

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР
МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

САМАЛЬ Татьяна Николаевна

УДК 616.24-002-036.11-
097-053.3-085

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЗАТЯЖЛИХ ПНЕВМОНИЙ И НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ИХ ЛЕЧЕНИЯ У
ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

14.00.09 - педиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск 1988

Работа выполнена на кафедре детских болезней № I Минского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Научный руководитель: заслуженный деятель науки БССР, доктор медицинских наук, профессор И.Н.Усов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Е.В.Серета
кандидат медицинских наук, доцент
Е.С.Гордей

Ведущая организация: Киевский научно-исследовательский институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Героя Советского Союза профессора М.П.Буйко

Защита состоится " 29 " марта 1988 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета К 077.01.02 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте (220798 ГСП, пр-т Дзержинского, 83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан " 27 " февраля 1988 г.

Ученый секретарь специализированного совета при Минском государственном медицинском институте доктор биологических наук, доцент

А.Н.Стожаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Успехи здравоохранения в профилактике и лечении острых пневмоний у детей позволили добиться значительно-го снижения заболеваемости и летальности от этой болезни. Однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты пневмоний с затяжным течением, при которых разрешение воспалительного процесса в легких происходит в сроки от 6 недель до 6-8 месяцев (Е.В.Серета, 1978; О.Л.Переладова, 1980; В.К.Таточенко, С.В.Рачинский, 1987 и др.). Среди причин, лежащих в основе трансформации острого процесса в затяжной, особое место занимает нарушения иммунологической реактивности организма (З.М.Михайлова и соавт., 1980; Ф.И.Комаров и соавт., 1981; Е.В.Ермаков и соавт., 1982; В.П.Сильвестров, 1986 и др.).

В литературе наиболее полно описаны особенности затяжных пневмоний у детей старшего возраста и взрослых. У детей первых лет жизни комплексный анализ основных показателей иммунитета при затяжном течении пневмонии в динамике не проводился, недостаточно изученным остается вопрос о иммунологических отличиях острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), пневмонии с острым и затяжным течением. Данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при пневмонии с затяжным течением у детей разноречивы, недостаточно изучено иммунорегуляторное звено Т-лимфоцитов. Продукция интерлейкина-I (ИЛ-I) моноцитами крови *in vitro* при острой респираторной патологии у детей не изучена. Между тем этот вопрос имеет большое практическое и теоретическое значение, так как ИЛ-I является одним из основных медиаторов воспалительных процессов в организме

В последние годы появляются сообщения о снижении эффективности антибактериальной терапии при лечении инфекционных заболеваний, а также об отрицательном влиянии антибактериальных препаратов на иммунитет (К.П.Кашкин, З.О.Караваяев, 1984; Hayser at.al. 1982), что также может явиться одной из причин перехода острого воспаления в затяжное (В.П.Сильвестров, 1986). Поэтому особое значение приобретает терапия, направленная на активацию защитных сил организма. Среди препаратов с иммуностимулирующим эффектом особую роль у детей может играть продигозан (М.И.Кузнецова, 1984). Его эффективность хорошо известна, однако влияние препарата на иммунитет при затяжной пневмонии у детей изучено недостаточно.

В клинической практике для лечения пневмоний часто применяется внутриорганный электрофорез различных препаратов, особенно ан-

тибиотиков. Эффективность этого метода при лечении острой пневмонии у детей показана В.Я.Белецкой и соавт.(1986 и др.). Тем не менее влияние органофореза на иммунорезистентность изучено мало.

Целью работы явились сравнительный анализ иммунологических данных о состоянии иммунитета при затяжной пневмонии, а также при острой пневмонии и ОРВИ, изменения иммунитета у больных с затяжным течением под влиянием внутриорганного электрофореза антибиотиков цефалоспоринового ряда и совершенствование реабилитационных мероприятий при этой патологии.

Задачи исследования:

1. Определить фагоцитарную активность нейтрофилов при пневмонии с затяжным течением в сравнении с их активностью при острой пневмонии и ОРВИ у детей первых лет жизни.

2. Провести сравнительный анализ продукции ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro*, установить ее взаимосвязь с различными видами острой респираторной патологии у детей первых лет жизни и другими иммунологическими показателями.

3. Изучить состояние клеточного иммунитета и состояние иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов при острой респираторной патологии у детей первых лет жизни.

4. Анализ состояния гуморального иммунитета при затяжной пневмонии, острой пневмонии и ОРВИ.

5. Определить количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при различных видах острой респираторной патологии.

6. Определить эффективность внутриорганного электрофореза цефалоспоринов в комплексном лечении затяжной пневмонии и его влияние на динамику иммунологических показателей.

7. Выяснить влияние продигозана на течение затяжной пневмонии и динамику иммунологических показателей у детей.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное сравнительное иммунологическое исследование при затяжной пневмонии, ОРВИ, острой пневмонии у детей первых лет жизни. Показано, что затяжное течение пневмонии формируется на фоне сложных нарушений иммунитета, которые сохраняются и после клинико-лабораторного выздоровления.

Впервые изучена продукция ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro* при респираторной патологии у детей, выявлено выраженное повышение уровня ИЛ-1, особенно при пневмонии с затяжным течением.

В работе проведено комплексное динамическое изучение влияния

продигозана и органофореза цефалоспоринов на иммунорезистентность при затяжной пневмонии показан их положительный эффект на восстановление иммунологических показателей и клиническое течение болезни.

Практическая ценность. Проведенные исследования показали, что затяжная пневмония – это сложное иммунопатологическое состояние, при котором страдают все звенья иммунитета. Измененный иммунологический фон сохраняется в течение длительного времени. Результаты исследования позволяют рекомендовать обязательное применение иммунокорректирующих препаратов, в частности продигозана, в лечении затяжной пневмонии. Органофорез цефалоспоринов также приводит к более быстрому выздоровлению и способствует иммунологической репарации.

