

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ С СИНДРОМОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Н. Н. Попов¹, А. Н. Савво¹, Е. Г. Колиушко²

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² Областная детская клиническая больница № 1, Украина

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения внутривенного иммуноглобулина в лечении часто болеющих детей острыми респираторными вирусными инфекциями с синдромом лимфаденопатии (ЛАП). Полученные данные указывают на то, что применение ВВИГ позволяет сократить сроки лечения, в 3 раза уменьшает заболеваемость ОРВИ в течение года, предупреждает развитие бактериальных осложнений, ликвидирует ЛАП. У детей, получавших ВВИГ, наблюдается динамичное повышение местного и системного иммунитета, активизация антивирусного иммунитета, нормализация функциональной активности лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Под воздействием ВВИГ уровни спонтанной и ИЛ-2-индуцированной пролиферативной активности лимфоцитов, а также спонтанной продукции ИЛ-2 и ИЛ-10 у больных снижаются до нормальных значений. Предложенная терапия позволяет в короткие сроки нормализовать иммунные процессы, с которыми ассоциируется развитие ЛАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфаденопатия, часто болеющие дети, лечение

ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ В НОРМАЛІЗАЦІЇ РЕАКЦІЙ ГУМОРАЛЬНОГО Й КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

М. М. Попов¹, О. М. Савво¹, К. Г. Коліушко²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

Метою цього дослідження явилось вивчення ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні дітей, які часто хворіють гострими респіраторними вірусними інфекціями із синдромом лімфаденопатії (ЛАП). Отримані дані вказують на те, що застосування ВВИГ дозволяє скоротити строки лікування, в 3 рази зменшує захворюваність ГРВІ протягом року, попереджає розвиток бактеріальних ускладнень, ліквідує ЛАП. У дітей, що одержували ВВИГ, спостерігається динамічне підвищення місцевого й системного імунітету, активізація антивирусного імунітету, нормалізація функціональної активності лімфоцитів і фагоцитарних клітин. Під впливом ВВИГ рівні спонтанної й ІЛ-2-Індукованої проліферативної активності лімфоцитів, а також спонтанної продукції ІЛ-2 і ІЛ-10 у хворих знижуються до нормальних значень. Запропонована терапія дозволяє в короткий термін нормалізувати імунні процеси, з якими асоціюється розвиток ЛАП.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лімфаденопатія, діти, що часто хворіють, лікування

USE OF AN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN NORMALIZATION OF REACTIONS OF GU-MORAL AND CELLULAR IMMUNITY AT OFTEN ILL CHILDREN SHARP RESPI-RATORNYMI VIRUS INFECTIONS WITH A SYNDROME LYMPHADENOPATHY

N. N. Popov¹, A. N. Savvo¹, E. G. Koliushko²

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine

The purpose of the present research was studying of efficiency of application of an intravenous immunoglobulin in treatment of often ill children by sharp respiratory virus infections with a syndrome lymphadenopathy. The obtained data specifies that application ВВИГ allows about treatment terms, in 3 times reduces disease DRS within a year, warns development of bacterial complications, liquidates lymphadenopathy.

denopathy. At children receiving VVIG, dynamical increase of local and system immunity, activization of anti-virus immunity, normalization of functional activity of lymphocytes and phagocytes cages is observed. Under the influence of VVIG spontaneous and IL-2-induction proliferative activity of lymphocytes, and also spontaneous production IL-2 and IL-10 at patients decrease to normal values. The offered therapy allows to normalize in short terms immunologic processes with which development of lymphadenopathy associates.

KEY WORDS: lymphadenopathy, often ill children, treatment

Одной из наиболее серьезных в педиатрии остается проблема часто болеющих детей. Большинство детей раннего возраста периодически переносят заболевания органов дыхания, в развитии и течении которых решающее значение имеет состояние иммунной системы организма. У определенной части детей острые респираторные заболевания принимают затяжной характер течения и часто сопровождаются развитием осложнений и рецидивированием. Эта категория детского населения заслуживает особого внимания, так как частые респираторные инфекции могут обуславливать срыв основных компенсаторно-адаптационных механизмов, приводить к значительным нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, ЖКТ, вегетативной нервной системы), способствовать снижению иммунорезистентности организма и раннему развитию хронической патологии. В лечении часто болеющих детей (ЧБД) нередко используется большое количество препаратов, в том числе салицилатов и антибиотиков, обладающих иммуносупрессивным действием, что усугубляет наблюдающийся у этих детей иммунодефицит [1].

