клеточного механизма иммунорегуляции и является прогностически неблагоприятным признаком, который и способствует развитию затяжного течения болезни, рецидивов повторных заболеваний в будущем.

При анализе показателей гуморального иммунитета наблюдалось снижение количества В-лимфоцитов ($p < 0,001$), повышение содержания иммуноглобулинов А, М, G, однако в содержании иммуноглобулина А достоверной разницы не выявлено в сравнении со средними значениями нормы.

У ЧБД установлено высокодостоверное увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($p < 0,001$). Резкое повышение циркулирующих иммунных комплексов под влиянием инфекции связано с перс-ружснностью фагоцитарной системы и депрессией резервного потенциала нейтрофилов. При этом элиминация иммунных

комплексов задерживалась у. циркулируя в крови, они оказывали токсическое действие на организм. Кроме того, увеличение концентрации ЦИК в крови оказывало существенное подавляющее влияние на характер иммунной реакции.

Анализируя результаты спонтанного НСТ-теста у ЧБД, мы обнаружили достоверно высокий показатель НСТ-теста в спонтанном варианте ($p < 0,001$). Увеличение числа НСТ-положительных клеток в спонтанном варианте было обусловлено инфекционным процессом. НСТ-тест в стимулированном варианте имел более низкие показатели по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$), что указывает на выраженную депрессию резервного потенциала микробицидных систем нейтрофилов, возможно и являющихся одной из основных причин, индуцирующих возникновение частых повторных респираторных заболеваний.

При исследовании гематологических показателей установлено, что индекс сдвига лейкоцитов понижался во всех возрастных группах, но достоверна разница в возрастной группе от 1-4 лет (0,82, $p < 0,05$). Это подтверждается вялотекущим и рецидивирующим характером респираторной патологии. ИСНЛ был снижен во всех возрастных группах ($p < 0,05$) по сравнению с показателями группы здоровых детей, что указывает на снижение специфической защиты иммунной системы. ИСНМ был повышен во всех возрастных группах, но достоверной разницы была лишь у детей в возрасте от 4-7 лет (18,4, $p < 0,05$), что взаимосвязано с угнетением макрофагальной системы. Полученные результаты индексов соотношения популяций лейкоцитов периферической крови у ЧБД в период обострения подтверждаются данными иммунологического исследования (показателями клеточного иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов).

Следовательно, не прибегая к специальным методам исследования, гематологические индексы Моуг могут быть использованы в качестве ориентировочных маркеров иммунологической реактивности организма.

Таким образом у ЧБД отмечаются недостаточность клеточного иммунитета и снижение функциональной активности нейтрофилов, которые являются более информативными для суждения о выраженности происходящих в организме изменений в результате патологического процесса. Обнаруженные нами „ значительные проявления вторичного иммунодефицитного состояния, отсутствие клинического эффекта базисной терапии и затяжное течение респираторной патологии послужили основанием для включения в комплексную терапию ЧБД иммунокорректоров. При назначении препаратов учитывали их иммунологическое действие, тип и степень выраженности вторичного иммунодефицитного состояния.

Для оценки степени иммунодефицитного состояния мы основывались на

предложенной В.М.Земсковым (1996) методике условного выделения 3 степеней иммунодефицитного состояния:

I степень - снижение иммунологических показателей на 1-33%;

II степень - снижение на 36 - 66%;

III степень - снижение на 67—100%.

Показанием к назначению иммуномодуляторов в наших исследованиях служило наличие у детей иммунодефицита 2-3 степени по 1 -2 показателям или I степени по 3 показателям и более.

С этой целью нами были использованы тактивин, тималип, элеутерококк и глицирам, а также новый иммуномодулятор ликопид.

Иммунотерапия проводилась на фоне противовоспалительной терапии, включающей антибактериальные препараты, бронхолитические, муколитические препараты. В зависимости от типа поражения иммунитета и использованного иммунокорректора ЧБД были разделены на четыре группы (ЧБД-1, ЧБД-2, ЧБД-3, ЧБД-4).