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. Пневмонии с затяжным течением у детей первых лет жизни характеризуются выраженной клинической симптоматикой и сопровождаются длительными изменениями всех звеньев иммунитета.

2. Пневмонии с затяжным течением характеризуются угнетением бактерицидных свойств нейтрофилов, в то время как при затяжных пневмониях с обструктивным синдромом, острых пневмониях и ОРВИ наблюдается их активация.

3. При затяжной пневмонии продукция ИЛ-1 моноцитами *in vitro* значительно выше, чем при других видах респираторной патологии, и находится в отрицательной корреляции с показателями бактерицидности нейтрофилов. Уровень продукции ИЛ-1 остается высоким при всех видах изучаемой патологии в течение 1-2 месяцев после выписки из стационара при клиническом выздоровлении.

4. При острой респираторной патологии у детей количество Т-лимфоцитов снижается. При затяжной пневмонии количество супрессорных Т-лимфоцитов увеличивается, тогда как при затяжной пневмонии с обструктивным синдромом, острой пневмонии и ОРВИ – уменьшается.

5. При затяжной пневмонии количество В-лимфоцитов не изменяется, однако снижается продукция IgA и IgG. При острой пневмонии и ОРВИ количество иммуноглобулинов этих классов увеличивается. Количество ЦИК повышается и не нормализуется в течение 1-2 месяцев после выписки при всех изученных формах респираторной патологии.

6. Включение в лечение затяжной пневмонии органофореза цефалоспоринов приводит к нормализации большинства иммунологических показателей, однако длительно сохраняется низкая бактерицидная ак-

тивность нейтрофилов и снижение количества Т-лимфоцитов.

7. При включении в лечение затяжной пневмонии продигнозана большинство иммунологических показателей нормализуется, за исключением Т-лимфоцитов, количество которых остается ниже нормы и при клиническом выздоровлении.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на пленарном заседании Минского городского и областного общества детских врачей, Пленуме Всесоюзного общества иммунологов (1987), V съезде детских врачей Белоруссии (г. Гродно, 1987).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики исследуемых групп, описания методик исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 202 страницах машинописного текста, включая 2 программы для ЭВМ, 24 таблиц и 15 рисунков. Список литературы содержит 227 источников, из них 145 отечественных и 82 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных детей и методы исследований.

Обследован 110 детей с острой респираторной патологией в возрасте от 1 года до 5 лет. Из них у 20 - диагностирована ОРВИ, у 28 - острая пневмония и у 62 -затяжная пневмония (таблица I). Из исследования исключались дети с клиническими признаками аллергии и гиперплазией тимуса. Контрольная группа состояла из 19 здоровых детей того же возраста.

Возникновению пневмонии в 89% случаев предшествовала ОРВИ.Сроки госпитализации больных с острым и затяжным течением пневмонии существенно не отличались, большинство детей госпитализировалось в первую неделю болезни. При острой пневмонии очаговые поражения встречались у 71,4% больных, сливные или сегментарные - у 28,6%, при затяжной пневмонии преобладали сливные и сегментарные поражения (75,8%) по сравнению с очаговыми (24,2%). Воспалительный процесс при очаговой пневмонии чаще был двусторонней. При затяжном течении пневмонии наблюдались такие осложнения как нейротоксикоз, поражения миокарда, диспептические явления, деструкция легочной ткани. Среди больных затяжной пневмонией нами выделена группа из 18 человек, у которых болезнь осложнилась обструктивным синдромом. Существенных

различий в общих и биохимических анализах крови у детей с респираторной патологией не отмечено.

Для сравнительного изучения влияния различных методов лечения на динамику иммунологических показателей при пневмонии с затяжным течением, нами ведось наблюдение за тремя группами больных: первая группа (33 больных) - получала лечение антибактериальными препаратами, симптоматическую терапию, витаминотерапию, физиопроцедуры; вторая группа (11 больных), в которой кроме указанных мероприятий проводился органофорез антибиотиков цефалоспоринового ряда; третья группа (18 больных) наряду с мероприятиями первой группы в период стихания основных патологических симптомов получала курс продигнозана. Средняя продолжительность лечения больных пневмонией с затяжным течением в стационаре составила 58,2±3,4 суток.

Таблица I

Характеристика групп больных с острой респираторной патологией по полу и возрасту

Группы больных по диагнозам!	Все-		!девоч- !ки	!1-3 года!	!3-5 лет!
	го	мальчи- ки			
Пневмония с затяжным течением	62	34	28	52	10
Пневмония с острым течением	28	16	12	17	11
ОРВИ	20	12	8	14	6
Контрольная группа	19	10	9	10	9

Состояние иммунитета оценивалось по показателям неспецифической защиты, клеточного и гуморального иммунитета: тест на фагоцитарную активность нейтрофилов с восстановлением нитросинего тетразаля (НСТ-тест), продукция ИЛ-1 моноцитами крови in vitro, количество Т-лимфоцитов и их иммунорегуляторных субпопуляций - Т-хелперов и Т-супрессоров, количество В-лимфоцитов и иммуноглобулинов основных классов (А, М, G), количество ЦИК. Для иммунологических исследований использовалась венозная кровь, полученная в стерильных условиях натощак. Исследования выполнялись при постановке диагноза (при затяжной пневмонии через 6 недель после начала заболевания) на фоне клинических проявлений болезни, после окончания лечения при выписке из стационара и через 1-2 месяца после выписки при условии удовлетворительного состояния, нормального общего анализа крови и при отсутствии каких-либо заболеваний в указанный срок.