Классическая терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) состоит в применении антипиретиков, противовоспалительных, спазмолитических, разжижающих слизь и мокроту препаратов [2]. Этиотропная терапия ОРВИ, как показывает практика, малоэффективна [2]. В детской лечебной практике наиболее часто в лечении ОРВИ используют интерфероны (гриппферон, виферон) и индукторы интерферонов (циклоферон), а также препараты, повышающие клеточный иммунитет – иммунорикс, имунофан, гропринозин.

Имеющиеся литературные данные и наш опыт показывают, что иммуномодуляторы в ряде случаев сокращают сроки выздоровления и предотвращают развитие тяжелых осложнений [2]. В то же время существующая терапия является малоэффективной в борьбе с генерализованной лимфаденопатией (ЛАП), развивающейся у часто болеющих ОРВИ детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения имму-

ноглобулина человека нормального для внутривенного введения (ВВИГ) в лечении детей, часто болеющих ОРВИ с синдромом ЛАП.

Известно, что препарат способен как компенсировать дефицит специфических иммуноглобулинов у больных, так и стимулировать общую иммунореактивность организма, имеет поливалентную природу и содержит более 10 млн. антител различной специфичности.

Следует также учитывать, что применение иммунорикса, имунофана, гропринозина в лечении часто болеющих детей (ЧБД) с ЛАП ограничено тем, что они оказывают стимулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки и усиливают их пролиферативный потенциал. Как установлено, развитие ЛАП ассоциировано с низкой иммунореактивностью организма, сочетающейся с поликлональным характером реагирования лимфоцитов на инфекционный агент. Для этой группы больных характерны повышенные спонтанная пролиферативная активность лимфоцитов пролиферативный ответ на ИЛ-2 [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность применения ВВИГ была нами изучена в лечении 40 детей часто болеющих (6-8 раз в год) ОРВИ, сопровождающихся ЛАП, находившихся на стационарном лечении в Областной детской клинической больнице № 1, традиционная терапия у которых не приводила к ликвидации ЛАП (1-я группа), ВВИГ назначали 0,1 г/кг массы тела в сутки, курсом 5 дней.

Группу сравнения (2-я группа) составили 40 ЧБД ОРВИ с синдромом ЛАП, не получавших ВВИГ, но в комплексное лечение которых входили противовирусные препараты (арбидол – при гриппе, парагриппе, а также циклоферон или виферон). Иммунологическое обследование детей проводилось в острый период заболевания (10-е сутки) и после выздоровления (30-е сутки и 6-ой мес.). Контрольную группу составили 30 детей, относящихся к эпизодически болеющим (ЭБД). Возраст всех групп детей составлял 9-16 лет.

О состоянии местного иммунитета у детей судили по содержанию в слюне лизо-

цима IgG, димерного и мономерного IgA. Известно, что слюна по составу иммуноглобулинов схожа с секретом гортани и отражает иммунитет слизистых покровов [4].

О системном иммунитете судили по концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, содержанию циркулирующих иммунных комплексов, активности комплемента, фагоцитарной и биоцидной активности лейкоцитов крови, популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов крови и их функциональной активности, концентрации в сыворотке крови ИДФа и ИДФγ.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью проточной лазерной цитометрии (FACSC Calibur, США) с использованием соответствующих моноклональных антител, несущих на себе различные флуоресцентные метки.

Лимфоциты для исследования из периферической крови выделяли на градиенте фиколла – верографина плотностью 1,078.

Содержание лизоцима в слюне, иммуноглобулинов в сыворотке и слюне определяли спектрофотометрически [5, 6].

Активность комплемента в сыворотке крови оценивали по 50% гемолизу тест-системы [7].

