

На правах рукописи

Б Е Й К И Н
Яков Борисович

**КЛИНИКО–ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПРИ
ВАКЦИНАЛЬНОМ, ИНФЕКЦИОННОМ И
ИНФЕКЦИОННО–АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССАХ**

14.00.09 – педиатрия

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
заслуженный деятель науки
Российской Федерации
доктор медицинских наук
профессор В.В.Фомин

Екатеринбург – 1998

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1. Иммунный статус у здоровых детей в странах СНГ.....	11
1.2. Гемограмма и иммунограмма у здоровых детей.....	12
1.3. Показатели иммунного статуса детей при некоторых инфекционных заболеваниях.....	35
1.3.1. Изменение иммунологических показателей у детей при острых кишечных инфекциях.....	36
1.3.2. Изменение иммунологических показателей у детей при скарлатине.....	41
1.3.3. Изменение иммунологических показателей у детей при дифтерии.....	44
1.3.4. Изменение иммунологических показателей у детей при некоторых вирусных инфекциях.....	46
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Глава 2. Материалы и методы	58
Глава 3. Гемограмма и иммунологические показатели у здоровых детей	62
3.1. Гемограмма у здоровых детей.....	62
3.2. Гранулоциты.....	65
3.3. Негранулоцитарные лейкоциты.....	68
3.4. Гемограмма у детей, проживающих в неблагоприятных районах	74
3.5. Иммунограмма у здоровых детей.....	80
3.6. Иммунологические показатели у детей при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды.....	87
3.7. Состояние рецепции лимфоцитов у здоровых детей.....	94

3.8. Состояние рецепции лимфоцитов у детей, проживающих в неблагоприятных районах.....	98

Глава 4. Клинико-иммунологическая оценка состояния

здоровья детей.....	103
4.1. Иммунограмма и группы здоровья детей.....	103
4.2. Показатели иммунограммы при хронических заболеваниях у детей.....	108
4.3. Иммуномодулирующая терапия у детей III группы здоровья.....	117
4.4. Первичные иммунодефицитные состояния у детей.....	121
4.5. Недостаточность клеточного иммунитета.....	123

Глава 5. Состояние здоровья детей и показатели иммунитета

к прививаемым инфекциям.....	128
5.1. Состояние здоровья детей и иммунитет к дифтерии.....	128
5.2. Проба с нагрузкой дифтерийным анатоксином при вакцинальном процессе и при дифтерии.....	130
5.3. Гемо- и иммунограмма при вакцинальном процессе при дифтерии.....	134
5.4. Состояние здоровья детей и иммунитет к кори.....	142

Глава 6. Клинико-иммунологические особенности

бактериальных и вирусных инфекций у детей.....	149
6.1. Клиника бактериальных кишечных инфекций.....	149
6.2. Клиника спинальной формы полиомиелита.....	153
6.3. Клиника спинальной формы Коксаки-инфекции.....	156
6.4. Клиника дифтерии зева у детей.....	159
6.5. Клиника скарлатины у детей.....	160
6.6. Клиника инфекционного мононуклеоза у детей.....	162

6.7. Иммунология бактериальных и вирусных инфекций у детей.....	164
6.7.1. Иммунология клебсиеллеза.....	170
6.7.2. Иммунология протеоза.....	175
6.7.3. Иммунология энтеробактериоза.....	180
6.7.4. Иммунология эшерихиоза.....	184
6.7.5. Иммунология острого полиомиелита.....	191
6.7.6. Иммунология скарлатины.....	197
6.7.7. Иммунология Коксаки-инфекции.....	202
6.7.8. Иммунология дифтерии.....	204
6.7.9. Иммунология инфекционного мононуклеоза.....	214
Глава 7. Организация ЦЛД.....	218
7.1. Лаборатория клинической иммунологии.....	227
7.1.1. Отдел иммунного статуса.....	227
7.1.2. Отдел иммунометрических методов исследования.....	228
7.1.3. Отдел серодиагностики ВИЧ.....	232
7.2. Лаборатория вирусологии.....	237
7.3. Лаборатория бактериологии.....	239
7.4. Лаборатория иммунопрофилактики.....	242
7.5. Лаборатория клинической генетики.....	246
7.6. Клинико-биохимическая лаборатория.....	246
7.7. Лаборатория радиоиммунологии.....	247
Заключение.....	253
Выводы	289
Список литературы.....	292

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. По определению ВОЗ, здоровье - это состояние полного телесного, душевного и социального благополучия. Изучение, уточнение, расшифровка этого состояния - предмет изучения многих отраслей науки: социологии, педагогики, психологии, медикобиологических дисциплин [3, 23, 38, 45, 210, 255]. С позиций медикобиологических наук, здоровье - это нормальное психосоматическое состояние человека. Понятие здоровья близко к понятию нормы, хотя нормальный индивид скорее является не правилом, а исключением, и больше соответствует статистической норме. Попытки оценить, классифицировать состояние здоровья проводились и проводятся на протяжении многих веков [178]. Еще Авиценной была сделана попытка выделить группы здоровья и болезни: "бывает тело здоровое до предела, тело здоровое, но не до предела, тело не здоровое, но не болезненное, затем тело болезненное легким недугом, затем болезненное до предела"[5].

Педиатры осуществляют оценку состояния здоровья, в соответствии с рекомендациями Института гигиены детей и подростков МЗ по пяти группам: 1) здоровые; 2) здоровые с некоторыми морфофункциональными отклонениями; 3) больные с хроническими заболеваниями в стадии компенсации; 4) больные с хроническими заболеваниями в состоянии субкомпенсации и 5) больные хроническими заболеваниями в состоянии декомпенсации.

Названным изменениям состояния здоровья нередко сопутствует вторичный иммунодефицит [100, 161, 169, 241]. С позиций клинической иммунологии рассматривают три группы больных, которых с той или иной степенью вероятности можно отнести к пациентам с иммунодефицитным состоянием. Первая группа -

больные, имеющие клинические и иммунологические признаки иммунодефицита, вторая - имеющие только клинические признаки иммунодефицита при нормальных иммунологических показателях и третья группа - больные, имеющие только изменение иммунологических показателей без клинических признаков [25, 110, 152, 174, 177, 232, 241].

Одной из проблем клинической иммунологии и общей патологии является интерпретация изменений иммунологических показателей больных третьей группы, так как они могут соответствовать переходной стадии от здоровья к болезни или наоборот от болезни к здоровью [175, 179]. Врачи-интернисты, ежедневно встречаясь с пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, не сомневаются, что одной из причин этих состояний является иммунологическая недостаточность, приводящая к рецидивам отитов, синуситов, пневмоний, хронических энтероколитов, дисбиозу и т.д.

Иммунологические изменения при острых инфекционных заболеваниях, соответствующие иммунологической недостаточности, рассматриваются врачами-инфекционистами и иммунологами как генетически детерминированная, адекватная иммунная перестройка в ответ на антигенное воздействие, не приводящая к развитию ИДС, и заканчивающаяся формированием иммунитета. У части больных, преимущественно иммунокомпрометированных, в стадии реконвалесценции инфекционной болезни, отмечается угнетение пролиферации иммунокомпетентных клеток [83], наступает активация апоптоза иммунокомпетентных клеток с последующей супрессией рецепторного аппарата мембраны [143, 276], или в результате стресса происходит инволюция тимико-

лимфатического аппарата [199] с развитием того или иного вида иммунной приобретенной недостаточности [215].

Развивающийся иммунодефицит может протекать как: 1) количественно-функциональная недостаточность иммунокомпетентных клеток (ИКК), 2) недостаточность распознавания антигена с последующим развитием иммунопатологического процесса, 3) незавершенность иммунного ответа с возникновением аллергического процесса [137, 241].

Первая группа вторичных иммунодефицитов, наиболее часто диагностируемая у детей, как при соматической, так и инфекционной патологии, широко освещена в монографической литературе [40, 83, 136, 170, 213, 218, 231]. Однако, исследование клинко-иммунологической адаптации детей на различных стадиях инфекционного, инфекционно-аллергического, вакцинального процессов с учетом меняющейся возрастной иммунореактивности остается одним из актуальных разделов инфектологии и клинической медицины [20, 37, 41, 47, 67, 84, 85, 92, 151, 159, 186, 258, 296, 320, 345, 351, 357, 377, 386, 392, 442].

Целью работы явилась научно-обоснованная разработка проблемы оценки состояния здоровья детей при инфекционных, инфекционно-аллергических и вакцинальных процессах, а также выявление иммунологических критериев, уточняющих диагностику предболезни, раскрытие клинко-иммунологических особенностей возрастных периодов у здоровых детей и апробация новых адаптогенов при реабилитации детей третьей группы здоровья.

Задачи работы:

1. Разработать возрастные нормативные иммунологические показатели для детей Среднего Урала.

2. Представить клинико-иммунологическую характеристику групп здоровья у детей.

3. Определить удельный вес первичных иммунодефицитов среди детей II - IV групп здоровья.

4. Выявить среди здоровых детей группу риска по развитию иммунопатологического процесса.

5. Оценить состояние рецепторной неспецифической экспрессии у здоровых и больных детей при инфекционном, инфекционно-аллергическом и вакцинальном процессах.

6. Выявить клинико-иммунологические особенности вирусных и бактериальных фекально-оральных и воздушно-капельных инфекций.

7. Оценить влияние вакцинальных препаратов (дифтерийная, коревая вакцина) на состояние рецепторной неспецифической экспрессии у детей групп риска.

8. Разработать новую технологию применения адъювантов при вторичных иммунодефицитах.

9. Оценить влияние туровой вакцинопрофилактики дифтерии и полиомиелита на напряженность популяционного иммунитета.

Научная новизна. В работе раскрыты особенности состояния E-рецептора лимфоцитов при инфекционном, инфекционно-аллергическом и вакцинальном процессах. Доказано, что экспрессия E-рецептора лимфоцитов зависит от возраста у здоровых детей, типа патологического процесса, стадии, периода болезни и предшествующей сенсibilизации. При инфекционных заболеваниях в период реконвалесценции, при инфекционно-аллергических заболеваниях в стадии обострения и на 21-24 дни вакцинального процесса наступает снижение коэффициента экспрессии E-рецептора лимфоцитов. Интенсивность снижения вели-

чины коэффициента экспрессии Е-рецептора лимфоцитов наиболее выражена в период реконвалесценции при непрививаемых инфекциях, при обострении инфекционно-аллергических заболеваний и отражает клинически разные стадии патологического процесса: при инфекционных заболеваниях - выздоровление, при аллергических - обострение. Механизм супрессии Е-рецептора лимфоцитов детерминирован антигеном, зависит от его свойств и обуславливает переход от болезни к выздоровлению или к развитию патологического процесса.

Дети в период новорожденности имеют низкие показатели рецепторной экспрессии, которые возрастают до 1 года, а с 2-х до 14-ти лет сохраняются на одном уровне.

Доказано, что для детей III-IV групп здоровья характерно не только угнетение экспрессии Е-рецептора лимфоцитов, но и уменьшение числа иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4 и CD19) и меньшая сила иммунного ответа при вакцинации.

Практическая значимость. Расчет коэффициента рецепторной экспрессии Е-рецептора лимфоцитов дает возможность более точно установить стадию ремиссии и обострения при хронических супрессии заболеваниях. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья детей позволяет выделить группы риска по развитию иммуно-патологического процесса. Здоровые дети с высокими показателями IgE и ЦИК находятся в стадии компенсации иммунопатологического процесса, подлежат диспансерному наблюдению и коррегирующей терапии при помощи адаптогенов.

Энтерол не только способствует нормализации флоры, но и повышает показатели клеточного иммунитета, может быть рекомендован при вторичных иммунодефицитных состояниях при низких показателях не только CD3, но и CD8-лимфоцитов. Туро-

вая вакцинопрофилактика дифтерии, в связи с конкуренцией столбнячного и дифтерийного антигенов должна проводиться только моновакциной - дифтерийным анатоксином. Вакцины АДС-М и ЖВС обладают иммунокоррегирующим действием, при вакцинальном процессе, под влиянием этих препаратов, происходит нарастание числа популяций и субпопуляций лимфоцитов без увеличения содержания IgE.

Дети 3-4 групп здоровья должны не только находиться на диспансерном учете, но и обследоваться на напряженность гуморального иммунитета к прививаемым инфекциям.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Рецепторная экспрессия E-рецептора лимфоцитов зависит от возраста детей, типа патологического процесса, стадии хронических инфекционно-аллергических заболеваний, периода инфекционного процесса и предшествующей вакцинации при прививаемых инфекциях.

2. В стадии обострения инфекционно-аллергических заболеваний, в стадии реконвалесценции при острых инфекционных болезнях и на 21-24 день вакцинального процесса отмечается снижение коэффициента рецепторной экспрессии.

3. Неспецифическая рецепторная экспрессия при инфекционном и вакцинальном процессах в большей степени характеризует формирование специфического клеточного иммунитета, а при инфекционно-аллергических – угнетение экспрессии.

4. Дети 3-4 групп здоровья подлежат обязательному диспансерному наблюдению как у педиатра, так и у иммунолога с обследованием на напряженность иммунитета к прививаемым инфекциям.

5. Дети, перенесшие ОКИ, являются группой риска в плане развития вторичного ИДС по Т-клеточному звену.

6. Вакцины АДС-М и полиомиелитная ЖВС обладают иммуностимулирующим эффектом.

Внедрение результатов исследования в практику. Разработаны, утверждены МЗ Российской Федерации и внедрены на республиканском уровне методические рекомендации: “Диспансеризация больных с полиомиелитоподобными заболеваниями” (1990), “Клиническая оценка показателей крови и иммунного статуса детей” (1993). Материалы диссертации опубликованы в монографиях: “Клиническая иммунология детских инфекций” (1988), “Энтеровирусные нейроинфекции у детей” (1991), включены в руководства: “Детские инфекционные болезни” (1992), “Вторичные иммунодефицитные состояния” (1997), учебное пособие “Гемограмма и иммунологические показатели у здоровых и больных детей” (1996), справочник “Нормативные биохимические, гормональные и иммунологические показатели у детей” (1998). Результаты исследований используются при проведении практических занятий со студентами и врачами на кафедре детских инфекционных болезней и курсе усовершенствования врачей УГМА. Полученные данные внедрены в практическую деятельность врачей территориального объединения “Детские инфекционные больницы” и в Центре лабораторной диагностики болезней матери и ребенка.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Иммунный статус у здоровых детей в странах СНГ.

Оценке иммунного статуса, как важнейшей составляющей гомеостаза детского организма и являющейся значительной проблемой в педиатрии, посвящено большое количество работ педиатров и иммунологов. В рамках данного обзора литературы приведены некоторые результаты исследований по ряду параметров, характеризующих иммунный профиль здоровых детей из различных регионов бывшего Советского Союза. Анализ имеющихся данных показывает, что указанные параметры не всегда совпадают [36, 39, 125, 194, 212, 244, 245, 262, 269, 272].

Так, по данным Р.В.Ленской и соавт., [129] общее число лейкоцитов у московских школьников 12-13 лет составляло осенью 1987 г. $7,6 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ и весной 1988г. $7,0 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$. Согласно исследованиям Н.С.Кисляк и соавт. [96], у здоровых новорожденных детей (3 и 5 дней жизни) г.Москвы уровень лейкоцитов в крови составил $9301,14 \pm 635,86$. Этот же показатель по региону, прилегающего к семипалатинскому ядерному полигону, по данным Г.А.Тулештаева [227], составил у детей от 2 месяцев до 1 года $8,300 \pm 0,703 \times 10^9/\text{л}$, от 1 до 3 лет - $7,640 \pm 0,470 \times 10^9/\text{л}$, от 3 до 6 лет - $6,480 \pm 0,440 \times 10^9/\text{л}$ и от 7 до 14 лет - $5,690 \pm 0,260 \times 10^9/\text{л}$.

По данным И.П.Минкова [148] показатель общего количества лейкоцитов у здоровых новорожденных и детей грудного возраста в г.Одессе составил $8,4 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$. В Новосибирске [10] общее количество лейкоцитов у здоровых новорожденных детей, родившихся у здоровых матерей составляет $9,5 \pm 1,85 \times 10^9/\text{л}$. В Астрахани

в качестве нормы для детей первого года жизни Г.А.Харченко и соавт. [242] предлагают считать содержание лейкоцитов $8,6 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$.

Данные об абсолютном и относительном содержании лимфоцитов крови здоровых детей в зависимости от возраста приводятся ниже. Так, в Московской области С.С.Кирзон и соавт. [95] показали, что содержание лимфоцитов в периферической крови у детей до 3-х месяцев составляет $4,3 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, от 4 до 6 месяцев - $4,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, от 7 до 12 месяцев - $3,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, от 1 до 3 лет составляет $4,2 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$, от 4 до 6 лет - $3,3 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и от 7 до 14 лет - $2,3 \pm 0,47 \times 10^9/\text{л}$. Исследования Н.С.Кисляк и соавт., [96] показали, что содержание лимфоцитов в крови новорожденных детей (3 и 5 дней жизни) в г.Москва составило в абсолютных значениях $4208,59 \pm 471,81$ и в процентах $43,91 \pm 2,76$ соответственно. М.М. Менделенко и соавт., [145] приводят следующие данные по содержанию лимфоцитов в крови: у детей 1-го года жизни $55,8 \pm 1,25\%$ или $3,6 \pm 0,1$ тыс. в 1 мм - 2-го года.

1.2. Гемограмма и иммунограмма у здоровых детей.

Изучение гематологических и иммунологических показателей у здоровых детей многие годы привлекало внимание специалистов и остается актуальным вопросом для теории и практики медицины. Исследователей всегда волновал вопрос "нормы", в частности, по гематологическим и иммунологическим показателям, характеризующим здорового ребенка.[44, 61, 124, 158, 173, 179, 188, 208]. Оценке иммунного статуса (иммунного профиля), как важнейшей составляющей гомеостаза детского организма, посвящено большое количество работ педиатров и иммунологов

[9, 21, 24, 26, 36, 42, 82, 104, 105, 111, 155, 174, 176, 189, 191, 197, 206, 214, 272, 302].

В настоящем обзоре литературы приведены данные, полученные разными авторами по гематологическому и иммунологическому кругу параметров у детей. Их получение является важнейшим этапом для характеристики иммунологических изменений у детей разного возраста при той или иной патологии. Некоторые результаты, полученные целым рядом специалистов, занимавшихся этим вопросом, представлены ниже.

Лейкоциты. Изучение количественного содержания этих клеток в крови детей разного возраста, проведенное в ряде крупных городов: Москва, Новосибирск, Астрахань и др., показало, что у детей от рождения до года количество лейкоцитов составило от 8,3 до 9,5 $\times 10^9/\text{л}$, в возрасте от года до трех лет от 7,11 до 7,64 $\times 10^9/\text{л}$, с 3 до 7 лет от 6,48 до 7,11 $\times 10^9/\text{л}$, с 7 до 14 лет 5,69 $\times 10^9/\text{л}$ [11, 95, 96, 129, 148, 222, 227, 242].

Нейтрофилы, эозинофилы и моноциты. Нейтрофилы - гранулоцитарные клетки, ведут свое начало от коммитированных клеток - предшественников, близких потомков стволовой клетки. Вне костного мозга различают две равные части гранулоцитарного пула: пул циркулирующих и пул пристеночных или капиллярных гранулоцитов. При мышечной работе с повышением скорости кровотока происходит мобилизация клеток из краевого пула в циркуляцию и развивается быстро проходящий нейтрофилез, при увеличении уровня гистамина в крови наблюдается нейтропения за счет уменьшения циркулирующих гранулоцитов. Находятся нейтрофилы в крови 6,5 часов. Оборот циркулирующих гранулоцитов - 53 $\times 10^7$ кл/кг массы в день, наибольшее число нейтрофилов разрушается в желудочно-кишечном тракте и легких - 66 клеток на

1 кг массы в день. Гранулоциты способны к адгезии и фагоцитарной активности [99, 141, 195].

Основная функция нейтрофильных гранулоцитов - фагоцитоз, который проходит две основные фазы: процесс хемотаксиса и реакцию опсонизации, состоящую из акта поглощения и переваривания бактерий. Хемотаксис активирует компоненты комплемента C3, C5, C5-6-7 и продукты антигенстимулированных лимфоцитов. Реакция опсонизации включает в себя контакт с объектом фагоцитоза, фиксацию его на поверхности клетки и повышение активности рецепторного аппарата фагоцита. Гранулоцит имеет на своей поверхности рецепторы к IgG и факторам комплемента C1, C2, C3, C4. Отсутствие C4 или C5 компонента комплемента обуславливает врожденные дефекты опсонизации с возникновением хронических бактериальных инфекций или дерматита. Для осуществления собственно фагоцитоза необходима энергия, которая высвобождается при гидролизе АТФ, интенсификация метаболизма, увеличении потребления кислорода, эндогенной и экзогенной глюкозы и усилении продукции лактата и пирувата [13, 56, 321, 404, 452].

Стимулирование клеточного дыхания фагоцита сопровождается продукцией перекиси водорода, при этом пероксидаза способствует высвобождению из пероксида активного кислорода, то есть происходит респираторный "взрыв", который "убивает" кислородом бактерии. Нарушение миелопероксидазозависимой антимикробной системы, системы респираторного "взрыва", лежит в основе наследственной болезни - хронического гранулематоза. Переваривание бактерий осуществляется с помощью гидролитических ферментов лизосом: миелопероксидазы, гидролазы, лизо-

цима. Дефект гидролитических ферментов может носить наследственный характер [101].

Нейтрофильные гранулоциты осуществляют в кооперации с системой комплемента и лимфоцитами первичные защитные реакции при инфекциях, вызываемых грамотрицательными и грамположительными бактериями. Наличие капсулы у многих микробов делает их устойчивыми к фагоцитозу. Известно, что поверхностный М-белок у стрептококков и полисахаридная капсула у пневмококков и менингококков предохраняют их от фагоцитоза. Увеличение числа нейтрофилов (нейтрофилез) отмечается при генерализованных бактериальных инфекциях, при сепсисе и эндотоксинемии [56, 58].

Нейтропения - уменьшение числа нейтрофилов - наблюдается при вирусных, тяжелых бактериальных инфекциях. Амидопирин, сульфаниламиды, антибиотики, антидепрессанты, транквилизаторы, индометацин, бисептол, левамизол способствуют снижению числа нейтрофилов и могут вызвать синдром иммунного агранулоцитоза, который при числе нейтрофилов свыше 750 клеток в 1 мкл, протекает субклинически; если же уровень гранулоцитов ниже 500 клеток в 1 мкл, то развиваются генерализованные бактериальные инфекции, клиническим проявлением которых являются тяжелые формы ангин, стоматита, пневмонии, энтероколита и сепсиса. Количество нейтрофилов у детей до 4 лет колебалось от 41 до 46% и составляло $3,27 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$, в возрасте 12-13 лет колебалось от 50 до 53,5% и составляло от 3,5 до $4,1 \times 10^9/\text{л}$ [71, 123, 129, 148, 428].

Для оценки функционального состояния фагоцитарных нейтрофилов, как скрининг-тест выявления возможного дефекта миелопероксидазозависимой системы, применяется спонтанный

НСТ-тест (реакция с нитросиним тетразолием) и определение эффективности и завершенности фагоцитоза [16, 142, 309]. Результаты часто применяемого в лабораторной практике НСТ-теста (спонтанного) по данным разным авторов значительно варьировали в зависимости от возраста ребенка. Так, с года до трех лет этот показатель составил от 9,5 до 12,7%, с 2 до 7 лет - 21,4%, а с 3 до 14 лет - от 7,7 до 13% [94, 180, 182].

Эозинофильные гранулоциты - менее подвижные клетки, чем нейтрофилы, число их с возрастом ребенка уменьшается и в среднем составляет 0,1-0,6, в норме с учетом сигмального отклонения до 1 года их количество равно 0,1 - 0,43, от 1 года до 14 лет - 0,08-0,5x10⁹/л [99, 195].

В противоположность нейтрофилам, эозинофилы на протяжении жизненного цикла не меняют своей формы, лизосомальные структуры их содержат кислые гидролазы, наличие пероксидазы в них значительно выше, чем в нейтрофилах, но эозинофилы не имеют лизоцима, щелочной фосфатазы, они обладают меньшей или незначительной фагоцитарной активностью в отношении бактерий. Эозинофилы осуществляют нейтрализацию биологически активных веществ (гистамин), имеют рецепторы к Fc-фрагменту IgE, C3 и IgG. Эозинофилия наблюдается при бронхиальной астме, дерматитах, экземе, сывороточной болезни, в фазе выздоровления после инфекционных болезней, при повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, при паразитарных инфекциях. Эозинопения наблюдается при шоке, при тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях. Аминосалициловая кислота, сульфаниламиды повышают число эозинофилов в периферической крови. Адреналин, глюкокортикоиды снижают их количество [99, 195].

Эозинофилы - клетки-эффекторы - участвуют в противопаразитарном механизме защиты, в аллергических реакциях в комплексе с IgE. В основном это тканевая форма лейкоцитов. Сила эозинофильной реакции регулируется главным комплексом гистосовместимости. Основная их функция - переваривание иммунных комплексов. В остром периоде инфекций, в стадии ремиссии при хронических и atopических заболеваниях их число соответствует норме, при респираторном аллергозе, хроническом гепатите В - превышает ее, но четкая эозинофилия наблюдается при бронхиальной астме [195].

Моноциты - предшественники макрофагов - И.И.Мечников называл "подметателями", т.е. клетками, фагоцитирующими крупные полипептиды. Моноциты циркулируют в крови в среднем 32 часа, затем переходят в ткани, где трансформируются в макрофаги, которые распространены повсеместно. Макрофаги имеют специальное название в зависимости от принадлежности к той или иной ткани: гистиоциты, купферовские клетки, остеокласты, альвеолярные, перитонеальные, плевральные и макроглиальные клетки[99, 195].

Как моноциты, так и макрофаги способны к фагоцитозу, они имеют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина IgG и компонентам комплемента. При переработке бактерий мононуклеарными фагоцитами антигенность бактерий и вирусов не теряется. Процесс антителообразования идет в присутствии макрофага, т.е. иммунный ответ - это кооперация трех типов клеток: В-, Т-лимфоцитов и макрофага. Моноциты секретируют биологически активные вещества. Моноцитоз отмечается в период реконвалесценции вирусных и бактериальных инфекций, при инфекционном мононуклеозе, бруцеллезе, туберкулезе. Моноцитопения сопро-

вождает тяжелые вирусные инфекции (корь, генерализованная форма герпетической инфекции, ветряная оспа), тяжелые формы бактериальных инфекций [380]. Макрофаги осуществляют киллинг инфицированных вирусом клеток, синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1, интерлейкин-6), участвуют в кооперации Т- и В-клеток, выделяют вещества, регулирующие иммунные реакции. У детей от рождения до 12 мес. количество моноцитов составило $7,3 \pm 0,7\%$ или $0,6 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, в возрасте от года до 4 лет - $7,1 \pm 0,7\%$ или $0,51 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, в возрасте 12-13 лет от 7,9 до 9% или $0,6-0,7 \times 10^9/\text{л}$ [95, 216].

Лимфоциты - основные клетки, способные к распознаванию антигенов и осуществлению иммунологических реакций [140]. Всего в организме человека (в крови, тимусе, лимфатических узлах, селезенке и костном мозге) содержится около 10^{12} лимфоцитных клеток, которые качественно неоднородны, и дифференцировка их идет в двух центральных органах - тимусе и костном мозге. Количество лимфоцитов у детей от рождения до года составило от 2,7 до $6,14 \times 10^9/\text{л}$, с года до трех лет - от 2,8 до $4,83 \times 10^9/\text{л}$, в 4-6 лет - с 2,6 до $3,61 \times 10^9/\text{л}$, с 6-14 лет от 2,3 до $2,8 \times 10^9/\text{л}$ [11, 22, 28, 52, 71, 75, 93, 95, 96, 117, 129, 145, 148, 153, 160, 216, 220, 221, 227, 229, 242]. Лимфоциты - гетерогенная популяция с разнообразными функциями. Выделяют две главные популяции: Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты (бурсазависимые). Т-лимфоциты обеспечивают реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), отторжение трансплантированных тканей, противоопухолевый иммунитет и защиту организма от вирусов и бактерий. Лимфоцитоз отмечается при коклюше, токсоплазмозе, туберкулезе, бруцеллезе, инфекционном мононуклеозе, вирусном гепатите, цитомегаловирусной инфекции. Т-лимфопения наблю-

дается при тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях. Т-лимфоциты осуществляют эффекторную (цитотоксическую) в отношении чужеродных клеток и регуляторную функции, стимулируют к пролиферации в лимфоциты через лимфокины. Т-лимфоциты супрессоры угнетают иммунный ответ, подавляют активность Т-хелперов [27, 164, 337, 343, 352, 365, 385].

Анализу популяционного количества иммунокомпетентных клеток посвящено большое количество работ, обобщение которых показывает, что у детей от рождения до года количество Т-лимфоцитов колебалось от 0 до $2,76 \times 10^9/\text{л}$, с года до трех лет - от 1,9 до $2,98 \times 10^9/\text{л}$, с 3 до 5 лет - от 1,59 до $2,5 \times 10^9/\text{л}$, с 6 до 15 лет - от 1,19 до $2,3 \times 10^9/\text{л}$. В процентном отношении количество Т-лимфоцитов от рождения до года колебалось от 14,2 до 88%, от года до трех лет - от 52,2 до 75,2%, с 4 до 6 лет составляло 70%, с 7 до 14 лет - от 58 до 67,3% [11, 20, 43, 44, 46, 54, 59, 75, 79, 81, 93, 95, 96, 111, 117, 118, 123, 138, 145, 160, 189, 211, 216, 220, 224, 225, 227, 229, 230, 242, 245, 347].

Т-лимфоциты - популяция гетерогенная, они подразделяются на T_e - Т-эффекторы, T_h - Т-хелперы или помощники, T_s - Т-супрессоры, T_d - Т-дифференцирующие, T_a - Т-амплифайеры, НК-клетки - натуральные киллеры. Т-хелперы - антигенспецифические и антигеннеспецифические клетки, включающие Т- и В-лимфоциты в процесс формирования эффекторных клеток. Т-хелперы необходимы для продукции антител. Активация Т-хелперов требует наличия двух сигналов - антигена и интерлейкина-1. Распознавание антигена на поверхности макрофага сопровождается экспрессией на мембране Т-рецептора для интерлейкина-1 [168, 172]. Т-супрессоры относятся к категории регуляторных клеток, тормозящих выработку антител, способствуют

развитию гиперчувствительности замедленного типа, развитию толерантности, угнетают пролиферацию. Под влиянием больших доз антигена или при повторной иммунизации антигенспецифические Т-супрессоры тормозят функционирование иммунокомпетентных клеток. Количество антигеннеспецифических Ts-клеток снижено при опухолевом росте, при аутоиммунных заболеваниях. 0-лимфоциты - лимфоциты-нулеры - популяция клеток, на момент обследования не имеющая рецепторов к эритроцитам барана. Возможно натуральные киллеры являются либо цитотоксическими антителозависимыми клетками, либо предшественниками Т- или В-лимфоцитов [101, 168, 172].

Содержание теофиллинрезистентных лимфоцитов составляло у детей от рождения до года от 45,1 до 62,4%, с 1 года до 3 лет - от 43,9 до 73,4%, с 4 до 6 лет - 44,8 до 47,7%. Теофиллинчувствительные клетки составили у детей от рождения до 2 лет от 11,2 до 26,9%, с 3 до 6 лет - от 14,1 до 16,2%. В абсолютных показателях их количество колебалось от $0,34 \times 10^9/\text{л}$ в возрасте от 2 до 11 месяцев до $0,78 \times 10^9/\text{л}$ в возрасте от 1 до 3 лет, с 3 до 6 лет их количество составило $0,51\text{-}0,64 \times 10^9/\text{л}$, с 7 до 14 лет - $0,19\text{-}0,55 \times 10^9/\text{л}$ [123].

Формирование и дифференцировка В-лимфоцитов происходит в костном мозге. Зрелый В-лимфоцит имеет на своей поверхности множество рецепторов, в том числе специфические иммуноглобулиновые детерминанты. Эффекторной функцией В-лимфоцитов является продукция антител. Содержание В-лимфоцитов у детей от рождения до года колебалось в пределах от $0,23$ до $0,85 \times 10^9/\text{л}$, с года до 3 лет - от $0,44$ до $0,54 \times 10^9/\text{л}$, с 3 до 7 лет - от $0,26$ до $0,58 \times 10^9/\text{л}$, с 8 до 14 лет - от $0,17$ до $0,73 \times 10^9/\text{л}$. В относительных показателях эта величина у детей от рождения до года

колебалась в пределах от 15 до 22,95%, с года до 3 лет - 13,8 до 24,83%, с 3 до 14 лет - от 13,8 до 24,83% [288, 387].

В процессе дифференцировки Т- и В-лимфоцитов выделяют два этапа: антигеннезависимый и антигензависимый. Антигеннезависимая дифференцировка Т-лимфоцитов включает в себя пролиферацию, приобретение специфических маркеров Т-лимфоцитами и образование дифференцированных субпопуляций, способных осуществлять индукцию иммунного ответа, его регуляцию, цитотоксичность, формирование толерантности [70, 103]. Т-лимфоциты клонированы, т.е. они приобретают способность к специфическому иммунному ответу на конкретный антиген. Предшественник всех клеточных элементов периферической крови - полипотентная стволовая клетка активно пролиферирует и появляются клетки, несущие на себе маркеры для Т- и В-лимфоцитов. Т-лимфоциты (претимоциты), чувствительные к гормонам тимуса, мигрируют в центральный орган Т-системы - в субкапсульный слой зобной железы. До 95% кортикальных тимоцитов гибнет, лишь 5% их мигрирует в медулярную зону, где происходит их дифференцировка на хелперно-индукторные и киллерно-супрессорные клетки. Первые несут на своей поверхности специфический маркер белковой природы CD4 - это Т-хелперы, вторые - CD8 - это Т-супрессоры. На этом этапе дифференцировки важная роль принадлежит антигенам гистосовместимости класса HLA DR [2, 6, 55].

Исследование субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител к дифференцировочным агентам находит все большее распространение в практике. Термин "субпопуляция" используется для условного обозначения совокупности лимфоцитов, экспрессирующих определенный поверхностный маркер. Так, ан-

тиген CD2 (рецептор к эритроцитам барана) является одним из наиболее общих Т-клеточных маркеров. Антиген CD3 образует константную часть антигенраспознающего рецептора и, как правило, экспрессирован на функционально зрелых Т-лимфоцитах. Субпопуляцию хелперно-индукторных клеток характеризует экспрессия антигена CD4, а супрессорно-токсических - CD8, причем одновременная экспрессия антигенов CD4 и CD8 на зрелых лимфоцитах не наблюдается. Натуральные киллеры имеют на своей поверхности детерминанту CD16/56. К В-клеточным маркерам относятся CD19, CD20 и CD21 антигены [300, 301, 362, 363].

Авторами приведены значения вышеуказанных показателей здоровых детей в возрасте до 15 лет, проживающих в различных регионах. Так, у новорожденных уровень лимфоцитов с поверхностным маркером CD3 составил величину 64.6-69.7% от общего числа лимфоцитов, CD4-позитивных лимфоцитов - 41.1-54.4%, CD8-лимфоцитов - 18.6-24.4%, CD16/56 - 7.4-8.7%. У детей в возрасте от года до 15 лет количество CD3 лимфоцитов составило 61.6-85.5%, CD4-лимфоцитов - 33.2-72.3%, уровень CD8-лимфоцитов находился в пределах от 23.0 до 36.9, число CD16/56 было равным 12.0 ± 8.0 , а количество CD19/21 варьировало от 14.6 до 19.0 от общего числа лимфоцитов периферической крови. В абсолютных значениях показатели основных популяций лимфоцитов у детей в возрасте 1-15 лет составили: CD3 - от 1.19 до $1.56 \times 10^9/\text{л}$, CD4 - от 0.56 до $1.16 \times 10^9/\text{л}$, CD8 - от 0.46 до $0.86 \times 10^9/\text{л}$, CD19/20 - $0.42 \pm 0.07 \times 10^9/\text{л}$, CD16/56 - $0.22 \pm 0.15 \times 10^9/\text{л}$ [8, 61, 73, 87, 102, 140, 153, 253, 254, 316, 361, 401].

Медулярные тимоциты мигрируют в тимусзависимые зоны периферических органов иммунитета. Гормоннечувствительные претимоциты могут дифференцироваться в цитотоксические Т-

лимфоциты-киллеры, которые способны распознавать антиген в комплексе с HLA I класса (локусы A, B, C) [35].

Иммуноглобулины - белки гаммаглобулиновой фракции, синтез которых стимулируется антигенами. Различают пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE. Первыми после иммунизации или при первичной встрече с антигеном появляются антитела класса M, затем IgG и последними - A и E. В антителах различают три фрагмента: два Fab-фрагмента (антигенсвязывающие) и Fc-фрагмент (кристаллизующийся). Антигенсвязывающие центры молекул антител могут иногда связывать несколько разных антигенных детерминант (это перекрестно-реагирующие антитела), что лежит в основе аутоиммунных заболеваний. При первичном иммунном ответе антитела IgG появляются на 5-7-й день, при вторичном - с первых дней, что обусловлено наличием клеток памяти [114, 115, 450].

Иммуноглобулин A (IgA) встречается в сыворотке крови, секреторных жидкостях, а также на поверхности слизистой оболочки. Синтезируется плазматическими клетками скоплений лимфоидной ткани подслизистой оболочки, а также в селезенке и лимфатических узлах. Осуществляет местную защиту от вирусных инфекций, может активировать комплемент альтернативным путем. Концентрация IgA у детей от рождения до года составила от 0,08 до 0,65 г/л, с 1 года 3 лет - от 0,35 до 1,53 г/л, с 3 до 7 лет - от 1,1 до 1,41 г/л, с 8 до 15 лет - от 1,21 до 14,3 г/л [20, 44, 53, 61, 66, 93, 229, 268, 269].

Иммуноглобулин M - первым появляется в процессе формирования иммунного ответа, имеет свойство бактерицидных антител против грамотрицательных микроорганизмов, изогемагглютининов, холодовых агглютининов и обладает большой актив-

ностью при нейтрализации корпускулярных антигенов, бактерий, вирусов. Напряженность иммунитета за счет IgM нестойкая и при повторном взаимодействии с одним и тем же антигеном иммунный ответ проявляется как и на первичное заражение. Уровень IgM у детей от рождения до года составил от 0,15 до 28,4 г/л, с 1 года до 3 лет - от 0,5 до 1,23 г/л, с 3 до 7 лет - от 0,74 до 1,2 г/л, с 8 до 15 лет - от 1,3 до 1,56 г/л [20, 44, 53, 61, 93, 229, 269, 278].

Иммуноглобулин G - единственный из иммуноглобулинов, который проходит через плаценту. С ним связан процесс гуморальной защиты организма против многих бактерий и вирусов, а также их токсинов. IgG наиболее эффективно связывает растворимые антигены, особенно экзотоксины, а также вирусы. Усиленная продукция IgG плазматическими клетками начинается только после повторного взаимодействия с антигеном. Нормальная концентрация его достигается только к 1,5-2 годам жизни. Уровень IgG у детей от рождения до года составил от 4,23 до 11,9 г/л, с 1 года до 3 лет - от 5,23 до 11,95 г/л, с 3 до 7 лет - от 7,8 до 9,2 г/л, с 8 до 15 лет - от 11,37 до 14,4 г/л. [20, 44, 61, 93, 134, 229, 269].

Комплемент (СН₅₀) - полифункциональная система, состоящая минимум из 11 химически и иммунологически различных белков сыворотки крови, которые могут быть активированы в определенной последовательности при специфической реакции антиген-антитело, а также неспецифическими факторами. Комплемент, включаясь в состав иммунных комплексов, осуществляет лизис клеточных антигенов, сенсibiliзированных антителами, обуславливает реакцию иммунного прилипания, участвует в опсонизации бактерий, вирусов, корпускулярных антигенов, ускоряя их фагоцитоз, участвует в развитии воспаления. Кроме защитной функции система комплемента может способствовать поврежде-

нию собственных тканей организма (СКВ, гломерулонефрит, миокардит и др.). Становление системы комплемента в онтогенезе является синусоидальным процессом, имеющим периоды изменения гемолитической активности системы комплемента, более низкой, чем у взрослых, становление которой не заканчивается к 15 годам. Так, у детей до 3 лет количество комплемента составляет 45,2 у.е., от 3 до 14 лет - 56 у.е. и от 14 до 17 лет - 31,3 у.е. [1, 109, 130, 134,].

Циркулирующие иммунные комплексы. Содержание циркулирующих иммунных комплексов по данным разных источников колеблется от 24,4 е.о.п. у детей до 3 лет, увеличиваясь к 5 годам до 55,4 е.о.п. [46, 51, 105, 111, 128, 193, 230, 254].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что гематологические и иммунологические показатели у здоровых детей в разных географических регионах СНГ не всегда совпадают (или имеют существенные отличия). Совершенно очевидно, что для решения вопросов о воздействии эндогенных и экзогенных факторов на организм ребенка необходимо иметь норму для региона или города, в котором данный конкретный ребенок проживает, т.е. иметь некую калибровочную кривую гематологических показателей, созданную на основе статистически достоверных данных, полученных при обследовании детей разных возрастных групп [125, 126].

Литературные источники указывают на отсутствие системного подхода и фрагментарность при решении вопросов о получении нормативных данных. Следовательно, одной из важнейших задач, стоящих на повестке дня перед педиатрами и иммунологами, является получение и отработка нормативных показателей у детей разного возраста [41].

Формирование иммунологической компетентности в раннем возрасте имеет большие индивидуальные различия не только по интенсивности иммунного ответа, но и по срокам его появления. Эти различия обусловлены действием различных факторов. Основными из них являются вид генотипа и экологической среды ребенка, иммунологические взаимоотношения организмов матери и плода, физиологическая зрелость ребенка к моменту его рождения, состояние материнского иммунитета, способ вскармливания, заболевания, перенесенные в период новорожденности и на первом году жизни, характер и интенсивность ранней искусственной антиген-стимуляции. Перечисленные наследственные и приобретенные факторы определяют тип иммунореактивности (сильный, слабый), скорость иммунологического созревания и, следовательно, эффективность вакцинации и вообще иммунного ответа [63, 213, 307, 318, 336, 354, 373, 399, 428, 445].

В связи с этим, вопрос о механизме взаимодействия антигена с иммунокомпетентными клетками (в частности с Т-лимфоцитом) приобретает принципиальный характер, так как является отправной точкой каскада событий, определяющих в дальнейшем иммунный ответ. Поэтому представляется целесообразным хотя бы в общих чертах разобрать те положения, которые существуют в литературе по данному вопросу. Большинство авторов считает, что в основе взаимодействия антигена и иммунокомпетентной клетки лежит рецепция [35, 114, 115, 267].

В общем смысле слова рецепция (от лат. *receptio* - принятие) - это процесс восприятия и переработки информации, поступающей в организм от сенсорных систем (анализаторов) при действии на них адекватных раздражителей [30]. На поверхности Т-лимфоцитов найдены рецепторы к эритроцитам козы, обезьяны Rhesus,

свиньи, лошади, кролика, собаки, человека. Рецепторы лимфоцитов представляют собой гликопротеиды и липопротеиды. Рецепторы мембраны клеток подвижны и обладают способностью менять свое положение как в плоскости мембраны, так и внутрь клетки или на поверхность ее мембраны (экспрессия рецепторов). Далеко не все рецепторы и антигены закреплены жестко на мембране и, по-этому, могут двигаться независимо друг от друга, концентрируясь в виде шапки на одном из полюсов клетки, под воздействием различных связывающих антигенов (антисыворотки, митогены, антигены и др.). Это образование быстро пиноцитируется клеткой, и структуры, тождественные пиноцитируемым, резкспрессируются на мембране в пределах 8 - 20 часов [139].

При процессе смены положения рецепторов мембраны клеток отмечено передвижение рецептора в комплексе с соответствующим лигандом. Комплекс рецептор-лиганд образуется на поверхности мембраны и погружается в протоплазму, обволакиваясь белковым кластрином. На одних и тех же клетках возможна замена одних структур на другие. Под влиянием антигенных и митогенных раздражителей иммунокомпетентные клетки могут терять одни поверхностные молекулы и обретать другие. Изменение набора поверхностных структур отражается на функциях клеток иммунной системы [139]. Рецепторы поверхностных мембран лимфоцитов исследованы в числе первых. Активация лимфоцитов развивается при воздействии агентов, связывающихся с определенными мембранными рецепторами и способных запускать сигнал, активирующий протеинкиназы и фосфорилирование белков, обеспечивающий выход клетки из состояния покоя в клеточный цикл, экспрессии как генов ростовых факторов так и их рецепторов. В зависимости от того через какие мембранные структуры

передается сигнал, для Т-лимфоцитов различают классический и альтернативный пути активации [204, 265]. Первый путь - через связывание лигандов (в физиологических условиях антигенов) с Т-клеточным рецептором для антигена - комплексом ТсR-CD3, второй - через воздействие на другие молекулы, например, CD2 или CD28 [35].