НСТ-тест выполнялся по методу Park (1968) с использованием *Tetrazolium bolia* (Reanal). Для определения уровня продукции ИЛ-1 моноцитами *in vitro* мононуклеары инкубировались в среде RPMI-1640 (Gibco). Супернатант исследовали на ИЛ-1, используя тимоциты мышей линии C₃H/ Sn, меченных ³H-тимидином. Количество ИЛ-1 подсчитывалось по разработанной нами программе на основе метода Gillis (1978). Количество Т-лимфоцитов определялось по количеству Е-РОК по методу Jondal et al. (1972), а В-лимфоцитов — по количеству ЕАС-РОК по методу Mendes et al. (1973). Для определения в крови Т-супрессоров подсчитывалось в крови количество Т-лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами, сенсibilизированными IgG (Т_{FCγ}-лимфоциты), а для определения Т-хелперов — количество Т-лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами, сенсibilизированными IgM (Т_{FCμ}-лимфоциты). Количество иммуноглобулинов определялось методом Mancini (1965), а концентрация ЦИК фотоколориметрическим методом Haskova et al. (1977). Для статистической обработки материала была разработана программа для ЭВМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Затяжные пневмонии у детей первых лет жизни протекают на фоне изменений неспецифической защиты, клеточного и гуморального иммунитета. По ряду иммунологических показателей пневмонии с затяжным течением значительно отличаются от остротекучей пневмонии и ОРВИ (табл. 2).

В период клинических проявлений затяжной пневмонии бактерицидная активность нейтрофилов снижена ($P < 0,001$), что выражалось в достоверном снижении показателей НСТ-теста. Возможно, это связано с длительным применением антибиотиков и других препаратов, угнетающих фагоцитоз (К. П. Кашкин, З. О. Караваев, 1984). Не исключена также возможность первичного дефицита пероксидазозависимых систем нейтрофилов. Низкая активность нейтрофилов в уничтожении микроорганизмов может явиться основой внутриклеточной персистенции инфекции и способствовать затягиванию воспаления. Наши данные совпадают с результатами исследований В. М. Сметанниковой (1980) и В. В. Климова (1983). В процессе реконвалесценции показатели НСТ-теста повышались и через 1-2 месяца после выписки из стационара достигали нормальных величин.

При острой пневмонии и ОРВИ отмечалось достоверное ($P < 0,001$) повышение показателей НСТ-теста, что может рассматриваться как следствие функциональной активации систем интралейкоцитарного взаимодействия в ответ на антигенную стимуляцию и увеличения

числа нейтрофилов, способных восстанавливать соли НСТ. Через 1-2 месяца после выписки из стационара после острой пневмонии показатели НСТ-теста нормализовывались, а после ОРВИ — были достоверно ($P < 0,02$) меньше нормы.

Затяжные пневмонии, осложненные обструктивным синдромом, также сопровождались повышением показателей НСТ-теста ($P < 0,001$). В период купирования патологических симптомов показатели НСТ-теста сохранялись высокими ($P < 0,001$), а через 1-2 месяца нормализовывались.

Изучение уровня продукции ИЛ-1 моноцитами *in vitro* выявило характерные для каждого заболевания изменения. Вне стимуляции интактные моноциты у здоровых детей первых лет жизни почти не продуцируют ИЛ-1. Для синтеза ИЛ-1 мононуклеары должны быть активизированы *in vitro* или преактивированы *in vivo*, например, бактериальными эндотоксинами (Bayne et al., 1986; Newton, 1986). При пневмонии с затяжным течением уровень продукции ИЛ-1 моноцитами крови по сравнению с остальными видами респираторной патологии был максимальным ($P < 0,001$) и находился в тесной отрицательной корреляции с показателями НСТ-теста ($k = -0,725$). Можно предположить, что низкая бактерицидная активность нейтрофилов является основой длительной внутриклеточной персистенции инфекции и антигенной стимуляции синтеза ИЛ-1 мононуклеарами. Высокая продукция ИЛ-1 может быть также связана с стимулирующим влиянием при более значительных поражениях легких, характерных, как показано выше, для затяжного течения пневмонии. В то же время и сами макрофаги, образуя кинин-генерирующие вещества, могут способствовать расслаблению гладкой мускулатуры артериол и тем самым усилить воспаление (Н. Д. Беклемишев, 1986). ИЛ-1, синтезируемый альвеолярными макрофагами, обладает способностью усиливать хемотаксис лимфоцитов и таким образом способствовать клеточной инфильтрации (Hunninghake et al., 1987). Показано (Tiku, 1986), что активированные полиморфноядерные лейкоциты секретируют растворимый фактор, супрессирующий синтез ИЛ-1. Duff (1985) указывает также на активирующее влияние гипоксии на синтез ИЛ-1 моноцитами.

В период частичной ремиссии пневмонии с затяжным течением продукция ИЛ-1 значительно меньше, чем при обострении, но по-прежнему превышает норму ($P < 0,001$). Сохраняется отрицательная корреляция с показателями НСТ-теста ($k = -0,88$). После выписки из стационара продукция ИЛ-1 продолжала снижаться, однако была выше нормы ($P < 0,001$), возможно вследствие продолжающейся персистенции инфекции на фоне низкой активности нейтрофилов.

При определении продукции ИЛ-1 у больных пневмонией с затяжным течением и обструктивным синдромом было также обнаружено ее повышение ($P < 0,001$). Однако, по сравнению с другими видами респираторной патологии, у этих детей продукция ИЛ-1 была наименьшей. Неясным остается, почему активный воспалительный процесс в легких сопровождался такой сравнительно низкой продукцией ИЛ-1. Известно, что эффект ИЛ-1 на органы опосредуется через индукцию синтеза простагландинов E_2 (Yang, 1983). Между тем этот класс простагландинов выполняет в легких бронходилатирующую роль (И.И. Балаболкин, 1987). Можно предположить связь между $PG E_2$, синтезирующегося под действием ИЛ-1, и состоянием бронхов.