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови оценивали методом селективной преципитации ПЭГ – 6000 [8].

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивали по способности клеток поглощать *S.aureus* (штамм 209) [9]. Определяли фагоцитарный индекс (ФИ – число фагоцитированных клеток) и фагоцитарное число (ФЧ – число бактерий, поглощенных одной клеткой). Эффективность внутриклеточного киллинга (биоцидность лейкоцитов)

оценивали по методу S.Nielsen [10]. Число поглощенных, но живых бактерий определяли после высева лизата клеток по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов проводили путем добавления трехкратного объема воды.

ИФНа, ИФНγ в сыворотке крови детей определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово, Новосибирская область, Россия).

О пролиферативной активности лимфоцитов судили по уровню спонтанной и ИЛ-2 индуцированной бласттрансформации клеток в культуре *in vitro* (РБТЛ) [11]. Интенсивность пролиферации клеток оценивали морфологически по проценту формируемых бластных форм. Клетки культивировали 72 часа в полной среде RPMI-1640, содержащей 20% эмбриональной телячьей сыворотки, в атмосфере 5% CO₂. ИЛ-2 вносили в культурную среду в дозе 200 МЕ/мл [12].

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для этой цели использовали пакет прикладных программ Statgraphics. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического значения M и среднего квадратичного отклонения m .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенных исследований было установлено, что у детей 1-й группы, получавших в комплексной терапии ВВИГ, основные симптомы ОРВИ (температура, головная боль, слабость, кашель, гиперемия слизистой ротоглотки, жесткое дыхание) исчезали или значительно уменьшались на 3-4 сутки от начала применения ВВИГ (табл. 1).

Таблица 1

Влияние терапии на длительность клинических проявлений ОРВИ у ЧБД 1 и 2 групп

Симптомы	Длительность симптома, дни ($M \pm m$)	
	1 группа	2 группа
Повышенная температура тела	$3,6 \pm 0,6^*$	$6,3 \pm 1,5$
Головная боль	$3,8 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,4$
Слабость	$4,4 \pm 0,8^*$	$7,4 \pm 1,6$
Насморк	$3,7 \pm 0,7^*$	$7,8 \pm 1,8$
Боль в горле	$3,1 \pm 0,4^*$	$5,4 \pm 1,5$
Кашель	$4,7 \pm 0,7^*$	$8,6 \pm 2,1$
Гиперемия слизистых глотки	$5,0 \pm 1,0^*$	$8,8 \pm 2,3$
Зернистость задней стенки глотки	$4,4 \pm 0,6$	$8,1 \pm 2,0$
Дыхание жесткое	$2,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,4$
Хрипы сухие	$3,8 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,6$

Примечание: * $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп

Увеличенные лимфоузлы уменьшались до нормальных размеров на 12-17 сутки от на-

чала иммунотерапии. Положительный терапевтический эффект наблюдался абсолютно

у всех больных этой группы. У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, клинические симптомы ОРВИ исчезали несколько позже, на 6-9 сутки от начала терапии, генерализованная ЛАП сохранялась у 77% детей в течение всего периода наблюдения (более 40 дней) вплоть до новых эпизодов заболевания. Включение ВВИГ в комплексное лечение детей сокращало сроки выздоровления в 2 раза (табл. 1).

Наблюдения за этими категориями больных в течение 1 года показало, что применение ВВИГ снижает заболеваемость ОРВИ в течение этого периода в 3 раза (до 2-3 эпизодов в год), число бактериальных осложне-

ний – с 57% до 14% (синусит, пневмония, отит), не допускает развития генерализованной ЛАП.

В случае развития острой респираторной инфекции заболевание протекало в легкой форме и не сопровождалось ЛАП. У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, заболеваемость ОРВИ снижалась в 1,8 раз, число бактериальных осложнений – до 39%.

Иммунологические исследования показали, что под влиянием проведенной терапии у детей 1-й группы уже на 10-е сутки отмечалась активизация основных факторов местного иммунитета (табл. 2).