Положение об альтернативной активации основано на том, что связывание CD2 происходит не только при действии МАТ к CD2, но и при связывании с аутологичными эритроцитами. Выявление Т-клеток с помощью РО с эритроцитами барана основано, как и вариант альтернативной активации Т-клеток, на взаимодействии CD2 лимфоцита с LFA-3 эритроцитов. Данные по использованию реакции Е-розеткообразования показывают, что могут быть получены заниженные результаты при сравнении содержания Т-клеток, определяемых цитофлюориметрически с помощью МАТ), например, при различных хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом. По-видимому, при этих заболеваниях нарушается функционирование молекулы CD2, т.е. уменьшается ее доступность для антигенов или ослабляется ее связь с мембраной, необходимой для образования розеток. Предположили, что при хронических воспалительных процессах нарушается также включение активационных сигналов с мембранных рецепторов. Нарушение может одинаково воздействовать на рецепторы ТсR-CD3 и CD2 [265]. Рецептор ТсR-CD3, предназначенный для распознавания антигена, по мнению ряда авторов меньше зависит от факторов микро-среды CD2 [131, 154, 270, 271].

Выявлены общие закономерности в ранней активации Т- и В-лимфоцитов. После связывания рецепторов с антигеном под

влиянием активирующихся src-тирозинкиназ фосфорилируется два остатка тирозина в ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) вспомогательных элементов рецепторного комплекса. Это обеспечивает связывание с ITAM Syk-киназ, после чего они приобретают способность активировать дистальные компоненты сигнальных путей. Описаны особенности строения рецепторного комплекса В-лимфоцитов, участие в его функционировании Fc- и C3-рецепторов, а также CD19 и CD22, установлена возможность распознавания В-лимфоцитами на поздних этапах ответа не целого антигена, а его фрагмента, представляемого Fc-рецептором.

Деятельность Т-субклассов начинается с распознавания антигена при помощи специфических антигенсвязывающих рецепторов. Независимо от характеристики этих рецепторов, им присущи четыре признака: они расположены на поверхности лимфоидной клетки, синтезируются их клеткой-носителем, специфически связываются с антигеном, активируя несущую их клетку, тем самым приводят ее в состояние, когда она выполняет присущую ей функцию [198].

Существует функциональная связь между Т-клеточным рецептором (ТКР) и тирозинкиназой, которая активирует фосфолипазу С и запускает освобождение Ca^{2+} . Высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных пулов и моментальное усиление вхождения Ca^{2+} в Т-клетки после активации ТКР регулируется ферментами и набором присутствующих в клетках Ca^{2+} -специфических белков (кальци-неурин, кальпаин и др.). Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в цитоплазме Т-клеток необходимо для активации Т-клеток, транскрипции гена ИЛ-2 и в результате для митогенеза Т-клеток [157].

Рецептор Т-клеток состоит из двух полипептидных цепей с ними нековалентно связаны еще три полипептида. Установлено, что Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы к эритроцитам барана (Е-рецепторы), к которым у Т-клеток имеется наибольший аффинитет [135]. Е-рецепторы являются специфическими маркерами Т-лимфоцитов. По международной CD-классификации (Cluster of Differentiation) эти рецепторы соответствуют поверхностному белку CD2, выявляемому с помощью моноклональных антител и имеющему молекулярную массу 50 кДа [97].

CD2 рецептор служит для присоединения лимфоцитов к клеткам-мишеням за счет связывания с комплементарным ему гликопротеином FLA-3. Это свойство позволяет Т-лимфоцитам образовывать розетки в реакции спонтанного Е-розеткообразования, применяющейся в практике иммунологических лабораторий для определения Т-лимфоцитов [157]. Розеткообразование, названное иммуноцитoadгезией, представляет собой специфическое прикрепление эритроцитов барана (ЭБ) к поверхности антителообразующих клеток, возникших в селезенке и лимфатических узлах мышей и кроликов после иммунизации их ЭБ. Важным является то обстоятельство, что к поверхности клеток прикрепляются частицы, сравнимые по величине с клетками. Эти частицы образуют розетки, которые можно легко видеть. Причиной такой адгезии является взаимодействие специфических рецепторов с комплементарными им структурами на поверхности применяемых индикаторных частиц. Например, Т-клетки имеют рецепторы для ЭБ, В-лимфоциты несут на своей поверхности рецепторы к эритроцитам мыши, к активированному компоненту комплемента С3, которые могут связывать комплексы антиген-антитело-комплемента и большие количества поверхностных иммуноглобулинов, а те в

свою очередь, связываются со специфическими антигенными детерминантами. Как Т-, так и В-клетки имеют рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, связывающие комплексы антиген-антитело [60].

Присутствие рецепторов определяет специфичность связывания частиц [188, 196]. Число Е-розеток, образовавшихся в данной реакции, будет тем больше, чем больше количество CD2 рецептора на поверхности мембраны лимфоцита. Поверхностная плотность CD2 рецепторов обеспечивается рядом внутриклеточных и мембранных механизмов. Обмен CD2 рецепторов (синтез новых молекул и распад старых) происходит не быстро. Информационная структура CD2 рецепторов, показатели их взаимодействия с липидным бислоем мембраны и аффинитет зависят от соотношения внутриклеточных концентраций циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ, активности протеинкиназ, состояния цитоскелета. Для взаимодействия мембранных рецепторов с внеклеточными объектами Важно физико-химическое состояние самого липидного бислоя мембраны, определяющее в совокупности с конформационной структурой CD2 рецепторов их нормальную подвижность. В процесс образования Е-розеток вносят большой вклад так называемые неспецифические факторы адгезии (рН, концентрация ионов Ca^{2+} , электростатический заряд клетки и др.) [157]. Было предложено дифференцировать субпопуляции Т-лимфоцитов человека по различной чувствительности процесса образования розеток с ЭБ после обработки теофиллином [370, 438].

Теофиллин - это 1,3-диметилксантин, использующийся как лекарственный препарат бронхолитического действия. Он обладает способностью повышать внутриклеточный уровень цАМФ, ингибируя фосфодиэстеразу, которая, в свою очередь, катализирует

переход цАМФ в нециклическую форму. Теофиллин может подавлять синтез РНК в клетках и их пролиферацию, приводить к изменению формы, адгезивности клеток [369]. Теофиллин обладает способностью встраиваться в молекулу ДНК вместо аденозина [440].

Снижение числа Е-РОК происходит при воздействии агентов, повышающих уровень цАМФ, независимо от конкретного механизма такого повышения; т.к. эффективны и активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы. При этом воздействие агентов возможно через адренэргические (изопротеренол) или гистаминовые H₂ рецепторы и носит одностипный характер. Возникло предположение, что именно повышение уровня цАМФ, обуславливает утрату способности к Е-РО у определенных типов Т-клеток [267, 330, 335, 410].

Предполагают, что потеря клетками способности к Е-РО связана с исчезновением с их поверхности рецепторов к ЭБ, при этом механизм формирования розеток сохраняется, например ЕА-розеток. Утрата Е-рецепторов может наступить по причине их блокады, маскировки или истинной утраты. Но, по-видимому, именно маскировка Е-рецепторов вследствие перестройки мембран, происходящей при повышении внутриклеточного уровня цАМФ, является истинной причиной явления. Фосфорилирование тубулина ведет к стабилизации микротрубочек, что, в свою очередь, проявляется в повышенной подвижности мембранных белков. Характер этих перемещений может зависеть от исходного состояния мембран, т.к. повышение уровня цАМФ может "раскрывать" Е-рецепторы претимоцитов или маскировать их на определенной части зрелых Т-клеток [267, 397, 398].

Воздействие теofilлина на Т-клетки складывается из пресинга на мембраны (с маскировкой Е-рецепторов) и "дифференцирующего" эффекта (с инициирования функциональной активности). Оба эффекта, вероятно, связаны как с повышением уровня цАМФ в клетках, так и активацией протеинкиназ и осуществляемым ими фосфорилированием мембранных и регуляторных белков [267].

Тот факт, что лишь часть Т-лимфоцитов чувствительна к теofilлину, скорее всего обусловлен неодинаковой реакцией на теofilлин разновидностей Т-клеток. Различия, наблюдаемые в реакции, могут быть следствием особенностей функционирования системы цАМФ с одной стороны, и различным состоянием мембран, определяющим возможность или невозможность маскировки Е-рецепторов - с другой.

Наиболее полную и исчерпывающую оценку использования теofilлина в лабораторных условиях и клинике на наш взгляд дал А.А. Ярилин [267]: "Тест на чувствительность Е-РОК к теofilлину, несомненно, самый простой, дешевый, быстрый и доступный. Однако следует учитывать и особенности теofilлинового теста. Его недостатком является косвенный подход к оценке одной из субпопуляций: число ТЧ-РОК рассчитывается как разность общего числа Е-РОК (после инкубации без теofilлина) и количества ТР-РОК. Теofilлиновый тест не выявляет маркеры субпопуляции Т-клеток, а позволяет оценить реакцию на повышение уровня цАМФ, которая различна у клеток, относящихся к разным субпопуляциям, т.е. в определенном смысле является функциональным тестом. При этом его результаты не будут полностью соответствовать назначению (оценки субпопуляционной структуры Т-лимфоцитов) при таких воздействиях, как блокада

или модификация поверхности клеток, или выброс в циркуляцию юных клеточных форм.

Ни один из методов идентификации субпопуляций Т-клеток по их маркерным признакам не дает полного соответствия с функциональными тестами, и ни один маркерный признак не является абсолютным.

Теофиллиновый тест может быть с пользой применен в клинике в двух ситуациях: при наличии клинических параллелей и прогностической значимости результатов (в этом случае не очень существенен биологический смысл теста), а также при его использовании в сочетании с другими методами определения субпопуляций Т-клеток или анализа 0-клеток. В последнем случае информативность использованных тестов существенно возрастает, т.к. появляется возможность не только определить численность клеток в субпопуляциях, но и оценить степень их зрелости, реактивность мембранных рецепторов, наличие их блокады. Напротив, некритическая трактовка результатов теофиллинового теста при некоторых формах патологии может стать источником заблуждений.”

Интерес исследователей к изменению иммунокомпетентных клеток при воздействии на организм различных антигенов подтверждается большим количеством литературных источников по данному вопросу.

Мы остановимся лишь на рассмотрении влияния некоторых инфекционных антигенов на иммунологический профиль детского организма. Анализ соответствующих литературных данных представлен в следующей главе обзора.

1.3. Показатели иммунного статуса детей при некоторых инфекционных заболеваниях

Инфекционный иммунитет представляет собой частный случай иммунитета в современном его понимании, так как иммунная система не только обеспечивает защиту организма от инфекционных агентов, но и осуществляет контроль за антигенным гомеостазом организма, дифференцировкой и пролиферацией клеток в организме, защищая его от всего генетически чужеродного [155, 223, 236]. Возбудители инфекционных заболеваний нарушают функцию клеток хозяина и повреждают их. При этом отрицательному воздействию подвержены и клетки иммунной системы, что оказывает влияние на процессы их кооперации, на саморегуляцию иммунной системы, и, в конечном итоге, приводит к возникновению иммунодефицитных состояний [324, 329].

Для защиты от инфекционного агента организм использует различные средства и механизмы противоинфекционного иммунитета [15, 34, 50, 69, 72, 80, 113, 200, 334, 344]. Запуск этих механизмов связан со способностью возбудителей к внутри или внеклеточному паразитированию, а также с арсеналом имеющихся у них факторов патогенности. Между тем, в остром периоде большинства инфекционных болезней отмечено уменьшение числа Т-лимфоцитов, которое не зависит от особенностей этиологического агента [238].

1.3.1. Изменение иммунологических показателей у детей при острых кишечных инфекциях.

Существует мнение, что возникновение и развитие кишечных инфекций, вызываемых условнопатогенными бактериями (КИУПБ), возможно лишь на фоне повреждения одного или нескольких звеньев иммунной системы. В свою очередь КИУПБ усугубляют иммунологическую недостаточность [10, 32, 150, 251]. У новорожденных, заболевших острыми кишечными инфекциями (ОКИ), была выявлена Т-лимфопения, которая сохранялась и в периоде реконвалесценции [98, 234, 239, 243, 249]. Снижение численности Т-лимфоцитов не всегда является следствием угнетения клеточного иммунитета, а может быть обусловлено изменением рецепторной структуры мембраны лимфоцитов. Косвенным доказательством этому служили благоприятное течение болезни, кооперация звеньев иммунитета, нормальный уровень В-лимфоцитов, нарастание концентрации плазменных IgA, IgM и, частично, IgG. Клебсиеллез, стафилококковый энтероколит, коли-энтерит, нередко сопровождающиеся бактериемией, в начале болезни характеризовались В-лимфопенией [10, 68, 286, 304, 353, 355, 389, 391, 401, 420, 421, 429],.

Согласно данным Т.Д.Амирова и соавт. [10], число Т-лимфоцитов периферической крови у новорожденных в острой фазе КИУПБ практически не отличалось от возрастной нормы - $3,9 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$. При этом, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров достоверно превышало нормальное - 5,4. Изменение данного параметра коррелировало со степенью тяжести болезни и ее исходом. Содержание В-лимфоцитов в периферической крови новорожденных в разгар болезни было снижено и составило

$1,19 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$. Существенные отличия от показателя здоровых детей ($0,42 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$) зафиксированы при изучении численности фагоцитирующих моноцитов, которая в среднем была равна $0,285 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, у новорожденных при ОКИ, как правило, отмечалась Т-, Th-, В-лимфопения. Снижение численности указанных клеток, по-видимому, было связано с изменениями их рецепторного аппарата и с миграцией лимфоцитов в органы иммунной системы. В динамике болезни происходило кооперативное взаимодействие звеньев иммунитета с последующей поликлональной дифференцировкой В-лимфоцитов и синтезом иммуноглобулинов. Как следствие, наблюдалось увеличение плазменных IgM и IgG, что способствовало санации организма от возбудителя и разрешению инфекционного процесса [86, 132, 167, 250].

При иммунологическом обследовании детей с ОКИ, проведенном другими авторами, также установлено угнетение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Иммунный дисбаланс был особенно выражен у детей раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном, для которых было характерно затяжное течение инфекции [89, 233, 238]. У таких больных в остром периоде болезни отмечалось ухудшение качества созревания Т-лимфоцитов. Об этом свидетельствовал индекс вызревания бластов (ИББ), который был наиболее сниженным (0,18) у детей первых месяцев жизни [233].

Дисбаланс в клеточном звене иммунитета выявлен при смешанных кишечных инфекциях. Отмечено изменение количества Т-, В-, О-лимфоцитов, которое не зависело от сочетания возбудителей. В значительной мере указанные сдвиги были обусловлены ис-

ходным состоянием больных, длительностью острого периода и тяжестью течения болезни [48].

В работе S.W.Wilz et al. [415] исследован пролиферативный ответ лимфоцитов, индуцированный *E.coli*. Обладавшие различной степенью патогенности 12 штаммов кишечной палочки оказывали стимулирующее действие на Т-клетки, которые были получены из почки, инфицированной одним штаммом *E.coli*. Аналогичный эффект выявлен при изучении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* - видов *Enterobacteriaceae*, близкородственных *E.coli*. В то же время, такие возбудители, как *Proteus*, *Morganella*, *P.aeruginosa*, не обладали стимулирующим Т-лимфо-циты действием. Авторы пришли к заключению, что протеиновый антиген (или антигены), общий для *E.coli* и родственных *Enterobacteriaceae*, вызывает МНС-рестриктивный пролиферативный ответ CD4+ Т-клеток [328, 375].

Некоторые исследователи изучали цитокиновую секрецию Т-хелперных клеток в ответ на стимуляцию антигенами различных бактерий, в том числе *Klebsiella*, *E.coli*. Согласно полученным результатам, все Т-клетки, реактивные по данному виду бактерий, продуцировали гамма-интерферон, фактор некроза опухолей, но не секретировали ИЛ-4, а ИЛ-2 и ИЛ-10 образовывали в очень небольших количествах. Из этого следовало, что активированные бактериальными антигенами клетки принадлежали к Th1 субпопуляции. Данные подобных исследований служат доказательством функциональной специализации Т-хелперных клеток в соответствии с их цитокинным профилем [115].

Способность энтеробактерий вызывать изменения в иммунном ответе обеспечивается многими бактериальными антигенами, в том числе эндотоксином с его активным компонентом - липопо-

лисахаридом (ЛПС). Иммуносупрессивное действие сальмонелл зависит, по крайней мере частично, от термостабильного фактора, который может быть обнаружен в живых и убитых бактериях, в нативных и прогретых фильтратах культур. Липидная природа термостабильного фактора и его О-специфичность свидетельствуют о его принадлежности к ЛПС [32, 91, 92, 252, 279, 356, 418].

При ОКИ существенную роль в формировании клеточного иммунитета играет гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Феномен ГЗТ представляет собой совокупность защитных функций организма, направленных на поддержание иммунологического гомеостаза, то есть способности к элиминации возбудителя из организма, усилению функциональной активности эффекторных клеток. Выраженные позитивные проявления ГЗТ, однако, могут сопровождаться осложнениями и неблагоприятными реакциями [252].

При исследовании клеточного иммунитета у детей с острым сальмонеллезом показано уменьшение абсолютного количества Т-лимфоцитов периферической крови по сравнению с нормативным параметром. Дефицит Т-клеток сохранялся в течении всего периода наблюдения. Число В-лимфоцитов у больных существенно не отличалось от показателя здоровых детей как в острой фазе болезни, так и в периоде ранней реконвалесценции [108, 120]. Однако, следует отметить, что содержание Т-лимфоцитов снижалось лишь при тяжелой форме, а при среднетяжелой оставалось в пределах нормы. В более значительной степени ($p < 0,002$) уменьшалось количество Т-лимфоцитов у детей старше 1 года с тяжелыми формами сальмонеллеза. У таких пациентов в периоде реконвалесценции число Т-клеток достигало нормы только в 12% случаев. Развивавшаяся в остром периоде сальмонеллеза Т-

лимфоцитопения была связана с рециркуляцией лимфоцитов, которые, как известно, играют роль посредника при передаче информации В-лимфоцитам через центральные органы иммуогенеза [108, 358].

По мнению Т.В.Калугиной [88, 91] в элиминации микробов при сальмонеллезе принимают участие популяции клеток, обладающие антителозависимой цитотоксичностью, в частности К-клетки и О-клетки. При этом число последних у детей превышает норму в 1,5-2,5 раза. Количество О-лимфоцитов, как правило, увеличивается у всех детей, но более всего ($p < 0,001$) у заболевших тяжелой формой сальмонеллеза [108].

Для острой фазы болезни было характерно повышение концентрации плазменных IgA, IgM и снижение уровня IgG. В периоде ранней реконвалесценции содержание IgA, IgM и IgG имело тенденцию к нормализации [120]. Однако, у новорожденных детей с острым сальмонеллезом зарегистрированы низкие концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови. Особенно выраженным было понижение уровня IgA. У больных в возрасте 2-3 месяца концентрация IgA превышала аналогичный параметр у новорожденных, но вместе с тем была ниже, чем у более старших детей, хотя у последних содержание IgA было сниженным по отношению к возрастной норме [86].

Изменение концентрации IgA обнаружено также при изучении копрофильтратов детей, заболевших ОКИ. Так, у обследованных было установлено повышение уровней как секреторного, так и общего IgA. Аналогичные данные получены в отношении IgM [167]. Увеличение концентрации общего IgA и появление IgM в копрофильтратах при ОКИ свидетельствовало о развитии в ки-

шечнике воспалительного процесса, который был максимально выражен на 2-3-й неделе болезни.

Таким образом, возникновение и течение острых кишечных инфекций у детей сопровождается изменениями со стороны как клеточного, так и гуморального иммунитета. Иммунологический дисбаланс особенно ярко проявляется у новорожденных и детей в возрасте до 1 года, а также при тяжелых и затяжных формах инфекции.

1.3.2. Изменение иммунологических показателей у детей при скарлатине.

Иммунологические сдвиги у детей при скарлатине исследованы многими авторами [17, 18, 165, 190, 430]. Так, в результате изучения иммунного статуса больных скарлатиной было показано снижение уровней Т, Т2, Т1, В2, Т μ -лимфоцитов в острой фазе болезни. В периоде клинического выздоровления отмечена тенденция к возрастанию перечисленных показателей. Исключение составили Т μ -лимфоциты, концентрация которых сохранялась на начальной отметке в течение длительного срока. Число В-лимфоцитов, сниженное в дебюте заболевания, увеличивалось до нормального к 9-10 суткам при легкой форме, а при среднетяжелой достигало возрастной нормы на несколько дней позднее, в основном за счет малорецепторных В1-лимфоцитов. Кроме того, на протяжении всего срока наблюдения у больных отмечался 0-лимфоцитоз, а число Т γ -лимфоцитов соответствовало нормальному параметру. Содержание в крови L-клеток, возрасставшее в остром периоде, восстанавливалось до контрольного уровня к моменту клинического выздоровления [90].

Наблюдавшаяся у больных скарлатиной Т-, Т2-, Т1-, В2-, Т_μ-лимфопения была, вероятно, связана с миграцией клеток в лимфоидную ткань в ответ на чужеродный антиген. Доказательством этому служило отсутствие различий в степени лимфопении при легкой и среднетяжелой формах болезни, адекватный гуморальный ответ, проявлявшийся повышением концентраций плазменных IgM и IgG, а также отсутствие тяжелых форм болезни и осложнений. Известно, что синтез иммуноглобулинов контролируется Т_γ-лимфоцитами, а θ-лимфоциты выполняют эффекторную функцию. Увеличение численности популяции нулевых клеток при скарлатине, по-видимому, способствует более быстрому освобождению организма от возбудителя [190].

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает изучение так называемых суперантигенов (включая бактериальные продукты), которые стимулируют неспецифическую Т-клеточную пролиферацию. Как выяснилось, стимулирование осуществляется путем взаимодействия суперантигенов с различными регионами В-цепей Т-клеточного рецепторного комплекса и с продуктами II класса МНС на антигенпрезентирующих клетках. Также установлено, что пирогенные токсины (например стрептококковый "скарлатиновый" токсин серотипов А, В и С и т.д.) вызывают острый токсический шоковый симптомокомплекс и ассоциированы с токсическими шокopodobными синдромами, клинические проявления которых опосредованы действием иммунных цитокинов [32, 167].

При скарлатине отмечено изменение фагоцитарной активности, которое коррелировало со стадией и степенью тяжести болезни. Максимальное угнетение фагоцитарной реакции наблюдалось при тяжелой форме инфекции. Снижение поглотительной и

переваривающей функций фагоцитоза установлено при развитии гнойных осложнений под влиянием аллергической перестройки во втором периоде болезни [57, 450]. Исследования фагоцитарной активности в эксперименте показали ослабление поглотительной способности лейкоцитов также и на ранних фазах инфекционного процесса [33]. Степень нарушения фагоцитоза была связана с вирулентностью штамма [451].

Проведение НСТ-теста у больных скарлатиной позволило оценить функциональную активность нейтрофилов, которая была повышенной в острой фазе инфекции и нормализовалась в период клинического выздоровления. Эти изменения регистрировались по увеличению процента формозан-положительных клеток [166, 257]. Вместе с тем, установлено, что по мере усиления выраженности фазы захвата микробных тел лейкоцитами реже наблюдалась фаза завершеного фагоцитоза. Это связано с наличием у стрептококка М-протеина, антитела к которому нейтрализуют его угнетающее действие, выполняя роль опсонинов [217].

Функцию опсонинов могут выполнять лизоцим, комплемент, пропердин, которые повышают фагоцитарную активность независимо от характера поглощенных частиц. Кроме того, опсонины являются неспецифическими гуморальными факторами защиты и обладают противомикробным действием.

По свидетельству В.И.Чурсина и соавт., [257] при скарлатине уровень комплемента обычно не изменяется. Однако, иногда его снижение может происходить у детей в возрасте от 7 до 15 лет при среднетяжелой форме заболевания. При легкой и среднетяжелой формах скарлатины отмечалось достоверное нарастание уровня IgM и IgG к 9-10 дню болезни, Содержание иммуноглобулина А оставалось без динамики.

Таким образом, развитию инфекционного процесса при скарлатине у детей сопутствует выраженное изменение показателей иммунного статуса, которые в основном нормализуются параллельно клиническому выздоровлению.

1.3.3. Изменение иммунологических показателей у детей при дифтерии.

Как свидетельствуют данные литературы, каждой форме дифтерии, имеющей характерные клинические проявления, соответствует определенное состояние клеточных факторов иммунитета. Установлена корреляционная связь между тяжестью течения дифтерии и степенью депрессии иммунитета [4, 12, 29, 62, 74, 76, 77, 78, 79, 106, 107, 112, 122, 127, 144, 149, 184, 185, 202, 203, 205, 246, 259, 263, 295, 297, 303, 306, 308, 359, 364, 366, 383, 390, 395, 400, 417, 419, 425, 427, 432, 439, 441, 446, 454]. Так, у бактерионосителей и больных с локализованной формой инфекции регистрировали, в основном, снижение численности популяции В-клеток. При токсической форме наблюдали угнетение показателей Т-клеточного звена иммунитета, снижение способности клеток к активации, а также увеличение числа Т-лимфоцитов, несущих свойственный киллерам поверхностный антиген CD16 [162, 264].

Сравнение показателей иммунного статуса бактерионосителей и здоровых лиц не выявило существенных различий в Т-клеточном звене в данных группах. Вместе с тем, для бактерионосителей была характерна повышенная концентрация CD3 и CD4 лимфоцитов по сравнению с группой здоровых лиц. Из этого следует, что бактерионосительство в значительной мере связано с состоянием местного иммунитета. Существует также предположение

о формировании бессимптомного носительства с участием В-лимфоцитов. Однако, истинность данного предположения нельзя считать полностью доказанной. Можно лишь оценивать степень корреляции между депрессией В-клеточного звена иммунитета и формой заболевания (коэффициенты корреляции $r=0,51-0,55$). При этом надлежит учитывать, что снижение численности популяций В-клеток не отличалось в группах бактерионосителей и больных локализованной и токсической формами дифтерии [264].

Развитие осложнений при дифтерии прямо зависит от степени угнетения иммунитета у больных. С одной стороны, эта зависимость иллюстрировалась глубокой депрессией Т-клеточного звена иммунитета (в основном за счет популяции Т-хелперов) при токсической форме болезни. С другой, степень угнетения В-клеточного звена была одинаковой в группах бактерионосителей, больных локализованной и токсической формами дифтерии. Данные факты подтверждают точку зрения о большей подверженности действию дифтерийного токсина В-клеток по сравнению с другими иммунокомпетентными клетками. При этом нельзя исключить, что снижение численности В-клеток могло быть опосредованным результатом сочетанного действия дифтерийного токсина на иммунную систему в целом.

Результаты исследования, проведенного С.С.Лебенсон и соавт., [127] показали снижение общего числа Т-лимфоцитов периферической крови (Т-РОК) у бактерионосителей до $0,7 \times 10^9/\text{л}$, у больных легкими формами - до $0,41 \times 10^9/\text{л}$, у больных токсической формой дифтерии зева - до $0,35 \times 10^9/\text{л}$ (у здоровых число Т-РОК - $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, как у носителей, так и у больных легкими формами дифтерии констатируется повышенная активность фагоцитирующих клеток периферической крови. Показатель НСТ-

теста был равен у бактериовыделителей $1,9 \times 10^9/\text{л}$, у больных - $2,3 \times 10^9/\text{л}$, достигая особенно высоких значений при токсической дифтерии - $3,5 \times 10^9/\text{л}$ (нормативный показатель равен $0,4 \times 10^9/\text{л}$). Получены статистически значимые различия показателей клеточно-опосредованного иммунитета в группах больных дифтерией и бактерионосителей. Так, у заболевших было установлено значительное изменение численности Т- и В-лимфоцитов. Наибольшему влиянию были подвержены клетки, несущие на себе поверхностные маркеры CD3, CD4, CD8, CL72 - их число повышалось к пятому дню заболевания. В то же время концентрация активированных клеток (CD21 и CD-DR) прогрессивно снижалась. Были также прослежены корреляционные связи между тяжестью течения инфекции и состоянием клеточно-опосредованного иммунитета [261].

1.3.4. Изменение иммунологических показателей у детей при некоторых вирусных инфекциях

Хорошо известный феномен неспецифической иммуносупрессии (НИС), сопровождающей вирусные инфекции, еще не нашел исчерпывающего объяснения в отношении механизмов индукции и клинического значения. Предполагают важную патогенетическую роль НИС в развитии бактериальных осложнений вирусных инфекций или суперинфицировании другими вирусами. Имеются сообщения о генерации специализированных клеток-супрессоров при вирусных инфекциях, нарушении функции макрофагов, снижении продукции лейкинов и секреции зараженными клетками неизвестного фактора супрессии. В качестве основных причинных факторов развития НИС называют заражение имму-

нокомпетентных клеток вирусами, иммуносупрессивные свойства вирусных белков и многообразные иммуномодулирующие эффекты комплексов антиген-антитело [59, 64, 65, 230].

Анализ материалов изучения иммунного ответа детей при естественной инфекции респираторными вирусами и коревом вакцинальном процессе позволил Г.Ф.Железниковой [65] высказать предположение, что ключевым фактором индукции НИС при этих вирусных инфекциях является иммунокомплексный механизм. Сходство соотношения специфического и неспецифического компонентов иммунного ответа в различных клинических моделях иммуногенеза при вирусных инфекциях свидетельствует о едином механизме их возникновения и о вероятной причинно-следственной связи между процессом антителогенеза и развитием НИС. Вероятно, определенные периоды проявления НИС у детей связаны с последовательностью известных иммунологических событий: накоплением пула высокоаффинных антител, формированием комплексов антиген-антитело, воздействием последних на иммунокомпетентные клетки и дальнейшим развертыванием цепи реакций с продукцией активных кислородных радикалов, цитокинов и других иммуномодуляторов местного и дистантного действия. Иммуносупрессивный эффект оказывают антитела класса G и их комплексы с антигенами, осуществляющие негативный контроль иммунного ответа. Существует иной, но также связанный с антителами, механизм формирования НИС - путем образования иммунных комплексов на мембране иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих вирусные антигены. Как показано, такие клетки, являющиеся мишенями для естественных киллеров или цитотоксических Т-лимфоцитов, после однократного заражения жи-

вотных обнаруживаются в лимфоидной ткани в течении 21 дня и после этого срока с циклически выраженной экспрессией [65].

Наиболее важным в реализации НИС представляется взаимодействие иммунокомпетентных клеток с макрофагами. В зависимости от концентрации и свойств, иммунокомпетентные клетки могут стимулировать или подавлять фагоцитарную активность макрофагов. От этого зависит скорость их элиминации. В то же время, функционирование макрофагов, как вспомогательных клеток, имеет первостепенное значение в реализации пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, зачастую обуславливая его супрессию или, напротив, - стимуляцию [65].

Обнаруженные различия иммунного ответа у детей могут быть связаны с неодинаковой скоростью накопления высокоаффинных иммуноглобулинов G - АТ (сильный антительный ответ - "ранняя" НИС, слабый антительный ответ - "поздняя" НИС) или с преимущественным синтезом АТ определенного подтипа IgG, так как разные субтипы IgG обладают неодинаковой способностью к индукции супрессоров ФГА-РБТЛ [65].

Функциональная иммунодепрессия в той или иной степени сопровождает ряд вирусных инфекций. Д.Дик [83] указывает, что коревая инфекция часто снимает реакцию замедленного типа на кожные пробы с туберкулиновым и другими антигенами. Механизм, посредством которого вирус кори нарушает иммунный ответ хозяина, остается неясным. Однако известно, что вирус размножается внутри как В- и Т-лимфоцитов, так и моноцитов. Даже если к культуре лимфоцитов будет добавлен живой или убитый вирус, то бластогенная реакция на антигены и фитогемагглютинин снимается. На сегодняшний день не доказано, что вирус кори может осуществлять прямое цитотоксическое повреждение лим-

фоидных клеток. Поэтому некоторые авторы предполагают, что подавление иммунного ответа *in vitro* может быть следствием влияния коревой инфекции на вспомогательную функцию моноцитов. Можно также предположить, что внеклеточный интерферон, продуцируемый зараженными лимфоцитами, сам угнетает иммунный ответ [280, 284, 342, 367, 405, 409, 435].

Коревая инфекция сопровождается развитием мощного гуморального иммунного ответа на фоне отсутствия продуцирования заметной вирус-специфической гиперчувствительности замедленного типа [116, 273, 274, 275, 281, 282, 283, 287, 289, 298, 299, 314, 315, 327, 350, 360, 372, 379, 382, 393, 394, 396, 402, 408, 413, 416, 422, 433, 434, 436]. Генерализованные нарушения в системе иммунного ответа при кори также находят отражения в снижении пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены *in vitro*. При исследовании преимущественной активации различных субпопуляций CD4+лимфоцитов в ходе коревой инфекции D.E.Griffin et al. [340] показали, что лимфоциты в ответ на стимуляцию анти-CD3 демонстрировали слабый отклик и продуцировали низкие уровни ИЛ-2 и гамма-интерферона на фоне усиленной продукции ИЛ-4 и ИЛ-6, что говорит о преимущественной активации Nh2, определяющей доминантный характер гуморального иммунитета при кори и генерализованной супрессии клеточного иммунитета.

Иммуносупрессия, связанная с острой коревой инфекцией, не ассоциирована с генерализованным подавлением продукции цитокинов. Одним из механизмов супрессии пролиферации вслед за развитием острой коревой инфекцией может быть блок в экспрессии ИЛ-2R альфа субъединицы [290, 311, 312, 326, 332, 384, 403, 437, 447].

Предполагают наличие толерантности и активации гибели Т-клеток по пути апоптоза в ходе первичного иммунного ответа на вирусные антигены, и связь этих процессов с состоянием активации протеинкиназы С. I.Eugier-Vivier et al. [319] показали, что вирус кори интенсивно размножается в CD40-активированных дендритных клетках, взаимодействие которых с Т-клетками не только вызывает образование клеточного синцития, где происходит массивная репликация вируса, но и приводит к повреждению дендритных клеток, нарушению функционирования Т-клеток и их гибели. Т-клетки не пролиферируют в ответ на стимуляцию пораженных вирусом дендритных клеток. В объединенных культурах этих клеток также наблюдался массивный апоптоз.

Механизм, определяющий снижение аллостимуляторной функции дендритных клеток, включает в себя как высвобождение вируса из клеток, так и активную супрессию, которая опосредована инфицированными вирусом клетками и не зависит от вирусной репликации.

Результаты исследований, проведенных R.Leopardi et al. [368], показали, что высокий уровень экспрессии молекул МНС II класса на моноцитах связан со способностью этих клеток представлять коревые антигены на фоне понижения этой функции в связи с неродственными антигенами. Эти результаты объясняют механизмы супрессии Т-клеточной пролиферации при коревой инфекции и наличие экспансии корь-специфического Т-клеточного клона.

Ряд работ посвящен исследованию протективной роли отдельных клеточных субпопуляций при коревой инфекции. Клинические наблюдения и исследования, проводимые на экспериментальных животных, подчеркивают важность клеточного иммунного ответа в борьбе с инфекцией. Однако, данные, касающиеся

роли Т-субпопуляций, противоречивы. Так, D.Finke and U.Liebert доказали существенное влияние CD4+ Т-клеток на антивирусный иммунный ответе [323]. D.E.Griffin отмечал вклад как корь-специфических антител, так и CD4 и CD8 клеточного иммунитета в клиренс вируса и защиту от реинфекции [340].

В.А.Ляшенко [133] отмечает, что картина поражения иммунной системы при кори отличается большим разнообразием. Показано снижение количества Т-лимфоцитов крови в остром периоде заболевания при наличии вируса кори на поверхности этих клеток. В этот период наблюдался также необычайно высокий уровень миграции лейкоцитов крови, что свидетельствовало о снижении выработки фактора торможения миграции в лейкоцитах. В культуре клеток крови, полученных от больных, плохо вырабатывался "хелперный фактор", необходимый для размножения активированных лимфоцитов. В острой фазе отмечено снижение активности NK-клеток и макрофагов, что могло вызвать снижение уровня процессинга бактериальных и вирусных антигенов для их презентации Т-лимфоцитами.

При сравнении общего количества лимфоцитов в периферической крови здоровых доноров и больных корью выявлено снижение содержания лимфоцитов во всех возрастных группах в активной фазе заболевания, наиболее выраженное у детей младшего возраста. В более поздние сроки обследования общее содержание лимфоцитов крови всех больных увеличилось, при этом у детей дошкольного возраста отмечалась тенденция к удлинению периода нормализации иммунного статуса [7, 49, 219].

При изучении количественных параметров различных популяций лимфоцитов у всех больных корью обнаружено резкое снижение числа Т-лимфоцитов в периферической крови на 1-3-й день

с момента появления сыпи. Фаза Т-иммунодефицита была наиболее выражена у детей. На 1-3-й день появления сыпи абсолютное число Е-РОК в крови детей от года до 6 лет и от 7 до 15 лет было соответственно в 4,9 и 5 раз ниже аналогичных показателей у здоровых детей того же возраста ($P < 0,01$). Состояние Т-иммунодефицита в младшей возрастной группе было длительным и выявлялось в течение 25-30 дней. Только при обследовании детей через 3-4 месяца после заболевания уровень Е-РОК находился в пределах нормы. У детей 7-15 лет уже на 10-15 день с момента появления сыпи количество Е-РОК увеличивалось более, чем в 2 раза по сравнению с этим показателем в активной фазе заболевания; в более поздние сроки обследования уровень спонтанного розеткообразования не отличался от аналогичных показателей у здоровых доноров того же возраста.

Отмечен факт резкого увеличения числа не проявляющих иммунокомпетентности 0-клеток у всех больных корью как в активной фазе заболевания, так и в стадии реконвалесценции. Ни в одной из обследованных возрастных групп не происходило нормализации этого показателя в течение месяца со дня появления сыпи. Увеличение количества 0-клеток у больных корью связано с выбросом из лимфатических узлов и костного мозга большого числа некоммутированных лимфоидных предшественников, либо с утратой, повреждением или блокировкой специфических рецепторов у части Т-, а возможно, и В-лимфоцитов. Так или иначе, эти изменения еще раз свидетельствовали о серьезной перестройке иммунной системы организма в течение заболевания корью [219].

Велика роль различных субпопуляций Т-лимфоцитов в противокоревой невосприимчивости [14, 261]. Т-клетки отвечают за

адекватный гуморальный антивирусный ответ, так как созревание В-клеток невозможно без активации Т-клетками. Кроме того, Т-клетки осуществляют элиминацию вирусиндуцированных клеток из тканей, выполняя роль эффекторных клеток. На них также "возложены" и регуляторные функции. Разные классы эффекторных Т-клеток выполняют различные функции. Идентифицировано два основных класса клеток при кори (CD8+, CD4+). Т-клетки с фенотипом CD8+ являются основным, если не единственным классом, демонстрирующим активность цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) *in vivo* при кори [339]. Специфические противокоревые ЦТЛ с фенотипом CD8+ распознают белки вируса кори на поверхности клеток-мишеней в ассоциации с антигенами ГКГС I класса. Вируспецифические ЦТЛ с фенотипом CD8+ начинают определяться в крови больных уже с первых дней появления сыпи. В те же сроки в плазме больных увеличивается концентрация растворимого (свободного) рецептора CD8, дополнительного продукта взаимодействия активированных вирусом кори ЦТЛ с клетками-мишенями. В настоящее время у больных корью по характеру секреции лимфокинов идентифицированы 2 формы CD4+ клеток - хелперы I и II типов [261].

Т-хелперы I типа отвечают за реакцию гиперчувствительности замедленного типа и активацию макрофагов, а Т-хелперы второго типа регулируют макрофаги, стимулируют В-лимфоциты к пролиферации и превращению в антителопродуцирующие клетки, секретирующие антитела. Т-хелперы первого и второго типа взаимно регулируют друг друга. CD4+-клоны могут распознавать и лизировать инфицированные клетки, экспрессирующие вирусный антиген в комплексе с антигенами ГКГС II класса, но в основном Т-хелперы осуществляют свое влияние через секрецию цитокинов,

которую активируют или супрессируют макрофаги, участвуют в пролиферации и дифференцировке В-клеток, продуцирующих антитела, а также способствуют пролиферации и дифференцировке Т-клеток [338].

В процессе коревой инфекции два функциональных типа Т-хелперов CD4+ класса отличаются как состоянием своей дифференцировки так и продуцируемыми ими цитокинами. После первичной стимуляции антигеном Т-хелперы продуцируют гамма-интерферон, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли. Эти цитокины важны для активации макрофагов и участвуют в реакции ГЧЗМ и в цитолизе инфицированных вирусом кори клеток. Вторым типом клеток памяти продуцируются интерлейкины-4,-5,-10, регулирующие активность макрофагов и Т-клеток [340].

Наиболее существенной иммунной активации подвержены Т-клетки CD8+, играющие важную роль в выведении вируса кори, и Т-клетки CD4+ второго типа, необходимые для оптимальной продукции антител. Активация Т-клеток CD4+ второго типа при кори объясняет не только продукцию специфических антител, но и генерализованную супрессию иммунного ответа. Последние данные свидетельствуют, что продуцируемый Т-клетками CD4+ второго типа интерлейкин-4 действует как наиболее важный "down" (регулятор макрофагов, инициирующий иммуносупрессию), который наблюдается при кори. Индуцированная вирусом кори и живыми коревыми вакцинами иммуносупрессия наблюдается в норме от нескольких недель до 1,5-2 лет. При этом отмечается не только увеличение количества заболевших, но и смертность от вторичных инфекций, ассоциированных с коревой вирусной инфекцией [261].

Антигены вируса кори или же неизвестные факторы, выделяемые пораженными клетками, "включают" в иммунной системе процесс, который и приводит к длительной коревой иммунодепрессии. Последняя выражается в частичной анергии Т-лимфоцитов - в их неспособности отвечать на обычные активирующие стимулы. Один из возможных механизмов такой активации - поликлональная активация в ходе инфекции Т-лимфоцитов без последующего их размножения. Известно, что полноценная активация лимфоцитов обусловлена действием нескольких факторов: антигенов или лектинов, а также различных интерлейкинов. При отсутствии того или иного фактора лимфоцит может дифференцироваться без размножения, размножиться без последующей дифференцировки в эффекторную клетку или даже вступить в состояние анергии, из которого его не удастся вывести повторным воздействием нужного фактора. Еще в 1975 году было показано накопление при кори клеток-супрессоров, нарушающих функции Т-лимфоцитов, ответственных за развитие реакций клеточного иммунитета. Недавно были предприняты подробные исследования динамики субпопуляции Т-лимфоцитов у детей больных корью. При этом обнаружено, что в течение коревой инфекции у больных наблюдается преобладание в крови Т-хелперов (CD4+) [133].

Существует точка зрения о двойственной природе вирусов при взаимодействии с иммунной системой хозяина. Как антигенный раздражитель вирус стимулирует развитие иммунной реактивности. Как внутриклеточный паразит - он подавляет функциональную активность клеток лимфоидных органов и превращает их в мишень для действия собственных цитотоксических механизмов, формируя состояние иммунодепрессии [187].

Иммунологические изменения на протяжении всего острого периода (т.е. с 1 по 30 дни болезни) у больных полиомиелитом и полиомиелитоподобными заболеваниями характеризовались снижением содержания Т-лимфоцитов $1,38 \pm 0,2$ ($1,96 \pm 0,1$ у здоровых детей), снижением содержания Тфр-лимфоцитов, обладающих хелперной функцией - $0,74 \pm 0,1$ ($1,21 \pm 0,18$ у здоровых детей) и повышением О-лимфоцитов - $2,42 \pm 0,39$ ($1,33 \pm 0,26$ у здоровых детей). У больных полиомиелитом старше 3-х лет изменения со стороны клеточного иммунитета в остром периоде не отмечались, а регистрировалось лишь снижение IgG - $8,0 \pm 2,1$ ($14,4 \pm 1,38$ у здоровых детей). Через 1-3 месяца после выписки из стационара у больных стойко сохранялось сниженное число Тфр-лимфоцитов - $0,8 \pm 0,14$, остальные показатели нормализовались. Через 6 месяцев после выписки происходила полная нормализация всех показателей. Характер восстановления зависел от стартовых значений ряда иммунологических показателей. Восстановление наступало у детей с более высоким содержанием лимфоцитов, Т, Тфр, О-лимфоцитов [163, 237, 240, 256, 277, 285, 291, 292, 294, 305, 310, 313, 317, 331, 333, 346, 348, 349, 371, 374, 381, 388, 406, 407, 411, 412, 414, 423, 424, 431, 443, 444, 448, 449].

Иммунологической особенностью острого полиомиелита являются преимущественные изменения гуморального звена иммунитета с повышением количества В-лимфоцитов - $0,8 \pm 0,1$ ($p > 0,002$) и снижением показателей Тфр-лимфоцитов $0,74 \pm 0,2$ ($P > 0,01$) в первые 10 дней заболевания [235].