При клинико-лабораторной ремиссии затяжной пневмонии с обструктивным синдромом продукция ИЛ-1 моноцитами *in vitro* значительно повышалась ($P < 0,001$), и через 1-2 месяца оставалась достоверно повышенной ($P < 0,001$), что может быть связано с продолжающейся антигенной стимуляцией. Очевидно, обструкция вызывается механизмами, опосредованными через ИЛ-1 и длительному воспалению легких способствует, главным образом, нарушение бронхиального дренажа, а не недостаточность защитных сил организма.

В период клинической манифестации острой пневмонии продукция ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro* также была высокой ($P < 0,001$), что можно объяснить влиянием на моноциты эндотоксинов и липополисахаридов бактериальной стенки, которые представляют собой индукторы синтеза ИЛ-1 (Duff, 1985). При выписке из стационара продукция ИЛ-1 остается повышенной, что наряду с высокими показателями НСТ-теста может говорить о продолжающемся инфекционном процессе. Уровень ИЛ-1 оставался повышенным и через 1-2 месяца.

По нашим данным и ОРВИ сопровождаются индукцией синтеза ИЛ-1 *in vitro*, что, возможно, свидетельствует о существовании самостоятельного пути активации синтеза ИЛ-1 при вирусных заболеваниях, не связанного с действием бактериальных эндотоксинов. В качестве вероятного механизма активации может служить выделение γ -интерферона вирусинфицированными клетками, который является мощным индуктором синтеза ИЛ-1 мононуклеарами (Duff, 1985; Collart, 1986). В острый период ОРВИ отмечалась корреляция между НСТ-тестом и продукцией ИЛ-1 ($k=0,82$), что указывает на параллельную активацию клеток фагоцитарного звена (нейтрофилов и моноцитов) под действием респираторных вирусов. Через 1-2 месяца после выписки из стационара продукция

ИЛ-1 оставалась высокой ($P < 0,001$). Причиной этого могла быть продолжающаяся антигенная стимуляция, например, за счет внутриклеточного персистирования вирусов (Р.В. Вартамян, 1987).

Клеточный иммунитет при изучаемых видах респираторной патологии также имел ряд отличительных особенностей. При затяжной пневмонии количество Т-лимфоцитов снижалось ($P < 0,001$). По количеству Т-клеток затяжные пневмонии занимали промежуточное положение между острыми пневмониями и ОРВИ. Низкое содержание Т-лимфоцитов при затяжной пневмонии может быть частично связано с перераспределением их в тимусзависимые зоны лимфоидных органов. Между тем токсические продукты микробного происхождения могут оказывать повреждающее действие на лимфоидную ткань и/или противодействовать клеточным реакциям (Р.А. Томпсон, 1983).

В период клинических проявлений затяжной пневмонии отмечался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с преобладанием супрессорной $T_{FC\gamma}$ -фракции ($P < 0,001$). Это отличает данную патологию от острой пневмонии и ОРВИ, где количество этих клеток либо оставалось в пределах нормы, либо снижалось. Увеличение Т-супрессоров может быть следствием реализации механизма "обратной связи" в ответ на накопление больших количеств иммунных комплексов (Н.Д. Беклемишев, 1986). С другой стороны увеличение супрессоров может способствовать персистенции антигена в организме и затяжному течению заболевания (Р.А. Томпсон, 1983).

В период частичной ремиссии затяжной пневмонии количество Т-лимфоцитов снижалось ($P < 0,001$). Очевидно прогрессивное снижение Т-клеток обусловлено длительным бактериальным воздействием на организм и связанными с этим дистрофическими изменениями в лимфоидных органах, в том числе тимусе. При этом относительное количество $T_{FC\gamma}$ -лимфоцитов продолжало превышать норму ($P < 0,001$). Через 1-2 месяца после выписки из стационара у детей, перенесших затяжную пневмонию, со стороны Т-лимфоцитарной системы сохранялись изменения присущие периоду реконвалесценции, но выраженные в меньшей степени.

При затяжной пневмонии с обструктивным синдромом количество Т-лимфоцитов также снижалось ($P < 0,001$). В данном случае это можно объяснить во-первых - относительно низким количеством ИЛ-1, который усиливает индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов (Muzel, 1983); во-вторых - эффектом перераспределения. В этот период отмечался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций, который выражался в повышении относительного количества $T_{FC\gamma}$ -лимфоцитов ($P < 0,01$) при

Таблица 2.

Иммунологические показатели при респираторной патологии у детей первых лет жизни ($M \pm m$), при: 1 - затяжной пневмонии; 2 - затяжной пневмонии с obstructивным синдромом; 3 - острой пневмонии; 4 - ОРВИ.