Таблица 2

Содержание лизоцима и иммуноглобулинов в слюне ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 суток	30 суток	6 мес.	
sIgA, г/л	1	0,18±0,02***	0,23±0,02*	0,26±0,02*,**	0,24±0,02*,**	0,26±0,02
	2	0,18±0,02***	0,20±0,02***	0,20±0,02***	0,16±0,02***	
IgA, г/л	1	0,16±0,02	0,18±0,02	0,18±0,02	0,17±0,02	0,17±0,02
	2	0,16±0,02	0,17±0,02	0,15±0,02	0,14±0,02	
IgG, г/л	1	0,094±0,009***	0,167±0,015*,**,***	0,113±0,012**	0,076±0,009*	0,071±0,009
	2	0,094±0,009***	0,104±0,011***	0,098±0,010***	0,079±0,009	
Лизоцим, г/л	1	18,6±1,5***	22,7±1,7*,***	25,7±1,9*,**	25,3±1,9*,**	26,4±1,8
	2	18,6±1,5***	20,9±1,6***	21,0±1,6***	17,7±1,4***	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

В этот срок в ротоглоточном секрете наблюдалось достоверное повышение концентрации секреторного IgA, сывороточного IgG и лизоцима по сравнению с их уровнями до лечения. Высокие уровни этих факторов сохранялись и на 30-е сутки от начала лечения. В этот период и через 6 мес. содержание в слюне всех изученных факторов местного иммунитета соответствовало значениям контрольной группы. У детей 2-й группы под влиянием традиционного лечения наблюдалась лишь тенденция к повышению местного иммунитета. Более низкое содержание секреторного IgA и лизоцима у этих детей, по сравнению с контрольной группой и 1-й группой детей, отмечалось в течение всего периода наблюдения.

У детей, получавших ВВИГ на 10-е сутки после начала лечения, наблюдалось повышение содержания в сыворотке крови IgG и восстановление до нормы IgA (табл. 3).

Содержание IgM и комплемента, уровни

которых до начала лечения превышали физиологический, существенно не изменялось. Снижение содержания ЦИК до нормального уровня происходило к 30-м суткам. У детей, не получавших ВВИГ, концентрация IgA в сыворотке крови не нормализовывалась до конца периода наблюдения. Изначально высокие уровни IgM, IgG и ЦИК у этих детей снижались до нормальных значений к 30-м суткам от начала лечения. Восстановление у детей 1-й группы нормальной концентрации в сыворотке крови IgA и пролонгированное повышенное содержание IgG и IgM, по сравнению с детьми 2-й группы, по нашему мнению, является положительным фактором, способствующим более полному подавлению инфекции и предупреждению развития осложнений.

В популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови детей, получавших ВВИГ, происходили следующие изменения (табл. 4).

Таблица 3

**Содержание иммуноглобулинов, ЦИК и комплемента в сыворотке крови
ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)**

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
IgA, г/л	1	0,96±0,04***	1,26±0,13*,**	1,34±0,15*,**	1,35±0,15*,**	1,37±0,15
	2	0,96±0,04***	0,99±0,09***	0,98±0,11***	0,94±0,04***	
IgM, г/л	1	1,23±0,11***	1,29±0,13***	1,29±0,13***	0,96±0,08*	0,94±0,08
	2	1,23±0,11***	1,24±0,13***	1,09±0,11	0,97±0,08*	
IgG, г/л	1	12,46±0,60***	14,05±0,66*,**,***	14,01±0,65**,***	10,20±0,54*	10,19±0,53
	2	12,46±0,60***	12,48±0,63***	11,03±0,60	10,10±0,55*	
ЦИК, г/л	1	1,93±0,19***	1,94±0,20***	1,37±0,17*	1,36±0,12*	1,36±0,12
	2	1,93±0,19***	1,94±0,20***	1,46±0,18*	1,45±0,15*	
Комплемент, СН50	1	65,91±6,80	65,96±6,88	62,71±6,12	61,51±4,51	61,51±4,51
	2	65,91±6,80	65,93±6,88	61,84±4,80	61,81±4,72	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