Субпопуляционный состав лимфоцитов, как мишеней для вирусной репликации в ходе Коксаки-инфекции, изучали Vuorinen N. et al. Была проанализирована чувствительность мононуклеаров периферической крови, гранулоцитов, костномозговых клеток и

различных лимфоидных линий к Коксаки-инфекции (Коксаки В3). Лимфоидные клетки, несущие на себе маркеры В- и Т-клеток, поддерживали репликацию вируса на уровне высоких тестов. Синтез вирусных белков обнаруживался в этих клетках при использовании метаболических меток и иммунопреципитации. Ряд исследований подтверждает положение о том, что вирусиндуцированная иммунная дисфункция может играть важную роль в патогенезе различных заболеваний *in vivo*. В работе B.Gimenes описывается Коксаки-инфекция двух человеческих Т-клеточных линий (Jurkat и MOLT-4) как модель Коксаки-инфекции лимфоцитов. За короткий период инкубации (до 144 часов) Коксаки-инфекция обеих клеточных линий приводила к снижению жизнеспособности Т-клеточной популяции на фоне десятикратного увеличения титра инфекционного вируса. Иммунные механизмы (Т-клеточный иммунитет) играют важную роль в развитии энтеровирусных (Коксаки-вирус) миокардитов и кардиомиопатий. Идентифицированы Т-клеточные эпитопы Коксаки вируса В3. Т-клеточный ответ на Коксаки-вирус и аутоантигены (такие, как адениннуклеотидный транслокатор) является составной частью патогенеза многих заболеваний. Так, сенсibilизированные Т-клетки были обнаружены в 50% случаях эндомиокардиальных биопсий.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в г.Екатеринбурге в период с 1990 по 1997 гг.. Выбор иммунологических показателей определялся практической направленностью работы и включал тесты первого и второго уровней в соответствии с Методическими рекомендациями института иммунологии МЗ СССР “Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях” под редакцией Р.В.Петрова [171].

Всего было обследовано 1538 детей. В соответствии с поставленной целью и задачами в 1990-1996 гг. проведено динамическое иммунологическое и клиническое обследование 630 здоровых детей, 283 больных инфекционно-аллергическими и 625 - инфекционными заболеваниями, из них у 377 в динамике болезни.

Клиническое обследование осуществлялось сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА и Центра клинической иммунологии, иммунологическое - автором работы и сотрудниками Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка

Показатели клеточного иммунитета характеризовались абсолютным количеством лимфоцитов, Т-лимфоцитов (Е-РОЛ), теофиллинчувствительных (Тфч-РОЛ) и теофиллинрезистентных (Тфр-РОЛ) лимфоцитов в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. Дополнительно вычисляли соотношение Тфр-РОЛ/Тфч-РОЛ.

Нами проведен математический расчет коэффициента количественного резерва рецепторной способности лимфоцитов по от-

ношению к эритроцитам барана (K1), т.е. CD2-рецептора. Коэффициент Е-рецепторной экспрессии (K1) равен разности между числом Т-рецепторных лимфоцитов и числом Т₀-лимфоцитов (не-рецепторных по отношению к эритроцитам барана), деленной на число Т-лимфоцитов и умноженной на 100.

$$K1 = (T - T_0) \times 100 / T$$

Коэффициент K1 может быть отрицательным, если преобладают Т₀-лимфоциты, либо положительным в случае численного перевеса рецепторных клеток.

Вычисление второго коэффициента (K2), отражающего экспрессию М-рецептора, осуществляли аналогично расчету резерва количественной рецепторной способности Т-лимфоцитов по отношению к эритроцитам барана.

$$K2 = (B - B_0) \times 100 / B$$

Для характеристики гуморального звена использовано определение В лимфоцитов (М-РОЛ) методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши. Иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini [376]. Уровень иммуноглобулинов класса Е регистрировали методом иммунофлюоресценции с помощью технологического оборудования и диагностических наборов фирмы “Техносума”, Куба.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов оценивали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (M_r=6000) по Haskova в модификации Гриневич Ю.А. [51], уровень комплемента в сыворотке крови определяли методом титрования по 50% гемолизу эритроцитов барана [192].

Фагоцитарную систему характеризовали абсолютным количеством лейкоцитов и функциональной активностью нейтрофилов в реакции восстановления нитросинего тетразолия [142].

Параллельно определению показателей клеточного звена иммунитета (Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфч-РОЛ, Тфр-РОЛ) общепринятым методом розеткообразования, была проведена более детальная оценка поверхностных структур лимфоцитов с помощью иммунофлюоресцентных исследований с применением моноклональных антител к фенотипическим маркерам лимфоцитов – CD-антигенам. В работе были использованы диагностические наборы “IMK PLUS” фирмы “Becton Dickinson”. Так, CD2 антиген является пан-Т-клеточным маркером, антиген CD19 обнаруживается практически на всех В клетках, антиген CD4 экспрессирован преимущественно на Т-лимфоцитах с хелперно-индукторной, а CD8 – с супрессорно-цитотоксической функцией. Анализ проводился на проточном цитометре “FACScan”.

Кроме того, изучали действие вакцинных препаратов на активность иммунокомпетентных клеток в реакции спонтанного розеткообразования. Исследования проводили с лимфоцитами, выделенными из периферической крови. Клетки предварительно инкубировали с дифтерийным анатоксином АДМ производства г.Уфа с.79-10 к 933 в течение 0.5 часов в дозах – от цельного до разведения – 10^{-4} и с живой коревой вакциной с.387 к 5017 в различных концентрациях – от нативной до 10^{-7} .

Уровень специфических антитоксических антител оценивался в реакции пассивной гемагглютинации с антигенным эритроцитарным диагностикумом (производство АО “Биомед” им. И.И.Мечникова).

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения (σ). Показатель достоверности различий (p) определен по таблицам Стьюдента-Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0.05$. Оценку достоверности различий показателей выполняли по методике Е.Я.Белицкой методом сравнения доверительных интервалов средних величин, исходя из доверительной вероятности 0.95 [121]. Средние величины, ошибку средней, среднее квадратичное отклонение и значения коэффициента корреляции вычислены с помощью пакета прикладных программ "COMPLEX".

Глава 3.

ГЕМОГРАММА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ.

3.1. Гемограмма у здоровых детей.

Лейкоциты - клетки периферической крови, которые принимают самое деятельное участие в процессах обмена веществ и быстро реагируют на все изменения в организме. Увеличение числа клеток с миелоидной тенденцией в большей степени сопутствует ацидотическим сдвигам, а с лимфоидной - алкалолитическим [156].

Лейкоциты, как элементы соединительной ткани, обладают трофической, пластической, секреторной, защитной функциями и могут в той или иной мере отражать гомеостаз организма и состояние здоровья человека. Нарушение постоянства внутренней среды приводит к развитию болезни, причина которой по мнению академика И.П.Павлова "закладывается и начинает действовать в организме раньше, чем больной делается объектом врачебного внимания".

Со времени Эрлиха клетки лейкоцитарной формулы или гемограммы "белой" крови подразделяют на миелоидные - гранулоциты и лимфоидные - негранулоциты [228, 260].

Под нашим наблюдением находилось 630 здоровых детей, большинство из которых посещали детские дошкольные учреждения или школу (70%) и были отнесены к I или, чаще, ко II группам здоровья (82,3%). Обследование проводили в 1990 - 1996 гг.

По данным литературы общее число лейкоцитов в норме и состоянии покоя соответствует $6-8 \times 10^9/\text{л}$, при этом у детей число лейкоцитов зависит от возраста [207, 260, 266, 453].

Проведенные исследования позволили нам подтвердить зависимость общего числа лейкоцитов от возраста ребенка и установить, что наибольшее их количество приходится на период новорожденности и грудной возраст, снижение числа лейкоцитов наступает в период от 2 до 3-х лет и с 5 до 6 лет ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

Таблица 1.

Число лейкоцитов у детей по данным различных авторов.

Авторы	Общее число лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)		
	грудной период 2-12 мес.	дошкольный период 1г.-6 лет	школьный период 7-14 лет
G.Fanconi, 1954	8 - 12.0	8 - 10.0	6 - 8.0
К.А.Лебедев и И.Ю.Понякина, 1990 ($X \pm m$)	10.3 ± 0.21	9.3 ± 0.23	7.3 ± 0.28
Я.Б.Бейкин, 1993 ($X \pm m$)	9.0 ± 0.3	7.57 ± 0.29	6.17 ± 0.24

По сравнению с результатами других авторов, опубликованными с 30-летним интервалом, наши исследования выявили более низкое число лейкоцитов (табл. 1).

Таблица 2.

Общее количество лейкоцитов ($X \pm m \times 10^9/\text{л}$) и возраст детей.

Возраст детей	Я.Б.Бейкин и соавт., 1992 г.
10-30 дней	10.0 ± 0.24
31-180 дней	8.8 ± 1.3
181 день-11м. 29 дн.	9.6 ± 0.48
12 м.-2 года	8.69 ± 0.55
2г.1м.-3 года	7.20 ± 0.23
3г.1м.-4 года	7.50 ± 0.18
4г.1м.-5 лет	7.28 ± 0.23
5л.1м.-6 лет	6.18 ± 0.18
6л.1м.-7 лет	6.15 ± 0.17
7л.1м.-8 лет	6.38 ± 0.20
8л.1м.-10 лет	6.37 ± 0.25
10л.1м.-14 лет	6.04 ± 0.18

Таблица 3.

Возраст детей и клиническая оценка числа лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$).

Возраст	Нормоцитоз	Лейкопения	Лейкоцитоз
2-11м.	7.31 - 10.6	< 7.30	> 10.6
1-2г.11м.	5.70 - 9.40	< 5.70	> 9.4
3-6л.11.м	5.10 - 8.40	< 5.10	> 8.4
7 -14 лет	4.80 - 7.40	< 4.80	> 7.4

При интерпретации результатов мы использовали терминологию В.Шиллинга [260], который изменение числа лейкоцитов свыше $8.0 \times 10^9/\text{л}$ называл лейкоцитозом, а ниже $5.0 \times 10^9/\text{л}$ - лейкопенией. Нами определены нормативные значения числа лейкоцитов с учетом сигмального отклонения в различных возрастных группах (табл. 3).

3.2. Гранулоциты.

Нейтрофилы - гранулоцитарные клетки, ведущие свое начало от коммитированных клеток-предшественников - близких потомков стволовой клетки. Вне костного мозга различают две равные части гранулоцитарного пула: пул циркулирующих и пул пристеночных (или капиллярных) гранулоцитов.

По нашим данным, наибольшее число нейтрофильных гранулоцитов было у новорожденных детей, наименьшее - у детей в возрасте до 1 года ($p < 0,05$) (табл. 4). Нами установлены следующие колебания числа нейтрофилов с учетом одного сигмального отклонения в различных возрастных группах (табл. 5): у детей до 1 года нормоцитоз составлял от 1.3 до $3.0 \times 10^9/\text{л}$, у детей старше года нормальные показатели нейтрофилов варьировали от 2.0 до $4.0 \times 10^9/\text{л}$.

Известно, что в 50-60-е годы на Среднем Урале число нейтрофилов у детей было в диапазоне от 2.5 до $5.0 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 6) и не отличалось от данных G.Fanconi [322]. Нами установлено, что на современном этапе в Уральском регионе у здоровых детей до года аналогичные показатели уменьшились в 2 раза, а в группах старше одного года - на 30-40%.

Таблица 4.

Число эозинофилов и нейтрофилов ($X \pm m$) и возраст детей.

Возрастные периоды	число гранулоцитов	
	эозинофилы	нейтрофилы
новорожденные	0.19 ± 0.02	3.80 ± 0.34
до 1 года	$0.44 \pm 0.03^*$	$2.10 \pm 0.17^*$
1год - 2 года	0.32 ± 0.06	$3.07 \pm 0.22^*$
2г.1м. - 3года	0.29 ± 0.04	3.20 ± 0.10
3г.1м. - 4года	0.26 ± 0.02	3.10 ± 0.17
4г.1м. - 5 лет	0.25 ± 0.03	2.93 ± 0.19
5л.1м. - 6 лет	0.21 ± 0.03	2.85 ± 0.16
6л.1м. - 7 лет	0.22 ± 0.02	3.37 ± 0.23
7л.1м. - 8 лет	0.25 ± 0.03	2.89 ± 0.16
8л.1м. - 9 лет	0.33 ± 0.04	2.91 ± 0.14

 $p^* < 0.05$

Таблица 5.

Клиническая оценка числа нейтрофилов.

Возраст	Нормоцитоз	Нейтрофилез	Нейтропения
До 1 года	1,33 - 2,97	$> 2,97$	$< 1,33$
1 - 2г,11м	2,16 - 4,30	$> 4,3$	$< 2,16$
3 - 6л,11м	1,93 - 4,30	$> 4,3$	$< 1,93$
7 - 14 лет	1,97 - 3,85	$> 3,85$	$< 1,97$

Таблица 6.

Возраст детей и число нейтрофилов в 50-60-е и 90-е годы.

Возрастные периоды	Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$		
	G.Fanconi, 1954	В.В.Фомин, 1963	Я.Б.Бейкин, 1992
	min - max	Екатеринбург min - max	Екатеринбург min - max
Грудной	2,5 - 4,8	3,0 - 5,0	1,3 - 2,9
Дошкольный	4,0 - 5,0	3,0 - 5,5	1,9 - 4,3
Школьный	4,0 - 5,0	3,0 - 5,0	2,0 - 3,8

Показано, что с возрастом уменьшается число эозинофильных гранулоцитов, которое в среднем составляет 0.1-0.6 (табл. 4). В норме с учетом сигмального отклонения у детей до 1 года их число варьирует от 0.1 до $0.43 \times 10^9/\text{л}$, а в возрасте 1-14 лет - от 0.08 до $0.5 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 7). Полученные нами данные существенно не отличались от результатов других авторов.

Таблица 7.

Возраст и клиническая оценка показателей эозинофилов ($\times 10^9/\text{л}$).

Возраст	Нормоцитоз	Эозинофилия	Эозинопения
2 - 11мес.	0,11 - 0,43	$> 0,43$	$< 0,11$
3 - 7 лет	0,07 - 0,45	$> 0,45$	$< 0,07$
8 - 14 лет	0,07 - 0,49	$> 0,49$	$< 0,07$

3.3. Негранулоцитарные лейкоциты.

Моноциты - предшественники макрофагов - И.И.Мечников называл "подметателями", т.е. клетками, фагоцитирующими крупные полипептиды. Моноциты способны к фагоцитозу, имеют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина IgG и компонентам комплемента.

Нами показано, что показатели моноцитов у детей по сравнению с 50-60 годами не претерпели существенных изменений (табл. 9). При этом, снижение числа моноцитов было отмечено в возрастных группах 2 - 6 месяцев и 3 - 4 лет ($p < 0,05$), а после 5 лет названный параметр оставался стабильным (табл. 10). В таблице 11 приведены нормативные значения числа моноцитов с учетом сигмальных отклонений и возраста детей.

Лимфоциты являются основными клетками, способными к распознаванию антигенов и осуществлению иммунологических реакций.

Показано (табл. 10), что общее число лимфоцитов зависит от возраста детей, при этом численность данных клеток уменьшается к двум и шести годам ($p < 0.05$). Расчет нормативных показателей количества лимфоцитов с учетом одного сигмального отклонения представлен в таблице 12.

Содержание лимфоцитов у детей в различные возрастные периоды не отличалось от полученных другими авторами показателей, их число уменьшалось в дошкольном возрасте по сравнению с грудным (табл. 13).

Таблица 8.

Число эозинофилов ($\times 10^9/\text{л}$) и возраст детей.

Возрастные периоды	Авторы		
	G.Fanconi, 1954 min - max	Н.У.Тиц, 1986 min - max	Я.Б.Бейкин и и соавт., 1992 min - max
Грудной	0,16 - 0,40	0,04 - 0,65	0,21 - 0,43
Дошкольный	—	0,02 - 0,65	0,07 - 0,45
Школьный	0,30 - 0,40	0,0 - 0,60	0,07 - 0,49

Таблица 9.

Число моноцитов и возраст детей.

Возрастные	Число моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
периоды	G.Fanconi, 1954 min - max	Н.У.Тиц, 1986	В.В.Фомин и Я.Б.Бейкин, 1992 Екатеринбург min - max
Грудной	0,6 - 1,2	0,53	0,16 - 0,76
Дошкольный	—	0,45	0,07 - 0,63
Школьный	0,32 - 0,48	0,35	0,10 - 0,55

Таблица 10.

Число моноцитов и лимфоцитов и возраст детей.

Возрастные периоды	моноциты $\times 10^9/\text{л}$	лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$
новорожденные		
10-30 дней	0.78 ± 0.15	5.08 ± 0.37
2 - 6 мес	0.43 ± 0.06	6.01 ± 0.29
6 - 12 мес	0.61 ± 0.13	6.49 ± 0.25
1 год	0.49 ± 0.06	3.97 ± 0.41
2 года	0.49 ± 0.03	3.88 ± 0.16
3 года	0.40 ± 0.04	3.54 ± 0.12
4 года	0.36 ± 0.03	3.24 ± 0.13
5 лет	0.26 ± 0.02	3.32 ± 0.15
6 лет	0.33 ± 0.03	2.70 ± 0.08
7 лет	0.30 ± 0.03	2.90 ± 0.12
8 - 10 лет	0.29 ± 0.03	2.89 ± 0.13
11 - 14 лет	0.33 ± 0.04	2.58 ± 0.09

Таблица 11.

Клиническая оценка числа моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) и возраст детей.

возраст детей	нормоцитоз	моноцитопения	моноцитоз
2 - 11 мес.	0.16 - 0.76	< 0.16	> 0.76
1 - 3 года	0.11 - 0.79	< 0.11	> 0.79
3 - 7 лет	0.07 - 0.63	< 0.07	> 0.63
8 - 14 года	0.09 - 0.55	< 0.09	> 0.55

Таблица 12.

Возраст детей и клиническая оценка лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)
периферической крови

Возраст	Колебания числа лимфоцитов		
	Нормоцитоз	Лимфоцитоз	Лимфопения
До 1 года	4.92 - 7.30	> 7.3	< 4.9
1-3 года	2.40 - 4.987	> 5.0	< 2.4
3-7 лет	2.20 - 4.19	> 4.19	< 2.2
7 -14 лет	2.00 - 3.47	> 3.44	< 2.0

Таблица 13.

Возрастные периоды и число лимфоцитов.

Возрастные периоды	Число лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$			
	G.Fanconi	С.С.Корж	К. А.Лебедев	Я.Б.Бейкин
	1954	1989	1990	1992
	min - max	($X \pm m$)	($X \pm m$)	($X \pm m$)
Грудной	6.0 - 8.4	3.9 ± 0.4	5.8 ± 0.22	6.1 ± 0.41
Дошкольный	4.0 - 5.0	3.3 ± 0.5	4.65 ± 0.14	3.2 ± 0.18
Школьный	2.4 - 4.8	2.3 ± 0.44	3.0 ± 0.19	2.7 ± 0.14

Установлено уменьшение числа лейкоцитов, при этом эозинофилы, моноциты, лимфоциты оставались на одном уровне, произошло только уменьшение числа нейтрофилов.

По данным А.В.Тур [228] концентрация нейтрофилов и лимфоцитов в 5-6 лет практически одинакова (второй перекрест), после 7 лет количество лимфоцитов снижается с $4.4 \times 10^9/\text{л}$ до $2.9 \times 10^9/\text{л}$ к 12 годам. Согласно нашим исследованиям, второй перекрест наступает в возрасте от 4 до 5 лет, к двум годам число нейтрофилов увеличивается с 2.12×10^9 до $3.0 \times 10^9/\text{л}$ и остается на этом уровне, количество лимфоцитов с возрастом уменьшается (табл. 14).

У детей до 4-х лет преобладают лимфоциты ($p < 0,05$), позднее число лимфоцитов и нейтрофилов одинаково и соответствует уровню $2.5-3.0 \times 10^9/\text{л}$.

Сопоставление числа нейтрофилов и лимфоцитов у детей различного возраста показало, что с периода новорожденности до 4-х лет преобладают лимфоциты, а с 4-х до 10-и лет отмечается равенство нейтрофилов и лимфоцитов.

Таким образом, анализ гемограммы периферической крови позволил нам выделить у детей от 0 до 11 лет три периода. Первый период преобладания лимфоцитов (от 0 до 3 лет) - период резерва ИКК, связанный с непрерывной антигенной нагрузкой и повышенной потребностью в ИКК, способных обеспечить защиту. При этом инфицирование заканчивается развитием инфекционного процесса, который протекает в иннапарантной форме или реализуется развитием болезни.

Таблица 14.

Число нейтрофилов и лимфоцитов у детей от года до 11 лет.

Возрастные группы	Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$		Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$		р
	Тур А.Ф.	Бейкин Я.Б.	Тур А.Ф.	Бейкин Я.Б.	
	1960 абс.	1992 $\bar{X} \pm m$	1960 абс.	1992 $\bar{X} \pm m$	
новорожденные		3.20 ± 0.34	5.40	5.08 ± 0.34	< 0.05
31 день-1 год		2.12 ± 0.39	5.40	6.49 ± 0.25	< 0.05
1 год-2 года	3.67	2.12 ± 0.39	5.40	6.40 ± 0.25	< 0.05
2 г. 1 м.-3 года	3.90	3.07 ± 0.22	5.60	3.90 ± 0.41	< 0.05
3 г. 1 м.-4 года	3.76	3.30 ± 0.18	5.10	3.80 ± 0.16	< 0.05
4 г. 1 м.-5 лет	4.60	3.24 ± 0.11	4.40	3.50 ± 0.12	> 0.05
5 л. 1 м.-6 лет	3.67	3.10 ± 0.17	4.00	3.29 ± 0.13	> 0.05
6 л. 1 м.-7 лет	3.85	2.93 ± 0.19	4.40	3.30 ± 0.15	> 0.05
7 л. 1 м.-8 лет	4.85	2.95 ± 0.16	4.40	2.70 ± 0.08	> 0.05
8 л. 1 м.-9 лет	4.49	3.37 ± 0.23	3.50	2.90 ± 0.12	> 0.05
9 л. 1 м.-10 лет	4.89	2.89 ± 0.16	3.30	2.80 ± 0.13	> 0.05
10 л. 1 м.-11 лет	4.40	2.92 ± 0.14	2.90	2.50 ± 0.09	< 0.05

Р - между нейтрофилами и лимфоцитами.

На протяжении второго периода (с 4 до 8 лет) отмечается равенство числа нейтрофилов и лимфоцитов. В этом периоде преобладают вирусные инфекции и уменьшается риск возникновения тяжелых заболеваний бактериальной этиологии. Для третьего пе-

риода характерно преобладание нейтрофилов над лимфоцитами, когда антигенная нагрузка уменьшается и большинство детей приобретает иммунитет к воздушно-капельным и фекально-оральным инфекциям. Если проанализировать динамику численности нейтрофилов в возрастном аспекте, то можно отметить, что наибольшее число их приходится на период новорожденности, наименьшее с 31 дня жизни до 2 лет, а с 3-х летнего возраста число нейтрофилов величина постоянная. Уменьшение числа фагоцитов у детей до двух лет позволяет отнести их к группе риска по развитию бактериальных инфекций, особенно тяжелых форм. Однако, в этот период имеется резерв лимфоцитов, что, возможно, компенсирует недостаток числа нейтрофилов.

С 3 до 7 лет число лимфоцитов величина постоянная, на восьмом году жизни их число уменьшается и остается на одном уровне.

3.4. Гемограмма у детей, проживающих в неблагоприятных районах.

При сравнительном изучении гемограмм у детей, проживающих в районе АЭС и в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения, существенных различий в числе лимфоцитов и нейтрофилов не выявлено (табл. 15, 16). Показано, что число нейтрофилов в возрасте 2-8 лет является постоянной величиной, а количество лимфоцитов у детей снижается, начиная с шестилетнего возраста.

Таблица 15.

Гемограмма у детей, проживающих в районе АЭС ($X \pm m$, $\times 10^9/\text{л}$).

Возраст	Показатели гемограммы					р
	лейкоциты	лимфоциты	моноциты	нейтрофилы	эозинофилы	
2 года	$7.56 \pm 0.65 \text{ N}$	$3.64 \pm 0.37 \text{ N}$	$0.43 \pm 0.06 \text{ N}$	$2.93 \pm 0.32 \text{ N}$	$0.26 \pm 0.05 \text{ N}$	>0.05
3 года	6.86 ± 0.30	$3.15 \pm 0.20 \text{ N}$	$0.42 \pm 0.10 \text{ N}$	$2.94 \pm 0.20 \text{ N}$	0.19 ± 0.03	>0.05
4 года	$7.12 \pm 0.37 \text{ N}$	$3.26 \pm 0.26 \text{ N}$	$0.36 \pm 0.03 \text{ N}$	$3.15 \pm 0.27 \text{ N}$	$0.24 \pm 0.04 \text{ N}$	>0.05
5 лет	$6.19 \pm 0.49 \text{ N}$	$2.91 \pm 0.28 \text{ N}$	$0.36 \pm 0.10 \text{ N}$	$2.99 \pm 0.25 \text{ N}$	$0.21 \pm 0.05 \text{ N}$	>0.05
6 лет	$6.07 \pm 0.42 \text{ N}$	$2.48 \pm 0.19 *$	0.23 ± 0.03	$3.09 \pm 0.30 \text{ N}$	$0.15 \pm 0.05 \text{ N}$	>0.05
7 лет	$6.06 \pm 0.32 \text{ N}$	$2.48 \pm 0.19 \text{ N}$	0.23 ± 0.03	$3.09 \pm 0.30 \text{ N}$	0.15 ± 0.05	>0.05

р - между лимфоцитами и нейтрофилами, * - снижение числа лимфоцитов, $p < 0.05$

Таблица 16.

Гемограмма у детей, проживающих в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения

Возраст	Показатели гемограммы ($X \pm m$, $\times 10^9/\text{л}$)					р
	лейкоциты	лимфоциты	моноциты	нейтрофилы	эозинофилы	
2 года	$8.05 \pm 0.46 \text{ N}$	$3.49 \pm 0.27 \text{ N}$	0.38 ± 0.05	$3.51 \pm 0.32 \text{ N}$	$0.32 \pm 0.07 \text{ N}$	>0.05
3 года	$8.49 \pm 0.49 \text{ N}$	$4.08 \pm 0.41 \text{ N}$	$0.37 \pm 0.06 \text{ N}$	$3.46 \pm 0.19 \text{ N}$	0.47 ± 0.08	>0.05
4 года	$6.84 \pm 0.41 \text{ N}$	$2.77 \pm 0.21 *$	$0.37 \pm 0.06 \text{ N}$	$3.24 \pm 0.30 \text{ N}$	$0.28 \pm 0.06 \text{ N}$	>0.05
5 лет	$6.26 \pm 0.45 \text{ N}$	$3.05 \pm 0.22 \text{ N}$	$0.20 \pm 0.03 \text{ N}$	$2.46 \pm 0.28 *$	0.51 ± 0.16	>0.05
6 лет	$6.47 \pm 0.27 \text{ N}$	$3.04 \pm 0.20 \text{ N}$	$0.37 \pm 0.06 \text{ N}$	$2.73 \pm 0.26 \text{ N}$	$0.23 \pm 0.03 \text{ N}$	>0.05
7 лет	$6.07 \pm 0.79 \text{ N}$	$2.38 \pm 0.12 \text{ N}$	$0.37 \pm 0.09 \text{ N}$	$3.26 \pm 0.65 \text{ N}$	$0.35 \pm 0.09 \text{ N}$	>0.05
8-10 лет	$6.75 \pm 0.29 \text{ N}$	$3.02 \pm 0.15 \text{ N}$	$0.31 \pm 0.33 \text{ N}$	$3.16 \pm 0.20 \text{ N}$	0.34 ± 0.04	>0.05

р - между лимфоцитами и нейтрофилами, * - уменьшение числа клеток по сравнению с другими возрастными группами ($p < 0.05$).

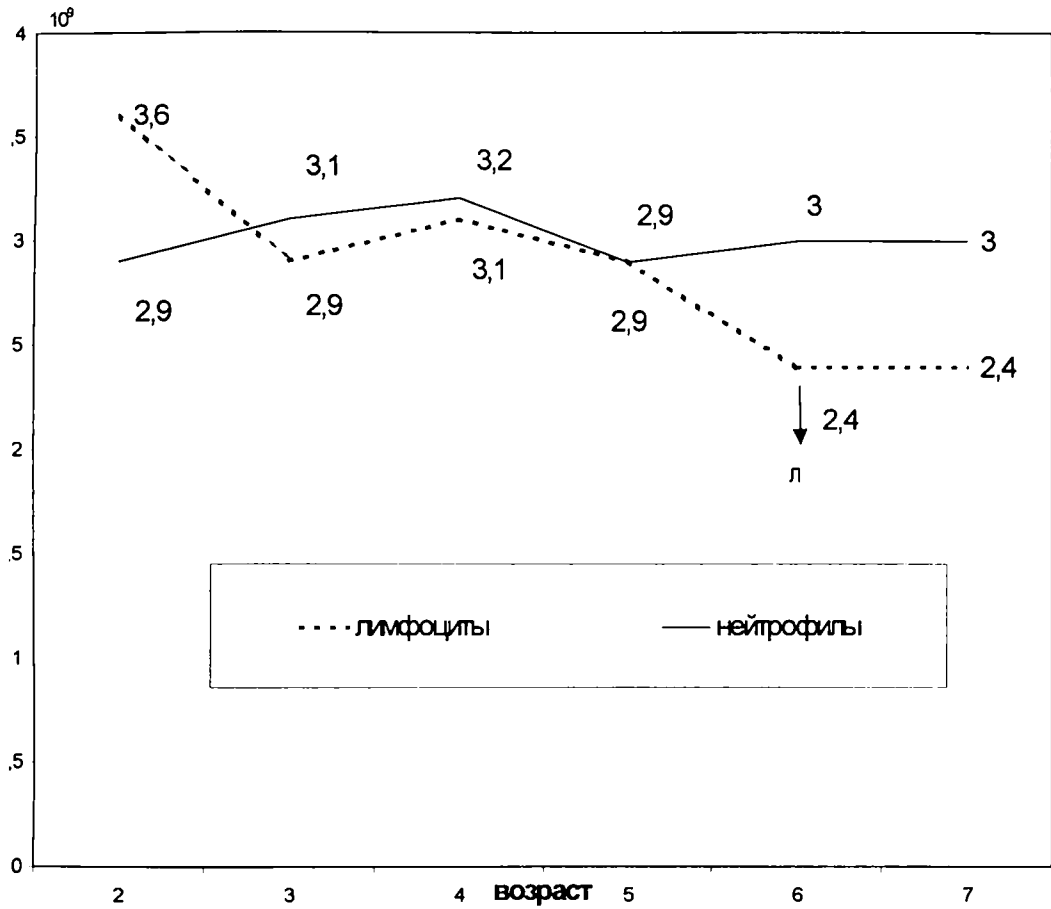


Рис.1 Число лимфоцитов и нейтрофилов у детей, проживающих в районе АЭС.

В районах, где не исключалось неблагоприятное воздействие внешней среды, гемограмма обследованных детей не отличалась от таковой у здоровых с тенденцией к снижению отдельных показателей (табл. 15, 16).

Изучение гемограммы детей 2-7 лет, проживающих в районе атомной станции и в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения позволило выявить, что в обоих случаях число лимфоцитов и нейтрофилов было одинаковым ($p > 0,05$) (табл. 15, 16). При этом, количество нейтрофилов у детей, проживающих на территории неблагополучных районов в г.Екатеринбурге статистически не отличалось (табл. 15, 16). Содержание лимфоцитов у детей в неблагополучных районах было одинаковым, а отмеченное снижение численности лимфоцитов в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения и в группе от 6 до 7 лет в регионе АЭС отражало лишь возрастные особенности, но не влияние внешних неблагоприятных факторов (табл. 15, 16).

При оценке дефицита или повышенного числа клеток периферической крови лучше учитывать отклонение на одну сигму (табл. 17).

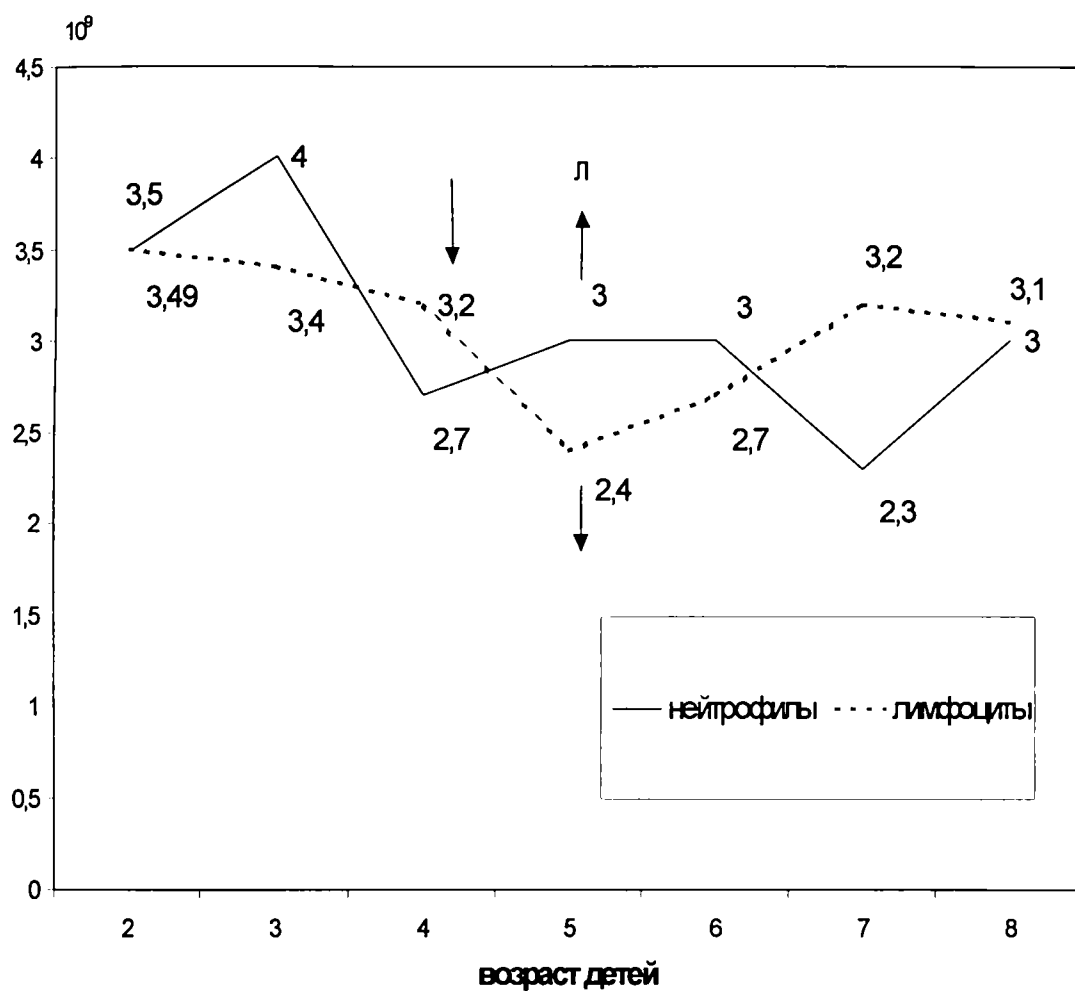


Рис.2 Число лимфоцитов и нейтрофилов у детей, проживающих в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения.

Таблица 17.

Иммунологические показатели у здоровых детей
с учетом сигмальных отклонений ($X \pm \sigma$, $\times 10^9/\text{л}$).

Возраст детей	Иммунологические показатели				
	Лейкоциты	Лимфоциты	Моноциты	Нейтрофилы	Эозинофилы
2-11 мес.	9.00 ± 1.69	6.11 ± 1.19	0.46 ± 0.30	2.15 ± 0.82	0.32 ± 0.11
1-3 года	7.57 ± 1.87	3.71 ± 1.27	0.45 ± 0.34	3.24 ± 1.06	0.30 ± 0.22
3-7 лет	6.80 ± 1.62	3.20 ± 0.99	0.35 ± 0.28	3.12 ± 1.19	0.26 ± 0.19
8-14 лет	6.17 ± 1.32	2.70 ± 0.77	0.32 ± 0.23	2.91 ± 0.94	0.28 ± 0.21

Изучение гемограммы у детей различных возрастных периодов позволило выявить, что наиболее существенные изменения числа клеток периферической крови происходят в возрасте от 2 до 6 месяцев, когда имеет место уменьшение числа лейкоцитов за счет числа нейтрофильных гранулоцитов ($p < 0,05$) и увеличение числа лимфоцитов. Как правило, количество нейтрофилов у детей старше года не меняется и остается в пределах $3,0 \times 10^9/\text{л}$, а число лимфоцитов снижается к семи годам.

Комплекс исследований по изучению гемограммы у детей позволил установить не только нормативные значения клеточных элементов, но и определить ориентиры их количественной оценки.

Таким образом, исследования гемограммы у детей позволило выявить следующее: в 1990-92 гг. произошло снижение числа нейтрофилов на 30-50% по сравнению с 1960 годом; показатели нейтрофилов на Среднем Урале ниже, чем в других регионах; в экологически неблагоприятных районах и г.Екатеринбурге показатели нейтрофилов и лимфоцитов не отличались; второй перекрест ней-

трофилов и лимфоцитов наступает у детей 3-4 лет, в экологически неблагоприятных регионах число лимфоцитов и нейтрофилов остается стабильным с 2-х до 7 лет. Можно было предположить, что в этих регионах изменение гемограммы было обусловлено лишь возрастными особенностями, однако так называемого перекреста между нейтрофилами и лейкоцитами отмечено не было. Их число во всех возрастных группах существенно не отличалось и лимфоциты не преобладали над нейтрофилами у детей с 2 до 5 лет.

3.5. Иммунограмма у здоровых детей.

Исследования были проведены в 1992-1993 годах у 323 детей в г.Екатеринбурге, у 78 - в поселке Озерном Режевского района, у 63 детей г.Заречного Белоярского района Свердловской области.

В 1995-1996 годах обследовано 166 детей из г.Екатеринбурга. В общей сложности выполнены иммунологические исследования на материале от 630 детей. Большинство детей посещали детские дошкольные учреждения или школы (70%). По данным экспертной оценки педиатра, невропатолога, гастроэнтеролога, а в ряде случаев - хирурга и оториноларинголога, к I-II группам здоровья было отнесено 82,3% и к III - 17,7% детей.

Исследованиями Т-клеточного иммунитета по данным реакции розеткообразования с эритроцитами барана установлены возрастные нормы Т-клеток, Тфр-клеток (табл. 18, 19,20), которые не отличались от нормативных показателей других регионов. Исключение составили значения Тфч-лимфоцитов у детей до года, которые были ниже, чем в районе г.Семипалатинска.

Таблица 18.

Число Е-РОЛ лимфоцитов у здоровых детей ($M \pm m$, $\times 10^9/\text{л}$).

Возрастная группа	Авторы			
	Менделенко М.М. Москва, 1991	Бейкин Я.Б. Екатеринбург 1992	Лебедев К.А. Москва, 1990	Потешкина А.М. Казань, 1987
2 - 11 мес.	-	3.27 ± 0.04	2.83 ± 0.06	-
1 - 3 года	-	2.0 ± 0.14	2.91 ± 0.04	2.65 ± 0.12
1 год	2.90 ± 0.07	2.1 ± 0.22	-	-
2 года	2.91 ± 0.10	2.2 ± 0.12	-	-
3 года	2.40 ± 0.10	1.85 ± 0.08	-	-
3 - 7 лет	-	1.56 ± 0.11	-	-
4 года	2.50 ± 0.10	1.47 ± 0.07	-	-
5 лет	2.30 ± 0.10	1.52 ± 0.09	-	-
6 лет	2.30 ± 0.10	1.37 ± 0.07	-	-
8 - 10 лет	-	1.66 ± 0.06	1.89 ± 0.09	1.58 ± 0.30
11 - 14 лет	-	1.29 ± 0.07	-	-

Таблица 19.

Абсолютное содержание Тфр-лимфоцитов у здоровых детей
в различных регионах СНГ ($M \pm m$, $\times 10^9/\text{л}$).

Возрастная группа	Авторы			
	Кусельман А.И. 1994 Семипалатинск	Тулугтаева Г.А. 1992 Семипалатинск	Бейкин Я.Б. 1992 Екатеринбург	Хмара И.М. 1993 Белоруссия
2 - 11 мес.	-	2.25 ± 0.294	2.03 ± 0.25	-
0 - 3 года	1.17 ± 0.01	-	-	-
1 - 3 года	-	1.227 ± 0.11	1.15 ± 0.10	-
3 - 7 лет	-	0.993 ± 0.12	0.95 ± 0.07	-
8 - 14 лет	-	-	0.96 ± 0.05	0.378 ± 0.48

Таблица 20.

Абсолютное содержание Тфч-лимфоцитов у здоровых детей
в различных регионах СНГ ($M \pm m$, $\times 10^9/\text{л}$).

Возрастная группа	Авторы			
	Кусельман А.И. и др. 1994 Семипалатинск	Тулеутаева Г.А 1992 Семипалатинск	Бейкин Я.Б. 1992 Екатеринбург	Хмара И.М. и др. 1993 Белоруссия
2 - 11 мес	-	0.346 ± 0.186	1.08 ± 0.09	-
0 - 3 года	0.63 ± 0.02	-	-	-
1 - 3 года	-	0.782 ± 0.15	0.76 ± 0.08	-
3 - 7 лет	-	0.644 ± 0.17	0.62 ± 0.06	-
8 - 14 лет	-	-	0.53 ± 0.04	0.198 ± 0.23

Нами предложена клиническая оценка Т, Тфр- и Тфч-лимфоцитов с учетом сигмальных отклонений (табл. 21, 22, 23). Наибольшее число Т-лимфоцитов отмечено у детей до года, затем их содержание снижалось после одного года, после трех и после одиннадцати лет ($p < 0,05$). Тфр- и Тфч-лимфоциты уменьшались лишь у детей старше года (табл. 19, 20).

Сопоставление полученных нами нормативных показателей с данными других авторов (табл. 18, 19, 20) не выявило существенных отклонений.

Таблица 21.

Возраст и клиническая оценка Т-лимфоцитов у детей.

Возраст	Колебания числа лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
	нормоцитоз	лимфоцитоз	лимфопения
До 1 года	1.82 - 4.40	> 4.4	< 1.8
1-3 года	1.20 - 2.80	> 2.8	< 1.2
3-7 лет	0.95 - 2.17	> 2.2	< 0.95
8 -14 лет	0.92 - 1.92	> 1.9	< 0.92

Таблица 22.

Клиническая оценка числа Тфр-лимфоцитов у здоровых детей.

Возраст	Колебания числа Тфр-лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
	ТФР-нормоцитоз	ТФР-лимфоцитоз	ТФР-лимфопения
2-11 мес.	0.63 - 3.43	> 3.43	< 0.63
1-3 года	0.58 - 1.72	> 1.72	< 0.58
3-7 лет	0.53 - 1.37	> 1.37	< 0.53
8 -14 лет	0.63 - 1.29	> 1.29	< 0.63

Таблица 23.

Клиническая оценка числа Тфч-лимфоцитов у здоровых детей.

Возраст	Колебания числа ТФЧ-лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
	ТФЧ-нормоцитоз	ТФЧ-цитоз	ТФЧ-пения
2-11 мес.	0.54 - 1.62	> 1.62	< 0.54
1-3 года	0.32 - 1.20	> 1.20	< 0.32
3-7 лет	0.26 - 0.98	> 0.98	< 0.26
8 -14 лет	0.29 - 0.87	> 0.87	< 0.29

Число М-РОЛ-лимфоцитов, также как и Т-лимфоцитов, было наибольшим у детей до года, а затем уменьшалось. У здоровых детей г.Екатеринбурга количество М-РОЛ лимфоцитов в отдельных возрастных группах было ниже, чем в других регионах (табл. 24).

Таблица 24.

Абсолютное содержание М-Рол у здоровых детей
в различных регионах ($M \pm m$, $\times 10^9/\text{л}$).

Возраст	Авторы			
	Менделенко М. М. Москва, 1994	Бейкин Я.Б. Екатеринбург, 1992	Лебедев К.А. 1990	Потемкина А.М. Казань, 1987
2 - 11 мес	-	1.20 ± 0.16	1.15 ± 0.03	0.97 ± 0.09
1-3 года	-	0.43 ± 0.05	0.72 ± 0.03	-
1 год	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.12	-	-
2 года	0.40 ± 0.03	0.52 ± 0.04	-	-
3 года	0.44 ± 0.03	0.36 ± 0.02	-	-
3-7 лет	-	0.34 ± 0.04	-	0.58 ± 0.04
4 года	0.51 ± 0.05	0.37 ± 0.03	-	-
5 лет	0.58 ± 0.05	0.32 ± 0.03	-	-
6 лет	0.48 ± 0.05	0.27 ± 0.02	-	-
7 лет	-	0.37 ± 0.03	-	-
8-10 лет	-	0.19 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.48 ± 0.09
11-14 лет	-	0.41 ± 0.04	0.32 ± 0.02	-

Таблица 25.