Заблевание и его периоды	HCT-тест (%)	интерлейкин-1 (ед)	E-POK		T _h 1-лимфоциты (%)		T _h 2-лимфоциты (%)		EAC-POK		ИМДУНОЛОБУЛИН A (г/л)	ИМДУНОЛОБУЛИН M (г/л)	ИМДУНОЛОБУЛИН e (г/л)	пирролиновые комплексы (ед.)
			(%)	(г/мм ³)	(%)	(г/мм ³)	(%)	(г/мм ³)						
1. Период клинических проявлений (n=28)	4,964* ±0,35	5,99* ±0,62	29,43* ±0,68	0,72* ±0,032	30,14* ±0,53	40,04 ±0,65	19,85 ±0,36	0,61 ±0,06	0,73* ±0,02	0,94 ±0,04	7,68* ±0,19	127,25* ±5,05		
Период час-тичной ремиссии (n=15)	6,73* ±0,358	1,92* ±0,2	25,07* ±1,37	0,69* ±0,04	27,2* ±1,07	41,5 ±0,94	18,86 ±0,72	0,63 ±0,04	0,87 ±0,05	0,92 ±0,06	10,32 ±0,31	77,2* ±6,88		
Период ремиссии (n=13)	7,769* ±0,468	0,983* ±0,177	37,615* ±2,188	1,08 ±0,06	37,23 ±2,03	22,69* ±2,03	20,62 ±0,75	0,61 ±0,06	0,867 ±0,07	1,05 ±0,06	10,08 ±0,26	84,54 ±7,35		
2. Период клинических проявлений (n=18)	12,0* ±0,46	0,015* ±0,003	38,3* ±0,47	0,88 ±0,06	18,78 ±0,5	43,2* ±0,59	20,956 ±0,4	0,65 ±0,024	0,62* ±0,025	1,05* ±0,025	10,49 ±0,38	152,67* ±7,7		
Период час-тичной ремиссии (n=11)	12,5* ±0,5	0,62* ±0,12	42,0* ±0,47	1,08 ±0,04	19,36 ±0,45	42,54 ±0,72	17,64* ±0,29	0,58 ±0,05	0,745* ±0,03	0,905 ±0,03	10,45 ±0,43	106,36* ±4,4		
Период ремиссии (n=11)	7,27 ±0,47	0,09* ±0,007	41,91* ±0,475	1,12 ±0,09	15,73* ±0,675	41,27 ±0,49	17,55* ±0,26	0,52 ±0,06	0,82 ±0,03	1,04 ±0,05	10,37 ±0,32	113,73* ±6,445		
3. Острый период (n=28)	18,64* ±0,61	0,69* ±0,109	42,18* ±0,89	0,74* ±0,06	18,46 ±0,5	39,5 ±0,52	20,37 ±0,7	0,62 ±0,02	2,07* ±0,05	0,91 ±0,04	15,88* ±0,45	118,07* ±24,8		
Период ремиссии (n=20)	15,8* ±0,854	0,455* ±0,08	42,55* ±0,88	0,86* ±0,02	15,9* ±0,452	40,1 ±0,68	20,205 ±0,6	0,54 ±0,07	1,037 ±0,08	0,84 ±0,02	11,97* ±0,48	65,45* ±6,9		
Выздоровление (n=16)	7,313 ±0,514	0,025* ±0,008	40,56* ±0,84	0,94* ±0,06	16,56* ±0,437	40,94 ±0,58	18,17 ±0,6	0,604 ±0,02	0,918 ±0,06	0,94 ±0,04	11,05* ±0,33	64,8* ±8,46		
4. Острый период (n=20)	17,7* ±0,56	1,367* ±0,1	18,55* ±0,75	0,44* ±0,06	14,0* ±0,28	43,35* ±0,53	20,57 ±0,36	0,58 ±0,02	1,186* ±0,06	0,965 ±0,04	11,14* ±0,33	126,5* ±6,96		
Период ремиссии (n=16)	10,8* ±0,64	0,701* ±0,055	32,4* ±0,735	0,46* ±0,045	16,86* ±0,73	41,87 ±0,4	20,41 ±0,4	0,62 ±0,052	0,93 ±0,02	0,86 ±0,02	10,66 ±0,32	58,33* ±4,3		
Выздоровление (n=12)	7,33* ±0,26	0,42* ±0,029	39,33* ±0,57	0,98 ±0,04	15,83* ±0,519	40,08 ±0,43	19,82 ±0,3	0,54 ±0,04	1,1* ±0,05	0,918 ±0,02	10,97* ±0,31	61,83* ±5,8		
Контрольная группа (n=19)	8,52 ±0,47	0,0025 ±0,001	45,05 ±0,61	1,16 ±0,04	18,94 ±0,44	40,84 ±0,52	19,7 ±0,39	0,96 ±0,04	0,92 ±0,03	0,92 ±0,03	10,2 ±0,15	41,57 ±2,44		

* - показатель, достоверно отличающийся от нормы.

нормальном содержании $T_{FC\mu}$ -клеток.

К моменту выписки из стационара количество Т-лимфоцитов было выше, чем в период клинических проявлений, но по-прежнему ниже нормы ($P < 0,01$). Восстанавливалось количество клеток иммунорегуляторных субпопуляций. Низкое количество Т-лимфоцитов, как и в случае необструктивной затяжной пневмонии, можно объяснить длительным токсическим воздействием на лимфоидные органы. Относительное количество Т-лимфоцитов и относительное количество $T_{FC\mu}$ -лимфоцитов у этих больных оставалось сниженным ($P < 0,01$) и через 1-2 месяца после выписки из стационара.

Изменения количества В-лимфоцитов при респираторной патологии у детей были менее выраженными и кратковременными. Так при затяжной пневмонии количество В-лимфоцитов не изменялось по сравнению с нормой, отмечалось подавление их функциональной активности: снижалось содержание IgA и IgG ($P < 0,001$), а IgM оставалось в пределах нормы, что также отличает затяжную пневмонию от острой и от ОРВИ, при которых IgA и IgG достоверно превышали норму. Содержание ЦИК в период клинических проявлений затяжной пневмонии значительно увеличивалось ($P < 0,001$) и находилось в тесной отрицательной корреляции с количеством IgG ($k = -0,84$). Нормальное содержание В-лимфоцитов и снижение IgA и IgG при активной и длительной бактериальной инфекции может, на наш взгляд, рассматриваться как эффект иммуносупрессии, который реализуется через Т-супрессоры и другие супрессорные механизмы. При этом надо учитывать, что уменьшение IgA есть результат подавления подслизистых лимфоидных структур, в том числе респираторного тракта, при активации которых особую роль может играть ИЛ-1, вырабатываемый альвеолярными макрофагами (Hunninghake, 1987). В период клинических проявлений концентрация ЦИК достоверно ($P < 0,001$) превышала норму. Не исключена роль ЦИК в поддержании воспаления (Н.Д. Беклемишев, 1986).