Таблица 4

**Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови
ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)**

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциты, 109/л	1	9,62±2,03***	7,04±0,93	6,32±0,61*	6,30±0,52*	6,31±0,52
	2	9,62±2,03***	7,69±0,97	6,41±0,64*	6,26±0,63*	
Лимфоциты, %	1	33,61±3,16	35,86±3,48	36,25±3,41	36,28±3,40	36,26±3,36
	2	33,61±3,16	33,68±3,29	35,91±3,42	35,90±3,41	
Лимфоциты, 109/л	1	3,23±0,33***	2,52±0,28*	2,29±0,24*	2,28±0,22*	2,28±0,21
	2	3,23±0,33***	2,58±0,29*	2,30±0,25*	2,24±0,23*	
CD3+-клетки, %	1	52,3±3,1***	58,9±3,1*	64,6±2,0*	64,5±2,0*	64,8±2,0
	2	52,3±3,1***	54,1±3,6***	61,2±3,1*	59,8±3,1***	
CD4+-клетки, %	1	30,1±2,7***	35,6±2,3*	37,6±1,7*	37,5±1,6*	37,5±1,6
	2	30,1±2,7***	31,8±2,7***	35,0±2,8	33,6±2,6	
CD8+-клетки, %	1	22,6±1,3	23,1±1,4	23,4±1,4	20,8±1,2	20,3±1,2
	2	22,6±1,3	22,8±1,4	22,8±1,4	21,4±1,2	
CD19+-клетки, %	1	24,6±2,2***	24,8±2,3***	24,9±2,3***	18,4±1,7*	18,3±1,6
	2	24,6±2,2***	24,7±2,3***	24,7±2,3***	22,0±2,1	
CD16+-клетки, %	1	14,2±0,8	14,8±0,9***	14,9±0,9***	12,8±0,8	12,8±0,8
	2	14,2±0,8	14,3±0,8	14,3±0,8	12,9±0,8	
CD3+CD69+-клетки, %	1	10,4±0,6***	7,2±0,6*,**,***	4,8±0,6*,**	4,3±0,4*,**	4,1±0,3
	2	10,4±0,6***	9,8±0,7***	8,2±0,7*,***	7,8±0,6*,***	
CD3+CD25+-клетки, %	1	18,9±1,4***	13,4±1,2*,**,***	9,9±0,9*,**	9,8±0,7*,**	9,8±0,7
	2	18,9±1,4***	17,9±1,4***	14,1±1,3*,***	12,3±1,0*,***	
CD19+CD69+-клетки, %	1	7,3±0,5***	5,3±0,5*,**,***	4,1±0,4*,**	3,6±0,2*,**	3,6±0,2
	2	7,3±0,5***	7,0±0,5***	6,5±0,5***	6,1±0,4*,***	
CD19+CD25+-клетки, %	1	14,5±1,1***	9,2±1,0*,**,***	5,9±0,6*,**	5,4±0,5*,**	5,4±0,5
	2	14,5±1,1***	14,0±1,1***	11,3±1,1*,***	10,1±0,9*,***	
CD3+CD56+CD8+-клетки, %	1	7,6±0,5***	6,1±0,5*,**,***	4,5±0,4*,**	4,0±0,3*,**	3,9±0,3
	2	7,6±0,5***	7,3±0,5***	6,6±0,5***	6,1±0,4***	
CD3+CD56+CD8_ -клетки, %	1	4,9±0,4	4,7±0,4	4,2±0,4	4,1±0,4	4,1±0,3
	2	4,9±0,4	4,8±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	
CD8+CD11b_ -клетки, %	1	8,3±0,4	10,6±0,4*,**,***	13,3±0,7*,**	12,9±0,6*,**	12,9±0,6
	2	8,3±0,4	8,9±0,5	10,9±0,6*,***	10,4±0,6*,***	
CD8+CD11b+_ -клетки, %	1	13,0±0,7	10,1±0,6*,**,***	7,0±0,4*,**	6,4±0,3*,**	6,4±0,3
	2	13,0±0,7	12,3±0,7	9,2±0,6*,***	7,2±0,4*,***	