Возраст детей и клиническая оценка числа В-лимфоцитов.

Возраст	Колебания числа В-лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
	нормоцитоз	лимфоцитоз	лимфопения
До 1 года	0.21 - 2.19	> 2.19	< 0.21
1-3 года	0.12 - 0.74	> 0.74	< 0.12
3-7 лет	0.11 - 0.56	> 0.56	< 0.11
8 -14 лет	0.03 - 0.66	> 0.66	< 0.03

Таблица 26.

Показатели иммуноглобулинов у здоровых детей ($M \pm m$, г/л).

Возраст	IgA	IgM	IgG	IgE
2-11 мес.	0.39 ± 0.04	0.68 ± 0.07	3.07 ± 0.12	-
1-3 года	0.63 ± 0.11	0.90 ± 0.17	8.55 ± 0.57	30.9 ± 2.7
3-7 лет	0.82 ± 0.11	0.79 ± 0.06	8.56 ± 0.55	-
8 -14 лет	1.28 ± 0.10	1.22 ± 0.12	10.87 ± 0.40	-

Нами предложены цифровые значения для клинической оценки гуморального звена иммунитета, М-РОЛ-лимфоцитов и иммуноглобулинов с учетом сигмальных отклонений (табл. 25, 26).

В таблице 28 показано абсолютное содержание В-лимфоцитов у здоровых детей до года, от года до 3 лет, от 3 до 7 лет и старше 7 лет.

Таблица 26а.

Возраст детей и клиническая оценка иммуноглобулинов

у здоровых детей ($X \pm \sigma$) г/л

Возраст	IgA	IgM	IgG	IgE
2-11 мес.	0.14 ± 0.64	0.23 ± 0.93	1.20 ± 4.86	-
1-3 года	0.25 ± 1.01	0.57 ± 1.33	5.30 ± 11.70	6 ± 55
3-7 лет	0.19 ± 1.45	0.38 ± 1.20	5.05 ± 11.60	-
8 -14 лет	0.73 ± 1.83	0.56 ± 1.88	8.60 ± 13.10	-

Таблица 27.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов и активность системы комплемента (СН₅₀) в сыворотке крови здоровых детей

(Я.Б.Бейкин и соавт., 1992) ($X \pm m$)

Возрастная группа	Уровень ЦИК	Содержание комплемента
2 - 11 мес.	18.70 ± 2.24	45.61 ± 1.00
1 - 3 года	51.85 ± 5.90	39.05 ± 1.20
3 - 7 лет	52.70 ± 4.79	38.23 ± 0.26
8 - 14 лет	81.68 ± 6.00	44.92 ± 0.91

Как видно из таблицы 26а и 27 уровни содержания сывороточных иммуноглобулинов, ЦИК и комплемента были наиболее низкими у детей до одного года. С возрастом, после одного года происходило нарастание уровня трех классов иммуноглобулинов и ЦИК.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить нормативные показатели Т-, В-лимфоцитов, ЦИК, иммуноглобулинов и комплемента у здоровых детей.

Количество лимфоцитов к 14 годам по сравнению с аналогичными показателями у детей до года уменьшалось более чем в 2 раза, при этом также происходило и снижение числа рецепторных лимфоцитов, особенно Е-РОЛ и Тфр-лимфоцитов.

При проведении иммунологических исследований с использованием метода розеткообразования (Е-РОЛ, М-РОЛ) и нагрузоч-

ных тестов с теофиллином возникают определенные трудности в идентификации принадлежности их к популяциям и субпопуляциям лимфоцитов, только использование моноклональных антител уточняет их расшифровку.

В двух возрастных группах проведено исследование числа ИКК у здоровых детей, при этом было установлено, что у детей до года показатели составили: CD3 - 5.2 ± 0.29 ; CD19 - 2.2 ± 0.18 ; CD4 - 3.7 ± 0.24 ; CD8 - 1.3 ± 0.12 , а с 3 до 7 лет соответственно: 1.5 ± 0.15 ; 0.48 ± 0.04 ; 1.25 ± 0.07 ; 1.1 ± 0.07 . Указанные нормативные показатели существенно отличались от таковых, полученных методом розеткообразования. Поэтому метод розеткообразования в клинической практике может быть использован как скрининг-тест при постановке диагноза "иммунодефицитные состояния" или как тест для оценки состояния рецепторной экспрессии.

3.6. Иммунологические показатели у детей при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды.

Термин "гомеостаз" означает способность макроорганизма поддерживать постоянство внутренней среды, а именно постоянство состава крови, лимфы, тканевых жидкостей, которое сохраняется за счет компенсаторно-приспособительных процессов. Иммунная система является одной из лабильных систем, отражающих гомеостаз макроорганизма.

Функцию распознавания гетерогенных веществ осуществляют мембранные рецепторы, изменение активности которых может отражать компенсацию или декомпенсацию макроорганизма в ответ на воздействие экзогенных или эндогенных факторов.

Для оценки влияния факторов внешней среды на иммунологические показатели нами обследованы 63 ребенка из района атомной станции (г.Заречный) и 78 детей из поселка с высоким уровнем ионизирующего излучения (табл. 28, 29).

Повышенный уровень ионизирующего излучения не влиял на число нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, при этом во всех возрастных группах установлено снижение количества М-РОЛ-лимфоцитов и содержания IgG у детей от 2 до 7 лет, IgA у детей 2-6 лет и IgM у детей от 2 до 4 лет ($p < 0.05$) (табл. 29).

Большинство показателей иммунного статуса у детей г. Заречный не отличалось от таковых у сверстников г.Екатеринбурга. Однако, в возрастных группах двух, трех и шести лет из района атомной станции отмечено уменьшение численности Е-РОЛ, в 2 и 3 года - снижение концентрации IgA ($p < 0.05$) (табл. 28).

Число В-лимфоцитов у детей 3-7 лет составило в г. Екатеринбурге - 0.35 ± 0.03 , в г.Заречном - 0.42 ± 0.05 , в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения - 0.17 ± 0.04 (табл. 31,32,33,35)

Снижение численности иммунокомпетентных клеток (М-РОЛ) (табл. 35), возможно, явилось следствием изменения их рецепции под влиянием ионизирующего излучения, поскольку показатели эритроцитов и гранулоцитов не отличались от нормальных.

В поселке Озерном уровень ионизирующего излучения в отдельных зонах проживания колебался от 20 до 180 мкр/час, при этом были отмечены наименьшие числовые значения В-лимфоцитов, а число Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов и иммуноглобулинов А и М не зависели от уровня ионизирующего излучения.

Таблица 28.

Иммунологические показатели у детей, проживающих
в районе АЭС ($X \pm m$).

Возраст	Иммунологические показатели				
	T	Tфр	Tфч	B	IgG
2 года	1.70 ± 0.17	1.02 ± 0.16	0.75 ± 0.13	0.56 ± 0.09	7.35 ± 0.62
3 года	1.37 ± 0.10	0.97 ± 0.11	0.69 ± 0.09	0.44 ± 0.05	10.43 ± 0.69
4 года	1.52 ± 0.15	0.78 ± 0.10	0.62 ± 0.09	0.47 ± 0.07	10.41 ± 0.69
5 лет	1.23 ± 0.15	0.95 ± 0.19	0.71 ± 0.14	0.42 ± 0.06	10.15 ± 0.01
6 лет	0.99 ± 0.07	0.70 ± 0.13	0.57 ± 0.10	0.36 ± 0.05	9.58 ± 0.73
7 лет	1.37 ± 0.13	0.87 ± 0.48	0.57 ± 0.08	0.40 ± 0.05	9.60 ± 0.80
Возраст	Иммунологические показатели				
	IgA	IgM	НСТ	ЦИК	комплемент
2 года	0.40 ± 0.04	0.89 ± 0.13	20.88 ± 2.75	55.27 ± 7.69	44.75 ± 0.30
3 года	0.57 ± 0.05	0.90 ± 0.09	19.84 ± 2.11	74.57 ± 8.31	43.76 ± 1.50
4 года	0.83 ± 0.08	1.10 ± 0.13	13.14 ± 1.55	72.42 ± 8.60	43.85 ± 1.30
5 лет	0.84 ± 0.12	0.80 ± 0.15	16.08 ± 2.47	56.57 ± 10.8	42.06 ± 2.00
6 лет	0.79 ± 0.10	0.65 ± 0.14	16.62 ± 2.41	42.92 ± 9.29	38.09 ± 1.30
7 лет	0.78 ± 0.07	0.55 ± 0.10	17.69 ± 1.84	29.87 ± 4.06	38.14 ± 0.80

Таблица 29.

Иммунологические показатели у детей, проживающих в поселке с высоким уровнем ионизирующего излучения ($\bar{X} \pm m$).

Возраст лет	Иммунологические показатели				
	T	Tфр	Tфч	B	IgG
2	1.92 ± 0.22	1.22 ± 0.12	0.87 ± 0.15	0.26 ± 0.07 *	5.42 ± 0.37 *
3	2.03 ± 0.27	1.11 ± 0.13	0.92 ± 0.15	0.19 ± 0.02 *	7.02 ± 0.41 *
4	1.32 ± 0.14	0.88 ± 0.07	0.51 ± 0.07	0.12 ± 0.02 *	6.57 ± 0.45 *
5	1.26 ± 0.11	0.95 ± 0.13	0.45 ± 0.07	0.15 ± 0.03 *	6.53 ± 0.94 *
6	1.44 ± 0.13	0.79 ± 0.07	0.57 ± 0.06	0.13 ± 0.02 *	7.23 ± 0.97 *
7	1.15 ± 0.11	0.65 ± 0.05	0.47 ± 0.09	0.15 ± 0.04 *	6.80 ± 0.70 *
8-10	1.55 ± 0.08	0.99 ± 0.05	0.62 ± 0.03	0.19 ± 0.20	9.51 ± 0.29
Возраст лет	Иммунологические показатели				
	IgA	IgM	НСТ	ЦИК	комплемент
2	0.36 ± 0.08 *	0.68 ± 0.03	20.20 ± 3.30	80.38 ± 9.91	36.80 ± 1.54
3	0.46 ± 0.06 *	0.65 ± 0.04	24.38 ± 2.79	82.77 ± 4.35	39.02 ± 1.00
4	0.48 ± 0.05 *	0.57 ± 0.05	23.13 ± 1.43	73.65 ± 5.18	38.90 ± 0.53
5	0.57 ± 0.08 *	0.68 ± 0.10	8.71 ± 2.89	51.86 ± 6.19	39.93 ± 0.82
6	0.74 ± 0.08	1.31 ± 0.51	8.05 ± 1.16	51.37 ± 5.82	38.26 ± 0.89
7	0.64 ± 0.06 *	0.61 ± 0.05	13.88 ± 3.69	47.98 ± 5.22	41.15 ± 0.89
8-10	0.64 ± 0.05	1.11 ± 0.06	23.97 ± 1.47	80.20 ± 4.43	45.45 ± 0.70

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями г.Екатеринбурга.

Таблица 30.

Число М-РОЛ-лимфоцитов у детей, проживающих в различных регионах Свердловской области.

Возраст	Норма	Регионы		
		Екатеринбург	Заречный. зона АЭС	Озерный. Зона пов. ион.излуч.
2 года	0.52 - 1.04	0.43 ± 0.06	0.56 ± 0.04	0.26 ± 0.07
3 года	0.36 - 0.02	0.35 ± 0.03	0.44 ± 0.05	0.19 ± 0.02
4 года	0.37 - 0.03	0.48 ± 0.02	0.47 ± 0.05	0.12 ± 0.02
5 лет	0.32 - 0.03	0.22 ± 0.04	0.42 ± 0.065	0.15 ± 0.03
6 лет	0.27 - 0.02	0.27 ± 0.03	0.36 ± 0.05	0.13 ± 0.02
7 лет	0.37 - 0.03	0.43 ± 0.05	0.40 ± 0.05	0.15 ± 0.01

Таблица 31.

Иммунологические показатели в зонах проживания с различным уровнем ионизирующего излучения (ДДУ пос.Озерный) ($M \pm m$)

Показатели	Уровень ионизирующего излучения мкр/ч			
	до 20 (n=14)	20 - 25 (n = 8)	30 (n=8)	≥ 180 (n=4)
Лейкоциты(10^9)	7.60 ± 2.40	7.30 ± 1.40	6.00 ± 1.40	5.70 ± 1.10
Лимфоциты(10^9)	2.90 ± 0.90	3.30 ± 0.90	2.60 ± 0.90	2.70 ± 0.70
Т0 кл/мкл	1.20 ± 0.50	1.00 ± 0.20	1.20 ± 0.40	1.00 ± 0.50
Т кл/мкл	1.30 ± 0.50	1.80 ± 0.70	1.00 ± 0.40	1.30 ± 0.40
В0 кл/мкл	2.20 ± 0.70	2.50 ± 0.80	1.90 ± 0.60	2.20 ± 0.50
В кл/мкл	0.15 ± 0.10	0.14 ± 0.06	0.13 ± 0.10	0.09 ± 0.04
Тфр кл/мкл	0.80 ± 0.30	0.90 ± 0.40	0.70 ± 0.30	0.70 ± 0.20
Тфч кл/мкл	0.50 ± 0.30	0.80 ± 0.30	0.40 ± 0.20	0.60 ± 0.20
IgA (г/л)	0.50 ± 0.30	0.80 ± 0.50	0.60 ± 0.20	0.60 ± 0.20
IgM (г/л)	0.60 ± 0.20	0.70 ± 0.20	0.80 ± 0.20	0.60 ± 0.20
IgG (г/л)	7.20 ± 2.20	5.80 ± 1.50	6.10 ± 1.40	6.40 ± 1.90

Таблица 32.

Корреляционные связи между иммунологическими показателями у детей различного возраста.

Возраст	Регионы		
	Екатеринбург	Заречный. Зона АЭС	Озерный. Зона пов. ион.излуч.
2 года	-	-	-
Нейтрофилы и ЦИК	+0.637	-	-
Т и В -лимфоциты	-	+0.686	+0.717
Нейтрофилы и НСТ	-	-	+0.545
Тфч и Тфр-лимф.	-	-0.761	-
Эозинофилы и Тфч	-	+0.805	-
IgM и ЦИК	-	+0.796	-
3 года	-	-	-
Тфч и Тфр-лимф.	-	-0.820	-
IgG и Тфр-лимфоц.	-	+690	-
IgM и ЦИК	-	-	+0.538
4 года	-	-	-
IgM и ЦИК	+0.463	+0.520	+0.535
IgA и ЦИК лимфоц.и моноциты	+0.745	-	-
В-лимфоц.и ЦИК	-0.960	-	-
IgG и Тфр	-	-	-0.524
IgG и ЦИК	-	-	+0.564
IgG и Тфр	-	+0.546	-
	-	-0.570	-

Таблица 32 (продолжение).

Корреляционные связи между иммунологическими
показателями у детей различного возраста

Возраст	Регионы		
	Екатеринбург	Заречный Зона АЭС	Озерный Зона пов. ион.излуч.
5 лет	-	-	-
IgM и ЦИК	-0.720	-	+0.707
IgM и В-лимфоциты	+0.831	-	-
лимфоц.и нейтроф.	-	+0.706	+0.873
Тфч и Тфр-лимф.	-	-0.674	-
IgG и ЦИК	-	+0.627	-
IgA и Тфр нейтро- филы и НСТ эози- ноф. и нейтр. эози- нофилы и Тфч	-	-0.684	-
	-	-	+0.680
	-	-	+0.706
	-	-	+0.574
6 лет	-	-	-
Т и В-лимфоциты	-	-	-
IgM и ЦИК	-	+0.668	-
IgM и ЦИК	+0.565	-	+0.918
7 лет	-	-	-
IgG и Тфр-лимфоц.	+0.530	-	-
IgA и Тфр-лимфоц.	+0.530	-	+0.593
IgA и Тфч-лимфоц.	+0.567	+0.759	-
лимфоц. и моноц.	+0.554	-	-
Т и В-лимфоциты	-	+0.712	-
IgG и Тфч-лимфоц.	-	-0.813	-
В-лимфоц. и ЦИК	-	+0.707	-
IgA и В-лимфоц.	-	-	+0.562
IgG и Тфч-лимфоц.	-	-	+0.563
Тфр-лимф. и ЦИК	-	-	-0.576

С целью выяснения влияния неблагоприятных факторов внешней среды на состояние иммунной системы детей был произведен расчет коэффициентов парной корреляции (r) между иммунологическими показателями. Установлено, что число значимых r в большей степени зависело от возраста детей, отражая компенсаторные возможности детского организма в ответ на антигенную нагрузку (табл. 32), нежели от экологического неблагополучия.

Между тем, у детей, проживающих в различных зонах, выявлены кооперативные связи, иллюстрирующие особенности формирования иммунного ответа, зависящие в большей степени от возрастного периода детей и в меньшей от неблагоприятных факторов внешней среды.

3.7. Состояние рецепции лимфоцитов у здоровых детей.

Поверхностные маркеры лимфоцитов могут быть обнаружены при помощи веществ, частиц или комплементарных тел, прикрепляющихся к мембране клеток путем адгезии. Одним из способов визуализации лимфоцитов является реакция розеткообразования с эритроцитами барана, для которых комплементарным является маркер Т-лимфоцитов - CD2-рецептор. Экспрессия поверхностного маркера отражает функциональную активность клетки, этапы ее дифференцировки и, частично, антигенное воздействие на мембрану лимфоцита.

Общеизвестно, что мембранные рецепторы лимфоцитов неравномерно распределены по поверхности клетки и отличаются по активности и прочности связывания с некоторыми веществами. На данные свойства рецепторов оказывают влияние факторы внутренней и внешней среды. Это отражается на результатах ре-

акции розеткообразования, которые зависят также от качества эритроцитов. Поэтому отсутствие Е-РОЛ и М-РОЛ в препаратах не означает, что клетки не имеют рецепторов к ним, а демонстрирует функциональное состояние лимфоцитов на момент взятия пробы крови у пациента.

Коэффициент K_1 может быть отрицательным, если преобладают Т0-лимфоциты, либо положительным в случае численного перевеса рецепторных клеток.

Таблица 33.

Возраст детей, показатели Е-РОЛ лимфоцитов и коэффициент K_1 .

Возрастная группа	п	Е-РОЛ лимфоциты		K_1
		Т0 ($X \pm m$)	Т ($X \pm m$)	
Новорожд.				
10-30 дней	15	2.40 ± 0.33	1.61 ± 0.10	-50
2 - 6 мес	16	2.50 ± 0.28	2.80 ± 0.30	+ 8
6 - 12 мес	14	2.00 ± 0.76	3.27 ± 0.40	+38
1 год	21	1.63 ± 0.30	2.25 ± 0.20	+27
2 год	31	1.04 ± 0.07	2.08 ± 0.10	+50
3 год	31	1.15 ± 0.07	1.75 ± 0.08	+37
4 год	30	0.93 ± 0.07	1.41 ± 0.08	+34
5 лет	31	0.90 ± 0.07	1.52 ± 0.09	+40
6 лет	31	0.81 ± 0.07	1.34 ± 0.07	+38
7 лет	28	0.71 ± 0.08	1.50 ± 0.08	+58
8-10 лет	38	0.42 ± 0.03	1.66 ± 0.06	+74
11- 14 лет	37	0.74 ± 0.05	1.29 ± 0.07	+42
Итого	323			

Вычисление второго коэффициента (K_2), показывающего экспрессию М-рецептора, осуществляли аналогично расчету резерва количественной рецепторной способности Т-лимфоцитов по отношению к эритроцитам барана.

Таким образом, на наш взгляд величины K_1 и K_2 в определенной мере могли характеризовать экспрессию Е и М рецепторов лимфоцитов.

Исходя из принятых в педиатрии (А.Ф.Тур, 1960) возрастных периодов - неонатальный (28-30 дней), грудной (первый год жизни), ранний детский (1-3 года), дошкольный (4-6 лет), школьный период (7-14 лет), были определены значения двух коэффициентов у детей различного возраста (табл. 33, 34).

Таблица 34.

Возраст детей и показатели М-РОЛ лимфоцитов.

Возрастная группа	n	М-РОЛ лимфоциты		K2
		B0 ($X \pm m$)	B1($X \pm m$)	
Новорожденные				
10 -30 дней	15	4.00 ± 0.50	0.51 ± 0.03	684
2 - 6 мес.	16	4.29 ± 0.30	1.20 ± 0.30	-257
6 - 12 мес	14	3.60 ± 0.50	0.70 ± 0.05	-386
1 год	21	2.50 ± 0.40	0.51 ± 0.04	-390
2 год	31	2.20 ± 0.21	0.51 ± 0.01	-341
3 год	31	1.70 ± 0.10	0.35 ± 0.02	-394
4 год	30	1.80 ± 0.13	0.36 ± 0.03	-411
5 лет	31	1.97 ± 0.12	0.32 ± 0.02	-515
6 лет	31	1.70 ± 0.10	0.27 ± 0.02	-529
7 лет	28	1.68 ± 0.10	0.27 ± 0.03	-522
8-10 лет	38	1.60 ± 0.09	0.19 ± 0.02	-757
11- 14 лет	37	1.84 ± 0.10	0.41 ± 0.04	-348

Полученные данные позволили проследить возрастные особенности и динамику указанных параметров. Так, у здоровых новорожденных, находившихся на естественном вскармливании и оцененных по шкале АПГАР на 8-9 баллов, K_1 был отрицательным (-50) (табл. 33). Значения K_1 в этом возрасте, возможно, отражали низкую рецепторную экспрессию Е-РОЛ, относительную незрелость ИКК и системы рецепции. При этом нельзя исключить связь рецепторной блокады с высокой антигенной нагрузкой ИКК в первые дни жизни детей. В возрастной группе 2-6 месяцев выявлено возрастание численности рецепторных лимфоцитов и Тфр-лимфоцитов, изменение концентрации плазменных иммуноглобулинов: снижение IgG и повышение IgM, IgA ($p < 0.05$), и увеличение значений коэффициента рецепторной экспрессии Е-РОЛ-лимфоцитов.

У новорожденных и детей до года число розеткообразующих лимфоцитов с эритроцитами мыши было наиболее высоким и составило 0.5-1.2 и 0.7 соответственно. С увеличением возраста отмечали постепенное снижение численности М-РОЛ, которое происходило за счет нулевой субпопуляции. Коэффициент экспрессии М-РОЛ (K_2) был отрицательным во всех случаях, а его значения колебались от -250 до -750 (табл. 34).

Общеизвестно, что для В-лимфоцитов характерно высокое содержание специфических поверхностных и внутриклеточных рецепторов, которые после связывания с антигеном обеспечивают активацию, пролиферацию и дифференцирование В-клеток. Впоследствии каждый В-лимфоцит способен связывать до 150 тысяч молекул антигенов, обладая при этом только одним типом специфических рецепторов. Исходя из более высокой рецепторной и антигенсвязывающей активности В-лимфоцитов по сравнению с

Т-клетками (в 150 и 50 раз соответственно) можно предположить, что отрицательные значения K_2 во всех возрастных группах отражали высокую антигенную нагрузку на эти клетки. Преобладание В0-субпопуляции было результатом блокирования рецепторов после антигенной «бомбардировки» В-лимфоцитов. Вместе с тем, не исключено, что кинетика K_1 и K_2 связана с мощностью клеточного митоза, обусловившего гиперплазию и гипертрофию клеток, а эти процессы зависели от интенсивности репликации клеточной ДНК, гормональных факторов и обмена веществ в клетках.

По данным анализа динамики коэффициентов рецепторной экспрессии Е-РОЛ и М-РОЛ детский возраст можно разделить три периода:

1. Неонатальный, для которого были характерны относительно низкие показатели рецепторной экспрессии Т- и В-лимфоцитов.

2. Переходный (возраст 2-12 месяцев), когда был снижен только коэффициент Е-РОЛ рецепторной экспрессии.

3. Период стабилизации экспрессии Е-РОЛ (возраст от 12 мес. до 14 лет), когда K_1 и K_2 существенно не отличались и в каждой возрастной группе их значения отражали неспецифическую рецепторную активность и зависели от антигенного влияния.

3.8. Состояние рецепции лимфоцитов у детей, проживающих в неблагоприятных районах.

Следует отметить, что любые неблагоприятные воздействия на организм детей (нарушение питания, дефицит витаминов, возникновение болезни и т.д.) существенно влияют на гиперплазию и гипертрофию клеток с последующим изменением активности ре-

цепции лимфоцитов. В районе АЭС у детей 5-7 летнего возраста K_1 был снижен (табл. 36), а K_2 превышал контрольное значение в 1.5-2.5 раза (табл. 35), но имелась тенденция к повышению показателей иммуноглобулина Е ($p > 0,05$).

Таблица 35.

Показатели М-РОЛ и коэффициент K_2 у детей,
проживающих в районе АЭС

Возрастная группа	Иммунологические показатели		K_2	K_{2N}
	В	В0		
2 года	0.56 ± 0.09	1.40 ± 0.20	-150	-341
3 года	0.44 ± 0.05	1.20 ± 0.10	-172	-394
4 года	0.47 ± 0.07	1.20 ± 0.10	-155	-411
5 лет	0.42 ± 0.06	1.60 ± 0.30	-340	-515
6 лет	0.36 ± 0.05	1.20 ± 0.20	-233	-529
7 лет	0.40 ± 0.05	1.50 ± 0.10	-275	-522

Таблица 36.

Показатели Е-РОЛ и коэффициент K_1 у детей,
проживающих в районе АЭС

Возрастная группа	Иммунологические показатели		K_1	K_{1N}
	Т 0	Т		
2 года	0.70 ± 0.10	1.70 ± 0.17	40	38
3 года	0.90 ± 0.10	1.37 ± 0.10	29	38
4 года	0.79 ± 0.09	1.52 ± 0.15	48	36
5 лет	1.00 ± 0.10	1.23 ± 0.15	22	29
6 лет	0.99 ± 0.10	0.99 ± 0.07	22	35
7 лет	1.29 ± 0.10	1.37 ± 0.13	31	45

Таблица 37.

Показатели гуморального иммунитета у детей,
проживающих в районе АЭС.

Возраст	Иммунологические показатели					
детей	IgG	IgA	IgM	НСТ	ЦИК	СН ₅₀
2 года	7.35 ± 0.62	0.40 ± 0.04	0.89 ± 0.13	20.88 ± 2.75	55.27 ± 7.69	44.75 ± 0.30
3 года	10.43 ± 0.69	0.57 ± 0.05	0.90 ± 0.09	19.84 ± 2.11	74.57 ± 8.31	43.76 ± 1.50
4 года	10.41 ± 0.69	0.83 ± 0.08	1.10 ± 0.13	13.14 ± 1.55	72.42 ± 8.60	43.85 ± 1.30
5 лет	10.15 ± 0.01	0.84 ± 0.12	0.80 ± 0.15	16.08 ± 2.47	56.57 ± 10.8	42.06 ± 2.00
6 лет	9.58 ± 0.73	0.79 ± 0.10	0.65 ± 0.14	16.62 ± 2.41	42.92 ± 9.29	38.09 ± 1.30
7 лет	9.60 ± 0.80	0.78 ± 0.07	0.55 ± 0.10	17.69 ± 1.84	79.87 ± 4.06	38.14 ± 0.80

Таблица 38.

Иммунологические показатели у детей. проживающих в районе
с высоким уровнем ионизирующего излучения

Возрастная группа	Иммунологические показатели		K ₁	K _{1N}
	T ₀	T		
3 года	1.10 ± 0.4	2.03 ± 0.27	45	37
4 года	1.10 ± 0.3	1.32 ± 0.14	16	34
5 лет	1.00 ± 0.3	1.26 ± 0.11	20	40

В регионе с высоким уровнем ионизирующего излучения величины коэффициентов (K_1 и K_2) у детей были ниже нормативных в 2-4 раза, особенно K_2 , что сопровождалось низкой концентрацией плазменных IgM, IgG, IgA (табл. 38, 39, 41).

Таким образом, изменение экспрессии М-РОЛ-лимфоцитов, вероятно, может привести к дефициту гуморального иммунитета, блокирование СД2-рецепторов Т-лимфоцитов не влияет на содержание иммуноглобулинов сыворотки крови. Вместе с тем, уровень радиации больше влиял на рецепторную экспрессию В-клеток и в меньшей степени - на экспрессию рецепторного аппарата Т-лимфоцитов (табл. 40).

Таблица 39.

Показатели М-РОЛ и коэффициента K_2 у детей, проживающих в районе с высоким уровнем ионизирующего излучения

Возрастная группа	Иммунологические показатели		K_2	K_{2N}
	B_1	B_0		
3 года	0.19 ± 0.02	4.00 ± 0.6	-1268	-394
4 года	0.12 ± 0.02	1.90 ± 0.6	-3233	-411
5 лет	0.15 ± 0.03	1.90 ± 0.6	-1166	-515

Таблица 40.

Уровень радиации и коэффициент экспрессии рецепции.

Уровень радиации, мкр/ч	Коэффициенты	
до 20	$K_1 = +7.6$	$K_3 = -1366$
20-25	$K_1 = +44$	$K_3 = -1685$
30	$K_1 = +20$	$K_3 = -1361$
>180	$K_1 = +30$	$K_3 = -2344$

Таблица 41.

Показатели гуморального иммунитета у детей, проживающих в районе высокого ионизирующего излучения ($X \pm m$).

Возраст	Иммунологические показатели					
	IgG	IgA	IgM	НСТ	ЦИК	СН ₅₀
2 года	5.42 ± 0.37	0.36 ± 0.08	0.68 ± 0.03	20.20 ± 3.30	80.38 ± 9.91	36.80 ± 1.54
3 года	7.02 ± 0.41	0.46 ± 0.06	0.65 ± 0.04	24.38 ± 2.79	82.77 ± 4.35	39.02 ± 1.00
4 года	6.57 ± 0.45	0.48 ± 0.05	0.57 ± 0.05	23.13 ± 1.43	73.65 ± 5.18	38.90 ± 0.53
5 лет	6.53 ± 0.94	0.57 ± 0.08	0.68 ± 0.10	8.71 ± 2.89	51.86 ± 6.19	39.93 ± 0.82
6 лет	7.23 ± 0.97	0.74 ± 0.08	1.31 ± 0.51	8.05 ± 1.16	51.37 ± 5.82	38.26 ± 0.89
7 лет	6.80 ± 0.70	0.64 ± 0.06	0.61 ± 0.05	13.88 ± 3.69	47.98 ± 5.22	41.15 ± 0.89
8-10 лет	9.51 ± 0.29	0.96 ± 0.05	1.11 ± 0.06	23.97 ± 1.47	80.20 ± 4.43	45.45 ± 0.70

Глава 4.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

4.1. Иммунограмма и группы здоровья детей.

Состояние здоровья - это сложное собирательное понятие. Состояние здоровья ребенка - это динамичное равновесие между системами регуляции и внутренней и внешней средой макроорганизма. Группы здоровья детей ориентировочно делят на пять: 1) здоровые, 2) здоровые с некоторыми морфо-функциональными отклонениями, 3) больные с хроническими заболеваниями в состоянии компенсации, 4) больные с хроническими заболеваниями в состоянии субкомпенсации, 5) больные с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Клиническое обследование детей показало, что удельный вес 1 и 2 групп здоровья в 1996 г. составлял 82.3%, в то время как в 1992 г. он соответствовал 88%. Иммунологические показатели в 1 и 2 группах здоровья у детей от 3 до 7 лет в 1991-1992 годах были следующими: лимфоциты - $3.2 \pm 0.12 \times 10^9/\text{л}$, Е-РОЛ - $1.5 \pm 0.1 \times 10^9/\text{л}$, М-РОЛ - $0.34 \pm 0.04 \times 10^9/\text{л}$, Тфр-лимфоциты - $0.95 \pm 0.07 \times 10^9/\text{л}$, Ттфч-лимфоциты - $0.62 \pm 0.05 \times 10^9/\text{л}$, IgA - $0.82 \pm 0.11 \text{ г/л}$, IgM - $0.79 \pm 0.007 \text{ г/л}$, IgG - $8.55 \pm 0.54 \text{ г/л}$, IgE - 30.9 ± 2.7 , ЦИК - 52.7 ± 5.5 .

Обследование 155 детей из ДДУ в 1994-1996 гг. позволило выявить, что первая группа здоровья составляет всего 14.6%, вторая - 67.7%, третья - 17,7%. Различий по иммунологическим показателям 1 и 2 групп здоровья не отмечено. В 3 группе здоровья установлена тенденция к более низким показателям В-лимфоцитов и IgG, и высокие показатели IgE и ЦИК (табл. 42).

Коэффициенты рецепторной экспрессии (K1 и K2) во всех группах были отрицательными, т.е. в 1991-1992 гг. произошло снижение числа рецепторных лимфоцитов. Изучение состояния здоровья детей представляет сложную проблему, в которой главным направлением является своевременная доклиническая диагностика отклонений здоровья с учетом максимума показателей, его обуславливающих. Во второй группе здоровья к ним относятся отклонения в пре- и интранатальном периоде, аллергическая предрасположенность, гипертрофия аденоидов (в 5 летнем возрасте), субкомпенсированный кариес, миалгия слабой степени, состояние реконвалесценции после легких и средне-тяжелых форм инфекционных заболеваний и другие.

Вторая группа здоровья самая многочисленная среди детей, посещающих ДДУ, и самая трудная для диагностики. Поэтому введение дополнительных методов, уточняющих изменения гомеостаза у этих детей, является часто необходимым и важным. Таким методом является иммунологическое обследование детей. При иммунологическом исследовании второй группы здоровья нами были выявлены низкие показатели Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр- и Тфч-лимфоцитов, высокое содержание иммуноглобулинов М, G и Е и низкие значения коэффициентов рецепторной экспрессии. На момент клиничко-иммунологического обследования дети этой группы были здоровыми. Причина выявленных изменений оставалась неясной. Можно было отнести их к третьей группе, по Р.М.Хаитову и Б.В.Пинегину [241], имеющей только изменения иммунологических показателей, возможно находящейся в состоянии перехода от здоровья к болезни или в состоянии предболезни, когда наступает функциональная готовность организма к развитию определенного заболевания.

Таблица 42.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей и группы клинического здоровья (M+m)

Показатели иммунитета	Группы клинического здоровья			Показатели иммунитета 1-2гр.здор.
	1 группа	2 группа	3 группа	
	n=19(14.6%)	n=88(67.7%)	n=23(17.7%)	n=155(88%)
Тейкоциты(10^9)	6.60 ± 0.50	6.45 ± 0.25	6.57 ± 0.30	6.80 ± 0.29
лимфоциты(10^9)	3.08 ± 0.31	3.34 ± 0.13	3.15 ± 0.19	3.20 ± 0.18
Т0 кл/мкл	1.49 ± 0.12	1.86 ± 0.10	1.72 ± 0.21	0.90 ± 0.07
Т1 кл/мкл	$0.95 \pm 0.15^*$	$0.84 \pm 0.04^*$	$0.85 \pm 0.07^*$	1.56 ± 0.11
В0 кл/мкл	2.65 ± 0.29	2.82 ± 0.01	2.71 ± 0.16	1.70 ± 0.10
В1 кл/мкл	$0.12 \pm 0.02^*$	$0.13 \pm 0.01^*$	$0.09 \pm 0.01^*$	0.34 ± 0.04
Тфр кл/мкл	$0.59 \pm 0.08^*$	$0.56 \pm 0.03^*$	$0.58 \pm 0.05^*$	0.95 ± 0.08
Тфч кл/мкл	$0.37 \pm 0.08^*$	$0.32 \pm 0.02^*$	$0.32 \pm 0.03^*$	0.62 ± 0.06
Соотн.	$1.10 \pm 1.13^*$	1.81 ± 0.10	1.71 ± 0.10	1.50 ± 0.02
JgA (г/л)	0.87 ± 0.49	0.76 ± 0.05	0.91 ± 0.10	0.82 ± 0.11
JgM (г/л)	1.18 ± 0.14	$1.29 \pm 0.08^*$	$1.14 \pm 0.12^*$	0.79 ± 0.07
JgG (г/л)	$11.40 \pm 0.13^*$	$11.01 \pm 0.46^*$	$9.78 \pm 0.65^*$	8.55 ± 0.56
JgE Ме /мл	$68.10 \pm 8.69^*$	$81.68 \pm 8.09^*$	$83.70 \pm 18.43^*$	33.70 ± 3.36
НСТ (%)	16.21 ± 2.20	15.24 ± 0.77	13.48 ± 1.75	16.67 ± 1.61
ЦИК (еоп)	46.31 ± 3.84	49.76 ± 2.59	56.22 ± 7.39	52.70 ± 5.62
К1	-56	-121	- 102	+42
К2	-2100	- 2069	- 2911	-400

*- $p < 0.05$ по сравнению с 1991-1992гг.

С целью уточнения причин иммунологических сдвигов у детей второй группы здоровья было проведено сопоставление им-

мунологических характеристик 88 детей II группы здоровья и 48 детей, находящихся на лечении в отделении клинической иммунологии с хроническими инфекционно-аллергическими заболеваниями, диагноз которых был установлен комиссионно иммунологом, педиатром, пульмонологом и гастроэнтерологом (табл. 43).

Таблица 43.

Иммунологические показатели у детей II группы здоровья и при хронических заболеваниях у детей в возрасте 3 - 7 лет ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	2 группа здоровья	Хронические заболевания	
	2	3	4
Е-РОЛ	0.84 ± 0.01	0.82 ± 0.04	1.00 ± 0.14
М-РОЛ	0.13 ± 0.04	0.13 ± 0.09	0.17 ± 0.07
Тфр-РОЛ	0.56 ± 0.06	0.51 ± 0.04	0.58 ± 0.09
Тфч-РОЛ	0.32 ± 0.02	0.36 ± 0.04	0.39 ± 0.13
ЦИК	49.70 ± 2.30	51.20 ± 10.9	40.4 ± 12.3
IgA	0.76 ± 0.05	0.62 ± 0.10	0.60 ± 0.10
IgM	1.29 ± 0.08	1.20 ± 0.10	1.00 ± 0.10
IgG	11.01 ± 0.40	9.50 ± 0.90	8.50 ± 1.40
IgE	81.60 ± 8.00	121 ± 0.24	360 ± 4.0

Как видно из таблицы 43, независимо от нозологической формы болезни при хронических заболеваниях у детей были выявлены идентичное снижение числа Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Тфр- и Тфч-лимфоцитов, как и у детей второй группы здоровья.

Можно было предположить, что дети второй группы здоровья с выраженными отклонениями иммунограммы находятся в состоянии готовности к развитию заболевания или в состоянии предболезни, или страдают хронической патологией, не выявляемой при клиническом обследовании, и могут быть отнесены к третьей группе здоровья.

Из 155 детей, обследованных в 1994-1996 гг. у 113 (72%) выявлены отклонения в иммунограммах: у всех отмечены низкие показатели Е-РОЛ лимфоцитов.

При клинико-иммунологической оценке состояния здоровья детей нельзя было диагностировать определенную форму болезни, но можно было выделить три группы:

1. Дети группы риска по вторичному иммунодефицитному состоянию, имеющие уровень Е-РОЛ лимфоцитов ниже на одно сигмальное отклонение и нормальное содержание иммуноглобулинов и ЦИК.

2. Дети группы риска по развитию иммунокомплексного патологического процесса - с высоким содержанием ЦИК (свыше 60 ед. оп.пл.).

3. Дети с повышенным риском развития иммунопатологического процесса по реактиновому типу (IgE больше 50 МЕ/мл) (табл. 44).

Таким образом, иммунологическое обследование так называемых здоровых детей, хотя не позволяет поставить определенный клинический диагноз, но помогает выявить группу риска по иммунопатологическому процессу. Если адаптационные возможности организма исчерпываются, возникает болезнь, в основе которой может быть иммунологический механизм. С целью выявления частоты развития иммунопатологического процесса нами

были обследованы дети, страдающие хроническими заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитным состоянием.

4.2. Показатели иммунограммы при хронических заболеваниях у детей.

Детей с хроническими заболеваниями в зависимости от стадии процесса относили к III или IV группам здоровья. С целью уточнения особенностей иммунологических сдвигов у детей при хронической патологии проведен анализ показателей иммунограмм 166 детей, в том числе - 32 с аллергодерматозами, 38 - с респираторными аллергиями, 29 - с хроническими заболеваниями мочевыводящих путей, 38 - с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и 29 детей - с органическими поражениями центральной нервной системы. Общей закономерностью, независимо от стадии болезни, было развитие вторичного иммунодефицитного состояния с низкими показателями Е-РОЛ, Тфр-РОЛ, Тфч-РОЛ и М-РОЛ лимфоцитов (табл. 46).

Обследование 39 детей методом моноклональных антител выявило вторичный иммунодефицит только у детей с хронической патологией в стадии обострения (четвертая группа здоровья) (табл. 45).

Таблица 44.

Группы детей с различными отклонениями
показателей иммунного статуса ($M \pm m$)

Показатели иммунитета	Группы детей с отклонениями иммунного статуса		
	1 группа ($X \pm 16$)	2 группа (ЦИК > 60 еоп)	3 группа (IgE>150Ме/мл)
	n=44(39.0%)	n=28(25.0%)	n=41(36.0%)
Лимфоциты (10^9)	2.90 ± 0.20	3.17 ± 0.25	3.82 ± 0.18
T0 кл/мкл	1.57 ± 0.21	1.83 ± 0.17	1.90 ± 0.12
B1 кл/мкл	$0.09 \pm 0.01^*$	$0.09 \pm 0.02^*$	$0.17 \pm 0.03^*$
Tфр кл/мкл	$0.51 \pm 0.03^*$	$0.53 \pm 0.06^*$	$0.74 \pm 0.05^*$
Tфч кл/мкл	$0.31 \pm 0.02^*$	$0.31 \pm 0.05^*$	$0.43 \pm 0.05^*$
Соотн.	1.87 ± 0.17	1.65 ± 0.21	1.91 ± 0.15
JgA (г/л)	0.83 ± 0.07	0.91 ± 0.12	0.82 ± 0.08
JgM (г/л)	1.08 ± 0.08	$1.53 \pm 0.19^*$	$1.27 \pm 0.10^*$
JgG (г/л)	10.61 ± 0.58	11.73 ± 1.18	$19.95 \pm 0.65^*$
JgE М.е./мл	39.51 ± 6.00	$75.30 \pm 18.57^*$	$159.00 \pm 8.68^*$
НСТ (%)	15.20 ± 1.14	14.51 ± 1.52	15.00 ± 1.11
ЦИК (е.о.п.)	40.52 ± 1.75	71.19 ± 6.11	47.68 ± 3.50
K1	-103	-124	-71
K2	-2722	-2944	-1764

* - $p < 0.05$ по сравнению с 1991-1992гг.

Таблица 45.

Группы здоровья и иммунологические показатели у детей 3-7 лет

Иммунологические показатели	Группы здоровья ($X \pm m$)		
	II N=28	III N=25	IV N=14
CD3	1.5 ± 0.15	2.10 ± 0.36	0.90 ± 0.18 *
CD19	0.48 ± 0.04	0.64 ± 0.06	0.24 ± 0.03 *
CD4	1.25 ± 0.07	1.00 ± 0.13	0.59 ± 0.10 *
CD8	1.10 ± 0.07	0.99 ± 0.22	0.29 ± 0.03 *
NK (CD16)	0.60 ± 0.03	0.38 ± 0.08	0.38 ± 0.09

*- различия между II и III-IV группами ($p < 0.05$)

Высокие показатели IgE были отмечены только при atopической болезни (аллергодерматозы и респираторные аллергозы), повышенная концентрация комплемента - в случае респираторного аллергоза. При аллергодерматозах и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта определяли низкое содержание IgA.

Отмечено снижение коэффициента рецепторной экспрессии (K1) более чем в 4 раза при atopической болезни и хронических заболеваниях почек, а коэффициента M-рецепторной экспрессии - в 2 раза и более при органических поражениях ЦНС и хронических заболеваниях почек (табл. 46).

С целью уточнения стадии болезни иммунологическое обследование больных было проведено при обострении и ремиссии. Как видно из таблицы 47, дети с аллергодерматозами в период ремиссии имели существенное отличие иммунологических показателей от таковых в период обострения, что выражалось в

уменьшении числа эозинофилов, которые достигали нормативных значений, снижении содержания IgE, увеличении числа Е-РОЛ и Тфч-РОЛ-лимфоцитов. Отмечено также возрастание коэффициента рецепторной экспрессии Е-РОЛ в 80 раз, в то время как коэффициент рецепторной экспрессии М-РОЛ лимфоцитов не отличался от нормативного.

Таким образом, переход из одной стадии болезни (обострения) в другую (ремиссии) сопровождается изменениями рецепции лимфоцитов и числа ИКК.