ЧБД-1 — 30 детей, получали тактивин в суточной дозе 1 мг/кг ежедневно в сутки подкожно вечером. Курс лечения состоял из 7 инъекций, ч 4.

ЧБД-2 — 29 детей, получали тамалин ежедневно внутримышечно один раз в сутки в зависимости от возраста, от 1 года до 3 лет - 2 мг, от 4-6 лет - 3 мг, от 7 -14 лет - 5 мг. Курс лечения 10 дней.

ЧБД-3 — 35 детей, получали элеутерококк с глицирамом. Длительность курса 1 месяц. Элеутерококк назначали из расчета 1 капля на год жизни, глицирам в дозе 0,025-0,05 г. 3 раза в день.

ЧБД-4 — 26 детей, получали ликопид по 1 мг сублингвально утром натощак в течение 10 дней.

Перед назначением тимических препаратов, проводилась проба на чувствительность лимфоцитов больного к тому или иному препарату (тактивин или тамалин).

При наблюдении в анамнезе через два года нами установлены достоверные изменения в состоянии иммунной системы. Так, в первой группе в результате применения тактивина достоверно высоко возросло количество Т-лимфоцитов (53,4%, $p < 0,001$) и Т-хелперов (29,1%, $p < 0,01$) приближался к норме коэффициент ИРИ (1,6, $p < 0,001$) в сравнении с исходными данными. Не было достоверной разницы в показателях Т-супрессоров и Т-активных лимфоцитов ($p > 0,05$).

После проведенного лечения, достоверно увеличивалось число В- лимфоцитов (14,2%, $p < 0,001$), отмечалось незначительное повышение уровня иммуноглобулинов А,

G, содержание IgA в сыворотке крови у этих больных составило 1,4 Д/л, Ig M-1,1г/л, IgG-9,7 г/л, однако разница в сравнении с исходными параметрами до лечения была недостоверна ($p > 0,05$). Наблюдалось снижение НСТ-теста в спонтанном (12,1%, $p < 0,001$) и стимулированном вариантах (19,1, $p > 0,05$).

Использование тималина показало, что повышение показателей Т-клеточного иммунитета в этой группе отмечалось с незначительной степенью достоверности, Т-лимфоциты (51,7%, $p < 0,05$), Т-хелперы (31,3%, $p < 0,05$), ИРИ (1,4, $p < 0,05$). Количество Т-активных лимфоцитов и Т-супрессоров не отражало достоверной разницы с аналогичными данными до лечения ($p > 0,05$).

При изучении гуморального звена иммунитета нами было установлено, что в количестве В-лимфоцитов (15,4%), уровне иммуноглобулинов А (1,3 г/л), М (1,1 г/л), G (9,9 г/л) разницы по сравнению с исходными параметрами не наблюдалось ($p > 0,05$).

В фагоцитарном звене происходило снижение показателей в спонтанном (10,7%, $p < 0,05$) и стимулированном вариантах (23,1%, $p < 0,05$), по сравнению с аналогичными показателями.

У детей третьей группы иммунологические сдвиги по сравнению с другими группами были не столь выражены. Мы в этой группе использовали адаптогены, глицирам и элеутерококк, широко известный и применяемый в педиатрической практике. -

При сравнении средних величин показателей иммунного статуса ЧБД-3 отмечен рост Т-лимфоцитов, Т-хелперов соответственно (50,3%; 29,5%, $p > 0,05$), ИРИ (1,5, $p < 0,05$). В содержании Т-активных лимфоцитов (32,1%) и Т-супрессоров (18,8%) достоверных различий в сравнении с исходными показателями не отмечалось.