1	2	3	4	5	6	7
Индекс CD8+CD11b ₋ / CD8+CD11b ₊ - клетки	1	0,63±0,04	1,07±0,06*,**,***	1,9±0,09*,**	2,0±0,08*,**	2,0±0,08
	2	0,63±0,04	0,72±0,05*,**,***	1,1±0,07*,**,***	1,4±0,07*,**,***	
CD71+-клетки, %	1	11,9±0,7	7,6±0,6*,**,***	4,9±0,5*,**	4,3±0,3*,**	4,3±0,3
	2	11,9±0,7	10,6±0,7***	7,6±0,6*,**,***	6,4±0,5*,**,***	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

На 10-е сутки после начала иммуно-терапии в крови возрастало относительное содержание Т-общих лимфоцитов (CD3+-клеток), повышалась доля клеток с цитотоксическими свойствами и происходило восстановление соотношения Т-цитотоксические клетки (CD8+CD11b₋) \ Т-клетки супрессоры (CD8+CD11b₊), а также нормализация содержания в крови НКТ-клеток (CD3+CD56+CD8+), активированных Т- и В-лимфоцитов (CD25+, CD69+, CD71+). К 30-м суткам от начала лечения популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов полностью восстанавливался до нормы и через 6 месяцев после начала лечения оставался без изменений.

Следует заметить, что к концу исследования у детей с ЛАП нормализовывались все показатели, не соответствовавшие в интерморбидном периоде значениям нормы (содержание в крови CD3+-клеток, CD4+-клеток, CD3+CD69+, CD3+CD25+, CD19+CD69+, CD19+CD25+, CD3+CD56+CD8+, CD8+CD11b₊, индекс CD8+CD11b₋ / CD8+CD11b₊, CD71+).

У детей 2-й группы динамика нормализации популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови носила более медленный характер, чем у детей 1-й группы (табл. 4). На 10-е сутки от начала терапии достоверных изменений в составе лимфоцитов не отмечалось. На 30-е сутки терапии у детей наблюдалось повыше-

ние относительного содержания Т-общих лимфоцитов (CD3+-клеток) и Т-хелперов (CD4+-клеток), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+CD11b₋) и снижение содержания Т-клеток супрессоров (CD8+CD11b₊), а также положительная динамика в соотношении этих популяций Т-лимфоцитов.

Следует заметить, что в этот период содержание CD3+- и CD4+-клеток в периферической крови достоверно не отличалось от концентрации этих клеток у детей 1-й и контрольной групп, количество Т-цитотоксических клеток (CD8+CD11b₋) было ниже, количество Т-супрессоров (CD8+CD11b₊) – выше, чем у детей 1-й и контрольной групп. Эта же закономерность прослеживалась и через 6 месяцев после начала лечения.

Следует отметить, что у детей 2-й группы, в отличие от пациентов 1-й группы, под влиянием проводимой терапии не происходило нормализации содержания в крови активированных Т- и В-лимфоцитов и НКТ-лимфоцитов (табл. 4). В течение всего периода наблюдения у детей 2-й группы отмечалось достоверно повышенное содержание CD3+CD69+, CD3+CD25+, CD19+CD69+, CD71+ и CD3+CD56+CD8+-клеток.

У детей 1-й группы под влиянием проводимой терапии уже на 10-е сутки после ее начала отмечалось снижение уровня спонтанной БТЛ и повышение ИЛ-2-индуцированной БТЛ до уровня ЭБД (табл. 5).

Таблица 5

**Пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови
ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)**

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
Спонтанная БТЛ, %	1	22,8±2,0***	9,6±0,7*,**,***	7,7±0,5*,**	7,5±0,5*,**	7,5±0,5
	2	22,8±2,0***	17,3±1,9*,**,***	10,7±1,2*,**,***	11,6±1,3*,**,***	
ИЛ-2 индуци- рованная БТЛ, %	1	30,4±3,1	37,4±3,3*	33,8±3,2	33,6±3,1	33,3±3,1
	2	30,4±3,1	32,3±3,3	36,6±3,3	37,7±3,2*	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

Следует заметить, что у ЧБД с ЛАП в интерморбидном периоде отмечается повышенная спонтанная и ИЛ-2-индуцированная БТЛ (соответственно, 15,8±1,4% и 41,2±4,0%, в норме – 7,5±0,5% и 33,3±3,0%).