В процессе выздоровления количество В-лимфоцитов у детей с затяжным течением пневмонии не изменялось, происходила нормализация их функциональной активности. Количество ЦИК в крови при выписке из стационара значительно снижалось, но превышало норму ($P < 0,001$). Через 1-2 месяца после выписки регистрировались нормальные цифры В-лимфоцитов и иммуноглобулинов основных классов. Продолжал выявляться высокий уровень ЦИК ($P < 0,001$).

При обструктивной затяжной пневмонии наблюдалось повышение относительного количества В-лимфоцитов ($P < 0,05$), что может быть свя-

зано с увеличением $T_{FC\mu}$ -лимфоцитов. Однако значительно снижалось содержание IgA ($P < 0,001$), уровень IgG был в норме и только количество IgM оказывалось повышенным ($P < 0,01$). Это явление может быть связано с недостаточным содержанием ИЛ-1, что задерживает трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки (Muzel, 1983). Количество ЦИК в этот период значительно выше нормальных цифр ($P < 0,001$). При частичной ремиссии затяжной пневмонии с обструктивным синдромом относительное количество В-лимфоцитов было ниже нормы ($P < 0,01$), количество IgM и IgG достоверно от нормы не отличалось, а IgA оставалось низким. Спустя 1-2 месяца после выписки из стационара относительное количество В-клеток оставалось сниженным ($P < 0,01$), а показатели их функциональной активности соответствовали норме. Количество ЦИК в процессе выздоровления не нормализовывалось ($P < 0,001$).

При ОРВИ и острой пневмонии количество ЦИК также было высоким во все периоды наблюдения ($P < 0,001$). Если для разгара болезни подобное явление норма, то в периоде реконвалесценции это может свидетельствовать о нарушении элиминации ЦИК из крови (А.Я. Кульберг, 1986).

Применение в случае затяжной пневмонии комплексного лечения не приводило к восстановлению иммунологического состояния в течение длительного времени. Мы исследовали изменения иммунологических показателей при включении в обычный курс лечения внутриорганного электрофореза цефалоспоринов и курса продигозана (табл. 3). Использование этих методов проводилось у детей с затяжной пневмонией без клинических признаков обструкции. Был получен хороший клинический эффект органофореза. После окончания курса лечения у большинства детей состояние значительно улучшилось, нормализовалась температура, уменьшился кашель, пришли к норме показатели периферической крови. У 5 больных исчезли хрипы в легких. У всех детей при рентгенографии выявлено значительное улучшение с рассасыванием или значительным уменьшением инфильтративных теней в легких. Сроки пребывания в стационаре таких детей сократились приблизительно на 6 суток. Каких-либо осложнений при проведении органофореза нами не отмечено.

После органофореза цефалоспоринов резко снижались показатели НСТ-теста, даже по сравнению с периодом клинических проявлений ($P < 0,001$). Продукция ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro* уменьшалась, что можно рассматривать как положительный факт, связанный с антигенной санацией. Однако описан блокирующий эффект некоторых антибиотиков, в частности Д-пенициллина, на продукцию мононуклеарами ИЛ-1 (Bris-

et, 1986), не исключается аналогичный эффект и у цефалоспоринов.

Органофорез сопровождался также значительным снижением количества Т-лимфоцитов ($P < 0,001$). Как положительный факт нами оценивается снижение до нормы содержания $T_{Fc\gamma}$ -лимфоцитов и восстановление баланса иммунорегуляторных субпопуляций. При этом повышалось количество В-клеток ($P < 0,001$), синтез IgA нормализовывался, а IgG-активизировался ($P < 0,001$). Значительное количество ЦИК после орнаофореза ($P < 0,001$) обусловлено, на наш взгляд, не их повышенным образованием, а подавлением фагоцитоза.

Через 1-2 месяца после выписки у детей, получавших орнаофорез, показатели НСТ-теста оставались низкими ($P < 0,001$). Уровень продукции ИЛ-1 *in vitro* нормализовывался. К этому периоду количество Т-лимфоцитов значительно повышалось, но нормальных величин еще не достигало ($P < 0,001$). Соотношение клеток иммунорегуляторных субпопуляций соответствовало норме. Со стороны гуморального иммунитета и количества В-лимфоцитов отклонений не было. Важно также подчеркнуть нормализацию уровня ЦИК.

Применение продигозана при инфекционных процессах связано с его способностью стимулировать митотическую активность и функциональную способность фагоцитов и антителпродуцирующих клеток. Показано его иммунопротективное действие при антибактериальной терапии (М. Н. Кузнецова, 1984).

Нами получены данные, подтверждающие положительный клинический эффект продигозана: в более ранние сроки происходила нормализация состояния, исчезновение хрипов, кашля, длительность пребывания на койке сократилась на 4-6 дней. Курс продигозана назначался на 3-5 день после нормализации температуры с интервалом в 3 дня в возрастающей дозировке: у детей до 3-х лет 0,25-0,35-0,45 мл, после 3-х лет 0,35-0,45-0,5 мл. Осложнений, в том числе гипертермических реакций, на введение продигозана не отмечалось.