В показателях гуморального иммунитета наблюдалось незначительное повышение содержания IgA (1,4 г/л, $p > 0,05$) и Ig G (9,1г/л, $p > 0,05$). уровень IgM практически был сравним с аналогичными данными (1,3 г/л, $p > 0,05$). Количество В-лимфоцитов (14,6 %, $p > 0,05$) не отличалось от исходных данных. В этой группе отмечалось значительное снижение НСТ-теста в спонтанном (9,7%) и стимулированном (18,5 %) вариантах по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

В четвертую группу вошли ЧБД, у которых имелись глубокие нарушения со стороны Т-клеточного и фагоцитарного звена иммунной системы. В этой группе мы использовали новый препарат ликолипид. Выбор этого препарата был основан на его действии стимулировать все формы противoinфекционной защиты организма: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

Макрофаги являются первым звеном в развитии иммунного ответа, который активируется и синтезирует ряд монокинов, способствующих повышению функциональной активности новых моноцитов (макрофагов), нейтрофилов и NK- клеток. Этот макрофаг, расщепив с помощью своей ферментной системы микроб, представляет его антигенные детерминанты Т- и В- лимфоцитам, инициируя тем самым развитие гуморального и клеточного ответа. Исходя из упрощенной схемы (1) антиинфекционной защиты, очевидно, что для ее стимуляции наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, которые действуют на клетки моноцитарно-макрофагальной системы (ММС). При активации этой системы приводится в движение вся совокупность специфических и неспецифических факторов защиты организма от инфекций.

Липоид является первым препаратом мурамилдипептидного ряда /N-ацетилглюкозаминил N-ацетилмурамил L-аланин D-изоглутамин (ГМДП). |

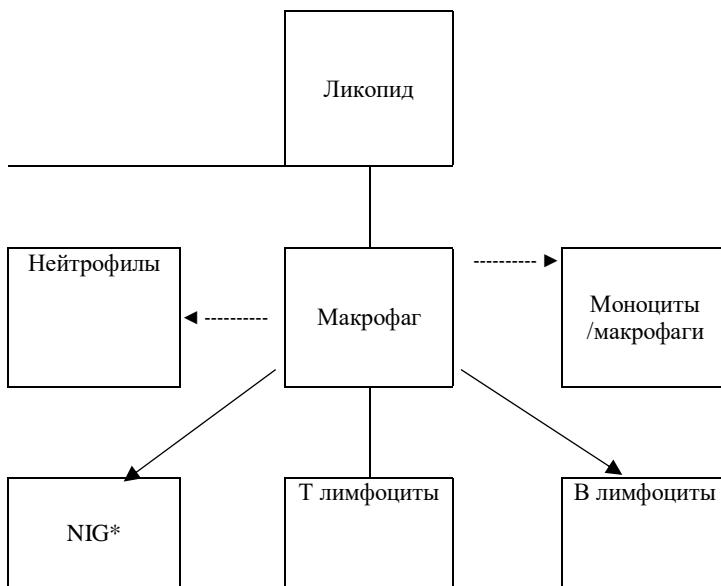


Схема 1. Активация антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулятора Липоида.

Это-полусинтетический гликопептид; представляющий собой основной структурный компонент клеточной стенки практически всех известных бактерий. Препарат обладает иммунокорректирующим, противовоспалительным, и противомикробными свойствами и не вызывает пирогенных и токсических эффектов.

На фоне проводимой терапии липоидом у ЧБД отмечалось достоверное повышение Т-лимфоцитов (43,9%, $p < 0,05$), Т-хелперов (29,2%, $p < 0,001$), рост Т-

активных лимфоцитов был недостоверным (31,7%, $p > 0,05$). Количество Т- супрессоров было снижено в сравнении с исходными данными (15,5%, $p < 0,05$). Наблюдалось восстановление и приближение к норме ПРИ (1,83, $p < 0,001$), чего не было в других группах.

Показатели В-лимфоцитов на фоне лечения практически не изменялись (15,3, $p < 0,05$), но наблюдалось наиболее выраженное повышение уровня IgA, IgM соответственно (1,4; г/л, $p < 0,001$; 1,3 г/л, $p < 0,05$), повышение IgG (11,7, $p > 0,05$) было недостоверно.

При применении ликопида в системе нейтрофильного фагоцитоза отмечался высоко достоверный рост НСТ- теста в стимулированном варианте (32,3%, $p < (1,001)$ и приближение к показателям здоровых детей, а повышение в спонтанном варианте (22,6%, $p > 0,05$) не отражало статистически достоверной разницы по сравнению с исходными параметрами до лечения.

Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что тактивин и тималин способствовали повышению главным образом Т-клеточного иммунитета и не оказывали положительного влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов (рис.1). Под действием ликопида наряду с ростом клеточного и гуморального иммунитета, значительно активизировался резервный потенциал микробицидных нейтрофилов. При применении элеутерококка и глицирама отмечалось незначительное повышение показателей в Т-клеточном звене иммунитета, восстановления в фагоцитарном звене иммунитета не наблюдалось. В контрольной группе ЧБД (без назначения иммунокоррктора) изменения со стороны иммунологических показателей характеризовались

стабильностью или даже снижением исходных показателей особенно в клеточном соответственно (Т-лифоциты 42,6%, Т-хелперы 22,2%, Т-активные 24,5%, $p_{20,05}$) и фагоцитарном (НСТ-тест в спонтанном варианте 9,7%, в стимулированном- 11,0%, $p > 0,05$) звеньях иммунитета.

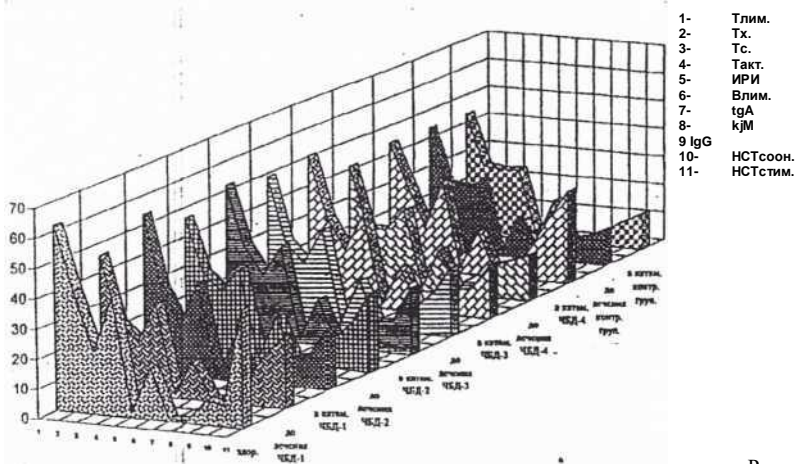


Рисунок 1.
Сравнительная эффективность используемых иммуномодуляторов в катармезе

Оценивая в целом иммунологическую эффективность проведенного лечения в катармезе у детей наблюдаемых групп, мы пришли к заключению, что наиболее выраженные изменения отмечались в фагоцитарном звене иммунной системы, которые не нормализовались и после выздоровления при назначении тимических иммунокорректоров и алаптогенов. Это является косвенным доказательством того, что восстановление нарушенных функций нейтрофилов отстает от восстановления специфических показателей иммунитета, что можно расценивать как подтверждение роли фагоцитарной системы в формировании контингента ЧБД. В связи с этим более целесообразно назначать иммуномодуляторы, действующие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета.

Сроки эффективности действия иммуномодуляторов мы определяли на основании катармезического наблюдения за ЧБД, по терапевтической картине и клиническим проявлениям. Оценка терапевтической эффективности лечения групп

ЧБД в целом показало, что в результате проведенных мероприятий показатель числа случаев заболеваний сократился на 70% (таб. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика заболеваемости ЧБД до и после коррекции различными иммуномодуляторами.

Метод лечения	Показатели заболеваемости	ЧБД	
		До лечения	После лечения
Тактивин	1. Число случаев заболеваемости	5,2	1,6
	2. Число дней заболеваний	95,5	14,4
	3. Средняя длительность 1 случая	18,3	8,9
Тим ал ин	1. Число случаев заболеваемости	5,2	1,7
	2. Число дней заболеваний	98,3	15,7
	3. Средняя длительность 1 случая	18,8	9,1
Глицирам и элеутерококк	1. Число случаев заболеваемости	4,5	2,1
	2. Число дней заболеваний	82,1	18,2
	3. Средняя длительность 1 случая	18,2	8,9
Ликопид	1. Число случаев заболеваемости	5,7	1,4
	2. Число дней заболеваний	104,4	13,8
	3. Средняя длительность 1 случая	18,1	8,5

В еще большей степени снизился показатель продолжительности дней заболеваний на 83%, отмечалось снижение средней длительности каждого случая заболевания с 18,8 дня до 8,7 дня. Как видно из таблицы, наибольший эффект был получен при лечении ЧБД ликопидом, показатель числа случаев заболевания снизился на 75,6%, продолжительность дней сократилась на 86,8%, средняя длительность каждого случая -на 46,9%.