У детей 2-й группы под влиянием терапии происходило некоторое снижение уровня спонтанной БТЛ как в острый период заболевания, так и в интерморбидном периоде, однако в течение всего наблюдения он оставался достоверно выше, чем у ЧБД 1-й группы и ЭБД в эти сроки. Уровень ИЛ-2-индуцированной БТЛ у детей 2-й группы в остром периоде заболевания был несколько ниже (32,3±3,3%), чем у детей 1-й группы (37,4±3,3%) и ЭБД (38,5±3,1%), а в интерморбидном периоде – напротив, несколько выше, чем у этих групп детей (1-я группа и ЭБД). У ЭБД он составлял 33,3±3,1%, у детей 1 группы 33,8±3,2% и 33,6±3,1% (табл. 5).

Следует заметить, что у ЭБД в острый период заболевания уровень спонтанной БТЛ составлял 9,3±0,7%, ИЛ-2-индуцированной БТЛ – 38,5±3,1%, в интерморбидном периоде соответственно 7,5±0,5% и 33,3±3,1%. В интерморбидном периоде у ЧБД с ЛАП уровень спонтанной БТЛ составлял 15,8±1,4%, ИЛ-2-индуцированной БТЛ составлял 41,2±4,0%.

У детей 1-й группы под влиянием проведенного лечения, включавшего ВВИГ, уже на 10-е сутки от ее начала наблюдалось повышение основных параметров фагоцитарных клеток, их поглотительной способности и биоцидности. ФИ повысился в 1,35 раза, ФЧ – в 1,20 раза, биоцидность – в 2,23 раза. На 30-е сутки от начала лечения эти показатели фагоцитарных клеток соответствовали значениям контрольной группы и сохранялись такими до конца исследования (табл. 6).

Таблица 6

Фагоцитарная и биоцидная активность лейкоцитов периферической крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
ФИ, %	1	43,1±2,11***	58,6±2,40* ** ***	68,4±2,42* **	68,0±2,42* **	68,2±2,41
	2	43,1±2,11***	50,7±2,39* ** ***	61,1±2,41* ** ***	58,1±2,38* ** ***	
ФЧ	1	5,0±0,32***	6,0±0,30*	6,5±0,28* **	6,5±0,28* **	6,5±0,28
	2	5,0±0,32***	5,4±0,30***	5,9±0,30* ** ***	5,8±0,30***	
Биоцидность (% бактерий, выживших после фагоцитоза)	1	16,3±1,60***	7,3±0,79* ** ***	4,8±0,61*	4,8±0,61* **	4,8±0,61
	2	16,3±1,60***	10,9±1,13* ** ***	5,9±0,68* ** ***	6,2±0,62* ** ***	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, нормализация этих показателей происходила медленнее. На 10-е сутки ФИ возрастал в 1,17 раз, ФЧ – в 1,08 раз, биоцидность – в 1,49 раз. На 30-е сутки и через 6 месяцев ни один из этих показателей не достигал значений нормы и достоверно отличался от показателей детей 1-й группы.

Следует отметить, что восстановление функциональной активности фагоцитарных клеток является важным фактором повышения активности как противовирусного, так и антибактериального иммунитета. Фагоцитарные клетки являются продуцентами интерферонов, а также основными клеточными факторами борьбы с внеклеточными и внутриклеточными бактериями. Кроме того, повышение активности фагоцитарных клеток у лиц с вирусными инфекциями является также фактором предупреждения развития бактериальных осложнений.

У детей 1 группы, в отличие от детей 2 группы, под влиянием проведенного лечения на 10-е сутки от его начала наблюдалось достоверное повышение содержания в сыворотке крови ИНФ α и ИНФ γ , по сравнению с их содержанием до лечения (табл. 7).