После введения продигозана наблюдалась резкая активация бактерицидных свойств нейтрофилов повышение показателей НСТ-теста ($P < 0,001$). Возможно, это - следствие непосредственного влияния продигозана на нейтрофилы через β -адренорецепторы мембран (Е. К. Алехин и соавт., 1983), что приводит к уничтожению персистирующих антигенов и "очистению" организма. Уровень продукции моноцитами ИЛ-1 очень высок, возможно из-за стимулирующего влияния продигозана на синтез ИЛ-1, аналогично эффекту других изученных липополисахаридов (Pol-lack et al., 1983; Newton, 1986). Повышение НСТ-теста можно также рассматривать как следствие активирующего влияния ИЛ-1 на нейтро-

Таблица 3

Показатели иммунитета при затяжной пневмонии, леченной с применением орнаофореза цефалоспоринов и продигозана (M ± m)

Иммунологический показатель	Период клинических проявлений (n=28)		Период ремиссии (n=11)		Период ремиссии (n=7)		Период ремиссии (n=16)		Период ремиссии (n=14)	
	Контрольная группа (n=19)	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза	После орнаофореза
НСТ-тест	8,52±0,47	4,964±0,35*	2,91±0,414*	4,86±0,42*	4,86±0,42*	14,89±0,51*	8,29±0,54	14,89±0,51*	8,29±0,54	8,29±0,54
Интерлейкин-1 (ед.)	0,0025 ± 0,001	5,99 ± 0,62*	0,4 ± 0,119*	0,013 ± 0,005	0,013 ± 0,005	5,99 ± 0,78*	0,037 ± 0,02	5,99 ± 0,78*	0,037 ± 0,02	0,037 ± 0,02
Е-РОК (%)	45,05±0,61	29,43 ± 0,68*	20,545±0,8*	40,49±0,2*	40,49±0,2*	39,61±0,754*	39,14±0,44*	39,61±0,754*	39,14±0,44*	39,14±0,44*
(тыс/мм ³)	1,16±0,04	0,72 ± 0,032*	0,72±0,056*	0,94±0,03*	0,94±0,03*	0,86±0,046*	0,92±0,06*	0,86±0,046*	0,92±0,06*	0,92±0,06*
T Fcγ -лимфоциты (%)	18,94±0,44	30,14 ± 0,53*	19,27±0,56	18,14±0,46	18,14±0,46	26,28±1,308*	19,79±0,78	26,28±1,308*	19,79±0,78	19,79±0,78
T Fcβ -лимфоциты (%)	40,84±0,52	40,04 ± 0,65	42,09±0,68	40,1±0,46	40,1±0,46	46,67±0,56*	39,24±0,81	46,67±0,56*	39,24±0,81	39,24±0,81
ЕАС-РОК (%)	19,7 ± 0,39	19,85 ± 0,36	24,08±0,53*	18,67±0,35	18,67±0,35	20,04±0,42	19,35±0,7	20,04±0,42	19,35±0,7	19,35±0,7
(тыс/мм ³)	0,56 ± 0,04	0,61 ± 0,06	0,77±0,035*	0,52±0,04	0,52±0,04	0,59±0,036	0,56±0,055	0,59±0,036	0,56±0,055	0,56±0,055
IgA (г/л)	0,98 ± 0,03	0,73±0,02*	1,061±0,035	1,017±0,02	1,017±0,02	1,029±0,023	1,2 ± 0,083	1,029±0,023	1,2 ± 0,083	1,2 ± 0,083
IgM (г/л)	0,92 ± 0,03	0,94±0,04*	0,84±0,021	0,99±0,07	0,99±0,07	0,93±0,028	0,789±0,04	0,93±0,028	0,789±0,04	0,789±0,04
IgG (г/л)	10,2 ± 0,15	7,68±0,19*	12,41±0,34*	11,37±0,59	11,37±0,59	10,5±0,372	10,69±0,61	10,5±0,372	10,69±0,61	10,69±0,61
ЦИК (ед)	41,57±2,44	127,25±5,05*	88,45±4,24	56,7±8,67	56,7±8,67	68,056 ± 4,47*	113,7±50,949	68,056 ± 4,47*	113,7±50,949	113,7±50,949

* - показатель, достоверно отличающийся от нормы.

фильм (Dinarello, 1984). После курса продигозана, по сравнению с другими методами лечения, значительно повышалось количество Т-лимфоцитов, но по сравнению с нормой этот показатель был ниже ($P < 0,001$). Повышалось относительное количество клеток иммунорегуляторных субпопуляций ($P < 0,001$). Количество В-лимфоцитов и их функциональная активность нормализовывались. Продигозан, взаимодействуя с макрофагами, повышает синтез ИЛ-1, который активирует Т-лимфоциты и запускает в них синтез ИЛ-2. Последующие изменения могут быть связаны с влиянием ИЛ-2 на продукцию γ -интерферона, которому, как и ИЛ-2, отводится основная роль в регуляции биосинтеза иммуноглобулинов (Duff, 1985). Известно также непосредственное влияние липополисахаридов на антителогенез, в частности, в иммунокомпетентной системе бронхального дерева (Symons et al., 1979). Под влиянием продигозана резко уменьшалось количество ЦИК, что может быть связано с их активным выведением вследствие активации фагоцитоза. Это подтверждается отрицательной корреляцией между количеством ЦИК и показателями НСТ-теста ($r = -0,513$).

Через 1-2 месяца после выписки из стационара в крови детей, в комплекс которых был включен продигозан, регистрировались нормальные показатели НСТ-теста и продукции ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro*. Мы расцениваем это как свидетельство подавления персистирующей инфекции и прекращения антигенной индукции синтеза ИЛ-1. В этот период количество Т-лимфоцитов оставалось сниженным ($P < 0,001$). Относительное количество T_{H1} и T_{H2} -лимфоцитов было в пределах нормы, нормализовывалось количество В-лимфоцитов и их функциональная активность. Количество ЦИК от нормы существенно не отличалось. То, что ни один из указанных методов лечения не привел к нормализации количества Т-лимфоцитов в периферической крови, может указывать на первичный или стойкий вторичный иммунодефицит в системе Т-лимфоцитов. Он может быть связан, например, с постинфекционными изменениями в тимусе.