Клиническая оценка эффективности примененных методов лечения также подтвердила иммуномодулирующий приоритет нового препарата ликопида.

Наибольший клинический эффект наблюдался при комплексном лечении с использованием ликопида у 61,5% больных, при лечении тактивинном - у 52,2%, тималином - у 49,4%, а при лечении элеутерококком и глицирамом - у 29,6%.

При анализе заболеваемости ОРИ обращает на себя внимание общее снижение их количества в группах получавших иммунокорректоры. Дети не только реже болели и хорошо поддавались терапии, но и рецидивы заболевания становились менее продолжительными. Дети, получившие только базисную терапию, значительно чаще в 45% случаях подвергались повторным эпизодам ОРИ.

Таким образом, проведение катamnестического исследования показало, что предложенный в исследовании комплекс мероприятий по оздоровлению ЧБД с включением иммуномодуляторов достаточно эффективен и может быть использован в практическом здравоохранении.

Достижимая таким путем ремиссия в возникновении острых заболеваний, создавала возможность для коррекции основного патологического процесса, продолжительность которой зависела от глубины и характера изменений защитных факторов, а также от примененного в лечении иммуномодулятора.

ВЫВОДЫ

1. В формировании контингента часто болеющих детей наиболее существенное влияние оказывают следующие факторы: здоровье матери в период беременности (81,6%), семейная предрасположенность к острым респираторным и ЛОР-заболеваниям (47,9%), а также условия проживания (82,9%).
2. У часто болеющих детей с респираторной патологией имеет место дисбаланс в различных звеньях иммунной системы. Наиболее важными показателями для дифференцированного применения иммуномодуляторов являются уменьшение

общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций, снижение иммунорегуляторного индекса, снижение показателей стимулированного НСТ-теста.

3. При применении тимических иммунокорректоров и адаптогенов восстановление показателей в фагоцитарном звене иммунитета в отличие от показателей специфического иммунитета не происходит, что может быть одной из причин рецидивирования болезни. В связи с этим целесообразно назначать иммуномодуляторы, действующие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета.

4. Применение иммуномодулятора Ликопида в комплексной терапии способствует наибольшему клиническому эффекту у 61,5% больных, а также значительному повышению фагоцитарного резерва нейтрофилов, показателей клеточного и гуморального иммунитета.

5. В контрольной группе (без иммунокоррсктора) изменения со стороны иммунологических показателей характеризовались стабильностью или снижением исходных показателей, особенно в клеточном и фагоцитарном звеньях иммунитета. Эти дела значительно чаще в 45% случаях подвергались повторным эпизодам ОРИ.

6. Катамнестические наблюдения за ЧБД с респираторной патологией показали, что использование различных иммунокоррскторов способствуют повышению клинической и терапевтической эффективности; показатель числа заболеваний сократился на 70%, продолжительность дней заболеваний на 83%, средняя длительность каждого заболевания уменьшилась на 55,4%.

Практические рекомендации

1. Основным показанием для назначения иммуномодуляторов при лечении ЧБД является клиническая картина, характеризующаяся наличием частых повторных, вялотекущих и трудно поддающихся базисному лечению инфекционно-воспалительных процессов в сочетании с выявленными с помощью иммунологических методов нарушений его параметров (клеточного, гуморального иммунитета, неспецифических факторов защиты).

2. При назначении больным с вторичным иммунодефицитом традиционной терапии "целесообразно одновременное назначение иммуномодулятров с преимущественным воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы (ММС). К высокоэффективным лечебным средствам последнего поколения с преимущественным воздействием на клетки ММС относится Ликопид.