При респираторном аллергозе у детей, среди которых преобладали больные с бронхиальной астмой, в период обострения наблюдалась эозинофилия и снижение коэффициента Е-рецепторной экспрессии. В период ремиссии отмечено различие по содержанию эозинофилов, число которых в период ремиссии было нормальным, а значения коэффициента Е-рецепторной экспрессии приближались к нормативным (табл. 48).

При хронических заболеваниях ЖКТ (табл. 49) при низких показателях Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр- и Тфч-РОЛ, коэффициенты К1 и К2 в период ремиссии соответствовали норме (3 группа здоровья), в период обострения они снижались.

При хронической патологии почек у детей показатели Е-РОЛ, М-РОЛ, ТФР- и ТФЧ-РОЛ лимфоцитов были одинаковы и не зависели от стадии процесса. Коэффициент рецепторной экспрессии (К1) в период обострения имел отрицательное значение, а в период ремиссии - положительное (табл. 50).

Таблица 46.

Гемо- и иммунограмма при инфекционно-аллергических
заболеваниях у детей (M±m)

Показатели гемо- и иммунограмм	Аллергодер- матоз (n=32)	Респиратор. аллергоз (n=32)	Органич. поражен. ЦНС (n=29)	Хронич. забол. ЖКТ (n=38)	Хронич. забол. почек (n=29)	Здоровые
Лейкоциты (10 ⁹)	5.20 ± 0.66	5.31 ± 0.57	5.60 ± 0.57	5.24 ± 0.39	4.90 ± 0.37	6.38 ± 0.20
Эозинофилы (10 ⁹)	0.68 ± 0.08*	0.48 ± 0.06*	0.11 ± 0.06	0.26 ± 0.04	0.19 ± 0.03	0.25 ± 0.03
Нейтрофилы (10 ⁹)	1.77 ± 0.33*	1.91 ± 0.29	3.03 ± 0.29	2.70 ± 0.19	2.35 ± 0.21	3.37 ± 0.23
Лимфоциты (10 ⁹)	2.44 ± 0.16	2.33 ± 0.25	2.26 ± 0.25	2.08 ± 0.21	2.15 ± 0.27	2.90 ± 0.12
Моноциты (10 ⁹)	0.31 ± 0.07	0.48 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.03
ТО кл/мкл	0.56 ± 0.19	0.58 ± 0.11	0.53 ± 0.09	0.43 ± 0.16	0.63 ± 0.22	0.74 ± 0.05
Т кл/мкл	0.61 ± 0.06*	0.63 ± 0.06*	0.66 ± 0.07	0.61 ± 0.06	0.65 ± 0.07	1.50 ± 0.08
В0 кл/мкл	0.72 ± 0.25	0.42 ± 0.09	0.97 ± 0.20	0.73 ± 0.21	1.26 ± 0.41	1.68 ± 0.10
В кл/мкл	0.12 ± 0.03*	0.11 ± 0.04*	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.37 ± 0.03
Тфр кл/мкл	0.43 ± 0.04*	0.44 ± 0.07*	0.32 ± 0.05	0.34 ± 0.04	0.38 ± 0.06	0.81 ± 0.07
Тфч кл/мкл	0.19 ± 0.02*	0.21 ± 0.03*	0.23 ± 0.04	0.26 ± 0.03	0.29 ± 0.05	0.50 ± 0.06
JgA (г/л)	0.83 ± 0.22*	0.90 ± 0.19	0.92 ± 0.11	0.71 ± 0.18	0.90 ± 0.13	1.28 ± 0.10
JgM (г/л)	1.12 ± 0.24	0.96 ± 0.21	1.00 ± 0.11	1.12 ± 0.21	1.20 ± 0.09	1.22 ± 0.12
JgG (г/л)	9.90 ± 1.40	9.70 ± 1.70	7.90 ± 0.60	9.20 ± 0.90	9.20 ± 0.50	10.80 ± 0.40
JgE Ме/мл	137.3 ± 29.30*	170.6 ± 38.30*	44.1 ± 10.90	52.3 ± 10.90	24.6 ± 4.1	30.9 ± 2.70
НСТ (%)	15.6 ± 2.7	22.6 ± 4.8	19.2 ± 2.2	16.3 ± 2.8	21.4 ± 4.1	17.2 ± 1.1
ЦИК (еоп)	37.3 ± 8.1	39.0 ± 8.2	35.3 ± 9.6	40.0 ± 7.1	35.2 ± 5.4	49.7 ± 4.2
CH ₅₀	41.4 ± 4.1	49.2 ± 2.2 *	43.5 ± 2.2	44.5 ± 3.9	42.3 ± 2.4	37.4 ± 0.94
K1	+8.4	+7	+20	+29	+3	+58
K2	-613	-298	-1012	-708	-1096	-542

* - p<0.05 по сравнению со здоровыми

Таблица 47.

Гемо- и иммунограмма у детей с аллергодерматозами ($M \pm m$)

Показатели гемо- и иммунограмм	Обострение	Ремиссия	Р
	n=10	n=22	
Лейкоциты (10^9)	5.49 ± 0.69	4.90 ± 0.75	>0.05
Эозинофилы(10^9)	$0.87 \pm 0.15^*$	0.37 ± 0.09	<0.05
Нейтрофилы(10^9)	2.01 ± 0.47	1.54 ± 0.31	>0.05
Лимфоциты (10^9)	2.65 ± 0.26	2.24 ± 0.16	>0.05
Моноциты (10^9)	0.39 ± 0.05	0.23 ± 0.09	<0.05
Т0 кл/мкл	$0.70 \pm 0.14^*$	0.43 ± 0.10	<0.05
Т кл/мкл	0.50 ± 0.05	0.73 ± 0.16	<0.05
В0 кл/мкл	0.75 ± 0.22	0.70 ± 0.16	>0.05
В кл/мкл	0.11 ± 0.05	0.13 ± 0.06	>0.05
Тфр кл/мкл	0.41 ± 0.05	0.44 ± 0.08	>0.05
Тфч кл/мкл	0.13 ± 0.05	0.25 ± 0.05	<0.05
JgA (г/л)	0.63 ± 0.28	0.91 ± 0.21	>0.05
JgM (г/л)	1.00 ± 0.21	1.22 ± 0.18	>0.05
JgG (г/л)	10.30 ± 1.20	9.50 ± 0.44	>0.05
JgE Ме /мл	162.5 ± 41.20	110.8 ± 29.9	>0.05
НСТ (%)	14.6 ± 2.7	16.0 ± 2.1	>0.05
ЦИК (еоп)	34.7 ± 4.8	37.8 ± 5.4	>0.05
СН' ₅₀	39.8 ± 4.7	44.1 ± 4.1	>0.05
К1	- 41	± 41	
К2	- 618	- 444	

* - $p < 0.05$ между III и IV группами

Таблица 48.

Гемо- и иммунограмма у детей с респираторным аллергозом ($M \pm m$).

Показатели гемо- и иммунограмм	Обострение (n=12)	Ремиссия (n=26)	p
Лейкоциты (10^9)	5.49 ± 0.69	5.13 ± 0.85	>0.05
Эозинофилы(10^9)	0.60 ± 0.11	0.35 ± 0.07	<0.05
Нейтрофилы(10^9)	2.11 ± 0.58	1.71 ± 0.46	>0.05
Лимфоциты (10^9)	2.55 ± 0.41	2.11 ± 0.20	>0.05
Моноциты (10^9)	0.45 ± 0.03	0.50 ± 0.11	<0.05
Т0 кл/мкл	0.62 ± 0.29	0.54 ± 0.21	<0.05
Т кл/мкл	0.59 ± 0.11	0.66 ± 0.15	<0.05
В0 кл/мкл	0.47 ± 0.16	0.39 ± 0.11	>0.05
В кл/мкл	0.12 ± 0.03	0.09 ± 0.03	>0.05
Тфр кл/мкл	0.43 ± 0.06	0.46 ± 0.09	>0.05
Тфч кл/мкл	0.19 ± 0.03	0.22 ± 0.08	<0.05
JgA (г/л)	0.83 ± 0.18	1.01 ± 0.22	>0.05
JgM (г/л)	1.00 ± 0.21	0.92 ± 0.28	>0.05
JgG (г/л)	10.10 ± 2.20	9.50 ± 0.54	>0.05
JgE Ме /мл	192.5 ± 34.80	149.9 ± 32.9	>0.05
НСТ (%)	16.2 ± 3.7	24.8 ± 2.9	>0.05
ЦИК (еоп)	37.2 ± 5.8	41.8 ± 4.4	>0.05
СН' ₅₀	49.8 ± 4.4	48.1 ± 5.1	>0.05
К1	- 5	+ 18	
К2	- 283	- 312	

Примечание: p - вероятность ошибки показателей

Таблица 49.

Лейкоцитарные и иммунологические показатели в разные
стадии патологического процесса у детей с хронической
патологией ЖКТ ($M \pm m$)

Показатели иммунитета	Обострение	Ремиссия	Р
	n=19	n=19	
Лейкоциты	5.02 ± 0.49	5.46 ± 0.54	>0.05
Эозинофилы	0.30 ± 0.07	0.22 ± 0.52	>0.05
Нейтрофилы	2.95 ± 0.42	2.45 ± 0.38	>0.05
Лимфоциты	1.88 ± 0.29	2.28 ± 0.31	>0.05
Моноциты	0.17 ± 0.03	0.14 ± 0.20	>0.05
T0	0.51 ± 0.20	0.34 ± 0.16	>0.05
T	0.51 ± 0.09	0.71 ± 0.12	>0.05
B0	0.82 ± 0.26	0.64 ± 0.21	>0.05
B	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.03	>0.05
Tфр	0.33 ± 0.07	0.35 ± 0.07	>0.05
Tфч	0.21 ± 0.05	0.32 ± 0.07	>0.05
JgA (г/л)	0.53 ± 0.12	0.88 ± 0.23	>0.05
JgM (г/л)	1.10 ± 0.21	1.10 ± 0.18	>0.05
JgG (г/л)	10.80 ± 2.20	8.10 ± 1.50	>0.05
JgE Me /мл	55.20 ± 12.60	48.70 ± 14.20	>0.05
НСТ (%)	18.20 ± 4.70	14.80 ± 2.10	>0.05
ЦИК (сop)	39.70 ± 2.80	41.90 ± 5.40	>0.05
CH'50	44.50 ± 3.40	45.10 ± 4.10	>0.05
K1	-0.2	+51	
K2	-870	-564	

Примечание: р - вероятность различия показателей между
1 и 2 группами.

Таблица 50.

Лейкоцитарные и иммунологические показатели в разные
стадии патологического процесса у детей с хронической
патологией почек ($M \pm m$)

Показатели иммунитета	Обострение n=19	Ремиссия n=19	P
Лейкоциты	4.68 ± 0.58	5.10 ± 0.52	>0.05
Эозинофилы	0.20 ± 0.04	0.17 ± 0.04	>0.05
Нейтрофилы	2.71 ± 0.35	1.98 ± 0.25	>0.05
Лимфоциты	1.65 ± 0.28	2.64 ± 0.41	>0.05
Моноциты	0.31 ± 0.06	0.26 ± 0.05	>0.05
T0	0.61 ± 0.21	0.65 ± 0.21	>0.05
T	0.49 ± 0.08	0.82 ± 0.22	>0.05
B0	0.97 ± 0.36	1.45 ± 0.45	>0.05
B	0.10 ± 0.02	0.11 ± 0.03	>0.05
Tфp	0.29 ± 0.05	0.45 ± 0.09	>0.05
Tфч	0.28 ± 0.04	0.29 ± 0.05	>0.05
JgA (г/л)	0.93 ± 0.17	0.88 ± 0.23	>0.05
JgM (г/л)	1.30 ± 0.24	1.10 ± 0.28	>0.05
JgG (г/л)	10.70 ± 1.20	8.30 ± 1.50	>0.05
JgE Me /мл	34.50 ± 8.90	18.90 ± 5.10	>0.05
HCT (%)	18.20 ± 3.70	22.90 ± 3.70	>0.05
ЦИК (е.о.п.)	33.50 ± 6.80	38.90 ± 6.40	>0.05
CH'50	41.50 ± 2.40	44.10 ± 3.10	>0.05
K1	- 25	+ 20	
K2	- 505	- 1191	

Примечание: p - вероятность различия показателей между 1 и 2 группами.

Таким образом, при оценке состояния здоровья наиболее оптимальным методическим приемом является клинико-иммунологическое обследование, позволяющее не только поставить клинический диагноз иммунодефицитного состояния, но и в результате расшифровки иммунологических сдвигов установить стадию процесса. Коэффициент рецепторной экспрессии Е-РОЛ лимфоцитов является достаточно информативным показателем для разграничения стадии обострения и ремиссии.

Постановка диагноза иммунодефицитного состояния у ребенка ставит педиатра перед необходимостью медикаментозного вмешательства в иммунную систему детского организма с целью устранения нарушения гомеостаза. Для этого в настоящее время широко используется иммунокорректирующая и иммуномодулирующая терапия.

4.3. Иммуномодулирующая терапия у детей III группы здоровья.

Научные достижения теоретической иммунологии и клиническая практика последних лет доказали необходимость включения в комплекс патогенетической терапии иммунокоррекцию, непосредственно воздействующую на иммунную систему, или препаратов опосредованного действия, восстанавливающих гомеостаз, витаминный баланс и уровень содержания микроэлементов. Практическое использование иммунотерапии позволило улучшить результаты лечения при разных нозологических формах, дополнить патогенетическую терапию болезней, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами. Р.М.Хаитов и соавт.

[241] подразделяют иммунотерапию на экстраиммунную и собственно иммунную.

Нами проведена клинико-иммунологическая оценка действия экстраиммунного препарата - энтерола, восстанавливающего биоценоз, и пептидотерапии (тималин, тимоген) при инфекционно-аллергических заболеваниях. До назначения иммунотерапии у всех детей был лабораторно выявлен вторичный иммунодефицит.

Коррекция Т-клеточного иммунодефицита тималином проведена 39 детям старше 3-х лет, из них с хроническим энтероколитом - 13, с атопическим дерматитом - 6, респираторным аллергозом - 8, с хроническими заболеваниями мочевыводящих путей - 6 и с органическим поражением ЦНС - 13.

После коррекции отмечено нарастание Е-РОЛ, Тфр- и Тфч-РОЛ лимфоцитов ($P < 0.05$, табл.51) и увеличение коэффициента рецепторной экспрессии (K1) с +41 до +52. Клинический эффект получен у 30% детей с атопической болезнью и хроническими заболеваниями мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, при этом у всех детей отмечено снижение частоты ОРВИ.

Коррекция Т-клеточного иммунодефицита тимогеном проведена 52 детям, в том числе 11 с атопическим дерматитом, 15 - с респираторным аллергозом, 8 - с органическим поражением ЦНС. Клинический эффект после лечения тимогеном получен у 21% детей, ухудшение процесса не отмечено ни у одного больного, а уменьшение частоты ОРВИ у всех обследованных. Иммунологические сдвиги характеризовались повышением числа Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр и Тфч лимфоцитов и возрастанием содержания IgA и IgG. Кроме того, отмечено увеличение коэффициента рецепторной экспрессии (K1).

Таким образом, клинический эффект был одинаковым при лечении тималином и тимогеном, когда оба препарата повышали число Е-РОЛ лимфоцитов, однако тимоген влиял на рецепторную экспрессию лимфоцитов в большей степени, чем тималин (таблица 51).

Таблица 51.

Иммунологические показатели детей с Т-клеточным дефицитом до и после коррекции тималином и тимогеном ($M \pm m$).

Показатели иммунитета	Тималин		тимоген	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
T0	0,37±0,05	0,44±0,06	0,56±0,07	0,31±0,06 *
T	0,63±0,03	0,93±0,08	0,61±0,03	0,81±0,04 ***
B0	0,53±0,11	0,72±0,13	1,04±0,11	0,55±0,10 ***
B	0,14±0,02	0,17±0,02	0,09±0,01	0,13±0,01 **
Tфр	0,44±0,03	0,57±0,04	0,41±0,02	0,55±0,03 ***
Tфч	0,19±0,01	0,29±0,02	0,21±0,02	0,26±0,02 **
IgA	0,89±0,06	0,87±0,05	0,83±0,05	1,04±0,08 **
IgM	1,30±0,09	1,36±0,08	1,12±0,05	1,18±0,05
IgG	10,00±0,43	10,20±0,45	9,20±0,40	10,70±0,37 *
IgE	82,20±22,0	91,10±24,0	54,00±10,3	89,90±14,7
HCT	15,30±1,30	12,90±1,10	21,20±2,00	14,30±1,10 *
ЦИК	48,20±3,50	43,10±3,40	37,80±2,40	44,90±2,90
CH'50	44,00±2,00	46,40±1,90	46,90±1,20	48,10±1,30
K1	+41	+ 52	+ 7	+ 61
K2	- 280	- 327	- 1066	- 313

* - $p < 0.01$ ** - $p < 0.05$ *** - $p < 0.001$

При хронических заболеваниях с вторичным иммунодефицитным состоянием проведена клинико-иммунологическая оценка действия энтерола у 14 детей в возрасте от 7 до 12 лет, из них с атопической болезнью - 8, хроническими инфекциями - 4 и органическими поражениями ЦНС - 2. Удалось достичь клинического эффекта у 60% детей, а иммунологическое обследование их после лечения выявило нарастание числа Е-РОЛ лимфоцитов у 10 из 14, снижение - у 2 и прежний уровень отмечен в 2 случаях. Коэффициент корреляции $r=0.5$, среднестатистические результаты отражены в таблице 52, иллюстрирующей нарастание Е-РОЛ лимфоцитов ($p<0.05$) под влиянием энтерола, что позволяет предположить опосредованное воздействие препарата на клеточное звено иммунитета.

Таблица 52.

Лечение энтеролом и иммунологические показатели при инфекционно-аллергических заболеваниях ($M \pm m$)

Показатели иммунитета	1-е исследование	2-е исследование
Лимфоциты	5.50 ± 0.40	5.40 ± 0.30
нейтрофилы	2.90 ± 0.40	2.40 ± 0.29
Е-РОЛ	0.66 ± 0.06	$1.10 \pm 0.20^*$
М-РОЛ	0.12 ± 0.01	0.18 ± 0.01
Тфр-РОЛ	0.58 ± 0.11	0.80 ± 0.04
Тфч-РОЛ	0.18 ± 0.04	0.35 ± 0.12

*- $p < 0.05$

Согласно полученным данным, применение собственно иммунных препаратов у детей III группы здоровья нормализует чис-

ло ИКК, а препарат энтерол может быть рекомендован детям II группы здоровья при вторичных иммунодефицитах.

4.4. Первичные иммунодефицитные состояния у детей.

Иммунологическое обследование детей групп риска в 1995-1996 гг. позволило не только установить тип патологического процесса и иммунодефицита, но и выявить первичные иммунодефицитные состояния у детей. Краткие эпикризы историй болезни некоторых из них приводятся ниже.

Больной Никита, 8 мес. (история болезни 5325), диагноз болезни Брутона поставлен впервые в 1996 г. Мальчик от первой беременности, родоразрешение - кесарево сечение, масса 3200г, рос и развивался нормально, до 8 мес. находился на грудном вскармливании, был 3-хкратно вакцинирован АКДС.

Заболел 1 декабря, через две недели после перевода на искусственное вскармливание. Болезнь развивалась постепенно, вначале появился ринит, незначительный кашель, 5 декабря - фебрильная лихорадка, 8 декабря мальчик стал вялый, сонливый. При объективном обследовании выявлены гипоплазия миндалин, гипотрофия I степени.

Параклинически: спинномозговая жидкость - цитоз 64 клетки, из них: 33% нейтрофилов и 67% лимфоцитов, белок; общий анализ крови: лейкоцитоз ($12.3 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез ($7.3 \times 10^9/\text{л}$) лимфопения ($4.1 \times 10^9/\text{л}$), нормальное число моноцитов ($0.7 \times 10^9/\text{л}$); Е-Рол - 2.3 ($\text{N} \times 10^9/\text{л}$), М-Рол ($0.3 \times 10^9/\text{л}$), Тфр-Рол (N), Тфч ($0.54 \times 10^9/\text{л}$), умеренное снижение уровня М-Рол и Тфч-лимфоцитов, IgG - 0.6 г/л, IgA и IgM отсутствуют, СН'50 - 63.6.

Титры антител к прививаемым инфекциям: дифтерия - 0, столбняк - 1:10. Повторное иммунологическое обследование: CD3 - 3.1, CD4 - 1.8, CD8 - 1.2, CD19 - 0, IgG - 0.6 г/л, IgA и IgM - отсутствуют.

Наличие таких признаков, как отсутствие CD19-лимфоцитов, иммуноглобулинов IgA и IgM, титров противодифтерийных антител, низкое содержание IgG, поражение центральной нервной системы, позволило поставить диагноз "агаммаглобулинемия - болезнь Брутона, гнойный менингит". Течение заболевания было благоприятным с последующим выздоровлением, при этом больной находился на диспансерном учете с ежемесячной заместительной терапией.

Больной Г., 9 лет. Мальчик от второй беременности, масса при рождении - 4950 г, длина - 54 см, находился на грудном вскармливании до 4-х месяцев. С 4 до 8 месяцев перенес 8 раз ОРЗ, с 1 года страдает гнойным отитом, после двух лет - бронхитом и гайморитом, в 1993 г. была пневмония, а в 1994 г. диагностирована бронхоэктатическая болезнь.

Иммунологическое обследование проведено впервые только в 8-летнем возрасте. Выявлено лейкоцитов $6.8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $2.7 \times 10^9/\text{л}$, моноцитов - $0.47 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов - $2.7 \times 10^9/\text{л}$, Т-клеток - $1.2 \times 10^9/\text{л}$, В - $0.1 \times 10^9/\text{л}$, IgA - 0 г/л, IgM - 1.25 г/л и IgG - 0.26 г/л.

Диагноз "первичный ИДС, агаммаглобулинемия". Заместительная терапия ежемесячно, иммуноглобулин в/венно или трансфузия плазмы. После заместительной терапии: IgA - 0.38 г/л, IgM - 0.38 г/л и IgG - 5.4 г/л.

Больной Роман, 2 г.7 мес., от второй беременности, родоразрешение - в срок, кесарево сечение. С месячного возраста у ребен-

ка постоянно риниты, периодически подъем температуры тела до 40°C. В один год - отек гортани, кожная сыпь, которая была купирована супрастином, на втором году перенес тяжелый стенозирующий ларингит, был интубирован в течение трех недель. Наблюдался с диагнозом "респираторный аллергоз". Иммунологическое обследование: X-95г. IgA - 0.05, IgM - 1.6, IgG - 3.75; III-96г. IgA - 0.03, IgM - 1.1, IgG - 3.1; VI-96г. IgA - 0.2, IgM - 1.6, IgG - 3.7, Е-Рол - $0.65 \times 10^9/\text{л}$, М- Рол- $0.36 \times 10^9/\text{л}$, Т-Тфр - $0.46 \times 10^9/\text{л}$, Т-Тфч - $0.18 \times 10^9/\text{л}$, ЦИК - 38, СН'50 - 62. Число нейтрофилов: X-95г.- $0.42 \times 10^9/\text{л}$, II-96г. - $0.56 \times 10^9/\text{л}$, III-96г. - $0.79 \times 10^9/\text{л}$, VI-96г. - $0.63 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов - 160 тыс.

С учетом частоты заболеваний верхних дыхательных путей, повышенной чувствительности к инфекциям, постоянной нейтропении, тромбоцитопении, низких показателей IgA и IgG при нормальной концентрации IgM ребенку поставлен диагноз "ИДС с гипериммуноглобулинемией IgM".

4.5. Недостаточность клеточного иммунитета.

Синдром Незелофа, французский тип иммунодефицита, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в первые месяцы жизни, при этом имеют место качественная и количественная недостаточность Т-лимфоцитов при нормальном содержании иммуноглобулинов. У детей отмечают затяжные бактериальные инфекции почек, легких, кандидозный сепсис. Нередко возбудителями болезни являются микобактерии туберкулеза, листерии, эшерихии, сальмонеллы, вирусы.

Больная Д, 6.5 мес., девочка от пятой беременности, вторых родов, масса при рождении 3.5 кг. Отец здоров, мать ребенка

страдает пиелонефритом, холециститом. Беременность протекала нормально, роды нормальные. Девочка в роддоме привита против туберкулеза, выписана на пятые сутки, а на седьмые сутки у ребенка появилась молочница, не поддававшаяся лечению. В 3 мес. проведена вакцинация АКДС, через 7 дней после которой стала прогрессировать молочница, появился приступообразный кашель. Поставлен диагноз "коклюш, осложненный пневмонией".

При иммунологическом обследовании выявлены: лимфопения ($0.8 \times 10^9/\text{л}$), Е-РОЛ-лимфоциты - $0.09 \times 10^9/\text{л}$, М-РОЛ - $0.01 \times 10^9/\text{л}$, IgA - 0.2 г/л, IgG - 5.0 г/л, IgM - 0.7 г/л. Поставлен диагноз "первичный иммунодефицит, синдром Незелофа". Этиопатогенетическая терапия эффекта не дала, ребенок умер в возрасте 7 месяцев.

При морфологическом исследовании выявлены гипоплазия тимуса и лимфатических узлов, генерализованная форма туберкулеза, развившаяся после вакцинации БЦЖ. Тимус представлял собой два шнуровидных тяжа размером 0.5×1.5 см бледно-серого цвета, гистологически ткань железы представлена ретикулоэпителием, тимические тельца не обнаружены, лимфоциты единичны, деление на корковое и мозговое вещество отсутствует. Внутригрудные и мезентериальные лимфоузлы представлены преимущественно ретикулярной стромой, фолликулы не развиты, зональность неразличима, отмечены распространенные фокусы казеозного некроза. При окраске по Цилю-Нильсену выявлены микобактерии туберкулеза. На наружной поверхности левого плеча в области введения БЦЖ определялся язвенный дефект диаметром до 0.3 см, в дерме и подкожной клетчатке - распространенные фокусы туберкулезного некроза, в легких - тотальная туберкулезная бронхопневмония.

Таким образом, у больной с синдромом Незелофа на фоне недостаточности клеточного иммунитета возникла генерализованная форма туберкулеза, вызванная ослабленной живой туберкулезной вакциной и приведшая к летальному исходу.

Синдром Ди Джорджи характерен для больных с отсутствием вилочковой и паращитовидных желез, который проявляется гипопаратиреозом, развитием судорог и нередко сопровождается инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей. Мы наблюдали больного с синдромом Ди Джорджи. Ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне лейкоцитурии и протеинурии, роды срочные, быстрые. В связи с тем, что мать резус-отрицательная, а мальчик резус-положительный, ребенок получал заменное переливание крови в течение 3 дней. На седьмые сутки жизни переведен в специализированное отделение для больных с поражением центральной нервной системы. К 9-му дню отмечены гипертермия до 39°C, заложенность носа, кашель, мелкопапулезная сыпь, мраморность кожного покрова, увеличение печени и селезенки. На 10-й день развился судорожный синдром, который удавалось купировать противосудорожными средствами всего на 3-4 ч. Результаты обследования: спинно-мозговая жидкость ксантохромная, цитоз - 10 клеток, белок - 0.99, при эхоскопии отмечен сдвиг срединных структур на 1.5 мм. Электролиты: калий - 3.7, натрий - 149.5, кальций, несмотря на коррекцию оставался на низком уровне - 0.64, 0.71, 0.64. Иммунологическое обследование: Е-Рол - $1.2 \times 10^9/\text{л}$, М-Рол - $0.26 \times 10^9/\text{л}$, Тфр - $0.88 \times 10^9/\text{л}$, Тфч-лимфоциты - $0.42 \times 10^9/\text{л}$, комплемент - 51.9, ЦИК - 28, IgG - 5.2, IgM - 0.2, IgA <0.2. При анализе мочи обнаружены дрожжевые грибки в большом количестве. Несмотря на нормальные иммунологические показате-

ли, возникло предположение о наличии у больного первичного иммунодефицита по клеточному звену.

На основании выявленных клинических симптомов и лабораторных данных был поставлен диагноз "синдром Ди Джорджи". При вскрытии отмечено отсутствие вилочковой и паращитовидных желез, патологоанатомический диагноз - аплазия вилочковой железы. Иммунологическое обследование детей позволило выявить несвоевременную диагностику среди детей групп риска первичных иммунодефицитов, что обусловлено поздним иммунологическим обследованием.

Таблица 53.

Иммунологические показатели у детей, посещающих ДДУ и школу в 1991-1992 и 1994-1995 г.г., ($M \pm m$).

Иммунологические показатели	Группы детей			
	3-7 лет, посещающих ДДУ		7-14 лет, посещающих школу	
	1991 - 1992 г.	1994-1995 г.	1991-1992 г.	1996 г.
Лимфоциты	3.2 ± 0.09	3.2 ± 0.10	2.7 ± 0.14	$1.9 \pm 0.16^*$
Е-РОЛ	1.56 ± 0.05	$0.89 \pm 0.04^*$	1.40 ± 0.05	$1.00 \pm 0.12^*$
М-РОЛ	0.34 ± 0.02	$0.12 \pm 0.01^*$	0.33 ± 0.12	0.29 ± 0.04
Тфр -РОЛ	0.95 ± 0.03	$0.56 \pm 0.02^*$	0.96 ± 0.05	$0.61 \pm 0.07^*$
Тфч-РОЛ	0.62 ± 0.03	$0.33 \pm 0.02^*$	0.52 ± 0.03	0.41 ± 0.06
IgA	0.82 ± 0.05	0.82 ± 0.05	1.28 ± 0.10	1.58 ± 0.12
IgM	0.76 ± 0.03	1.22 ± 0.06	1.1 ± 0.12	1.38 ± 0.12
IgG	8.55 ± 0.27	10.9 ± 0.36	10.80 ± 0.40	11.80 ± 0.50
IgE	30.9 ± 2.70	$80.7 \pm 6.80^*$	30.9 ± 2.70	$176.9 \pm 64.20^*$
ЦИК	52.7 ± 2.70	49.7 ± 2.10	81.6 ± 5.00	$54.1 \pm 6.00^*$
CH'50	38.2 ± 0.63	47.0 ± 0.55	44.9 ± 4.90	$54.3 \pm 1.20^*$

* - $p < 0.05$ по сравнению с 1991-1992 гг.

Итак, клинико-иммунологическое обследование, проведенное в 1991-1992 гг. и 1994-1995 гг., позволило установить, что снижение числа иммунокомпетентных клеток в 1994-1995 гг. произошло преимущественно за счет рецепторных клеток, при нормативных или высоких показателях иммуноглобулинов, что могло быть обусловлено и недостаточностью белкового питания, приводящего к функциональной недостаточности вилочковой железы и лимфоидных органов с развитием транзиторного иммунодефицита (табл. 59). Дети второй группы здоровья, имеющие значительные сдвиги в иммунограмме, относятся к группе риска по развитию иммунопатологического процесса, чаще по реактиновому типу и нуждаются в иммунокоррекции.

Уровень значений коэффициентов K1 и K2 зависит от влияния экологических факторов, K1 - от стадии инфекционно-аллергического процесса. Иммунологические исследования достаточно информативны для того, чтобы выделить детей, находящихся в стадии предболезни.

Глава 5.

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОКАЗАТЕЛИ
ИММУНИТЕТА К ПРИВИВАЕМЫМ ИНФЕКЦИЯМ**

В настоящее время инфекционные болезни составляют не менее 60-70% всей патологии человека. Эпидемиологическая ситуация в стране резко осложнилась в связи с нестабильностью социально-экономических условий. Массовая миграция населения, несбалансированное питание и увеличение доли лиц, живущих ниже черты бедности, сказались, как установлено нашими исследованиями, на неспецифических иммунологических показателях и, возможно, на восприимчивости детей к прививаемым инфекциям.

5.1. Состояние здоровья детей и иммунитет к дифтерии.

В Екатеринбурге, как и по всей Российской Федерации в целом, к 1964 году в результате плановой массовой иммунизации детей против дифтерии удалось снизить заболеваемость ею в 28 раз, уменьшить удельный вес дифтерии среди основных детских инфекций. Заболевания дифтерией стали единичными, а с 1972 г. по 1980 г. их вообще не регистрировали.

Дифтерию стали расценивать как управляемую инфекцию, которая в ближайшие годы может быть ликвидирована. Однако эта "победа" просуществовала всего 5-6 лет.

В Екатеринбурге, как и в целом по стране, стали появляться единичные, казалось бы не связанные между собой, случаи заболевания дифтерией (табл. 54).

Среди детей, заболевших легкой и среднетяжелой формой наибольший удельный вес (80-89%) составляли вакцинированные и только у непривитых возникала токсическая форма дифтерии. В 1992 г. и 1994 г. в г.Екатеринбурге нами проведены исследования популяционного иммунитета у 2076 детей. Установлено, что у большинства из них средние титры не превышали 1/40 -1/80, защищали от токсической дифтерии, но не предупреждали развития локализованной дифтерии (табл. 55).

Таблица 54.

Заболееваемость дифтерией в РФ и Екатеринбурге (на 100 тыс.).

Годы	Заболееваемость		Годы	Заболееваемость	
	РФ	Екатеринбург		РФ	Екатеринбург
1955	93.6	96.2	1977	0.04	-
1956	87.5	179.2	1978	0.10	0.02
1957	71.2	134.8	1979	0.09	-
1958	68.0	84.0	1980	0.20	-
1959	43.0	31.0	1981	0.30	0.02
1960	26.4	14.0	1982	0.60	0.17
1961	16.1	12.1	1983	0.90	0.11
1962	8.0	11.1	1984	0.90	0.67
1963	4.5	5.4	1985	0.80	0.80
1964	3.1	0.5	1986	0.50	1.20
1965	2.1	0.5	1987	0.50	0.50
1966	1.4	0.1	1988	0.40	0.60
1967	1.3	0.1	1989	0.40	0.70
1968	0.9	0.2	1990	0.80	0.50
1969	0.79	0.03	1991	1.30	1.19
1970	0.48	-	1992	1.50	1.90
1971	0.29	0.02	1993	10.20	14.60
1972	0.16	0.12	1994	-	32.60
1973	0.08	-	1995	-	3.00
1974	0.08	-	1996	-	0.90
1975	0.03	-	1997	-	
1976	0.04	-			

Таблица 55.

Логарифмы среднегеометрического титра антител к дифтерии по данным РПГА в Екатеринбурге в 1992г. и 1994г. ($X \pm m$)

Возраст	1 9 9 2 год		1 9 9 4 год	
	n	log ₂ среднегеометрического титра антител	n	log ₂ среднегеометрического титра антител
3 года	110	4.18 ± 0.2	115	5.40 ± 0.2
4 года	177	3.50 ± 0.2	5	4.20 ± 0.2
5 лет	385	3.20 ± 0.2	22	3.50 ± 0.2
6 лет	48	4.80 ± 0.2	115	4.40 ± 0.2
7 - 9 лет	410	3.60 ± 0.2	97	4.00 ± 0.2
10 - 11 лет	426	5.10 ± 0.2	-	-
12 - 14 лет	166	3.70 ± 0.2	-	-

5.2. Проба с нагрузкой дифтерийным анатоксином при вакцинальном процессе и при дифтерии.

Иммунологический мониторинг, проведенный в 1992-1994 гг. среди детей позволил выявить, что при постоянном числе лимфоцитов в 1991 и 1994 гг. (3.2 и $3.2 \times 10^9/\text{л}$) произошло снижение числа рецепторных Е-РОЛ-лимфоцитов с $1,56$ до $0.89 \times 10^9/\text{л}$. Стартовые показатели Е-РОЛ при дифтерии в 1994 году существенно не отличались от таковых у здоровых детей и составляли $0.78 \times 10^9/\text{л}$, титр специфических антитоксических антител при локализованной дифтерии был высоким и составил 1:320, что не позволяло исключить зависимость восприимчивости к дифтерии не

только от гуморального специфического иммунитета, но и от уменьшения числа ИКК и развития ИДС.

С целью уточнения механизма формирования специфического клеточного иммунитета при дифтерии в реакции розеткообразования были изучены *in vitro* пробы с нагрузкой дифтерийным анатоксином. Пробы брали у детей двух групп: заболевших легкой локализованной формой дифтерии и здоровых, вакцинированных АДС.

Числовые значения Е-рецепторной экспрессии до вакцинации, через 3-4 недели после вакцинации, в остром периоде дифтерии и в периоде реконвалесценции существенно не менялись (табл. 56).

При постановке пробы с нагрузкой на лимфоциты цельным дифтерийным анатоксином М происходило уменьшение числа рецепторных Е-РОЛ-лимфоцитов, что не исключало непосредственного токсического воздействия анатоксина на лимфоциты или развития "рецепторного блока".

Однако, расчет коэффициента рецепторной экспрессии Т-клеток при вакцинальном процессе и в динамике болезни при дифтерии позволил выявить, что до вакцинации происходило резкое, но меньшее снижение коэффициента (-440), а после вакцинации дифтерийным анатоксином "-1320". В остром периоде локализованной дифтерии после нагрузки анатоксином коэффициент рецепторной экспрессии составил "-100", а в стадии реконвалесценции "-1050" (табл. 64). Коэффициент Е-рецепторной экспрессии лимфоцитов также зависел и от титра антитоксических антител у здоровых детей. При отсутствии антител после нагрузки лимфоцитов цельным анатоксином коэффициент рецепторной

экспрессии уменьшался, при титре антител 1:640 его величина составила "-1327".

Таблица 56.

Проба с нагрузкой анатоксином и коэффициент Е-рецепторной экспрессии при вакцинальном и инфекционном процессах

Сроки исследования	до нагрузки	после нагрузки анатоксином	
	анатоксином	цельный	в разведении 10^{-4}
до вакцинации	- 32	- 440	- 2
после вакцинации	- 30	- 1320	- 50
острый период локализ. дифтерии	+ 20	- 100	- 9
период реконвалесценции	+ 7	- 1050	- 88
титр АТ к дифтерии у здоровых детей			
0	- 51	- 440	- 119
1:640	- 51	- 1327	- 50

Изменение коэффициента Е-рецепторной экспрессии при вакцинальном и инфекционном процессах, по-видимому, отражает механизм формирования клеточного иммунитета. Снижение численности Е-рецепторных лимфоцитов у детей влияет на количество эффекторных специфических лимфоцитов, что приводит к ослаблению клеточного противодифтерийного иммунитета. Разрыв между гуморальным и клеточным звеньями иммунитета, возможно, способствует восприимчивости привитых детей к дифтерии при широкой циркуляции вирулентных штаммов возбудителя.

Сокращение списка противопоказаний при вакцинации против дифтерии, увеличение доли привитых до 96.6 - 97.0%, проведение туровой вакцинации детей 3-14 лет в 1994-96 гг., позволили повысить уровень популяционного иммунитета и снизить заболеваемость дифтерией в 1997 году, прежде всего среди детей. Титры антител возросли от 1:80 до 1:640 (табл. 57).

Таблица 57.

**Популяционный иммунитет к дифтерии у детей
и туровая вакцинация**

Возраст г.	n	M	б	m	Средне-геом.титр
Показатели специфического иммунитета к дифтерии до тура					
1-3	115	5.00	2.08	0.33	1/160
4-7	229	3.78*	2.19	0.46	1/71
8-14	7	3.43	2.76	1.04	1/57
Показатели специфического иммунитета к дифтерии после тура					
1-3	102	5.32	1.99	0.40	1/211
4-7	483	6.49*	1.32	0.19	1/477
8-14	790	6.58*	1.20	0.14	1/506

* - $p < 0.05$ между показателями до и после тура вакцинации

Таким образом, изучение популяционного иммунитета к прививаемым инфекциям достаточно информативно, однако надо учитывать группы здоровья детей, характер патологии и нозологические формы хронических заболеваний у этих детей. Следует отметить, что несмотря на достаточную напряженность популяционного иммунитета к дифтерии, часть детей в ДДУ остается

группой риска не только по аллергической патологии, но и по восприимчивости к прививаемым инфекциям, в частности, к легким формам дифтерии.

5.3. Гемо- и иммунограмма при вакцинальном процессе при дифтерии.

Нами проведено изучение напряженности специфического иммунитета к дифтерии после вакцинации и ревакцинации АДС-м у 109 детей, относящихся к разным группам здоровья. После вакцинации и ревакцинации титры антител к дифтерии у детей 1-й и 2-й групп здоровья были выше, чем у обследованных в 3 и 4 группах (табл. 58).

Таблица 58.

Группы здоровья и титры антител к дифтерии у детей

Группы здоровья детей	Титры антител к дифтерии ($\log_2$)			
	n	после вакцинации $X \pm m$	n	после ревакцинации $X \pm m$
1 группа	16	4.0 ± 0.49	18	6.4 ± 0.19
3 группа	14	$1.7 \pm 0.31^*$	27	$5.5 \pm 0.28^*$
4 группа	18	$2.7 \pm 0.45^*$	16	5.6 ± 0.49

* - $p < 0.05$ между 1-2 и 3 и 4 группами здоровья.

Таблица 59.

Гемо- и иммунограмма у детей с атопическим дерматитом
до и после вакцинации АДС-м.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации	После вакцинации	Вероятность различий между показателями
	$M \pm m$	$M \pm m$	
Лейкоциты (10^9)	5.60 ± 0.71	5.80 ± 0.49	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0.47 ± 0.06	0.35 ± 0.07	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	2.31 ± 0.47	2.35 ± 0.87	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2.38 ± 0.32	2.64 ± 0.38	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0.44 ± 0.05	0.46 ± 0.06	$p > 0.05$
T0 кл/мкл	0.68 ± 0.20	0.60 ± 0.16	$p > 0.05$
T кл/мкл	0.70 ± 0.05	1.03 ± 0.10	$p > 0.05$
B0 кл/мкл	1.20 ± 0.35	0.97 ± 0.26	$p > 0.05$
B кл/мкл	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.02	$p > 0.05$
Tфр кл/мкл	0.51 ± 0.04	0.69 ± 0.10	$p > 0.05$
Tфч кл/мкл	0.19 ± 0.02	0.33 ± 0.08	$p > 0.05$
JgA (г/л)	0.87 ± 0.23	0.89 ± 0.16	$p > 0.05$
JgM (г/л)	1.28 ± 0.17	1.26 ± 0.17	$p > 0.05$
JgG (г/л)	9.80 ± 1.00	8.65 ± 0.83	$p > 0.05$
JgE Ме/мл	233.1 ± 79.90	152.0 ± 41.2	$p > 0.05$
НСТ (%)	17.3 ± 3.1	21.0 ± 3.8	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.п.)	33.1 ± 9.3	41.0 ± 6.0	$p > 0.05$
CH ₅₀	42.5 ± 1.9	47.7 ± 2.1	$p > 0.05$
Дифтерия	0 ± 0	3.4 ± 4.1	$p < 0.05$
Столбняк	1.1 ± 0.02	5.8 ± 0.2	$p < 0.05$
K1	+ 3	41	
K2	- 1034	894	

Таблица 60.

Гемо- и иммунограмма у детей с атопическим дерматитом
до и после ревакцинации АДС-м.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации $M \pm m$	После вакцинации $M \pm m$	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10^9)	5.00 ± 0.84	6.28 ± 0.85	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0.50 ± 0.04	0.46 ± 0.05	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	1.70 ± 0.31	2.48 ± 0.74	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2.65 ± 0.42	3.06 ± 0.62	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0.15 ± 0.02	0.28 ± 0.04	$p > 0.05$
Т0 кл/мкл	0.54 ± 0.13	0.51 ± 0.29	$p > 0.05$
Т кл/мкл	0.62 ± 0.06	0.97 ± 0.18	$p > 0.05$
В0 кл/мкл	0.64 ± 0.21	0.53 ± 0.19	$p > 0.05$
В кл/мкл	0.06 ± 0.007	0.08 ± 0.02	$p > 0.05$
Тфр кл/мкл	0.38 ± 0.04	0.50 ± 0.09	$p > 0.05$
Тфч кл/мкл	0.24 ± 0.04	0.47 ± 0.10	$p > 0.05$
JgA (г/л)	0.60 ± 0.12	0.90 ± 0.11	$p > 0.05$
JgM (г/л)	0.60 ± 0.12	1.00 ± 0.13	$p > 0.05$
JgG (г/л)	9.80 ± 0.006	9.80 ± 1.20	$p > 0.05$
JgE Ме/мл	291.4 ± 85.10	190.6 ± 37.7	$p > 0.05$
НСТ (%)	14.7 ± 4.2	16.0 ± 1.8	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.п.)	29.8 ± 3.7	29.0 ± 3.0	$p > 0.05$
СН ₅₀	49.2 ± 3.1	51.0 ± 4.7	$p > 0.05$
Дифтерия	3.1 ± 0.04	6.6 ± 0.5	$p < 0.05$
Столбняк	5.2 ± 0.02	7.6 ± 0.08	$p < 0.05$
К1	+ 12	+47	
К2	- 1029	-684	

У детей со сниженными показателями Е-РОЛ-лимфоцитов (более, чем на одно сигмальное отклонение), изучено влияние АДС-м-анатоксина на показатели гемо- и иммунограммы в ходе вакцинации и ревакцинации. Через 21-24 дня после вакцинации АДС-м детей с атопическим дерматитом существенных изменений гемограммы не выявлено (табл. 59, 60).