ВЫВОДЫ

1. Затяжные пневмонии у детей первых лет жизни развиваются на фоне выраженного повреждения легочной ткани, часто имеют легочные и внелегочные осложнения и сопровождаются значительными изменениями показателей иммунитета, как по сравнению со здоровыми детьми, так и по сравнению с больными острой пневмонией и ОРВИ.

2. При пневмонии с затяжным течением, в отличие от затяжной пневмонии с обструктивным синдромом, острой пневмонии и ОРВИ, бакте-

рицидные свойства нейтрофилов подавлены (снижены показатели НСТ-теста). Нормализация показателей НСТ-теста происходит параллельно с исчезновением клинических признаков заболеваний.

3. Затяжные пневмонии, также как и острые пневмонии и ОРВИ сопровождаются активацией синтеза ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro*. Причем, при затяжном течении пневмонии продукция ИЛ-1 максимальная и находится в отрицательной корреляции с показателями НСТ-теста. При изучаемых заболеваниях нормализация продукции ИЛ-1 не наступает в сроки 1-2 месяцев после выписки из стационара. У здоровых детей продукция ИЛ-1 моноцитами незначительна или отсутствует.

4. При затяжном течении пневмонии, а также при острой пневмонии и ОРВИ, количество в крови Т-лимфоцитов снижается и не восстанавливается в течение 1-2 месяцев после исчезновения клинических проявлений болезни. Затяжные пневмонии, в отличие от затяжных пневмоний с обструктивным синдромом, острых пневмоний и ОРВИ, сопровождаются увеличением относительного количества Т-лимфоцитов с супрессорными свойствами (T_{H3} -лимфоцитов), причем их количество находится в отрицательной корреляции с количеством ЦИК.

5. Изменение (повышение) количества В-лимфоцитов отмечается только при затяжной пневмонии с обструктивным синдромом и ОРВИ. При затяжном течении пневмонии, в отличие от затяжной пневмонии с обструктивным синдромом, острой пневмонии и ОРВИ, количество иммуноглобулинов классов А и G уменьшается.

6. Затяжные пневмонии, также как острая пневмония и ОРВИ, сопровождаются повышением содержания ЦИК, которое не нормализуется в течение 1-2 месяцев после исчезновения клинических проявлений заболеваний. При затяжной пневмонии количество ЦИК находится в отрицательной корреляции с показателями НСТ-теста.

7. Включение в комплексное лечение затяжной пневмонии внутриорганного электрофореза цефалоспоринов приводит к нормализации большинства иммунологических параметров и положительному клиническому эффекту. Однако отмечается длительное снижение показателей НСТ-теста и количества Т-лимфоцитов.

8. Использование продигозана в комплексном лечении затяжной пневмонии приводит к значительной активации бактерицидных свойств нейтрофилов и продукции ИЛ-1 моноцитами крови *in vitro*, а также к положительному клиническому эффекту. Нормализация иммунологических показателей (за исключением количества Т-лимфоцитов) наступает в течение 1-2 месяцев после выписки больных из стационара.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей первых лет жизни, страдающих пневмонией с затяжным течением рекомендуется в динамике проводить контроль за иммунологическими показателями. В программу иммунологического исследования должны быть включены определения НСТ-теста, показателей Т-лимфоцитов, среди иммунорегуляторных субпопуляций наиболее информативным следует считать относительное количество Т_{FCγ}-лимфоцитов с супрессорными свойствами. Рекомендуется определение в крови содержания иммуноглобулинов основных классов, а также ЦИК.

2. У детей с затяжной пневмонией для более быстрого выздоровления предложено использовать в процессе комплексного лечения внутриорганный электрофорез цефалоспоринов, выполнение которого возможно в любом стационаре. У таких детей рекомендуется проводить иммунологический контроль за показателями НСТ-теста и количества Т-лимфоцитов в крови.

3. При выявлении снижений иммунологических показателей при затяжной пневмонии у детей первых лет жизни в период реконвалесценции на фоне комплексного лечения с целью иммунной стимуляции рекомендуется назначение продигозана.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Войтович Т.Н., Самаль Т.Н., Кучеров И.И., Хлюстов В.С., Аверкиева И.Т. Причины заболеваемости детей ОРВИ и их профилактика в детских дошкольных учреждениях // Матер. пленума Правления Белорусского научного общества детских врачей и республ. семинара по обмену опытом диспансеризации детей в сельской местности. - Минск, 1984. - С.84-85.

2. Усов И.Н., Войтович Т.Н., Елиневская Г.Ф., Самаль Т.Н., Митрошенко И.В. Профилактика респираторных заболеваний у детей в раннем и дошкольном возрасте. Метод. рекомендации. Минск, 1985. 23 с.

3. Самаль Т.Н. Состояние иммунитета при затяжных пневмониях у детей первых лет жизни // Здоровоохранение Белоруссии. 1986. № 7. С.34-36.

4. Самаль Т.Н. Сравнительная характеристика влияния некоторых методов лечения затяжной пневмонии у детей первых лет жизни на иммунологическую репарацию // Медицинские аспекты воспитания здорового ребенка, специфическая и неспецифическая профилактика и лечение заболеваний у детей: Тез. докл. У съезда педиатров БССР. Гродно, 1987. С.205-207.

АТ №12528 . Подписано в печать 26.02.88г. .Формат 60x80/16
Бумага писчая №1. Печ.л. 1. Заказ 49 .Тираж 100. Бесплатно.
Отпечатано на ротатипте МГМИ. г.Минск, ул.Ленинградская, 6.