3. С целью определения изменений различных звеньев иммунной системы для ранней

диагностики при респираторной патологии у часто болеющих детей, могут быть использованы широко доступный анализ периферической крови по следующим параметрам: индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), свидетельствующий об активности воспалительного процесса, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), отражающий соотношения клеток неспецифической и специфической защиты, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), по изменению которого можно судить о соотношении компонентов в микрофагально-макрофагальной системе.

Использование гематологических индексов позволяет оценить работу иммунной системы, динамику состояния иммунологической реактивности " - ребенка и найти широкое применение в практике здравоохранения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Г.М.Насруллаева, С.Т.Ганбарова, Э.С.Сафаралиева, Т.Т.Панахова. Состояние иммунной системы и реабилитация часто болеющих детей. //Тезисы докладов 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 16-19 сентября, 1991, с.96-97.
2. Г.М.Насруллаева, А.А.Эюбова, Т.Т.Панахова. The ecological and immunological aspects of the forming of the frequent diseased children. //12th European Immunology Meeting. Barselona, 14-17 June, 1994, p.327.
3. А.А. Эюбова, Г.М.Насруллаева, Т.Т. Панахова. Особенности иммунного статуса детей с повторными респираторными заболеваниями //сб. «Патологические процессы и методы их коррекции». Баку, 1998, с.5-6.
4. А.А.Эюбова, Т.Т.Панахова. Эффективность Тактивина у детей с бронхолегочными заболеваниями. //International Journal on Immunorehabilitation, № 12, Spain, May ,1998, p.196.

5. А.А.Эюбова, Т.Т.Панахова, Н.Г.Султанова. Эффективность иммунокоррекции больных с часто повторяемой респираторной патологией //Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. Москва, 21-24 сентября, 1998, с.529.

6. А.А.Эюбова, Г.М.Насруллаева, Т.Т.Панахова. Современные иммуномодуляторы и их характеристика. *И Баку, журнал Здоровье, № 3, 1999, с.22-24.*

7. Т.Т.Панахова. Липоид в лечении часто болеющих детей с респираторной патологией. //сб. Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. Баку, 1999, с.90-95.

İ.Т.Т.Панахова. Иммунореабилитация часто болеющих респираторной патологией детей с вторичными иммунодефицитными состояниями. //Труды I Национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации" Баку, 26-27 март, 1999, с.215-217.

9_А.А.Эюбова, Т.Т.Панахова. Клинико-иммунологическая эффективность нового иммуномодулятора липоида в комплексной терапии у часто болеющих детей респираторной патологией. //Труды I Национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 26-27 март 1999" с.267- ' «I 269.

Ю.А.А.Эюбова, Т.Т.Панахова. Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодуляторов в лечении повторных респираторных заболеваний. //International Journal on Immunorehabilitation, № 14, Tbilisi, September, 1999, p. 151.

11 Т.Т. Панахова. Катампез часто болеющих детей респираторной патологией получивших иммунокорректирующую терапию. //Аспирантларын вэ кэн4 тэдгигатчыларын V Республика Елми конферансынын материаллары. Баку, 23-24 феврал ,1999, с. 121-122.

12. Т.Т.Панахова. Функциональная активность лейкоцитов у детей с частыми заболеваниями респираторного тракта. /Аспирантларын вэ кэнч тэдгигатчыларын VI Республика Елми конферансынын материаллары. Баку, 24 феврал, 2000.

13. А.А.Эюбова, Э.С.Сафаралиева, Г.М.Насруллаева, Т.Т.Панахова. Современная оценка вторичных иммунодефицитных состояний и неспецифической резистентности

у детей с респираторной патологией и его коррекция.

/Азербайджанский Медицинский Журнал, Баку, №2, 2000, с.68-71.

İMMUNKORREKSİYA MÜALİCƏSİ ALMIŞ RESPIRATOR
PATOLOGİYALI TEZ-TEZ XƏSTƏLƏNƏN UŞAQLARIN KATAMNEZİ

T.T.Pənahova

XÜLASƏ

Tez-Tez xəstələnən uşaqlar probleMI nəinKI prAKTİK, eləcə də nəzəri TəbabəTİN aktua! probleMİdir.