Установлена тенденция к уменьшению числа эозинофилов, нарастанию числа Е-РОЛ-лимфоцитов и ТФЧ-РОЛ-лимфоцитов, снижению содержания IgG и IgE, а также к нарастанию титров противодифтерийных и противостолбнячных антител. При этом коэффициент Е-рецепторной экспрессии возрастал в 13.6 раза.

После ревакцинации изменения в иммунограмме не отмечены, но как и при вакцинации отмечена тенденция к нарастанию численности Е-РОЛ- и ТФЧ-лимфоцитов, концентрации плазменных IgA, IgM, IgG. Кроме того, резко возрос титр специфических антител к дифтерии и столбняку, а коэффициент рецепторной экспрессии увеличился в 3 раза.

Анализ гемо- и иммунограммы после вакцинации детей с респираторным аллергозом позволил установить, что АДС-М-анатоксин существенно не изменил показатели гемограммы. Однако, увеличилось число Е-РОЛ-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови при снижении концентрации IgE. После вакцинации и ревакцинации отмечено нарастание титра антител к дифтерии и столбняку, при этом коэффициент рецепторной экспрессии возрос соответственно в 2.6 и в 1.4 раза (табл. 61, 62).

Таблица 61.

Гемо- и иммунограмма у детей с респираторным аллергозом
до и после ревакцинации АДС-м.

Показатели гемо и иммунограммы	До вакцинации $M \pm m$	После вакцинации $M \pm m$	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10^9)	5.69 ± 0.35	6.12 ± 0.36	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0.56 ± 0.16	0.33 ± 0.11	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	2.37 ± 0.27	2.56 ± 0.40	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2.49 ± 0.16	2.88 ± 0.31	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0.25 ± 0.04	0.32 ± 0.06	$p > 0.05$
Т0 кл/мкл	0.48 ± 0.14	0.58 ± 0.21	$p > 0.05$
Т кл/мкл	0.66 ± 0.04	0.93 ± 0.10	$p > 0.05$
В0 кл/мкл	0.47 ± 0.15	0.36 ± 0.16	$p > 0.05$
В кл/мкл	0.13 ± 0.02	0.11 ± 0.03	$p > 0.05$
Тфр кл/мкл	0.48 ± 0.05	0.65 ± 0.09	$p > 0.05$
Тфч кл/мкл	0.19 ± 0.02	0.25 ± 0.04	$p > 0.05$
JgA (г/л)	1.00 ± 0.22	1.30 ± 0.21	$p > 0.05$
JgM (г/л)	1.10 ± 0.09	1.00 ± 0.11	$p > 0.05$
JgG (г/л)	10.20 ± 1.00	12.30 ± 1.10	$p > 0.05$
JgE Ме/мл	166.4 ± 43.00	145.6 ± 32.8	$p > 0.05$
НСТ (%)	17.5 ± 3.4	19.5 ± 4.9	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.п.)	41.2 ± 7.0	48.7 ± 8.9	$p > 0.05$
СН ₅₀	45.2 ± 2.5	49.0 ± 2.4	$p > 0.05$
Дифтерия	2.3 ± 0.06	6.1 ± 0.1	$p < 0.05$
Столбняк	5.1 ± 0.005	7.7 ± 0.06	$p < 0.05$
K1	+ 26	+37	
K2	- 265	-240	

Таблица 62.

Гемо- и иммунограмма у детей с респираторным аллергозом
до и после вакцинации АДС-м.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации $M \pm m$	После вакцинации $M \pm m$	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10^9)	4.65 ± 0.84	5.88 ± 0.49	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0.46 ± 0.10	0.39 ± 0.07	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	1.61 ± 0.34	2.12 ± 0.49	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2.35 ± 0.51	3.21 ± 0.54	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0.18 ± 0.04	0.21 ± 0.07	$p > 0.05$
Т0 кл/мкл	0.45 ± 0.12	0.58 ± 0.21	$p > 0.05$
Т кл/мкл	0.68 ± 0.04	1.16 ± 0.23	$p > 0.05$
В0 кл/мкл	0.52 ± 0.13	0.45 ± 0.15	$p > 0.05$
В кл/мкл	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.03	$p > 0.05$
Тфр кл/мкл	0.41 ± 0.03	0.64 ± 0.18	$p > 0.05$
Тфч кл/мкл	0.27 ± 0.03	0.49 ± 0.08	$p > 0.05$
JgA (г/л)	0.86 ± 0.19	0.95 ± 0.18	$p > 0.05$
JgM (г/л)	0.82 ± 0.10	1.01 ± 0.16	$p > 0.05$
JgG (г/л)	9.73 ± 1.60	10.30 ± 1.25	$p > 0.05$
JgE Ме/мл	302.7 ± 74.80	196.3 ± 38.2	$p > 0.05$
НСТ (%)	16.0 ± 4.1	18.0 ± 2.9	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.п.)	30.8 ± 3.4	31.3 ± 2.9	$p > 0.05$
СН'50	49.6 ± 2.9	53.0 ± 3.0	$p > 0.05$
Дифтерия	0 ± 0	4.1 ± 0.91	$p < 0.05$
Столбняк	1.8 ± 0.16	5.9 ± 0.18	$p < 0.05$
K1	+ 33	+82	
K2	- 448	-360	

Таблица 63.

Гемо- и иммунограмма у детей с хронической патологией
ЖКТ до и после вакцинации АДС-м.

Показатели гемо и иммунограммы	До вакцинации $M \pm m$	После вакцинации $M \pm m$	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10^9)	5.42 ± 0.50	5.84 ± 0.49	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0.32 ± 0.04	0.30 ± 0.04	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	2.75 ± 0.32	2.98 ± 0.37	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2.09 ± 0.45	2.31 ± 0.31	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.03	$p > 0.05$
Т0 кл/мкл	0.49 ± 0.17	0.55 ± 0.22	$p > 0.05$
Т кл/мкл	0.58 ± 0.05	0.81 ± 0.10	$p > 0.05$
В0 кл/мкл	0.58 ± 0.20	1.20 ± 0.50	$p > 0.05$
В кл/мкл	0.12 ± 0.02	0.12 ± 0.03	$p > 0.05$
Тфр кл/мкл	0.38 ± 0.04	0.53 ± 0.07	$p > 0.05$
Тфч кл/мкл	0.18 ± 0.02	0.28 ± 0.04	$p > 0.05$
JgA (г/л)	0.66 ± 0.14	0.90 ± 0.12	$p > 0.05$
JgM (г/л)	1.27 ± 0.22	0.95 ± 0.17	$p > 0.05$
JgG (г/л)	8.75 ± 0.74	8.76 ± 1.09	$p > 0.05$
JgE Ме /мл	63.7 ± 12.80	76.1 ± 25.0	$p > 0.05$
НСТ (%)	15.9 ± 3.2	13.5 ± 1.6	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.л.)	36.2 ± 6.0	40.9 ± 6.8	$p > 0.05$
СН ₅₀	42.5 ± 5.5	43.2 ± 4.7	$p > 0.05$
Дифтерия	0.57 ± 0.22	3.8 ± 0.3	$p < 0.05$
Столбняк	1.3 ± 0.4	5.5 ± 0.4	$p < 0.05$
K1	+ 16	+32	
K2	- 380	-946	

Таблица 64.

Гемо- и иммунограмма у детей с хронической патологией
ЖКТ до и после ревакцинации АДС-м.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации $M \pm m$	После вакцинации $M \pm m$	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10^9)	5.51 ± 0.39	5.82 ± 0.37	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0.18 ± 0.05	0.19 ± 0.03	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	2.79 ± 0.25	2.99 ± 0.19	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2.22 ± 0.16	2.28 ± 0.28	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0.32 ± 0.05	0.21 ± 0.04	$p > 0.05$
T0 кл/мкл	0.68 ± 0.14	0.49 ± 0.15	$p > 0.05$
T кл/мкл	0.54 ± 0.04	0.80 ± 0.09	$p > 0.05$
B0 кл/мкл	0.58 ± 0.14	0.48 ± 0.19	$p > 0.05$
B кл/мкл	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.02	$p > 0.05$
Tфр кл/мкл	0.33 ± 0.04	0.50 ± 0.08	$p > 0.05$
Tфч кл/мкл	0.21 ± 0.03	0.30 ± 0.07	$p > 0.05$
JgA (г/л)	0.66 ± 0.10	0.85 ± 0.12	$p > 0.05$
JgM (г/л)	1.20 ± 0.24	1.22 ± 0.16	$p > 0.05$
JgG (г/л)	8.10 ± 0.94	9.80 ± 1.20	$p > 0.05$
JgE Ме/мл	17.2 ± 5.70	13.4 ± 4.3	$p > 0.05$
НСТ (%)	17.7 ± 2.9	20.5 ± 4.0	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.п.)	44.7 ± 6.1	40.2 ± 6.6	$p > 0.05$
CH ₅₀	46.8 ± 1.9	44.6 ± 1.7	$p > 0.05$
Дифтерия	2.2 ± 0.08	6.4 ± 0.3	$p < 0.05$
Столбняк	4.8 ± 0.4	7.3 ± 0.3	$p < 0.05$
K1	+ 27	+39	
K2	- 676	-427	

У детей, страдающих хронической патологией желудочно-кишечного тракта (преимущественно хроническим энтероколитом), после вакцинации и ревакцинации АДС-М анатоксином также выявлено нарастание числа Е-РОЛ-лимфоцитов и титров антител к столбняку и дифтерии. Коэффициент рецепторной экспрессии увеличился в 2 раза после вакцинации и при ревакцинации - в 2.7 раза (табл. 63, 64).

Таким образом, вакцинация АДС-М приводила не только к повышению специфического противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета, но и к увеличению коэффициента Е-рецепторной экспрессии.

Очевидно, что малые дозы дифтерийного и столбнячного анатоксинов, обладая суперантигенными свойствами, повышали число ИКК. Иммунокоррекция у детей с приобретенным иммунодефицитом, страдающих atopической болезнью, хроническими заболеваниями ЖКТ, не показана.

5.4. Состояние здоровья детей и иммунитет к кори.

Заболеваемость детского населения г. Екатеринбурге корью за последние 10 лет была низкой, что, однако, не позволяет исключить циркуляцию "дикого" вируса среди населения (табл. 65).

Изучение популяционного иммунитета к вирусу кори в 1994-1996 гг. у 6186 детей от 1 года до 14 лет выявило, что имелась тенденция к его снижению в 1996 г., но, видимо, значительный охват прививками сохранял заболеваемость этой инфекцией на низких цифрах (табл. 66).

Таблица 65.

Заболееваемость корью в Российской Федерации и Екатеринбурге.

Годы	Заболееваемость		Годы	Заболееваемость	
	РФ	Екатеринбург		РФ	Екатеринбург
1955	1005	-	1977	118	342
1956	698	-	1978	251	1785
1957	1192	-	1979	167	5877
1958	859	-	1980	145	293
1959	1012	-	1981	146	353
1960	1106	-	1982	199	316
1961	930	-	1983	71	286
1962	1142	-	1984	114	5426
1963	755	6239	1985	130	681
1964	998	11865	1986	53	127
1965	962	7014	1987	61	77
1966	838	8875	1988	84	191
1967	909	2844	1989	17	41
1968	747	707	1990	12	62
1969	254	385	1991	13	83
1970	210	451	1992	-	66
1971	297	157	1993	-	333
1972	136	20	1994	-	140
1973	120	33	1995	-	34
1974	168	412	1996	-	27
1975	171	203	1997	-	6
1976	146		-		

Таблица 66.

Популяционный иммунитет к кори у детей ($X \pm m$).

Годы	возраст детей		
	1-3 года	4-7 лет	8-14 лет
1994	3,20 $\pm$ 0,16	3,40 $\pm$ 0,07	2,65 $\pm$ 0,04
1995	2,75 $\pm$ 0,14	3,13 $\pm$ 0,06	2,45 $\pm$ 0,05
1996	2,10 $\pm$ 0,12	2,55 $\pm$ 0,10	2,10 $\pm$ 0,09

Анализ показателей гемо- и иммунограммы при вакцинации против кори детей с приобретенным иммунодефицитом показал, что независимо от нозологической формы происходило нарастание титра антител, показатели гемо- и иммунограммы не менялись, как не изменялся и коэффициент рецепторной экспрессии.

При постановке пробы с нагрузкой коревой вакциной происходило незначительное снижение коэффициента Е-рецепторной экспрессии - в 1.4 раза. Результаты клинико-лабораторного обследования детей, привитых коревой вакциной, дают основание предполагать, что вакцинный штамм вируса кори не влияет на экспрессию Е-рецептора лимфоцитов (табл. 67-70).

Таким образом, оценка состояния здоровья детей и специфического иммунитета к дифтерии и кори продемонстрировала, что повышение уровня популяционного иммунитета средствами вакцинопрофилактики к названным инфекциям не влияло на иммунокомпетентность детей, а также не осложняло иммунопатологический процесс реактивного типа. Вместе с тем, по нашим данным, АДС-М анатоксин усиливал иммунологическую реактивность вакцинированных. Очевидно, что вакцинация детей с отягощенным преморбидным фоном и хронической патологией в стадии ремиссии должна осуществляться в первую очередь.

Таблица 67.

Гемо- и иммунограмма у детей с аллергодерматозами
до и после вакцинации ЖКВ.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации $M \pm m$	После вакцинации $M \pm m$	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10^9)	4,60±0,81	5,21±0,49	$p > 0.05$
Эозинофилы (10^9)	0,54±0,11	0,55±0,7	$p > 0.05$
Нейтрофилы (10^9)	1,18±0,49	1,95±0,87	$p > 0.05$
Лимфоциты (10^9)	2,68±0,52	2,58±0,38	$p > 0.05$
Моноциты (10^9)	0,20±0,02	0,14±0,06	$p > 0.05$
T0 кл/мкл	0,59±0,21	0,60±0,22	$p > 0.05$
T кл/мкл	0,56±0,07	0,56±0,08	$p > 0.05$
B0 кл/мкл	0,71±0,23	0,90±0,33	$p > 0.05$
B кл/мкл	0,09±0,02	0,10±0,02	$p > 0.05$
Tфр кл/мкл	0,39±0,05	0,40±0,07	$p > 0.05$
Tфч кл/мкл	0,17±0,02	0,16±0,03	$p > 0.05$
JgA (г/л)	0,60±0,12	0,75±0,11	$p > 0.05$
JgM (г/л)	1,00±0,10	1,10±0,21	$p > 0.05$
JgG (г/л)	9,62±1,20	11,80±1,70	$p > 0.05$
JgE Ме /мл	267,7±9,60	145,9±39,4	$p > 0.05$
НСТ (%)	23,1±4,2	13,1±2,5	$p > 0.05$
ЦИК (е.о.п.)	38,4±6,6	45,2±5,1	$p > 0.05$
CH'₃₀	35,6±8,1	41,5±6,5	$p > 0.05$
Дифтерия	3,2±0,5	2,9±0,70	$p > 0.05$
Столбняк	5,7±0,09	5,8±0,12	$p > 0.05$
Корь	0,5±0,1	2,4±0,5	$p < 0.05$
Паротит	0±0	0,02±0,01	$p > 0.05$
K1	+4	-7	
K2	-661	-781	

Таблица 68.

Гемо- и иммунограмма у детей с респираторным аллергозом
до и после вакцинации ЖКВ.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации М ± m	После вакцинации М ± m	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10 ⁹)	5,71±0,27	6,14±0,33	p>0.05
Эозинофилы(10 ⁹)	0,36±0,09	0,38±0,06	p>0.05
Нейтрофилы(10 ⁹)	2,77±0,24	2,88±0,28	p>0.05
Лимфоциты (10 ⁹)	2,37±0,36	2,69±0,40	p>0.05
Моноциты (10 ⁹)	0,25±0,03	0,27±0,03	p>0.05
Т0 кл/мкл	0,48±0,14	0,48±0,22	p>0.05
Т кл/мкл	0,63±0,04	0,70±0,09	p>0.05
В0 кл/мкл	0,74±0,35	0,46±0,14	p>0.05
В кл/мкл	0,09±0,01	0,10±0,02	p>0.05
Тфр кл/мкл	0,42±0,03	0,50±0,06	p>0.05
Тфч кл/мкл	0,21±0,02	0,19±0,05	p>0.05
JgA (г/л)	0,90±0,12	0,90±0,11	p>0.05
JgM (г/л)	1,00±0,08	1,00±0,09	p>0.05
JgG (г/л)	10,40±0,90	10,10±0,70	p>0.05
JgE Ме/мл	236,8±51,80	165,0±23,3	p>0.05
НСТ (%)	18,8±2,7	16,9±2,6	p>0.05
ЦИК (е.о.п.)	37,8±4,2	41,4±5,9	p>0.05
СН'50	47,1±1,8	49,7±2,0	p>0.05
Дифтерия	3,6±0,16	3,2±0,18	p>0.05
Столбняк	5,3±0,05	5,1±0,06	p>0.05
Корь	0,7±0,2	3,1±0,8	p<0.05
Паротит	0,05±0,02	0,04±0,02	p>0.05
K1	+24	+32	
K2	-688	-340	

Таблица 69.

Гемо- и иммунограмма у детей с хронической патологией ЖКТ
до и после вакцинации ЖКВ.

Показатели гемо- и иммунограммы	До вакцинации М ± m	После вакцинации М ± m	Вероятность различий между показателями
Лейкоциты (10 ⁹)	5,13±0,44	5,50±0,44	p>0.05
Эозинофилы(10 ⁹)	0,24±0,08	0,14±0,04	p>0.05
Нейтрофилы(10 ⁹)	2,30±0,27	2,93±0,59	p>0.05
Лимфоциты (10 ⁹)	2,17±0,16	2,02±0,37	p>0.05
Моноциты (10 ⁹)	0,40±0,07	0,39±0,04	p>0.05
Т0 кл/мкл	0,47±0,13	0,59±0,21	p>0.05
Т кл/мкл	0,64±0,03	0,74±0,25	p>0.05
В0 кл/мкл	0,64±0,20	0,74±0,25	p>0.05
В кл/мкл	0,07±0,02	0,09±0,03	p>0.05
Тфр кл/мкл	0,41±0,05	0,43±0,09	p>0.05
Тфч кл/мкл	0,25±0,04	0,30±0,11	p>0.05
JgA (г/л)	0,46±0,09	0,80±0,10	p>0.05
JgM (г/л)	0,90±0,10	1,10±0,10	p>0.05
JgG (г/л)	8,60±1,00	10,40±2,10	p>0.05
JgE Ме /мл	21,3±6,60	11,3±3,8	p>0.05
НСТ (%)	18,8±4,4	21,8±7,0	p>0.05
ЦИК (е.о.п.)	37,2±7,0	37,7±8,7	p>0.05
СН'₅₀	47,4±2,8	45,5±2,9	p>0.05
Дифтерия	2,4±0,09	2,2±0,2	p>0.05
Столбняк	4,5±0,2	4,4±0,5	p>0.05
Корь	0±0	3,3±0,4	p<0.05
Паротит	0,01±0,01	0,02±0,01	p>0.05
К1	+26	+20	
К2	-815	-775	

Таблица 70.

Коэффициент Е-рецепторной экспрессии Т-клеток
и проба с нагрузкой коревой вакциной.

Разведение препарата	коревая вакцина
цельный	-84
10^{-1}	-29
10^{-2}	-56
10^{-3}	-33
10^{-4}	-86
10^{-5}	-78
10^{-6}	-51
10^{-7}	-73
контроль	-58

Глава 6.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Проблема острых инфекций не утратила своей актуальности, напротив, возрос теоретический и практический интерес к ней в связи с трудностью ранней диагностики и неоднозначностью оценки иммунологических показателей, особенно при атипичных формах болезни.

В соответствии с этим в работе дана краткая клиническая характеристика бактериальных и вирусных инфекций в зависимости от этиологического агента и предшествующей сенсibilизации.

Клиника острых бактериальных и вирусных инфекций изучена авторами совместно с врачами-клиницистами детских больниц и сотрудниками кафедры детских инфекций УГМА.

Под наблюдением находился 391 больной, в том числе с острыми бактериальными кишечными инфекциями - 147, энтеровирусными - 31, дифтерией зева - 59, скарлатиной - 92, инфекционным мононуклеозом - 62.

6.1. Клиника бактериальных кишечных инфекций.

Клиника острых кишечных инфекций (ОКИ), вызванных условно-патогенной (протей, клебсиелла, энтеробактер) и патогенной (эшерихии) флорой изучена у 41 новорожденного и 106 детей раннего возраста.

Во всех случаях у детей отмечали снижение аппетита, потерю массы тела, беспокойство, метеоризм, патологический стул, что соответствовало симптомокомплексу ОКИ. В связи с тем, что

проявления заболеваний у детей были сходны, этиологическая диагностика была затруднена, особенно в первые дни болезни. Анализ клинических симптомов начального периода острых энтероколитов у новорожденных, вызванных патогенными и условно-патогенными микробами, показал (табл. 71), что при эшерихиозе чаще повышалась температура тела ($p < 0,02$) и преобладал стул энтеритного характера ($p < 0,001$); при протеозе - нарушения гемодинамики ($p < 0,01$), упорные срыгивания ($p < 0,001$), энтеритный стул, частое развитие токсикоза с эксикозом ($p < 0,05$); при энтеробактериозе - резкая бледность кожного покрова ($p < 0,001$), нарушение периферической гемодинамики ($p < 0,05$), энтероколитный нечастый стул ($p < 0,001$). При клебсиеллезе так же, как и при других нозологических формах, отмечали гемодинамические нарушения, беспокойство, отсутствие температурной реакции, иктеричность кожного покрова, снижение аппетита и потерю массы тела. Кроме того, имели место метеоризм, нечастый энтероколитный стул со слизью, яркой зеленью и большой зоной увлажнения ($p < 0,01$).

У детей старшего возраста при эшерихиозе чаще наблюдали клинику энтерита и токсикоза ($p < 0,01$), при энтеробактериозе - нарушения гемодинамики и проявления энтероколита ($p < 0,01$), другие симптомы кишечных инфекций встречались с одинаковой частотой (табл. 72).

У новорожденных, в отличие от детей более старшего возраста, при ОКИ, вызванных условно-патогенной флорой, реже отмечали повышение температуры, желтуху, срыгивание и рвоту.

Таблица 71.

Частота клинических симптомов начального периода острых
кишечных инфекций у новорожденных детей.

Клинические симптомы	Нозологические формы			
	клебсиеллез	протеоз	энтеробактериоз	эшерихиоз
T>37°C	71,4	12,5	34,3	35,7
Бледность	57,1	75,0	66,7	16,7
Желтуха	57,1	25,0	-	26,2
Везико- пустулезная сыпь	-	50,0	-	45,2
Нарушения ге- модинамики	57,1	75,0	66,7	28,6
Убыль массы	42,8	37,5	16,7	33,3
Метеоризм	14,3	12,5	13,4	17,2
Рвота	28,6	12,5	1,6	-
Срыгивание	42,8	12,5	83,3	66,7
Энтерит	85,7	-	50,0	26,1
Колит	-	-	33,3	14,3
Энтероколит	14,3	87,5	16,7	61,9
Гемоколит	14,3	12,5	-	2,4
Токсикоз	14,3	25,0	66,7	16,7

При легкой форме острых энтероколитов стул нормализовался к 7 дню болезни, высев возбудителя прекращался к 7-14 дню. Выздоровление детей при средне-тяжелой и тяжелой формах, как правило, наступало к 14-21 дню болезни.

Таблица 72.

Частота клинических симптомов начального периода
острых кишечных инфекций у детей 1-6 месяцев.

Клинические симптомы	Нозологические формы			
	эшерихиоз	энтеробактериоз	протеоз	клебсиеллез
T > 37°	75.1	63.1	76.3	54.4
Бледность	65.6	78.9	42.1	18.9
Желтуха	3.1	5.3	2.6	3.3
Везико-пусту- лезная сыпь	-	2.6	2.6	3.3
Нарушение гемодинамики	41.9	63.2	30.3	24.4
Убыль массы	25.0	26.3	18.4	17.8
Метеоризм	34.4	21.1	42.1	16.7
Рвота	37.5	18.4	43.4	10.0
Срыгивание	21.9	31.6	26.9	42.2
Энтерит	75.0	7.9	31.6	16.7
Колит	-	5.3	25.0	12.2
Энтероколит	25.0	86.9	43.4	81.1
Гемоколит	12.5	7.9	6.6	2.2
Токсикоз	53.1	21.0	34.2	12.2

Таким образом, независимо от этиологии кишечной инфекции, обусловленной патогенным или условно-патогенным возбудителем, у всех обследованных детей наблюдали клинику энтероколита. Выраженность доминирующих симптомов заболевания, таких как токсикоз, нарушение гемодинамики, желтуха, зависела, главным образом, от возраста ребенка и его реактивности.

6.2. Клиника спинальной формы полиомиелита.

Под наблюдением находилось 19 (15.1%) детей со спинальной формой полиомиелита и 13 - с Коксаки-инфекцией. Полиомиелит был диагностирован ретроспективно по наличию 4-х и более кратного нарастания титра вируснейтрализующих антител в парных сыворотках крови. У одного ребенка со среднетяжелой формой болезни диагноз установлен клинически при поступлении в стационар с последующим серо-вирусологическим подтверждением. Парные сыворотки крови были изучены в сроки с 1 по 15 (первое исследование) и с 21 по 40 (второе исследование) дни болезни (табл. 73).

Все дети с легкой спинальной формой заболевания были вакцинированы ЖВС. Шесть детей имели по 3 прививки (законченная вакцинация), восемь детей - по 4-5 (вторая ревакцинация), четыре ребенка - по 7 прививок ЖВС (вторая ревакцинация). Дефекты вакцинации, касающиеся уменьшения кратности прививок и удлинения интервалов между ними, выявлены у 15 (78.9%) больных. Ребенок со средне-тяжелой формой заболевания не был привит ЖВС.

Чаще всего заболевание развивалось в отдаленные от вакцинации сроки: через 3-6 месяцев - у 7 детей, через 6-12 месяцев - у 5, после 1 года - у 3 и спустя 3 года после получения вакцины - у одного больного.

Продромальный период был выражен у 1/3 больных (6 детей) и обычно проявлялся катаральным синдромом с повышением температуры до 38-39 (3 ребенка). Катаральный синдром отмечали на фоне нормальной температуры. У 12 детей парез развился на фоне полного здоровья.

Паралитический период сопровождался возникновением легкого спинального пареза в первые дни болезни с развитием гипотонии мышц (100%), проявлявшейся нарушением походки с рекурвацией в коленном суставе (10%) и неправильной постановкой стоп (33.3%). Также наблюдали локальную гипотрофию мышц (16.6%); нарушения рефлекторной сферы (73.6%). Сухожильные рефлексы были снижены у 4-х (22.2%), не изменены у 4-х (22.2%) и оживлены у 10 (55.5%) детей (табл. 74).

Таблица 73.

Титр вируснейтрализующих антител ($\log_2$) к полиовирусам у больных легкой спинальной формой острого полиомиелита.

Исследование (n=18)	Типы полиовирусов					
	I		II		III	
	$M \pm m$	б	$M \pm m$	б	$M \pm m$	б
1 - е	4.00 ± 0.65	2.76	4.20 ± 0.58	2.50	2.00 ± 0.54	2.30
2 - е	4.79 ± 0.70	3.00	5.30 ± 0.52	2.20	3.30 ± 0.56	2.38

Электромиографическое исследование проведено 16 (88.8%) больным. Биоэлектрическая активность II типа, свидетельствовавшая о передне-роговом характере поражения, как и биоэлектрическая активность I типа выявлены в равном количестве случаев (по 8 больных соответственно).

В целом, несмотря на благоприятное течение заболевания, выраженность таких симптомов, как гипотония мышц, локальная гипотрофия, гипорефлексия и биоэлектрическая активность II типа свидетельствовала о сохранении типичных признаков полиомиелита. Подтверждением передне-рогового поражения спинного

мозга были: преимущественно проксимальный характер изменений, раннее возникновение и асимметричность парезов, гипотрофии и биоэлектрическая активность II типа.

Исход болезни зависел от ряда факторов, основными из которых были с одной стороны патогенность и вирулентность возбудителя, а с другой - адекватность иммунного ответа.

Таблица 74.

Клинические симптомы у больных 1-5 лет с легкой спинальной формой острого полиомиелита в различные периоды болезни.

Клинические симптомы	Сроки наблюдения			
	1-15 дни (n=19)		21-40 дни (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
Гипотония мышц	18	100	8	44.4
а) нарушение походки	18	100	5	27.8
б) рекурвация в коленном суставе	18	100	4	22.2
в) неправильная постановка стоп	6	33.3	4	22.2
Локальная гипотрофия мышц	3	16.6	6	33.3
Гипорефлексия	4	23.2	3	16.6
Арефлексия	-	-	-	-

Легкое течение острого периода заболевания сочеталось с незначительным числом остаточных явлений в отдаленные сроки, не приводило к инвалидности и не требовало ортопедической коррекции. Прослеживалась зависимость их от возраста (чаще наблюдались у детей до 3-х лет), кратности применения ЖВС (чаще встречались у больных, получивших 3 прививки) и иммунологической перестройки, происходящей в ходе заболевания.

6.3. Клиника спинальной формы Коксаки-инфекции.

Под наблюдением находилось 13 больных с Коксаки-инфекцией, которая была диагностирована на основании серовирусологических исследований. Заболевания имели четкую весенне-летнюю сезонность, наибольшее их число зарегистрировано в мае. Среди заболевших преобладали дети 1-3 лет - 12 (93.2%) человек, а 10 из них посещали детские учреждения (76.9%). Изменение преморбидного фона отмечалось у 9 (69.2%) детей, в том числе: за счет аллергических заболеваний - у 4-х, частых ОРЗ - у 2-х, ранее перенесенной спинальной формы энтеровирусной инфекции - у 3-х больных. В большинстве случаев отмечено выделение вируса Коксаки В3. При серологическом обследовании диагностическое нарастание титра антител к аутоштамму выявлено у 4-х детей, причем в 2-х случаях титры были высокими - 1:1024.

Продромальный период был выражен у 1/3 больных (5 детей), причем преобладали катаральные явления на фоне нормальной температуры (4 ребенка), реже - болевой синдром (1 ребенок).

У 8 детей отмечено развитие пареза среди полного здоровья. Паралитический период характеризовался возникновением легкого спинального пареза (табл. 83) с гипотонией мышц (100%), нарушением походки (100%), рекурвацией в коленном суставе (84.6%) и неправильной постановкой стоп (23%). Кроме того, наблюдали нарушения в рефлекторной сфере (69.2%) и локальную гипотрофию мышц (7.7%). Чаще выявляли гипорефлексию (55.8%), реже рефлексы были нормальными (30.8%) или оживленными (15.4%). Указание на энцефалопатию было у 1-го ребенка с высокими сухожильными рефлексами (табл. 75).

Методом электромиографии обследовано 12 (92.3%) больных. Биоэлектрическая активность II типа, свидетельствующая о передне-роговом характере поражения, отмечена у 8, биоэлектрическая активность I типа - у 4-х больных.

Клиническое улучшение проявлялось уменьшением гипотонии, нормализацией походки в течение второй-третьей недель - у 8, на четвертой неделе - у 2-х детей, в 3 случаях не отмечено существенной динамики к моменту выписки из стационара.

У большинства реконвалесцентов к 21-30 дням болезни сохранялись легкие остаточные явления (табл. 75): гипотония мышц (76,9%), нарушение походки (61.5%), рекурвация в коленном суставе (53.8%), неправильная постановка стоп (7.7%), локальная гипотрофия мышц (7.7%), оживление (38.5%) или снижение (7.7%) сухожильных рефлексов. Примечательно, что к этому сроку произошло увеличение числа детей с пирамидными симптомами. В 2-х случаях из пяти названные симптомы определялись с момента госпитализации, у 3-х были выявлены впервые, из них у 2-х сначала рефлексы были сниженными, у одного - нормальными. Снижение сухожильных рефлексов было стабильным только у одного больного, у 4-х они нормализовались, у 2-х детей, как отмечено выше, наступило оживление рефлексов, при этом только у одного больного с повышенными рефлексами было указание на энцефалопатию в анамнезе. Количество детей с локальной гипотрофией мышц к 21-30 дню не увеличилось.

При наблюдении за больными с легкой спинальной формой Коксаки-инфекции установлена устойчивость остаточных явлений, которые сохранялись в течение 7 месяцев от начала заболевания у большинства реконвалесцентов. Общность топики поражения обуславливала сходство клиники полиомиелита и Коксаки-

инфекции. Углубленный анализ клинических симптомов позволил выявить некоторые особенности течения заболеваний энтеровирусной этиологии. Так, у больных полиомиелитом и полиомиелитоподобными заболеваниями на фоне ЖВС в первые дни болезни преобладали пирамидные симптомы, впоследствии сменившиеся гипорефлексией, которая становилась доминирующей и отмечалась у большинства пациентов. Стойкое оживление сухожильных рефлексов сохранялось, главным образом, у детей, имевших в анамнезе энцефалопатию.

При Коксаки-инфекции имеется обратная динамика со стороны рефлекторной сферы. В первые дни болезни преимущественно выявляется гипорефлексия, которая начиная с 21-30 дней болезни сменяется гиперрефлексией, преобладающей во все последующие периоды наблюдения, независимо от наличия в анамнезе энцефалопатии.

Остаточные явления, как и у больных других групп были минимальными, не приводили к инвалидности и не требовали ортопедической коррекции. Они отмечались, главным образом, у детей, имевших диагностическое нарастание титра антител к аутоштамму ($r=+0.81$; $p<0.05$), не зависели от преморбидного фона, типа ЭМГ и в большей степени были обусловлены иммунологической перестройкой, происходящей в ходе болезни.

Фекально-оральные вирусные инфекции (полиомиелит) у детей, вакцинированных против полиомиелита, протекали в виде легкой стертой формы, общие симптомы не наблюдались, а развивался легкий спинальный парез.

Таблица 75.

**Клинические симптомы у больных Коксаки-инфекцией
в различные периоды болезни**

Клинические симптомы	Сроки наблюдения			
	1-15 дни (n=13)		21-30 дни (n=13)	
	абс.	%	абс.	%
Гипотония мышц	13	100	10	76.9
а) нарушение походки	13	100	8	61.5
б) рекурвация в коленном суставе	11	84.6	7	53.8
в) неправильная постановка стоп	3	23	1	7.7
Локальная гипотрофия мышц	1	7.7	1	7.7
Гипорефлексия	7	53.8	1	7.7
Пирамидные симптомы				
а) гиперрефлексия	2	15.4	5	38.5
б) клонус	3	23	4	30.8

6.4. Клиника дифтерии зева у детей.

Клиника дифтерии изучена у 59 детей, из них локализованная форма диагностирована у 45, токсическая дифтерия зева - у 14. Диагноз у всех детей подтвержден бактериологически, преобладали коринобактерии типа *gravis* (75.2%).

Неблагоприятный преморбидный фон был отмечен у 59.0% детей. Больные локализованной формой не были привиты в 12% случаев, а токсической дифтерией - в 100% случаев.

Локализованная дифтерия зева обычно начиналась остро, повышалась температура тела, которая держалась 3-4 дня. Дети жаловались на головную боль, боль в горле. При осмотре зева наблюдали яркую гиперемию и увеличение (до I-II степени) минда-

лин, на которых обычно отмечали отрывчатые, легко снимающиеся налеты. Клинические симптомы после введения антитоксической сыворотки купировались через 3-4 дня. Течение болезни у всех детей было благоприятное.

Токсическая дифтерия зева также начиналась остро. Из симптомов токсикоза преобладали бледность, рвота, боль в горле была выражена меньше, фебрильная лихорадка.

У всех больных выявляли отек шейной клетчатки, миндалин, на последних обнаруживали пленчатые налеты, которые носили диффузный характер. У всех детей течение болезни осложнялось лимфаденитом, у 4 больных развился дифтерийный полиневрит (табл. 76).

На клиническую форму дифтерии влияла предшествующая сенсibilизация, при этом вакцинированные дети заболевали легкой формой инфекции, токсическая дифтерия - это удел непривитых детей. Стартовые титры антитоксических антител у этой группы были нулевые, при локализованной форме они достигали 1:320.

6.5. Клиника скарлатины у детей.

Клиническая картина заболевания была изучена у 92 детей. Среди них больные от 2 до 6 лет - 27 человек, от 7 до 14 лет - 65 человек. Заболевание начиналось остро, с повышения температуры тела до 38,5°C (23,9%), до 39,5°C (58,7%), появления боли в горле (42,4%), рвоты (21,7%), тошноты (3,5%), головной боли, недомогания, слабости (62,5%) (рис. 3.10). Температурная реакция была кратковременная (1-3 дня) у 53,1%, до 5 дней - у 40,5%, до 10 дней - у 6,4%. В 1-2 день (71,7%) или на 3-4 сутки (18,5%) появлялась

сыпь, быстро распространявшаяся на лице, туловище, конечностях.

Таблица 76.

Частота клинических симптомов при дифтерии зева.

Клинические симптомы	Формы дифтерии зева			
	Локализованная n=45		Токсическая n=14	
	абс.	%	абс.	%
Головная боль	26	58.8	10	71.4
Боль в горле	39	86.6	12	85.7
Температура тела:				
а) нормальная	7	15.6	-	-
б) 37-38° С	13	28.8	3	21.4
в) 38-39° С	18	40.0	7	50.2
г) выше 39° С	7	15.6	4	28.6
Инфекционный токсикоз	-	-	14	100
Налеты на миндалинах				
а) островчатые	40	88.8	2	4.3
б) пленчатые	5	11.2	8	57.1
в) распространенные	-	-	4	28.5
Гиперемия зева:				
а) "застойная"	-	-	12	85.4
б) яркая	40	88.8	2	14.6
Увеличение миндалин:				
а) I ст.	15	33.6	2	14.3
б) II ст.	30	66.7	8	57.1
в) III ст.	-	-	4	28.6
Рвота	4	8.9	5	35.7
Отек шейной клетчатки:				
а) I ст.	-	-	12	85.7
б) III ст.	-	-	2	14.3

Мелкоточечная сыпь была сосредоточена на гиперемизированных участках сухой кожи. Более обильные высыпания отмечены в естественных складках кожи, внизу живота, на сгибательных по-

верхностях конечностей. Сыпь исчезала к третьему дню лишь у 8,5%, к пятому - у 54,8%, к седьмому - у 36,4%. Типичное пластинчатое шелушение кожи наблюдали у 25%, у остальных оно было мелким, отрубевидным. Ангина, характерный симптом скарлатины, протекала с типичной гиперемией миндалин, язычка, дужек, в большинстве случаев не распространявшейся на слизистую оболочку твердого неба (47,8%), с гнойным выпотом на миндалинах (41,3%), катаральная (47,8%), флегмонозная (1,1%). Ангина сопровождалась затруднением и болью при глотании, припухлостью и болезненностью подчелюстных или передне-шейных лимфатических узлов. Выраженную реакцию регионарных лимфатических узлов отмечали у 89,4% пациентов. Язык был ярким, с гипертрофированными сосочками ("малиновый") в 55,4% случаев. В периферической крови лейкоцитоз - у 44,5%, нейтрофилез со сдвигом влево - у 56,1%, эозинофилия - у 27%, ускоренная СОЭ - у 46,2% больных.

Легкая форма скарлатины диагностирована у 34,8%, средне-тяжелая - у 65,2% госпитализированных детей.

Таким образом, клиническая картина скарлатины была типичной, однако токсические и токсикосептические ее формы не наблюдались, своевременно начатая антибактериальная терапия благоприятно влияла на течение болезни, при этом бактериальные и аллергические осложнения отмечали редко.

6.6. Клиника инфекционного мононуклеоза у детей.

Клинические симптомы болезни в остром периоде изучены у 62 детей. Острое начало болезни отмечено у 74% детей, постепенное - у 26%. Лихорадка была субфебрильной или фебрильной и

сохранялась от 3 до 25 дней. Симптомы интоксикации не доминировали над остальными и, как правило, исчезали к концу первой недели болезни. На первый план выступали признаки поражения носоглотки, определявшие тяжесть состояния ребенка. Увеличение небных миндалин и гиперемия зева отмечены у 91%, наложения на миндалинах наблюдались у 71%, преобладали лакунарные ангины (31%). Лимфоаденопатию наблюдали у 98% детей. Гепатоспленомегалию выявляли у всех больных, как правило, на 5-7 день болезни, иногда раньше (табл. 77).

Таблица 77.

Частота клинических симптомов инфекционного
мононуклеоза в остром периоде болезни

Клинические симптомы	%
Температура тела:	
а) нормальная	26.0
б) 37-38° С	35.0
в) 38-39° С	39.0
Рвота	15.0
Сыпь	18.0
Боль в горле	40.0
Лимфоузлы от 1 до 3 см	88.0
Лимфоузлы свыше 3 см	12.0
Наложения на миндалины	61.7
Гипертрофия миндалин 1 ст.	29.0
Гипертрофия миндалин 2 ст.	63.0
Гипертрофия миндалин 3 ст.	8.0
Увеличение печени	100.0
Увеличение селезенки	100.0
Желтуха	0
Боли в животе	8.0
Снижение аппетита	32.0
Анорексия	3.0
Вялость	35.5

Клиника инфекционного мононуклеоза соответствовала лимфопролиферативному заболеванию, причем на первой план выступали местные симптомы. Однако, в дальнейшем течение болезни принимало затяжной характер, длительно сохранялась гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.

Все находившиеся под наблюдением больные были разделены на две группы: первая - с фекально-оральными инфекциями, вторая - с воздушно-капельными. В каждой группе были больные бактериальными и вирусными неуправляемыми и управляемыми инфекциями. Сравнение течения заболеваний различной этиологии позволило выявить некоторые общие черты: а) манифестность клинических проявлений, б) клиника этих инфекций зависела от предшествующей сенсibilизации (вакцинопрофилактики), материнского иммунитета и преморбидного состояния, вирулентности и патогенности возбудителей. Другими словами, одной из ведущих причин, влияющих на клинику, являлся иммунитет, иммунологическая адаптация на антигенное воздействие. Управляемые инфекции у привитых детей носили атипический характер, неуправляемые - манифестный, их клиника существенно не изменила свои черты.

6.7. Иммунология бактериальных и вирусных инфекций у детей.

Бурное развитие иммунологии коснулось всех разделов медицины, но меньше всего затронуло вопрос клинической иммунологии детских инфекционных болезней. В настоящее время появилась необходимость не только констатировать полученные данные при инфекционных болезнях, но и классифицировать их, най-

ти общие и частные иммунологические закономерности развития вирусных и бактериальных управляемых и неуправляемых инфекций, сопоставить имеющиеся данные теоретической иммунологии с клинико-иммунологическими данными. Безусловно, многие аспекты механизмов болезни остаются невыясненными, поэтому результаты клинической иммунологии не являются абсолютными, однако на данном этапе развития теоретической иммунологии их можно рассматривать как достоверные.

Проведенное в 1990-1996 гг. обследование 665 больных детей позволило нам выявить снижение числа Е-РОЛ-лимфоцитов в периферической крови при острых кишечных инфекциях, скарлатине, дизентерии, полиомиелите. Генез Е-РОЛ-лимфопении неоднозначен и мог быть обусловлен как миграцией этой популяции в иммунокомпетентные органы или органы-мишени, так и токсическим влиянием на обменные процессы этих клеток, либо на стволовую клетку с угнетением иммуногенеза.

По нашему мнению снижение числа Е-РОЛ-лимфоцитов - универсальный механизм адаптации на строго специфический антиген, однако, уровень Е-РОЛ-лимфопении неравнозначен и строго индивидуален. По изменениям числа популяций лимфоцитов в периферической крови наблюдаемые нами (табл. 78 - 81) инфекционные болезни можно было подразделить на:

1) инфекционные болезни с низкими показателями Е-РОЛ-лимфоцитов - клебсиеллез, протеоз, энтобактериоз, эшерихиоз, острый полиомиелит, парагрипп, дифтерия;

2) болезни с высокими показателями Е-РОЛ, Тфр-РОЛ, Тфч-РОЛ - коклюш и инфекционный мононуклеоз.

Раскрытие стартовых иммунологических показателей не может объяснить общие и частные закономерности управляемых и

неуправляемых инфекций, их возрастные особенности и антигенные взаимодействия с ИКК (табл. 78 - 81). Поэтому в дальнейшем анализ иммунологических данных проведен при инфекциях, вызванных вирусами с различной тропностью и бактериями - патогенными, условно-патогенными, у привитых и непривитых детей и разных возрастных групп.

Таблица 78.

Число Т-лимфоцитов при инфекционных заболеваниях у детей (n=625).