Однако их уровень в этот срок был несколько ниже, чем в остром периоде заболевания у ЭБД. У эпизодически болеющих детей в острый период заболевания уровень ИНФ α – 9,8±1,3 пг/мл, ИНФ γ составлял 10,9±1,3 пг/мл. В интерморбидный период уровень ИНФ α и ИНФ γ у детей 1-й группы соответствовал значениям контрольной группы детей, у 2-й группы – был несколько ниже.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что включение в комплексное лечение ЧБД ОРВИ с ЛАП ВВИГ позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов. Наблюдаемый клинический эффект, по-видимому связан с комплексным

Содержание ИНФ α и ИНФ γ в сыворотке крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M \pm m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
ИНФ α , пг/мл	1	6,8 \pm 0,7	8,9 \pm 1,1*	8,9 \pm 1,0*	8,0 \pm 1,0*	8,0 \pm 1,0
	2	6,8 \pm 0,7	8,4 \pm 1,1	8,3 \pm 1,0	6,5 \pm 0,8	
ИНФ γ , пг/мл	1	7,9 \pm 0,8	10,1 \pm 1,2*	10,3 \pm 1,2*	9,8 \pm 1,2	9,8 \pm 1,2
	2	7,9 \pm 0,8	9,1 \pm 1,2	9,2 \pm 1,2	8,4 \pm 0,9	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

ВЫВОДЫ

1. Применение ВВИГ позволяет сократить сроки лечения, в 3 раза уменьшает заболеваемость ОРВИ в течение года, предупреждает развитие бактериальных осложнений, ликвидирует ЛАП.
2. Под влиянием ВВИГ у детей динамичное повышение местного и системного иммунитета, активизация антивирального

иммунитета, нормализация функциональной активности лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Предложенная терапия позволяет в короткие сроки нормализовать иммунные процессы, с которыми ассоциируется развитие ЛАП, снизить уровень спонтанной и ИЛ-2 индуцированной пролиферации лимфоцитов в интерморбидном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной В. В. Иммуноterapia рецидивирующих респираторных инфекций у детей / Бережной В. В. // Здоровье Украины, – 2004. – № 108. – Режим доступа : www.health-ua.com.
2. Сафонова О. А., Пичукин А. В., Кожемякина Е. Ш. и др. // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 30-50.
3. Попов Н. Н. Цитокиновый статус часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии / Попов Н. Н., Савво А. Н., Романова Е. А. // Иммунология та алергологія. – 2010. – № 1. – С. 41-43.
4. Рязанцев С. В. Содержание иммуноглобулинов в секрете гортани, в слюне и смывах из полости носа у здоровых людей / Рязанцев С. В., Костюкова С. Б. // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 1998. – № 3. – С. 39-40.
5. Практикум по иммунологии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений / [Кондратьева И. А., Ярылин А. А., Егорова С. Г. и др.] ; под ред. Кондратьевой И. А. и Ярылина А. А. – [2-е изд., испр. и доп.]. – М. : Издательский центр «Академия», – 2004. – С. 213-214.
6. Чиркин В. В. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов / Чиркин В. В., Веников Ю. Ю., Кожевников Г. И. // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75-77.
7. Карнищенко А. И. Справочник: Медицинские лабораторные технологии / Карнищенко А. И. – Санкт-Петербург : Интермедика, 1999. – Т. 2. – 290 с.
8. Фролов В. М. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22-24.
9. Иммунология: практикум / [Пастер Е. У., Овод В. В., Позур В. К., Вихоть Н. Е.]. – К. : Вища школа, 1989. – С. 274-275.
10. Nielsen S. L., Blak F. T., Storgaard V. et.al. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophilic granulocyte // ARMIS. – 1995. – № 103. – P. 460-468.
11. Шютт Х. Реакция бласттрансформирующих лимфоцитов. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М. : Медицина, 1987. – С. 294-302.
12. Вплив модифікованих імуномодуляторів на функціональні властивості лімфоцитів / О. А. Романова, А. В. Мартинов, А. Ю. Волянський, Н. І. Ігумнова, Т. А. Сидоренко, М. В. Смілянська, С. Д. Перемот, Н. В. Кашпур // Аналі Мечниківського Інституту. – 2009. – № 3. – С. 33-36.