İMMunKorreKsiya aİMiş respiraTor paroloKİyalı Tez-Tez xəstələnən uşaqların KaTaxtnezinin öyrəniİMəsi və Tərbiq ediİMİŞ İMMunoModulyarorların Müqayisəli effeKTİvliyinin araşdıniİMəsi TədqıqaT işinin Məqsədini TəŞKİl eTMİşdir.

1 yaşdan 14 yaşadək 120 TCZ-TCZ respiraTor paToloKİya ilə xəstələn və İMMunKorreKsiya aİMiş uşaqlar Müayinə ediİMİşdir. Bunlardan 76 -sının katamnezo Müayinəsi 2 ildən sonra aparıMİşdir. Nəzarət qrupunu yalnız ənənəvi Mualicə 20 Tez-Tez xəstələn uşaq təŞKİl eTMİşdir.

İMMunİTerin zədələnmə Tipindən asılı olaraq və Təyin olunan İMMunoKorreKTorlara əsasən ter-ter xəstələn uşaqlar dörd qrupa bölünMÜşdür. Bu Məqsədlə raKTİvin, TİMalin, eleitgerokokk və qlisiraM, və yeni İMMunoModulyaTor İİKopiddən isTİfadə ediİMİşdir.

Karamnezdə aldıqıMız nəiçələrə əsasən Müəyyən olunMuşdur KI, raKTİvin və TİMalin əsasən hüceyrə İMMunirerini amnr, neyrofilərin faqosirar aKTİvliyinə isə MÜsbəT Təsir KÖsrərMİR.

LİKopidin Təsirindən isə hüceyrə və quMoral İMMunİTerin artması ilə yanaşı, MİKrobisid neyrofillərin rezerv potensialının əhəMİyyərii dərəcədə aKTİvləşMəsi Müşahidə ediİMİşdir.

EleuTeroKOKK və qlisiraMin Tərbiqindən T-hüceyrə İMMunreri KÖSTəriçiləri amMi əhəMİyyəTli dərəcədə nəzərə çarpMaMiş, İMMunİTerin faqosirar həlqəsi bərpası isə Müşahidə ediİMəMİşdir. KoMpleKS Mualicədə LİKopidin Tərbiqi nəzərə çarpaçaq terz pcvTİK və KİlinİK effeKTİ qeyd olunMuşdur.

CATAMNESIS FREQUENT DISEASED CHILDREN WITH
a RESPIRATORY PATHOLOGY OBTAINING IMMUNOCORRECTION THERAPY
X^U».

T.T.Panahova

SUMMARY

The problem frequent diseased children is an actual problem not only for practical, but also theoretical medicine.

By the purpose of the present work was the analysis of a catamnesis FDC with a respiratory pathology obtaining immunocorrection and eliciting of comparative efficiency utilised immunomodulators.

By us was surveyed 120 frequent diseased children with a respiratory pathology in the age of from 1 till 14 years obtaining immunocorrection therapy. From them 76 children were supervised in a catamnesis in 2 years. Together with it by us be in bridge ordered examinations in control group for 20 FDC, were only on traditional therapy.

Depending on a type of a defeat of immunity and utilised immunocorrecctor FDC divided into four groups. With this purpose by us utilised taktivin, thymalinum, eleuterocok and glichiram, new immunomodulator licopid.

The result, received by us, a catamnesis have shown, that taktivin and thymalinum promote rising, primarily of T-cell-like immunity and do hot render positive influencing on cytophagous activity of neutrophils. Under activity licopid alongside with body height of cell-like, humoral immunity, reserve potential of microbicidal neutrophils will considerably be activated. At applying eleuterocok and glichiram the rising of exponents in a T-cell-like link of immunity was scored to a lesser degree, the restitution in a cytophagous link of immunity was not supervised. At complex treatment with usage licopid the greatest therapeutic and clinical effect was supervised.