Нозологические формы		Возраст детей			
		2-11 мес	1-3 года	3-7 лет	8-14 лет
Здоровые	n	3,10±0,23	2,00±0,14	1,50±0,11	1,40±0,09
ОКИ бактериальные:					
Клебсиеллез	41	1,91±0,15*	-	-	-
Протеоз	25	1,97±0,20*	-	-	-
Энтеробакт.	19	1,83±0,25*	-	-	-
Эшерихиоз	33	1,70±0,24*	-	-	-
Сальмонеллез	28	1,87±0,18*	-	1,55±0,30 N	-
Воздушно-капельн. инф:					
Дифтерия	85	-	-	0,80±0,05*	-
Коклюш	22	2,50±0,17*	3,00±0,40*	2,10±0,13*	1,70±0,10
Менингококковая инф.	32	-	-	1,25±0,19 N	-
Вирусные инфекции:					
Острый полиомиелит	12	-	1,30±0,15*	1,40±0,05 N	-
Коксаки-инфекция	12	-	1,65±0,19 N	-	-
Парагрипп	60	2,00±0,30*	0,97±0,05*	1,10±0,20 N	-
Инф. мононуклеоз	57	-	-	2,50±0,28*	-

* - p<0.05, N – нормальный показатель

Таблица 79.

Число Тфр-лимфоцитов при инфекционных заболеваниях у детей.

Нозологические формы	Возраст детей			
	2-11 мес	1-3 года	3-7 лет	8-14 лет
Здоровые	2,02±0,25	1,15±0,10	0,95±0,07	0,96±0,06
ОКИ (бактериальные):				
Клебсиеллез	1,12±0,15*	-	-	-
Протеоз	1,28±0,21*	-	-	-
Энтеробакт.	1,38±0,18*	-	-	-
Эшерихиоз	1,54±0,28	-	-	-
Сальмонеллез	1,28±0,18*	-	1,09±0,18	-
Воздушно-капельн. инф:				
Дифтерия	-	-	0,67±0,30*	-
Коклюш	2,16±0,25*	2,20±0,39*	1,79±0,16*	1,22±0,15 N
Менингококковая инф.	-	-	0,35±0,07*	-
Вирусные инфекции:				
Острый полиомиелит	-	0,80±0,15	0,67±0,12*	-
Коксаки-инф.	-	0,92±0,15	-	-
Парагрипп	2,00±0,30	0,63±0,08*	0,70±0,07*	-
Инф.моновуклеоз	-	-	2,17±0,23*	-

*- $p < 0.05$, N – нормальный показатель.

Таблица 80.

Число Тфч-лимфоцитов при инфекционных заболеваниях у детей.

Нозологические формы	Возраст детей			
	2-11 мес	1-3 года	3-7 лет	8-14 лет
Здоровые	1,02±0,09	0,76±0,08	0,62±0,06	0,52±0,04
ОКИ (бактериальные):				
Клебсиеллез	0,51±0,12*	-	-	-
Протеоз	0,42±0,07*	-	-	-
Энтеробакт.	0,11±0,05*	-	-	-
Эшерихиоз	0,25±0,11*	-	-	-
Сальмонеллез	0,57±0,15*	-	0,41±0,17N	-
Воздушно-капельн. инфекции:				
Дифтерия	-	-	0,28±0,03*	-
Коклюш	1,71±0,14*	1,16±0,28*	0,99±0,15*	0,56±0,08
Менингококковая инфекция	-	-	0,09±0,01*	-
Вирусные инфекции:				
Острый полиомиелит	-	0,39±0,08*	0,36±0,13	-
Коксаки-инфекция	-	0,28±0,04*	-	-
Парагрипп	0,74±0,07*	0,29±0,08*	0,28±0,07N	-
Инф.моноклеоз	-	-	0,76±0,11N	-

* - $p < 0.05$, N – нормальный показатель

Таблица 81.

Число В-лимфоцитов при инфекционных заболеваниях у детей.

Нозологи- ческие формы	Возраст детей			
	2-11 мес	1-3 года	3-7 лет	8-14 лет
Здоровые	1,20±0,18	0,43±0,05	0,34±0,04	0,33±0,05
ОКИ бактериальные:				
Клебсиеллез	0,69±0,07*	-	-	-
Протеоз	0,63±0,14*	-	-	-
Энтеробакт.	1,05±0,18N	-	-	-
Эшерихиоз	0.87±0.09N	-	-	-
Сальмонеллез	0.56±0.09*	-	0.22±0.03	-
Воздушно-капельн. инф:				
Дифтерия	-	-	0.09±0.04**	-
Коклюш	1.00±0.09N	1.24±0.19**	0.84±0.08**	0.58±0.09
Менингококк овая инф.	-	-	0.58±0.10**	-
Вирусные инфекции:				
Острый полиомиелит	-	0.68±0.10	0.54±0.02	-
Коксаки-инф.	-	0.67±0.15		-
Парагрипп	0.43±0.10**	0.46±0.04	0.39±0.10	-
Инф.моноклеоз		-	0.49±0.05**	-

* - $p < 0.01$, ** - < 0.05 , N – нормальный показатель

6.7.1. Иммунология клебсиеллеза.

Иммунологическими методами был обследован 41 ребенок, в том числе 24 новорожденных и 17 грудного возраста. Показатели иммунограммы соответствовали возрастным нормативам, за исключением Тфр-лимфоцитов, численность которых были снижена. У новорожденных в остром периоде клебсиеллеза наблюдали нейтрофилез (табл. 82). В динамике болезни (на 12-23 дни) происходило снижение числа нейтрофилов и содержание IgG и IgA, при этом число Е-РОЛ, Тфр-РОЛ нарастало ($p < 0.002$). У детей старшего возраста в острой фазе отмечали нейтрофилез на фоне низких показателей Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр-РОЛ и высокой концентрации IgG и IgM. С исчезновением симптомов происходило увеличение числа Тфр-лимфоцитов, снижение числа Тфч-лимфоцитов и содержания IgG (табл. 83).

Статистических различий иммунологических показателей при легкой, средней и тяжелой формах болезни не было, и только содержание IgG при легкой форме болезни по сравнению со средне-тяжелой было ниже ($p < 0.005$), (табл. 84). То есть, изменчивость иммунологических показателей в большей степени отражала иммунную перестройку в ответ на антигенное воздействие и в меньшей - нарушение гомеостаза. В остром периоде и периоде реконвалесценции иммунологические показатели у новорожденных детей не отличались от нормальных значений контрольной группы. Возможно, нейтрализация антигенов клебсиелл частично в остром и периоде реконвалесценции происходила за счет пассивных (материнских) антител. Дезинтеграция и утилизация антигенов клебсиелл и иммунных комплексов обеспечивалась моноцитами и нейтрофилами.

Таблица 82.

Иммунологические показатели у новорожденных детей
с клебсиеллезом в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	I исследование		II исследование		p1
	M ± m (n=24)	б	M ± m (n=24)	б	
Нейтрофилы	4.82 ± 0.41 p<0.002	2.3	3.12 ± 0.31 p>0.05	1.8	<0.001
Лимфоциты	4.64 ± 0.31 p>0.05	1.3	4.52 ± 0.34 p>0.05	1.6	>0.05
Моноциты	0.81 ± 0.08 p>0.05	0.4	0.75 ± 0.06 p>0.05	0.3	>0.05
Е-РОЛ	1.42 ± 0.21 p>0.05	0.4	1.92 ± 0.14 p>0.05	0.6	<0.01
М-РОЛ	0.41 ± 0.07 p>0.05	0.3	0.63 ± 0.24 p>0.05	0.6	>0.05
О-лимфоциты	2.23 ± 0.21 p>0.05	0.98	2.13 ± 0.23 p>0.05	0.96	>0.05
Тфр-РОЛ	0.92 ± 0.24 p>0.05	0.7	1.54 ± 0.14 p>0.05	0.6	<0.002
Тфч-РОЛ	0.54 ± 0.11 p<0.05	0.4	0.43 ± 0.09 p<0.05	0.4	>0.05
JgG	9.23 ± 0.91 p>0.05	4.1	6.12 ± 0.71 p>0.05	3.4	<0.01
JgA	0.54 ± 0.11 p>0.05	0.7	0.23 ± 0.04 p>0.05	0.2	<0.002
JgM	0.81 ± 0.24 p>0.05	0.8	0.82 ± 0.08 p>0.05	0.4	
НСТ	13.34 ± 1.91 p>0.05	6.8	12.92 ± 1.02 p>0.05	4.5	>0.05
ЦИК	26.24 ± 5.23 p>0.05	18.1	45.32 ± 16.24 p>0.05	53.9	>0.05
CH'50	37.32 ± 1.89 p>0.05	7.7	44.12 ± 2.13 p<0.05	8.1	<0.02
K1	-57		-10		
K2	+35		+19		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми,

p1 - " - в сравниваемых группах (в динамике).

Таблица 83.

Иммунологические показатели у детей 1-6 мес.
при клебсиеллезе в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	I исследование		II исследование		pI
	M±m (n=17)	б	M±m (n=15)	б	
Нейтрофилы	3.84 ± 0.61 p<0.001	2.0	3.21 ± 0.42 p<0.001	1.5	>0.05
Лимфоциты	5.41 ± 1.23 p>0.05	0.3	5.42 ± 1.14 p>0.05	0.3	>0.05
Моноциты	0.82 ± 0.50 p>0.05	0.1	0.81 ± 0.09 p<0.002	0.4	>0.05
Е-РОЛ	1.91 ± 0.19 p<0.001	0.6	2.38 ± 0.32 p>0.05	1.1	>0.05
М-РОЛ	0.69 ± 0.08 p<0.01	0.3	0.61 ± 0.09 p>0.05	0.3	>0.05
О-лимфоциты	2.23 ± 0.31 p<0.002	1.1	2.67 ± 0.41 p>0.05	1.5	>0.05
Тфр-РОЛ	1.12 ± 0.24 p<0.002	0.6	1.61 ± 0.32 p>0.05	1.1	<0.05
Тфч-РОЛ	0.51 ± 0.23 p>0.05	0.5	0.39 ± 0.12 p>0.02	0.3	<0.05
JgG	6.72 ± 0.32 p<0.001	2.9	5.41 ± 0.48 p<0.001	1.9	<0.02
JgA	0.51 ± 0.19 p>0.05	0.7	0.23 ± 0.03 p<0.05	0.1	>0.05
JgM	1.12 ± 0.21 p<0.01	0.7	0.96 ± 0.11 p<0.01	0.48	>0.05
НСТ	7.42 ± 1.47 p>0.05	5.4	9.82 ± 1.41 p>0.05	4.9	>0.05
ЦИК	27.21 ± 7.18 p>0.05	23.1	41.76 ± 19.26 p>0.05	58.0	>0.05
СН'₅₀	41.71 ± 3.12 p>0.05	10.5	41.57 ± 2.86 p>0.05	9.7	>0.05
KI	-16		-12		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми,
pI - " - в сравниваемых группах (в динамике).

Таблица 84.

Иммунологические показатели у детей при клебсиеллезе
и форма тяжести.

Иммунологические показатели	Легкая форма		Средне-тяж.форма		Тяжелая форма		p1	p2
	M ± (n=17)	б	M ± m (n=17)	б	± m (n=17)	б		
Нейтрофилы	3.99 ± 0.96 p>0.05	1.9	4.4 ± 0.5 p>0.05	2.3	5.8 ± 2.2 p>0.05	3.2	>0.05	>0.05
Лимфоциты	6.19 ± 1.08 p>0.05	2.2	4.5 ± 0.31 p>0.05	1.2	4.4 ± 0.5 p>0.05	1.1	>0.05	>0.05
Моноциты	0.58 ± 0.19 p>0.05	0.4	0.8 ± 0.09 p>0.05	0.4	0.8 ± 0.1 p>0.05	0.3	>0.05	>0.05
Е-РОЛ	1.85 ± 0.43 p>0.05	0.9	1.4 ± 0.19 -	0.8	1.29 ± 0.2 p>0.05	0.4	>0.05	>0.05
М-РОЛ	0.81 ± 0.15 p>0.05	0.3	0.4 ± 0.09 p>0.05	0.4	0.4 ± 0.1 p>0.05	0.2	>0.05	>0.05
О-лимфоц.	2.53 ± 0.62 p>0.05	1.3	2.31 ± 0.28 p>0.05	1.0	1.41 ± 0.31 p<0.01	0.5	>0.05	<0.02
Тфр-РОЛ	0.57 ± 0.06 p<0.01	0.1	0.9 ± 0.2 p>0.05	0.7	0.72 ± 0.42 p>0.05	0.7	>0.05	>0.05
Тфч-РОЛ	0.69 ± 0.17 p>0.05	0.2	0.51 ± 0.12 p>0.05	0.5	0.41 ± 0.18 p>0.05	0.3	>0.05	>0.05
Тфр/Тфч	0.83		1.76		1.76			
JgG	5.6 ± 0.93 p>0.05	1.8	9.91 ± 0.87 p>0.05	4.1	7.87 ± 1.28 p>0.05	3.2	<0.00 1	>0.05
JgA	1.1 ± 0.57 p<0.05	1.1	0.40 ± 0.09	0.6	0.72 ± 0.31 p>0.05	0.8	>0.05	>0.05
JgM	1.19 ± 0.17 p<0.05	0.3	0.75 ± 0.2 p>0.05	0.8	1.21 ± 0.42 p>0.05	0.9	>0.05	>0.05
НСТ	8.25 ± 2.46 p>0.05	4.9	12.8 ± 1.8 p>0.05	7.2	11.7 ± 2.8 p>0.05	6.8	>0.05	>0.05
ЦИК	23.0 ± 13.1 p>0.05	18.3	25.4 ± 6.0 p>0.05	19.9	16.5 ± 4.5 p>0.05	6.4	>0.05	>0.05
CH ₅₀	51.47 ± 8.35 p>0.05	11.7	37.67 ± 2.3 p>0.05	8.1	35.4 ± 1.70 p>0.05	2.8	>0.05	>0.05

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 - "-" в сравнении легкой и средне-тяжелой формы p2 - "-" в сравнении средне-тяжелой формы и тяжелой формы

Материнские антитела уменьшали взаимодействие антигенов клебсиелл с рецепторами ИКК, поэтому их число у новорожденных не отличалось от нормальных показателей. Коэффициент рецепторной экспрессии в остром периоде клебсиеллеза у новорожденных детей составил -57 (при норме -50), в стадии реконвалесценции он возрастал в 5.7 раза и достигал значения -10. Увеличение величины коэффициента Е-рецепторной экспрессии могло быть обусловлено повышением рецепторной активности в стадии реконвалесценции, в остром периоде ингибирующее влияние пассивно переданных материнских антител уменьшало концентрацию антигена и супрессировало рецепторную экспрессию.

При клебсиеллезе у детей старшего возраста (от 2-х месяцев до 6 месяцев) антигены клебсиелл не изменяли экспрессию CD2-рецептора в острой фазе и периоде реконвалесценции, несмотря на то, что число Е-РОЛ в периферической крови было снижено и коэффициент рецепторной экспрессии снижался незначительно.

Расчет коэффициентов корреляции между ИКК, позволил предположить, что сохранение гомеостаза у здоровых детей происходило за счет гуморальных факторов (об этом свидетельствовали прямые корреляционные связи между ЦИК и C_{H50} , ЦИК и нейтрофилами, ЦИК и НСТ и ЦИК и IgA), при этом образовавшиеся иммунные комплексы активировали систему комплемента с последующей утилизацией комплексов антиген-антитело и фракций комплемента нейтрофилами.

При клебсиеллезе ослабление или исчезновение корреляционных (кооперативных) связей между ЦИК и C_{H50} , ЦИК и нейтрофилами приводит к замедлению утилизации антигенов и наступает нарушение гомеостаза. Однако, параллельно, в ответ на антигенное воздействие, компенсаторно активируется кооперация

ИКК (Е-РОЛ и М-РОЛ, М-РОЛ и Тфр-РОЛ), обеспечивая адекватный иммунный ответ, приводя к выздоровлению.

6.7.2. Иммунология протеоза.

Показатели иммунограммы изучены у 25 детей, из них 5 новорожденных и 20 - старше 1 месяца (табл. 85 - 87). Контрольную группу составили здоровые дети того же возраста.

У новорожденных детей в первые дни болезни наблюдали нормальное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов ($p > 0.05$), Е-РОЛ-лимфоцитоз ($p < 0.02$), повышение числа Тфч-лимфоцитов ($p < 0.05$). Уровни иммуноглобулинов класса G и M были в пределах возрастной нормы ($p > 0.05$), IgA оказался сниженным ($p < 0.001$). Показатели циркулирующих иммунных комплексов, комплемента и НСТ-теста соответствовали аналогичным у здоровых детей ($p > 0.05$). При динамическом наблюдении установлено снижение числа лимфоцитов ($p < 0.02$) и содержания IgG, IgM ($p < 0.01$, $p < 0.05$), содержание IgA повысилось ($p < 0.01$), а уровень ЦИК практически не изменился (табл. 85).

У новорожденных при протеозе, как и при клебсиеллезе, в острой фазе и периоде реконвалесценции иммунологические показатели существенно не отличались. Однако, число Е-РОЛ и Тфч-лимфоцитов было выше нормы. По-видимому, антигены протея уже в остром периоде приводили к увеличению экспрессии неспецифического CD2-рецептора, величина коэффициента экспрессии в стадии реконвалесценции возрастала в два раза. Результаты реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана в динамике болезни не менялись, уменьшение числа лимфоцитов в периферической крови происходило за счет нулевых клеток.

Таблица 85.

**Иммунологические показатели у новорожденных детей
при протеозе в различные периоды болезни.**

Иммунологические показатели	1-е исследование		2-е исследование		p1
	M ± m	б	M ± m	б	
Нейтрофилы	4.12 ± 0.81 p>0.05	1.82	3.34 ± 0.54 p<0.05	1.19	> 0.05
Лимфоциты	5.43 ± 0.62 p>0.05	1.43	3.58 ± 0.33 p<0.05	0.71	< 0.02
Моноциты	0.94 ± 0.24 p>0.05	0.49	0.6 ± 0.22 p>0.05	0.47	> 0.05
Е-РОЛ	2.65 ± 0.48 p<0.02	1.06	2.0 ± 0.34 p>0.05	0.75	> 0.05
М-РОЛ	0.71 ± 0.42 p>0.05	0.81	0.64 ± 0.16 p>0.05	0.36	> 0.05
О-лимфоциты	2.0 ± 0.7 p>0.05	1.62	0.98 ± 0.34 p<0.001	0.75	> 0.05
Тфр-РОЛ	1.05 ± 0.28 p>0.05	0.63	1.38 ± 0.30 p>0.05	0.67	> 0.05
Тфч-РОЛ	0.91 ± 0.26 p<0.05	0.56	0.13 ± 0.11 p>0.05	0.25	< 0.02
JgG	9.31 ± 0.19 p>0.05	0.42	5.38 ± 1.05 p<0.05	2.31	< 0.001
JgA	0.05 ± 0.03 p<0.001	0.07	0.22 ± 0.11 p>0.05	0.24	< 0.01
JgM	1.14 ± 0.19 p>0.05	0.42	0.58 ± 0.12 p>0.05	0.26	< 0.05
НСТ	7.0 ± 2.57 p>0.05	5.61	9.41 ± 3.67 p>0.05	8.08	> 0.05
ЦИК	19.5 ± 1.63 p>0.05	3.52	16.0 ± 3.17	6.98	
CH'50	35.25 ± 1.42 p>0.05	3.18	41.83 ± 5.844 p>0.05	12.86	> 0.05
K1	+24		+51		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в
сравнении со здоровыми p1 - " - в сравниваемых группах
(в динамике).

Таблица 86.

Иммунологические показатели у детей 1-6 мес.
при протеозе в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	1-е исследование		2-е исследование		p1
	M ± m	б	M ± m	б	
Нейтрофилы	4.18 ± 0.47 p<0.001	2.13	3.0 ± 0.31 p<0.001	1.27	< 0.05
Лимфоциты	4.73 ± 0.35 p<0.01	1.58	4.73 ± 0.35 p<0.01	1.44	-
Моноциты	0.71 ± 0.07 p<0.01	0.33	0.67 ± 0.07 p<0.01	0.28	-
Е-РОЛ	1.97 ± 0.23 p<0.001	0.83	1.94 ± 0.27 p<0.001	1.10	> 0.05
М-РОЛ	0.83 ± 0.16 p>0.05	0.56	1.1 ± 0.11	0.43	> 0.05
О-лимфоциты		0.70	2.42 ± 0.27 p<0.05	1.08	> 0.05
Тфр-РОЛ	2.12 ± 0.19 p<0.001	0.84	1.46 ± 0.29 p<0.05	0.94	> 0.05
Тфч-РОЛ	1.28 ± 0.28 p<0.01	0.31	0.46 ± 0.15 p>0.02	0.49	> 0.05
JgG	0.42 ± 0.10 p<0.01	2.76	5.99 ± 0.83 p<0.001	3.33	> 0.05
JgA	6.48 ± 0.69 p<0.001	0.38	0.42 ± 0.07 p>0.05	0.29	> 0.05
JgM	0.51 ± 0.09 p>0.05	0.84	1.41 ± 0.2 p<0.001	0.83	> 0.05
НСТ	7.92 ± 1.76 p>0.05	6.16	11.53 ± 2.93	10.6	> 0.05
ЦИК	46.2 ± 15.72 p>0.05	50.3	70.58 ± 23.89	82.2	> 0.05
CH'50	45.28±2.76 p>0.05	8.29	42.60 ± 2.69 p>0.05	9.44	> 0.05
K1	-7		-24		

Примечание: p - критерий достоверности азличий показателей в сравнении со здоровыми p1 - " - в сравниваемых группах (в динамике)

Таблица 87.

Иммунологические показатели у детей при
протеозе и форма тяжести.

Иммунологические показатели	Средне-тяжелая форма		Тяжелая форма		p1	p2
	M ± m (n=17)	б	M ± m (n=13)	б		
Нейтрофилы	4.24 ± 0.54 p>0.01	2.2	4.08 ± 0.59 p<0.001	1.7	>0.05	>0.05
Лимфоциты	4.7 ± 0.35 p<0.01	1.4	5.21 ± 0.64 p>0.05	1.8	>0.05	>0.05
Моноциты	0.81 ± 0.11 p<0.001	0.4	0.66 ± 0.06 p<0.01	0.2	>0.05	>0.05
Е-РОЛ	2.15 ± 0.26 p<0.05	0.8	1.90 ± 0.44 p<0.02	1.0	>0.05	>0.05
М-РОЛ	0.86 ± 0.16 p>0.05	0.5	0.72 ± 0.33 p>0.05	0.7	>0.05	>0.05
О-лимфоц.	2.20 ± 0.22 p<0.001	0.7	1.80 ± 0.32 p<0.001	0.7	<0.02	>0.05
Тфр-РОЛ	1.12 ± 0.25 p<0.002	0.8	1.75 ± 0.71 p>0.05	0.9	>0.05	>0.05
Тфч-РОЛ	0.52 ± 0.14 p>0.05	0.4	0.45 ± 0.15 p>0.05	0.2	>0.05	>0.05
JgG	6.77 ± 1.06 p<0.002	3.4	6.82 ± 0.69 p<0.001	1.9	>0.051	>0.05
JgA	0.34 ± 0.10	0.3	0.66 ± 0.16 p>0.05	0.4	>0.05	>0.05
JgM	1.21 ± 0.25 p<0.05	0.7	1.49 ± 0.30 p>0.001	0.8	>0.05	>0.05
НСТ	7.88 ± 1.78 p>0.05	4.9	7.67 ± 3.09 p>0.05	7.4	>0.05	>0.05
ЦИК	64.17 ± 24.89 p>0.05	50.8	19.25 ± 2.66 p>0.05	5.3	>0.05	<0.05
CH ₅₀	45.07 ± 3.76 p>0.05	9.8	41.5 ± 4.01 p>0.05	6.8	>0.05	>0.05

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 - " - в сравнении легкой и средне-тяжелой формы p2 - " - в сравнении средне-тяжелой формы и тяжелой формы

У детей старше 1 месяца в первые дни болезни наблюдали нейтрофилез ($p < 0.01$), моноцитоз ($p < 0.01$), сниженное, в отличие от новорожденных, содержание лимфоцитов ($p < 0.01$), Т- и О-лимфо-цитов ($p < 0.01$). Также отмечали уменьшение числа иммунорегуляторных клеток Тфч-РОЛ и Тфр-РОЛ ($p < 0.01$). Концентрация плазменных IgG, IgM, ЦИК превышала числовые значения у здоровых детей ($p < 0.01$). В динамике заболевания уменьшалось число нейтрофилов ($p < 0.05$), содержание моноцитов и лимфоцитов было стабильным. Умеренно снизился уровень иммуноглобулина класса G, концентрация иммуноглобулина класса M и циркулирующих иммунных комплексов не увеличилась ($p > 0.05$) (табл. 86).

У детей в возрасте 2-6 месяцев число Е-РОЛ и нулевых лимфоцитов в остром периоде и периоде реконвалесценции не менялось, однако величина коэффициента рецепторной экспрессии с стадии реконвалесценции снижалась.

В остром периоде болезни при дисбалансе ИКК (отрицательные корреляционные связи между Т и В клетками) были выражены корреляционные связи между нейтрофилами, НСТ и компонентом, кооперативные взаимоотношения соответствовали здоровым. Корреляционные связи между нейтрофилами и НСТ в остром периоде болезни отражали ответную защитную реакцию на бактериальное инфицирование.

В стадии реконвалесценции трехчленная кооперация ИКК (Т и В, В и Тфр, В и IgM) обуславливала первичный иммунный ответ и приводила к клиническому выздоровлению.

Таким образом, в остром периоде преобладала первичная защитная реакция за счет активности фагоцитоза, в период реконвалесценции - иммунологическая.

6.7.3. Иммунология энтеробактериоза.

Обследовано 19 детей, в том числе 5 новорожденных и 14 детей старше 2 месяцев. В остром периоде болезни у новорожденных отмечали нормальные показатели нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, Т-, В-, О-, Тфр-лимфоцитов ($p > 0,05$) и высокие М-РОЛ ($p < 0,05$). Уровни IgG, IgA, IgM, ЦИК были в пределах нормы ($p > 0,05$). В динамике болезни у новорожденных нарастало число Т- Тфч-лимфоцитов ($p < 0,001$), повышалась комплементарная активность ($p < 0,01$) (табл. 88).

У детей старше 1 месяца в остром периоде болезни наблюдали нейтрофилез ($p < 0,002$), моноцитоз ($p < 0,05$) Т-, О-, Тфр-, Тфч-лимфопению ($p < 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) при высоких показателях IgM ($p < 0,02$). В динамике заболевания происходило увеличение числа О-лимфоцитов ($p < 0,002$) и уровня ЦИК ($p < 0,02$) (табл. 89).

При сравнении стартовых иммунологических показателей при средне-тяжелой и тяжелой формах энтеробактериоза различий не наблюдали. В том и другом случае у детей отмечали нейтрофилез, Т-, О-, Тфр- и Тфч-лимфопению при высоких показателях IgG. Легкая форма заболевания наблюдалась только у трех больных.

В остром периоде у новорожденных детей коэффициент рецепторной экспрессии был снижен, в стадии реконвалесценции он возрос в 3 раза, у детей старшей группы в остром периоде он был нормальным и в стадии реконвалесценции снизился в 7 раз. Кооперация Т- и В-клеток в остром периоде и, возможно, рассогласованность утилизации ЦИК моноцитами проводили к нарушению гомеостаза, в стадии реконвалесценции кооперация функцио-

нально ориентированных клеток (В- и Тфр-) обуславливала повышению содержания IgG и IgA и выздоровление.

Таблица 88.
Иммунологические показатели у новорожденных детей при энтеробактериозе в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	I исследование		II исследование		p1
	M ± m (n=5)	б	M ± m (n=5)	б	
Нейтрофилы	3.36 ± 0.87 p>0.05	1.93	2.56 ± 0.59 p>0.05	1.29	> 0.05
Лимфоциты	5.02 ± 1.17 p>0.05	2.56	5.06 ± 0.65 p>0.05	1.44	> 0.05
Моноциты	0.66 ± 0.23 p>0.05	0.50	0.54 ± 0.08 p<0.05	0.17	> 0.05
Е-РОЛ	1.16 ± 0.21 p>0.05	0.47	2.17 ± 0.74 p>0.05	1.49	> 0.05
М-РОЛ	1.16 ± 0.35 p<0.05	0.76	1.23 ± 0.16 p<0.001	0.33	> 0.05
О-лимфоциты	1.92 ± 0.35 p>0.05	0.76	2.7 ± 0.77 p>0.05	1.54	> 0.05
Тфр-РОЛ	2.45 ± 0.56 p>0.05	1.12	1.9 ± 0.57 p>0.05	1.14	> 0.05
Тфч-РОЛ	0	-	0.48 ± 0.17 p>0.05	0.34	< 0.02
IgG	5.91 ± 1.27 p>0.05	2.79	6.42 ± 1.62 p<0.05	3.24	> 0.05
IgA	0.46 ± 0.25 p>0.05	0.55	0.33 ± 0.025 p>0.05	0.05	> 0.05
IgM	1.05 ± 0.30 p>0.05	0.67	1.6 ± 0.48 p>0.05	0.95	> 0.05
НСТ	10.25 ± 3.7 p>0.05	7.41	10.75 ± 5.85 p>0.05	11.7	> 0.05
ЦИК	32.0 ± 13.75 p>0.05	23.38	28.0 ± 10.0 p>0.05	20.0	> 0.05
СН ₅₀	42.28 ± 2.49 p<0.1	5.49	46.0 ± 1.27 p>0.05	2.16	> 0.05
K1	-65		-24		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 - " - в сравниваемых группах (в динамике)

Таблица 89.

Иммунологические показатели у детей 1-6 мес.
при энтеробактериозе в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	I исследование		II исследование		p1
	M ± m (n=5)	б	M ± m (n=5)	б	
Нейтрофилы	3.12 ± 0.36 p<0.002	1.35	3.44 ± 0.44 p<0.001	1.39	> 0.05
Лимфоциты	4.3 ± 0.42 p<0.002	1.56	5.6 ± 0.54 p>0.05	1.73	> 0.05
Моноциты	0.61 ± 0.07 p<0.05	0.16	0.75 ± 0.10 p<0.01	0.31	> 0.05
Е-РОЛ	1.83 ± 0.34 p<0.002	1.08	1.93 ± 0.24 p<0.001	0.72	> 0.05
М-РОЛ	1.05 ± 0.23 p>0.05	0.72	0.79 ± 0.19 p>0.05	0.57	> 0.05
О-лимфоциты	1.67 ± 0.21 p<0.01	0.67	2.96 ± 0.31 p>0.05	0.92	< .002
Тфр-РОЛ	1.38 ± 0.20 p<0.01	0.67	2.07 ± 0.40 p<0.05	1.0	> 0.05
Тфч-РОЛ	0.1 ± 0.07 p<0.001	0.22	0.14 ± 0.14 p<0.001	0.35	> 0.05
JgG	4.76 ± 0.91 p>0.05	3.0	5.29 ± 0.60 p<0.002	1.92	> 0.05
JgA	0,33 ± 0,07 -	0.24	0.42 ± 0.08 p>0.05	0.24	> 0.05
JgM	1.12 ± 0.20 p<0.02	0.67	1.04 ± 0.28 p>0.05	0.89	> 0.05
НСТ	9.11 ± 1.80 p>0.05	5.4	17.28 ± 5.78 p<0.1	15.05	< 0.05
ЦИК	13.0 ± 1.83 p>0.05	5.12	43.22 ± 12.56 p<0.05	37.67	< 0.02
CH'50	42.98 ± 3.35 p>0.05	9.39	44.14 ± 5.40 p>0.05	12.9	> 0.05
KI	+8		-53		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 - " - в сравниваемых группах (в динамике)

Таблица 90.

Иммунологические показатели у детей
при энтеробактериозе и форма тяжести.

Иммунологические показатели	Средне-тяж.форма		Тяжелая форма		p1
	М ± m (n=16)	б	М ± m (n=3)	б	
Нейтрофилы	3.0 ± 0.32 p<0.001	1.31	4.33 ± 1.09 p<0.02	1.85	> 0.05
Лимфоциты	4.46 ± 0.42 p<0.01	1.69	4.7 ± 1.69 p>0.05	2.88	> 0.05
Моноциты	0.60 ± 0.08 p>0.05	0.32	0.73 ± 0.20 p>0.05	0.35	> 0.05
Е-РОЛ	1.73 ± 0.29 p<0.001	1.04	2.17 ± 1.09 p>0.05	1.84	> 0.05
М-РОЛ	1.15 ± 0.22 p>0.05	0.78	0.83 ± 0.19 p>0.05	0.32	> 0.05
О-лимфоциты	1.75 ± 0.15 p<0.001	0.53	1.77 ± 0.76 p<0.05	1.30	> 0.05
Тфр-РОЛ	1.51 ± 0.19 p<0.01	0.65	2.3 ± 0.95 -	1.62	> 0.05
Тфч-РОЛ	0.08 ± 0.06 p<0.001	0.2	0.03 ± 0.03 0<0.001	0.06	< 0.05
JgG	5.01 ± 0.71 p<0.05	2.51	5.43 ± 2.91 p>0.05	4.95	> 0.05
JgA	0.32 ± 0.06 p>0.05	0.23	0.77 ± 0.59 p>0.05	0.79	> 0.05
JgM	1.04 ± 0.18 p>0.05	0.64	1.33 ± 0.42 p>0.05	0.72	> 0.05
НСТ	8.9 ± 1.71 p>0.05	5.47	11.3 ± 4.56 p>0.05	7.76	> 0.05
ЦИК	19.11 ± 5.23 p>0.05	15.7	14.0 ± 0.71 p>0.05	7.07	> 0.05
СН'50	42.47 ± 2.72 p>0.05	8.71	42.47 ± 2.12 p>0.05	3.61	> 0.05
K1	-1		+18		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 -- " - в сравниваемых группах

6.7.4. Иммунология эшерихиоза.

Иммунологическое обследование проведено 33 детям, поступившим в стационар в ранние сроки заболевания, из них 7 новорожденных и 26 детей старше 1 месяца. Число нейтрофилов, лимфоцитов, Е-РОЛ-лимфоцитов ($p > 0,05$) в острый период болезни у новорожденных не отличалось от здоровых детей. Содержание иммуноглобулинов, ЦИК, Тфч-лимфоцитов, комплементарная активность не превышали значений контрольной группы ($p > 0,05$).

В динамике болезни отмечена тенденция к снижению числа нейтрофилов и НСТ-теста ($p > 0,05$). Содержание лимфоцитов, моноцитов осталось прежним, имелась тенденция к увеличению числа Е-РОЛ, М-РОЛ ($p > 0,05$), Тфр-лимфоцитов ($p > 0,05$) при неизменившемся уровне IgG, IgA IgM и ЦИК (табл. 90).

При эшерихиозе у новорожденных детей, в отличие от клебсиеллеза, протеоза и энтеробактериоза, в остром периоде и периоде реконвалесценции наблюдались высокие показатели М-РОЛ-лимфоцитов. При этом коэффициент рецепторной экспрессии в остром периоде составил -39, в стадии реконвалесценции +5.

У детей старше 1 месяца в острой фазе болезни наблюдали нейтрофилез, моноцитоз ($p < 0,001$), Е-РОЛ-лимфопению ($p < 0,001$), уменьшение числа Тфр- и Тфч-лимфоцитов ($p < 0,05$, $p < 0,001$) при высоких показателях IgG, IgA ($p < 0,002$, $p < 0,05$). ЦИК соответствовали норме ($p > 0,05$). Активность нейтрофилов, определяемая НСТ-тестом, была высокая ($p < 0,002$).

Таблица 91.

Иммунологические показатели у новорожденных детей
при эшерихиозе в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	1-е исследование		2-е исследование		p ¹
	M ± m (n=7)	б	M ± m (n=5)	б	
Нейтрофилы	3.21 ± 0.67 p>0.05	1.75	2.84 ± 0.51 p>0.05	1.12	> 0.05
Лимфоциты	5.66 ± 0.45 p>0.05	1.17	5.46 ± 1.03 p>0.05	2.27	> 0.05
Моноциты	0.62 ± 0.11 p>0.05	0.28	0.70 ± 0.15	0.33	> 0.05
Е-РОЛ	2.1 ± 0.62 p>0.05	1.38	3.67 ± 0.99 p<0.05	2.19	> 0.05
М-РОЛ	0.82 ± 0.10 p<0.01	0.23	0.97 ± 0.23 p<0.05	0.50	> 0.05
О-лимфоциты	2.92 ± 0.32 p>0.05	0.72	3.1 ± 0.90 p>0.05	1.99	> 0.05
Тфр-РОЛ	1.24 ± 0.31 p>0.05	0.69	1.97 ± 0.26 p<0.05	0.58	> 0.05
Тфч-РОЛ	0.72 ± 0.28 p>0.05	0.62	0 ± 0	0	< 0.05
JgG	7.43 ± 1.78 p>0.05	4.64	7.3 ± 1.37 p>0.05	3.02	> 0.05
JgA	0.1 ± 0.19 -	0.50	1.15 ± 0.74 p>0.05	1.63	> 0.05
JgM	0.67 ± 0.23 p>0.05	0.60	1.10 ± 0.28 p>0.05	0.62	> 0.05
НСТ	10.67 ± 3.16 p>0.05	7.58	6.33 ± 0.94 p<0.02	2.08	> 0.05
ЦИК	57.33 ± 33.45 p>0.05	80.28	45.0 ± 20.57 p>0.05	45.3	> 0.05
СН ₅₀	38.22 ± 5.06 p>0.05	11.13	40.10 ± 1.09 p>0.05	2.41	> 0.05
K1	-39		+15		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p¹ - " - в сравниваемых группах (в динамике)

Таблица 92.

Иммунологические показатели у детей 1-6 мес.
при эшерихиозе в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	1-е исследование		2-е исследование		p1
	M±m(n= 26)	б	M±m(п = 22)	б	
Нейтрофилы	3.80 ± 0.36 p<0.001	1.81	3.05 ± 0.27 p<0.001	1.26	> 0.05
Лимфоциты	5.17 ± 0.32 p>0.05	1.62	5.05 ± 0.29 p>0.05	1.35	> 0.05
Моноциты	0.81 ± 0.11 p<0.01	0.56	0.49 ± 0.05 p>0.05	0.23	< 0.00
Е-РОЛ	1.70 ± 0.21 p<0.001	0.97	1.41 ± 0.25 p<0.001	0.79	> 0.05
М-РОЛ	0.87 ± 0.08 p>0.05	0.37	0.79 ± 0.14 p>0.05	0.54	> 0.05
О-лимфоциты	2.85 ± 0.32 p>0.05	1.46	2.93 ± 0.37 p>0.05	1.49	> 0.05
Тфр-РОЛ	1.54 ± 0.26 p<0.05	1.08	1.26 ± 0.14 p<0.002	0.53	> 0.05
Тфч-РОЛ	0.17 ± 0.07 p<0.001	0.29	0.25 ± 0.11 p<0.001	0.41	> 0.05
JgG	4.98 ± 0.45 p<0.002	2.29	6.60 ± 0.71 p<0.001	3.17	> 0.05
JgA	0.55 ± 0.10 p<0.05	0.52	0.64 ± 0.15 p<0.05	0.68	> 0.05
JgM	0.84 ± 0.11 p>0.05	0.61	1.25 ± 0.16 p<0.001	0.71	< 0.02
НСТ	11.86 ± 1.16 p<0.002	5.67	11.83 ± 0.94 p<0.001	3.95	> 0.05
ЦИК	29.04 ± 5.32 p>0.05	24.5	50.44 ± 14.32 p<0.05	60.16	> 0.05
СН'50	44.99 ± 2.20 p>0.05	9.91	48.92 ± 3.01 p>0.05	12.03	> 0.05
K1	-67		-107		

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 - - " - в сравниваемых группах (в динамике)

Таблица 93.

**Иммунологические показатели у детей при
эшерихиозе и форма тяжести.**

Иммунологические показатели	Легкая форма		Средне-тяжелая форма		Тяжелая форма		p1	p2
	M ± m (n=13)	б	M ± m (n=17)		M ± m (n=13)	б		
Нейтрофилы	2.21±0.35 p<0.001	0.6	3.74 ± 0.45 p<0.001	1.85	4.31 ± 0.47 p<0.02	1.68	<0.02	>0.05
Лимфоциты	5.87 ± 1.07 p<0.01	1.81	4.77 ± 0.32 p<0.01	1.32	5.82 ± 0.45 p>0.05	1.63	>0.05	>0.05
Моноциты	0.99 ± 0.02 p>0.05	0.04	0.68 ± 0.15 p>0.05	0.62	0.78 ± 0.08 p>0.05	0.30	>0.05	>0.05
Е-РОЛ	1.69 ± 0.95 p<0.001	1.2	1.69 ± 0.22 p<0.001	0.91	1.99 ± 0.33 p>0.05	1.18	>0.05	>0.05
М-РОЛ	1.04 ± 0.16 p>0.05	0.27	0.78 ± 0.07 p>0.05	0.30	0.95 ± 0.12 p>0.05	0.44	>0.05	>0.05
О-лимфоц.	3.47 ± 0.29 p<0.001	0.49	2.56 ± 0.32 p<0.001	1.29	3.21 ± 0.44 p<0.05	1.57	<0.05	>0.05
Тфр-РОЛ	1.75 ± 1.3 p<0.01	1.82	1.39 ± 0.24 p<0.01	1.03	1.54 ± 0.24	0.86	>0.05	>0.05
Тфч-РОЛ	-		0.27 ± 0.09 p<0.001	0.37	0.41 ± 0.16 p<0.001	0.59		>0.05
JgG	5.25 ± 1.18 p<0.05	2.02	6.11 ± 0.79 p<0.05	3.32	4.76 ± 0.78 p>0.05	2.82	>0.05	>0.05
JgA	0.65 ± 0.28 p>0.05	0.48	0.48 ± 0.15 p>0.05	0.63	0.53 ± 0.09 p>0.05	0.34	>0.05	>0.05
JgM	1.27 ± 0.73 p>0.05	1.24	0.69 ± 0.13 p>0.05	0.54	0.85 ± 0.14 p>0.05	0.49	>0.05	>0.05
НСТ	9.67 ± 0.89 p>0.05	1.53	12.75 ± 1.81 p>0.05	7.43	10.5 ± 1.10 p>0.05	3.96	>0.05	>0.05
ЦИК	33.0 ± 16.2 p>0.05	22.6	34.0 ± 13.41 p>0.05	54.99	38.4 ± 6.48 p>0.05	23.35	>0.05	>0.05
CH ₅₀	46.77 ± 2.51 p>0.05	.51	41.88 ± 2.57 p>0.05	10.52	45.31 ± 3.10 p>0.05	11.15	>0.05	>0.05

Примечание: p - критерий достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми p1 - " - " в сравнении легкой и средне-тяжелой формы
p2 - " - " в сравнении средне-тяжелой формы и тяжелой формы

В динамике заболевания сохранялся нейтрофилез и увеличенный показатель НСТ-теста ($p < 0,001$, $p < 0,001$), число моноцитов снижалось ($p < 0,002$), сохранилась Т-лимфопения ($p < 0,001$), Тфр- и Тфч-лимфопения ($p < 0,002$, $p < 0,001$). Уровень иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM вырос ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$). Содержание ЦИК тоже увеличилось ($p < 0,05$). Комплементарная активность не изменялась (табл. 91).

У детей старше месяца происходило уменьшение числа Е-РОЛ-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов превышало норму уже в остром периоде. Можно было предположить, что эшерихии, как тимуснезависимые антигены, обуславливали иммунную перестройку с большей заинтересованностью гуморального звена иммунитета.

При эшерихиозе у детей старшего возраста в остром периоде и периоде реконвалесценции отмечались низкие показатели коэффициента рецепторной активности, т.е. было снижено число розеткообразующих клеток, уменьшалось число рецепторных лимфоцитов при высоком содержании нулевых.

Проведение корреляционного анализа выявило, что в остром периоде заболевания, в отличие от здоровых детей, статистически значимые коэффициенты корреляции отмечены между М-РОЛ- и О-лимфоцитами ($r = +0,538$, $p < 0,01$), обратная связь между М-РОЛ-лимфоцитами и IgM ($r = -0,458$, $p < 0,01$), Ттфч-лимфоцитами и ЦИК ($r = -0,410$, $p < 0,02$), НСТ и комплементом. В динамике болезни появилась, по данным коэффициента корреляции, связь между Е-РОЛ и М-РОЛ-лимфоцитами ($r = +0,502$, $p < 0,02$), обратная между моноцитами и ЦИК ($r = -0,425$, $p < 0,05$), Тфр- и Тфч-, и между IgG и ЦИК ($r = +0,538$, $p < 0,01$), ЦИК и комплементом она стала сильной.

Эшерихиоз характеризуется нейтрофилезом, моноцитозом, лимфопенией, Т-, Тфр-, Тфч-лимфопенией, В лимфоцитозом, увеличением IgM и IgG в динамике заболевания, образованием корреляционных связей между популяциями лимфоцитов, моноцитами и ЦИК, появлением в динамике заболевания связи между IgG и ЦИК.

Таблица 94.
ИКК при ОКИ, вызванных условно-патогенной флорой.

ИКК	Норма	1-е исследование				2-е исследование			
	X ± m	X	m	б	p	X	m	б	p
CD3	5.20 ± 0.29	3.48	0.25	0.84	<0.05	4.60	0.45	1.29	>0.05
CD4	3.70 ± 0.20	1.25	0.23	0.76	<0.05	1.39	0.12	0.35	<0.05
CD19	2.20 ± 0.08	2.32	0.70	0.64	>0.05	3.11	0.30	0.87	<0.05
CD8	1.30 ± 0.09	1.14	0.27	0.86	>0.05	1.37	0.18	0.52	>0.05
NK	0.55 ± 0.02	0.53	0.10	0.32	>0.05	0.71	0.10	0.28	>0.05

Таким образом, под влиянием антигенного воздействия при эшерихиозе менялась рецепция лимфоцитов и их функциональное состояние, происходило изменение корреляционных связей, исчезновение связей ЦИК-нейтрофилы. Все это приводило к нарушению гомеостаза, однако высокие показатели М-РОЛ лимфоцитов обеспечивали первичный иммунный ответ с последующим выздоровлением.

Исследования фенотипических клеток у детей раннего возраста, заболевших острыми кишечными инфекциями, выявило, что, как и в реакции розеткообразования, наблюдается снижение

числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов при нормальных показателях В-клеток и Т-супрессоров, в динамике болезни происходило нарастание В-клеток и Т-хелперов (табл. 94).

В стадии реконвалесценции у детей при ОКИ в 67% случаев отмечали развитие вторичного иммунодефицитного состояния, коррекция которого энтеролом нормализовала число CD3-лимфоцитов (табл. 95).

Таблица 95.

Применение энтерола при ОКИ у детей раннего возраста
и иммунологические показатели

Показатели иммунитета	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е исслед.	2-е исслед.	1-е исслед.	2-е исслед.
CD3	3.60±0.28	5.60±0.18*	3.43±0.05	4.20±0.65
CD4	1.40±0.42	1.20±0.18	1.40±0.24	1.60±0.12
CD19	2.60±0.26	3.60±0.58	2.10±0.30	2.80±0.25
CD8	0.99±0.13	1.50±0.25	1.30±0.56	1.20±0.30
NK	2.50±0.16	0.86±0.23	0.56±0.14	0.63±0.09

Таким образом, клеточный иммунитет новорожденного функционально компетентен, выявленная иммунологическая перестройка в остром периоде стадии реконвалесценции больше зависела от специфичности антигена и меньше от формы и тяжести болезни. Низкие показатели Е-РОЛ и CD3 в остром периоде и периоде реконвалесценции позволяют отнести детей, заболевших ОКИ, к группе риска по развитию вторичного иммунодефицита. Общей закономерностью ОКИ у детей грудного возраста является снижение Е-РОЛ лимфоцитов.

6.7.5. Иммунология острого полиомиелита.

Широкое внедрение активной профилактики острого полиомиелита убитой и живой вакцинами позволило ликвидировать паралитические формы заболевания. Легкие формы этой инфекции, которые продолжают регистрироваться у многократно привитых детей, имеют в большей степени эпидемиологическое и теоретическое значение.

Нами проводилось изучение клеточного и гуморального иммунитета в динамике болезни у 12 детей при легких спинальных формах острого полиомиелита. В эту группу вошли дети, у которых диагноз полиомиелита был подтвержден серологическими, эпидемиологическими и клиническими данными.

У детей 1-3 лет (табл. 96) в первые 15 дней болезни определяли Т- и Тфр-лимфопению ($p < 0,02$, $p < 0,05$), тенденцию к О-лимфоцитозу ($p > 0,05$) и снижение уровня комплемента ($p < 0,01$). К 21-40 дням болезни содержание Тфр-лимфоцитов оставалось ниже контрольного уровня ($p < 0,02$), нарастал О-лимфоцитоз ($p < 0,02$), показатели Т-лимфоцитов и комплемента нормализовались.

Проанализированы корреляционные связи между иммунологическими показателями по сравнению с контрольной группой здоровых детей. Наибольшее число связей прослеживалось с 1 по 15 дни болезни, к 21-40 дням болезни количество их уменьшалось.

Наблюдаемые больные были привиты против полиомиелита и переносили легкую форму заболевания. При этом коэффициент рецепторной экспрессии был снижен и в динамике болезни не изменялся. Корреляционная связь IgG - ЦИК могла указывать на вторичный характер иммунного ответа.

Таблица 96.

Иммунологические показатели у больных 1-3 лет при легкой спинальной форме полиомиелита в различные периоды болезни.

Иммунологические показатели	Сроки обследования				p1
	1 иссл.(1-15 дни) n=12		2 иссл.(21-40 дни) n=12		
	M ± m	б	M ± m	б	
Лимфоциты	3.59 ± 0.4 p>0.05	1.41	4.75 ± 0.49 p>0.05	1.7	>0.05
Моноциты	0.42 ± 0.09 p>0.05	0.34	0.55 ± 0.1 p>0.05	0.35	>0.05
Е-РОЛ	1.38 ± 0.2 p<0.02	0.7	1.84 ± 0.22 p>0.05	0.78	>0.05
М-РОЛ	0.68 ± 0.13 p>0.05	0.45	0.46 ± 0.1 p>0.05	0.34	>0.05
О-лимфоциты	1.83 ± 0.3 p>0.05	1.1	2.42 ± 0.39 p<0.02	1.35	>0.05
Тфр-РОЛ	0.8 ± 0.19 p>0.05	0.66	0.74 ± 0.1 p<0.02	0.35	>0.05
Тфч-РОЛ	0.39 ± 0.12 p>0.05	0.41	0.4 ± 0.09 p>0.05	0.32	
Ттфр/Ттфч	2.05		1.85		
JgG	9.6 ± 1.29 p>0.05	4.46	9.27 ± 1.56 p>0.05	5.4	>0.05
JgA	0.7 ± 0.14 p>0.05	0.49	1.0 ± 0.2 p>0.05	0.72	>0.05
JgM	1.21 ± 0.26 p>0.05	0.9	1.36 ± 0.07 p>0.05	0.6	>0.05
ЦИК	99.7 ±36.0 p>0.05	124.9	93.6 ±20.2 p>0.05	69.9	>0.05
CH'50	38.99 ± 1.32 p<0.01	4.57	43.17 ± 2.45 p>0.05	8.49	>0.05
K1	-32		-31		

Примечание: p - достоверность различий в сравнении с контрольной группой p1 - достоверность различий в 1 и 2 исследованиях

Одним из факторов, определяющих уровень гуморального иммунитета, являются местные механизмы защиты. В частности, слизистые оболочки препятствуют проникновению возбудителя в кровь и от степени резистентности этого барьера зависит возникновение болезни. Местная защита может функционировать независимо от системного иммунитета, хотя, как правило, стимуляция секреторного иммунитета сопровождается локальной секрецией IgA с одновременной индукцией гуморального иммунитета.

По нашим данным, при низких показателях секреторного IgA в слюне определялась тенденция к более высокому уровню вируснейтрализующих антител к полиовирусам I и II типов ($p > 0.05$) (табл. 97).

Таблица 97.

Содержание секреторного IgA в слюне и титр вируснейтрализующих антител к полиовирусам ($\log_2$) у больных полиомиелитом

Тип полиовируса	О г/л		0.19 - 1.36 г/л		p
	M $\pm$ m	б	M $\pm$ m	б	
I	5.50 $\pm$ 0.46	1.62	4.12 $\pm$ 0.47	2.35	<0.05
II	5.90 $\pm$ 0.52	1.83	4.36 $\pm$ 0.39	1.99	<0.02
III	3.58 $\pm$ 0.31	1.00	2.56 $\pm$ 0.38	1.93	<0.05

Примечание: p - достоверность различий

Таблица 98.

Титры антител к трем типам полиовируса у детей.

	I тип,возр.группы			II тип,возр.группы			III тип,возр.группы		
	3	6	7	3	6	7	3	6	7
1994									
n	118	113	45	118	113	45	118	113	45
M	4.54	3.88	3.60	5.44	4.53	4.16	2.96	2.51	1.98
б	1.77	1.72	2.22	1.74	1.62	2.34	2.13	2.22	2.05
m	0.16	0.16	0.33	0.16	0.15	0.35	0.20	0.21	0.31
Титр	1/23	1/15	1/13	1/46	1/24	1/18	1/8	1/6	1/4
1995									
n	100	103	38	100	103	38	100	103	38
M	4.27	2.55	3.45	5.62	4.50	4.63	3.16	1.65	1.29
б	2.02	2.04	2.63	1.41	1.53	1.82	2.05	1.94	1.92
m	0.20	0.20	0.43	0.14	0.15	0.30	0.20	0.19	0.31
Титр	1/20	1/6	1/11	1/52	1/24	1/26	1/9	1/3	1/2.5
1996									
n	89	64	24	85	60	24	89	64	24
M	4.20	3.17	3.50	5.54	4.47	4.71	3.16	1.73	0.96
б	1.56	1.80	2.09	1.50	1.49	1.37	1.78	1.92	1.55
m	0.17	0.23	0.43	0.16	0.19	0.28	0.19	0.24	0.32
Титр	1/19	1/9	1/12	1/49	1/23	1/27	1/9	1/3	1/2
1997									
n	31	40	6	31	40	6	31	40	6
M	4.32	2.75	1.17	5.74	4.20	3.67	3.10	1.75	1.50
б	1.76	1.98	1.83	1.65	1.77	2.50	2.20	1.92	2.51
m	0.33	0.31	0.75	0.30	0.28	1.02	0.39	0.30	1.02
Титр	1/21	1/7	1/2.3	1/57	1/19	1/13	1/9	1/3	1/3

Таблица 99.

Возраст детей и титры антител к трем типам полиовируса
у 1 и 2-летних детей.

	I тип возр.группы		II тип возр.группы		III тип возр.группы	
	1 год	2 года	1 год	2 года	1 год	2 года
до туровой вакцинации						
n	21	32	21	31	21	32
M	4.95	3.97	6.48	5.48	3.57	2.97
б	1.36	1.45	1.29	1.36	1.94	1.80
m	0.30	0.26	0.28	0.24	0.42	0.32
Титр	1/31	1/16	1/95	1/47	1/13	1/8
после II тура вакцинации						
n	27	33	27	33	27	33
M	5.81	5.45	7.37	6.82	4.81	4.03
б	0.92	1.28	1.01	1.10	1.39	1.76
m	0.18	0.22	0.19	0.19	0.27	0.31
Титр	1/58	1/46	1/175	1/116	1/29	1/16

Таблица 100.

Стартовые показатели ИКК при вакцинассоциированных
заболеваниях у детей до 2-х лет (n=5).

ИКК	Норма	Статистические показатели			p
	$X \pm m$	X	m	б	
CD3	5.20 ± 0.29	3.00	0.16	0.32	<0.05
CD4	3.70 ± 0.20	0.79	0.08	0.20	<0.05
CD19	2.20 ± 0.08	1.40	0.29	0.65	<0.05
CD8	1.30 ± 0.09	0.91	0.22	0.50	>0.05
NK	0.55 ± 0.02	0.95	0.25	0.54	>0.05

Таблица 101.

Показатели ИКК и туровая вакцинация ЖВС
у детей 3 группы здоровья.

ИКК	Норма $X \pm m$	1 исследование $X \pm m$	2 исследование $X \pm m$	p
CD3	5.20 ± 0.29	1.73 ± 0.36	4.80 ± 0.45	<0.05
CD4	3.70 ± 0.20	1.00 ± 0.27	2.80 ± 0.29	<0.05
CD19	2.20 ± 0.08	0.59 ± 0.14	1.75 ± 0.27	<0.05
CD8	1.30 ± 0.09	0.65 ± 0.11	1.68 ± 0.25	<0.05
NK	0.55 ± 0.02	0.51 ± 0.09	0.89 ± 0.17	>0.05
Лимфоц.	0.55 ± 0.02	4.35 ± 0.72	7.40 ± 0.46	<0.05
Титр антител				
I	3.90 ± 0.26	5.80 ± 0.64	5.30 ± 0.64	>0.05
II	5.40 ± 0.24	6.50 ± 0.48	6.50 ± 0.48	>0.05
III	3.50 ± 0.42	2.30 ± 0.64	2.10 ± 0.80	>0.05

Безусловно, титры специфических антител отражают особенности гуморальной защиты организма, а не всего комплекса иммунологических механизмов, функции которых частично раскрывает исследование популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Изучение популяционного иммунитета у детей к трем типам полиовирусов показало, что титры антител в 1994-1997 гг. существенно не менялись и оставались низкими к 3-му типу полиовирусов. В группе детей от 1 до 3 лет к I типу титр составил в 1994г. 1:23, ко II типу - 1:46, к III типу 1:8, в 1995 г. соответственно: 1/20, 1/52, 1/9, в 1996 г. - 1/19, 1/49, 1/9 и в 1997 г. - 1/21, 1/57, и 1/16 (табл. 98).

Проведенные в последние два года туровые вакцинации не повлияли на популяционный иммунитет к полиомиелиту, но повысили напряженность иммунитета в группе детей 1-2 лет (табл.

99). В 1997 г. у пяти детей, заболевших после туровой вакцинации, возникли легкие спинальные парезы с полным восстановлением утраченных функций в течение 30 дней.

Обследование этих детей с помощью моноклональных анти-тел позволило выявить снижение числа CD3, CD19, CD4 при нормальных показателях CD8 и NK (табл. 100), то есть спинальные парезы после туровой вакцинации развились на фоне низких показателей Т- и В-клеточного иммунитета, при нормативных значениях Ts, что исключало инфекционно-аллергический генез поражения центральной нервной системы.

Исследование ИКК у шести детей III группы здоровья (табл. 101), которые во время туровой вакцинации против полиомиелита находились на стационарном лечении, выявило, что стартовые показатели ИКК были низкими, кроме NK-клеток, титр антител к полиовирусам был высоким. В динамике вакцинального процесса произошло увеличение числа лимфоцитов, их популяций и субпопуляций, но изменения титра антител не произошло.

Таким образом, у детей III группы здоровья вакцинация против полиомиелита приводили к повышению клеточного и гуморального иммунитета (табл. 101).

6.7.6. Иммунология скарлатины.

Показатели иммунного статуса изучены у 79 детей, из них 45 больных скарлатиной (обследованы дважды на 2-5 и на 9-16 дни болезни) и 34 контактных (обследованы однократно через 2-4 дня после контакта). Среди обследованных были дети в возрасте от 3-7 лет (50 детей) и 7-13 лет.

Таблица 102.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у
больных скарлатиной детей от 3 до 7 лет

Иммунолог. показатели	Дни болезни		p ¹	p ²
	3 - 5	9 - 12		
	M ± m	M ± m		
Т	0.99 ± 0.13	1.37 ± 0.15	<0.05	>0.05
В	0.14 ± 0.04	0.17 ± 0.04	<0.05	>0.05
Тфр-РОЛ	0.20 ± 0.03	0.15 ± 0.03	<0.05	>0.05
Тфч-РОЛ	0.22 ± 0.04	0.19 ± 0.06	<0.05	>0.05
0-лимф.	1.64 ± 0.24	1.49 ± 0.23	>0.05	<0.05
JgA	0.72 ± 0.06	0.74 ± 0.10	>0.05	>0.05
JgM	0.83 ± 0.05	0.63 ± 0.06	>0.05	>0.05
JgG	16.32 ± 1.50	15.76 ± 1.54	>0.05	>0.05
K1	65	8		

Примечание: p¹ - достоверность различий в сравнении
с контрольной группой p² - достоверность различий в
динамике болезни

Таблица 103.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета
у больных скарлатиной школьников 11-13 лет.

Иммунологи- ческие показатели	Дни болезни		p1	p2
	3 - 5	9 - 12		
	M ± m	M ± m		
Е-РОЛ	1.56 ± 0.08	1.42 ± 0.13	>0.05	>0.05
М-РОЛ	0.20 ± 0.03	0.37 ± 0.05	<0.05	<0.05
Тфр-РОЛ	1.17 ± 0.29	1.06 ± 0.09	>0.05	>0.05
Тфч-РОЛ	0.39 ± 0.03	0.68 ± 0.14	>0.05	<0.05
0-лимфоциты	1.46 ± 0.23	1.75 ± 0.22	<0.05	>0.05
JgA	2.25 ± 0.30	2.03 ± 0.23	<0.05	>0.05
JgM	1.28 ± 0.08	1.38 ± 0.15	<0.05	>0.05
JgG	13.06 ± 2.10	8.96 ± 0.66	>0.05	<0.05
НСТ	24.60 ± 2.20	21.80 ± 2.10	>0.05	>0.05
ЦИК	83.20 ± 8.50	105.40 ± 13.00	>0.05	>0.05
СН ₅₀	50.58 ± 2.46	50.40 ± 1.09	>0.05	>0.05
К1	+6	-23		

Примечание: p1 - достоверность различий в сравнении
с контрольной группой p2 - достоверность различий в
динамике болезни

Таблица 104.

Иммунологические показатели у здоровых детей и детей,
контактных из очагов скарлатины в детских учреждениях

Иммуно- логические показатели	Дошкольники				Школьники				p1	p2
	здоровые		контактные		здоровые		контактные			
Е-РОЛ	1.73	0.08	1.16	0.04	1.14	0.10	1.14	0.19	<0.05	>0.05
М-РОЛ	0.66	0.09	0.23	0.16	0.39	0.08	0.87	0.15	<0.05	<0.05
Тфр-РОЛ	1.30	0.07	0.58	0.06	1.02	0.09	1.52	0.16	<0.05	>0.05
Тфч-РОЛ	0.58	0.09	0.48	0.03	0.29	0.10	0.16	0.01	>0.05	>0.05
0-лимф.	2.40	0.15	1.54	0.09	2.12	0.13	1.37	0.16	<0.05	<0.05
JgA	0.77	0.09	0.47	0.04	1.40	0.30	1.50	0.13	<0.05	>0.05
JgM	0.80	0.11	1.36	0.10	0.84	0.07	1.90	0.24	<0.05	<0.05
JgG	10.70	0.84	6.86	0.50	11.80	0.50	12.30	0.67	<0.05	>0.05
НСТ	15.40	1.20	8.00	1.70	19.70	1.47	18.00	2.30	<0.05	>0.05
ЦИК	21.40	2.17	78.50	7.50	97.15	5.32	129	27.20	<0.05	>0.05
СН'50	41.40	1.50	40.90	1.07	41.20	0.64	51.00	3.59	>0.05	>0.05
K1				−32				−20		

Примечание: p1 - достоверность различий в сравнении с контрольной группой p2 - достоверность различий в динамике болезни

У больных скарлатиной на 3-5 день болезни наблюдали снижение абсолютного числа Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр- и Тфч-РОЛ- лимфоцитов, причем у школьников - Е-РОЛ и М-РОЛ были снижены на фоне высокой концентрации IgG, а у дошкольников IgG и IgA (табл. 102,103).

У контактных по скарлатине дошкольников отмечено снижение числа Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр-РОЛ и высокие показатели IgM и комплемента, у школьников - низкие показатели Е-РОЛ, Тфр-РОЛ и высокие показатели М-РОЛ, IgG, IgA, IgM и комплемента.

У детей от 3-х до 7 лет, контактных по скарлатине, большинство показателей было сниженным, но содержание IgM и C_{H50} повышено (первичный иммунный ответ), у детей старше 7 лет отмечено увеличение числа М-РОЛ-лимфоцитов, комплемента, ЦИК и трех классов иммуноглобулинов (вторичный иммунный ответ) (табл. 104).

При инаппарантной и типичной формах скарлатины отмечен высокий уровень корреляционных связей между нейтрофилами, моноцитами и М-РОЛ-лимфоцитами. Тимуснезависимые антигены взаимодействовали с рецепторными М-РОЛ-лимфоцитами с последующим развитием первичного иммунного ответа у дошкольников при типичной скарлатине и вторичного - при инаппарантной у детей старшего возраста, по-видимому ранее sensibilizированных к стрептококку, иммунный ответ был вторичным. Показатель коэффициента рецепторной экспрессии в динамике болезни снижался.

При скарлатине отсутствовали корреляционные связи между В- и Т-лимфоцитами, Тфр- и В-лимфоцитами, но выражены были: В и IgA (обратная), В и SIgA (обратная), Тфр и IgA

(обратная), Тфр и SIgA, нейтрофилах и моноцитах, В и ЦИК (обратная), В и АСЛО (обратная).

В остром периоде скарлатины наблюдались кооперативные связи между нейтрофилами и моноцитами, тимуснезависимые антигены стрептококка стимулировали рецепцию В-клетки или блокировали ее с последующим развитием первичного иммунного ответа. Параллелизм между активностью фагоцитарных клеток и В-клеток приводил к благоприятному неосложненному течению.

Зарегистрированные при инаппарантной форме высокая фагоцитарная активность моноцитов и нейтрофилов, взаимосвязь фагоцитарных клеток и В-клеток, блок антигенами рецепции ИК, возможно, приводили к выработке высокого уровня антител, и болезнь не развивалась.

6.7.7. Иммунология Коксаки-инфекции.

Иммунологическое обследование проведено 12 больным Коксаки-инфекцией в возрасте 1-3 лет, контрольную группу составили здоровые дети того же возраста.

В первые 15 дней болезни у больных не отмечали изменений иммунологических показателей (табл. 105). К 21-30 дням заболевания развивалась Т-лимфопения ($p < 0,001$) и О-лимфоцитоз ($p < 0,02$), происходило повышение концентрации IgM ($p < 0,01$). Коэффициент рецепторной экспрессии в динамике болезни резко уменьшался.

Корреляционный анализ выявил появление связей между Тфр- и Т-лимфоцитами, а также между лимфоцитами и О-, Т-, Тфр-клетками, что свидетельствовало о преобладании клеточных механизмов защиты.

У больных с первых дней документировали корреляцию IgM и ЦИК. В динамике заболевания количество взаимосвязей уменьшалось, но с 21 дня наблюдения прослеживались кооперации между Тфр- и Т-лимфоцитами, IgM и ЦИК.

Таблица 105.

Иммунологические показатели у больных 1-3 лет при спинальной форме Коксаки-инфекции в различные периоды болезни.

Иммунолог. показатели	Сроки обследования				p1
	1-е иссл.(1-15 дни) n=12		2-е иссл.(21-30 дни) n=9		
	M ± m	б	M ± m	б	
Лимфоциты	4.18 ± 0.45 p>0.05	1.56	4.16 ± 0.39 p>0.05	1.19	>0.05
Моноциты	0.33 ± 0.07 p>0.05	0.25	0.34 ± 0.05 p>0.05	0.18	>0.05
Е-РОЛ	1.65 ± 0.19 p>0.05	0.69	1.14 ± 0.22 p<0.001	0.67	>0.05
М-РОЛ	0.67 ± 0.15 p>0.05	0.52	0.64 ± 0.22 p>0.05	0.66	>0.05
0-лимфоциты	1.84 ± 0.2 p>0.05	0.7	2.39 ± 0.34 p<0.02	1.18	>0.05
Тфр-РОЛ	0.92 ± 0.15 p>0.05	0.54	1.12 ± 0.1 p>0.05	0.34	>0.05
Тфч-РОЛ	0.28 ± 0.05 p>0.05	0.16	0.49 ± 0.08 p>0.05	0.3	<0.05
Тфр/Тфч	3.28		2.28		
JgG	8.63 ± 1.11 p>0.05	3.88	9.45 ± 1.17 p>0.05	4.0	>0.05
JgA	0.98 ± 0.19 p>0.05	0.68	0.82 ± 0.11 p>0.05	0.4	>0.05
JgM	0.83 ± 0.08 p>0.05	0.29	1.81 ± 0.28 p<0.01	0.98	<0.01
ЦИК	64.1 ± 10.1 p>0.05	35.1	98.5 ± 27.1 p>0.05	94.0	>0.05
CH'50	43.78 ± 1.78 p>0.05	6.19	45.12 ± 1.96 p>0.05	6.79	>0.05
K1	-11		-109		

Примечание: p1 - достоверность различий в 1 и 2 исследованиях.

Иммунологическая перестройка, происходящая в ходе заболевания, сопровождалась, как и при полиомиелите, Т-лимфопенией и О-лимфоцитозом, появлением корреляционной связи между Тфр- и Т-лимфоцитами, но при этом не наблюдали Тфр-лимфопению, отмечали повышение уровня IgM с 21-30 дни болезни и появление корреляции IgM и ЦИК, что могло быть обусловлено первичным характером иммунного ответа при данной инфекции.

Восстановление утраченных функций чаще отмечали у детей с более высокими титрами вируснейтрализующих антител в первой сыворотке на фоне более высокого содержания клеточных факторов, сниженных концентраций плазменных иммуноглобулинов, в особенности IgG, и появления корреляционной связи между IgG и ЦИК с 21-30 дни болезни.

Исход заболевания, также как и при полиомиелите, в большей степени обусловлен уровнем предшествующей сенсibilизацией.

6.7.8. Иммунология дифтерии.

Показатели гемограммы и иммунного статуса были исследованы у 85 детей, из них у 43 в возрасте от 3 до 7 лет и у 42 - от 8 до 10 лет.

У детей 3-7 лет при локализованной дифтерии зева изменений в показателях периферической крови не отмечали. Острый период болезни характеризовался Е-РОЛ-, М-РОЛ-, Тфр-РОЛ-, Тфч-РОЛ-лимфоцитопенией, повышением уровня иммуноглобулинов классов М и А, комплемента. Снижение показателей CD2-рецепции у детей этой возрастной группы сохранялось в динамике болезни, кроме того, оставался повышенным уровень комплемента и ЦИК.

Исходный уровень титра антитоксических антител составил 1:80 и в период реконвалесценции достигал 1:640 (табл. 106).

Дети 7-10 лет также имели в острый период болезни нормальные показатели периферической крови, Е-РОЛ-, М-РОЛ-, Тфр-РОЛ-, Тфч-РОЛ-лимфопению, повышенные концентрацию IgM и завершенность фагоцитоза. В период реконвалесценции все эти изменения сохранялись, за исключением завершенности фагоцитоза, которая резко снижалась. Среднегеометрический титр специфических антител в начале болезни был равен 1:80 и при выздоровлении - 1:2560 (табл. 107).

Таким образом, для локализованной дифтерии были характерны развитие транзиторного снижения Е-РОЛ-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия, высокое содержание комплемента. Исходный уровень специфических антител (1:80) не препятствовал развитию локализованной дифтерии, но, несмотря на сниженные показатели иммунитета, изменение рецепции Е-РОЛ-лимфоцитов и М-РОЛ-лимфоцитов, выздоровление сопровождалось нарастанием титра специфических антител в 4 и более раза.

Для детей 3-7 лет с токсической дифтерией зева были характерны нейтрофилез, моноцитоз, Е-РОЛ-, М-РОЛ-, Тфр-РОЛ-, Тфч-РОЛ-лимфопения, повышение концентраций IgA и комплемента и активности фагоцитоза. Антитоксические антитела отсутствовали. В периоде реконвалесценции содержание Е-РОЛ-, М-РОЛ-, Тфч-РОЛ-лимфоцитов нормализовались, при этом показатели ТфрРОЛ-лимфоцитов, комплемента, активность фагоцитоза не изменялись, снизился уровень НСТ и возросла концентрация плазменных IgM. Титр антитоксических антител нарастал до 1:1280 (табл. 108).

Таблица 106.

Показатели периферической крови и иммунного статуса у
больных локализованной дифтерией зева 3-7 лет.

Иммунологические показатели	Период болезни	
	Острый период	Период реконвалесценции
Лейкоциты	7.28 ± 0.59	7.59 ± 0.81
Эозинофилы	0.30 ± 0.06	0.53 ± 0.02
Нейтрофилы	3.96 ± 0.53	3.79 ± 0.55
Лимфоциты	2.75 ± 0.20	2.92 ± 0.28
Моноциты	0.31 ± 0.04	0.32 ± 0.07
СОЭ мм/ч	$19.20 \pm 3.06 *$	$20.00 \pm 2.90 **$
Е-РОЛ	$0.80 \pm 0.11 *$	$0.91 \pm 0.13 **$
М-РОЛ	$0.12 \pm 0.02 *$	$0.11 \pm 0.03 **$
Тфр-РОЛ	$0.47 \pm 0.08 *$	$0.60 \pm 0.12 **$
Тфч-РОЛ	$0.27 \pm 0.04 *$	$0.33 \pm 0.08 **$
JgG	9.94 ± 1.42	10.47 ± 1.00
JgA	$1.33 \pm 0.19 *$	0.70 ± 0.20
JgM	$1.33 \pm 0.19 *$	1.38 ± 0.25
НСТ	17.50 ± 2.80	18.90 ± 3.00
ЦИК	$41.50 \pm 5.76 *$	$48.60 \pm 7.15 **$
СН ₅₀	$49.20 \pm 1.90 *$	$49.40 \pm 1.70 **$
Активность фагоцитоза	81.10 ± 3.65	80.40 ± 4.40
Завершенность фагоцитоза	0.33 ± 0.01	0.34 ± 0.06
Эффективность фагоцитоза	296.40 ± 82.70	271.35 ± 47.14
log ₂ РПГА	4.00 ± 0.90	7.10 ± 0.90
Титр РПГА	1 : 80	1 : 640

* Достоверность отличия стартовых показателей и нормы, $p < 0.05$

** Достоверность различия показателей в динамике и нормы,
 $p < 0.05$

Таблица 107.

Показатели периферической крови и иммунного статуса у
больных локализованной дифтерией зева 7-10 лет.

Иммунологические показатели	Период болезни	
	Острый период	Период реконвалесценции
Лейкоциты	6.58 ± 1.77	6.42 ± 0.32
Эозинофилы	0.16 ± 0.04	0.34 ± 0.08
Нейтрофилы	3.64 ± 0.51	3.40 ± 0.38
Лимфоциты	2.60 ± 0.23	2.29 ± 0.28
Моноциты	0.32 ± 0.08	0.32 ± 0.08
СОЭ	$19.00 \pm .58$	9.75 ± 2.73
Е-РОЛ	$0.79 \pm 0.07^*$	$0.59 \pm 0.06^{**}$
М-РОЛ	$0.16 \pm 0.05^*$	$0.13 \pm 0.04^{**}$
Тфр-РОЛ	$0.50 \pm 0.06^*$	$0.37 \pm 0.05^{**}$
Тфч-РОЛ	$0.28 \pm 0.03^*$	$0.22 \pm 0.04^{**}$
JgG	10.79 ± 1.49	9.48 ± 0.73
JgA	1.35 ± 0.30	1.35 ± 0.30
JgM	$1.65 \pm 0.03^*$	1.28 ± 0.17
НСТ	14.77 ± 2.50	22.37 ± 1.80
ЦИК	52.10 ± 9.30	56.70 ± 9.05
CH ₅₀	53.30 ± 2.06	50.10 ± 2.46
Активность фагоцитоза %	$78.40 \pm 5.00^*$	76.30 ± 3.20
Завершенность фагоцитоза	0.45 ± 0.07	0.26 ± 0.06
Эффективность фагоцитоза	255.30 ± 56.40	117.70 ± 26.30
log ₂ РПГА	3.75 ± 2.50	8.80 ± 0.90
Титр РПГА	1 : 80	1 : 2560

* Достоверность отличия стартовых показателей и нормы, $p < 0.05$

** Достоверность различия показателей в динамике и нормы, $p < 0.05$

Таблица 108.

Показатели периферической крови и иммунного статуса у больных токсической дифтерией зева 3-7 лет.

Иммунологические показатели	Период болезни	
	Острый период	Период реконвалесценции
Лейкоциты	10.72 ± 1.90	8.68 ± 0.44
Эозинофилы	0.20 ± 0.08	0.10 ± 0.04
Нейтрофилы	7.22 ± 0.28	4.23 ± 0.96
Лимфоциты	2.32 ± 0.72	4.21 ± 1.40
Моноциты	$0.88 \pm 0.25 *$	0.31 ± 0.10
СОЭ мм/ч	$41.60 \pm 3.37 *$	9.50 ± 1.50
Е-РОЛ	$0.68 \pm 0.23 *$	1.14 ± 0.35
М-РОЛ	$0.07 \pm 0.02 *$	0.14 ± 0.27
Тфр-РОЛ	$0.45 \pm 0.18 *$	$0.60 \pm 0.10 **$
Тфч-РОЛ	$0.23 \pm 0.05 *$	$0.53 \pm 0.24 **$
JgG	11.60 ± 2.76	8.42 ± 1.46
JgA	$1.60 \pm 0.42 *$	$1.30 \pm 0.26 **$
JgM	1.13 ± 0.34	$1.55 \pm 0.20 **$
НСТ	25.80 ± 4.40	$9.25 \pm 3.60 **$
ЦИК	76.80 ± 26.00	74.00 ± 12.80
СН ₅₀	$56.50 \pm 4.14 *$	$53.20 \pm 3.80 **$
Активн. фагоцитоза %	$88.00 \pm 3.75 *$	$89.30 \pm 4.60 **$
Заверш. фагоцитоза	0.35 ± 0.05	0.26 ± 0.07
Эффект. фагоцитоза	312.70 ± 101.0	309.60 ± 68.70
log ₂ РПГА	0	8.30 ± 0.50
Титр РПГА	0	1 : 1280

* Достоверность отличия стартовых показателей и нормы, $p < 0.05$

** Достоверность различия показателей в динамике и нормы, $p < 0.05$

Таблица 109.

Показатели периферической крови и иммунного статуса у больных токсической дифтерией зева старше 7 лет (7-10) лет.

Иммунологические показатели	Период болезни	
	Острый период	Период реконвалесценции
Лейкоциты	8.57 ± 2.30	6.62 ± 0.38
Эозинофилы	0.17 ± 0.06	0.34 ± 0.06
Нейтрофилы	$6.36 \pm 2.50 *$	3.61 ± 0.46
Лимфоциты	$1.92 \pm 0.23 *$	2.23 ± 0.29
Моноциты	$0.77 \pm 0.31 *$	0.39 ± 0.13
СОЭ мм/ч	$43.00 \pm 5.00 *$	17.75 ± 6.50
Е-РОЛ	$0.86 \pm 0.07 *$	$0.89 \pm 0.33 **$
М-РОЛ	$0.14 \pm 0.05 *$	$0.06 \pm 0.025 **$
Тфр-РОЛ	$0.50 \pm 0.09 *$	$0.57 \pm 0.14 **$
Тфч-РОЛ	$0.32 \pm 0.08 *$	$0.33 \pm 0.20 **$
JgG	10.57 ± 2.64	11.15 ± 1.60
JgA	1.15 ± 0.19	$1.50 \pm 0.07 **$
JgM	1.02 ± 0.31	$1.92 \pm 0.31 **$
НСТ	29.50 ± 7.00	20.50 ± 9.70
ЦИК	57.00 ± 7.20	70.80 ± 15.80
CH ₅₀	$56.00 \pm 4.40 *$	$50.50 \pm 1.50 **$
Активн. фагоцитоза %	$92.30 \pm 3.30 *$	75.00 ± 11.50
Завершен. фагоцитоза	0.36 ± 0.04	0.27 ± 0.01
Эффект. фагоцитоза	351.00 ± 99.60	181.80 ± 63.10
log ₂ РПГА	0	7.50 ± 0.50
Титр РПГА	0	1 : 640

* Достоверность отличия стартовых показателей и нормы, $p < 0.05$

** Достоверность различия показателей в динамике и нормы, $p < 0.05$

Таблица 110.

Показатели периферической крови и иммунного статуса у бактерионосителей токсигенного дифтерийного штамма 3-7 лет.

Иммунологические показатели	Период болезни	
	Острый период	Период реконвалесценции
Лейкоциты	6.44 ± 0.34	6.72 ± 0.58
Эозинофилы	0.275 ± 0.07	0.312 ± 0.07
Нейтрофилы	3.42 ± 0.28	3.16 ± 0.52
Лимфоциты	$2.64 \pm 0.21 *$	$2.88 \pm 0.20 **$
Моноциты	0.286 ± 0.04	0.332 ± 0.05
СОЭ мм/ч	8.21 ± 1.50	10.71 ± 2.20
Е-РОЛ	$0.96 \pm 0.15 *$	$1.00 \pm 0.12 **$
М-РОЛ	$0.11 \pm 0.02 *$	$0.164 \pm 0.05 **$
Тфр-РОЛ	$0.615 \pm 0.08 *$	$0.643 \pm 0.07 **$
Тфч-РОЛ	$0.34 \pm 0.07 *$	$0.357 \pm 0.06 **$
JgG	9.97 ± 1.13	8.05 ± 0.76
JgA	0.87 ± 0.12	0.85 ± 0.18
JgM	$1.33 \pm 0.22 *$	1.21 ± 0.24
НСТ	21.50 ± 3.60	27.50 ± 5.20
ЦИК	54.20 ± 14.20	63.69 ± 7.30
СН ₅₀	49.00 ± 1.67	49.30 ± 1.10
Активн. фагоцитоза %	76.83 ± 4.50	74.63 ± 5.20
Завершен. фагоцитоза	0.265 ± 0.02	0.305 ± 0.01
Эффектив. фагоцитоза	134.88 ± 32.70	161.39 ± 36.20
log ₂ РПГА	7.70 ± 1.20	9.00 ± 1.90
Титр РПГА	1:1280	1 : 2560

* Достоверность отличия стартовых показателей и нормы, $p < 0.05$

** Достоверность различия показателей в динамике и нормы, $p < 0.05$

Таблица 111.

Иммунокомпетентные клетки при локализованной
дифтерии у детей.

Показатели ИКК	Норма		1-е исследование		2-е исследование	
CD3	1.50	0.05	1.80	0.12	1.40	0.20 N
CD4	0.80	0.06	1.10	0.10 N	0.89	0.20 N
CD19	0.37	0.04	0.48	0.05	0.66	0.25
CD8	0.69	0.04	0.98	0.05	0.77	0.10 N
NK	0.55	0.02	0.48	0.04	0.39	0.09

У больных старше 7 лет в остром периоде болезни отмечали нейтрофилез, моноцитоз, снижение числа лимфоцитов, Е-РОЛ-, М-РОЛ-, Тфр-РОЛ, Тфч-РОЛ-лимфоцитов, а также повышение показателей комплемента и активности фагоцитоза. Антитоксические антитела отсутствовали. В периоде выздоровления сохранялись Е-РОЛ-, М-РОЛ-, Тфр-РОЛ, Тфч-РОЛ-лимфопения, повышенная концентрация комплемента, кроме того отмечена дисиммуноглобулинемия, которая проявлялась нарастанием уровня плазменных иммуноглобулинов классов М и А. Логарифм среднегеометрической титра специфических антител в динамике возрастал до $7,5 \pm 0,5$ (1:640) (табл. 109).

Таблица 112.

Состояние ИКК и проба с нагрузкой анатоксином при локализованной дифтерии ($M \pm m$)

ИКК	Период болезни	
	Острый период	Период реконвалесценции
Лимфоциты	2.78 ± 0.23	3.20 ± 0.31 N
T0	0.83 ± 0.08	1.10 ± 0.18
T	0.99 ± 0.14	1.20 ± 0.13 N
B0	2.40 ± 0.22	2.70 ± 0.29
B	0.09 ± 0.03	0.11 ± 0.03
Tфр	0.68 ± 0.11	0.83 ± 0.08 N
Tфч	0.34 ± 0.05 N	0.45 ± 0.07 N
Tфр/Tфч	2.3	2.0
нагрузка цельным анатоксином		
T0	1.70 ± 0.20	2.30 ± 0.40
T	0.70 ± 0.30	0.20 ± 0.10
дифтерийный анатоксин 10^{-4}		
T0	1.20 ± 0.10	1.70 ± 0.30
T	1.10 ± 0.20	0.90 ± 0.09
коэффициенты без нагрузки		
K1	+ 16	+ 8
K2	- 2566	- 2354
коэффициенты после нагрузки цельным анатоксином		
K1	- 142	- 1050
дифтерийный анатоксин 10^{-4}		
K1	- 9	- 88

Итак, при дифтерии независимо от возраста детей, формы, тяжести болезни (локализованная, токсическая) в остром и периоде реконвалесценции происходило снижение числа рецепторных

лимфоцитов (Е-РОЛ, Тфр-РОЛ и М-РОЛ). Степень тяжести и форма болезни зависела от исходных титров специфических анти-тел, которые при локализованной дифтерии составили 1:80, а при токсической не определялись.

Несмотря на низкие показатели ИКК при дифтерии титры специфических антител в динамике болезни нарастали в 8-10 раз, поэтому можно было предположить, что снижение числа Е-РОЛ, Тфр-РОЛ и М-РОЛ не было обусловлено токсическим угнетением экспрессии рецепторного аппарата лимфоцитов, и взаимодействие антигенов дифтерийных бактерий с рецепторами ИКК способствовало кооперации этих клеток, что в дальнейшем влияло на иммунный ответ и нарастание титра антител.

Установлено, что при высокой численности Т-клеток была снижена завершенность фагоцитоза (нейтрофилов). Возможно, рассогласованность фагоцитарной реакции на фоне выраженной кооперации рецепторных клеток, приводящей к адекватному иммунному ответу, не обеспечивала утилизацию иммунных комплексов нейтрофилами и моноцитами.

При локализованной дифтерии зева отмечали преимущественно прямые корреляционные связи между рецепторными ИКК и моноцитами с сохранением завершенности фагоцитоза. У бактерионосителей интенсивные окислительно-восстановительные процессы сопровождалась кооперацией рецепторных клеток с выраженным вторичным иммунным ответом.

Исследование ИКК с помощью моноклональных антител при локализованной форме дифтерии (табл. 111) не установило снижение CD3, CD19, CD4 и CD8, а в пробах с нагрузкой с эритроцитами барана и мыши, теофиллином наблюдали снижение в остром периоде Е-РОЛ, М-РОЛ и Тфр-РОЛ-лимфоцитов. Не исклю-

чено, что при инфекционном процессе число ИКК остается на одном уровне, а изменяется экспрессия рецепторов с появлением специфических рецепторов. Коэффициент рецепторной активности при пробе с нагрузкой анатоксином уменьшался в 10 раз в остром периоде, в период реконвалесценции - 120 раз (табл. 112).

При дифтерии у детей в острой фазе и периоде реконвалесценции сохранялись низкие показатели рецепторных клеток (Е-РОЛ, М-РОЛ), развившаяся лимфопения сопровождалась нарастанием титра специфических антител. Низкие показатели Е-РОЛ и М-РОЛ можно только расценить как формирование вторичного иммунодефицитного состояния. Однако, нарастание титра антител в динамике болезни, нормальные показатели CD3, CD19, определенные с помощью моноклональных антител, позволили нам предположить, что данный феномен больше обусловлен изменением Е-рецепторной экспрессии.

6.7.9. Иммунология инфекционного мононуклеоза.

Пусковым механизмом развития патологических изменений в организме больного инфекционным мононуклеозом является нарушение кооперации иммунокомпетентных клеток. Известно, что в ответ на антигенное раздражение при инфекционном мононуклеозе развивается лимфопролиферация с появлением атипичных мононуклеаров.

Таблица 113.

Иммунограмма детей больных инфекционным мононуклеозом
 $M \pm m$ ($n = 74$)

Иммунологические показатели	1-е исследование	2-е исследование	Достов. различий с N
Т0-лимфоциты	2.40 ± 0.25	1.63 ± 0.20	<0.05
Т -лимфоциты	2.55 ± 0.23	1.86 ± 0.20	<0.05
ТФР-лимфоциты	2.17 ± 0.25	1.10 ± 0.15	<0.05
ТФЧ-лимфоциты	0.76 ± 0.11	0.57 ± 0.12	>0.05
В0-лимфоциты	3.79 ± 0.32	2.69 ± 0.34	<0.05
В -лимфоциты	0.49 ± 0.07	0.27 ± 0.03	<0.05
ЦИК	165.63 ± 13.62	163.53 ± 13.80	>0.05
Комплемент	40.36 ± 0.69	42.50 ± 0.80	>0.05
IgG г/л	13.59 ± 0.68	13.60 ± 0.07	>0.05
IgM г/л	1.71 ± 0.11	1.50 ± 0.12	>0.05
IgA г/л	1.60 ± 0.12	1.60 ± 0.14	>0.05
НСТ-тест %	16.52 ± 1.32	13.70 ± 1.40	>0.05
K1	+ 5.8	+ 12.3	
K2	- 673	- 896	

В работе использованы данные лабораторного обследования 57 больных с диагнозом "инфекционный мононуклеоз". В остром периоде болезни (на 3-10 дни) у детей наблюдали высокие показатели Е-РОЛ-, Тфр-РОЛ-, М-РОЛ-лимфоцитов, ЦИК и иммуноглобулинов G, A и M. В стадии реконвалесценции произошло снижение Е-, Тфр-, Тфч-, М-РОЛ, а концентрация ЦИК и иммуноглобулинов по-прежнему превышала нормативные значения (табл. 113). Проведение иммунологического исследования позволило предположить, что в начале болезни под влиянием антигенного воздействия происходит активная рецепторная супрессия ИКК с увеличением количества малорецепторных В0- и Т0-

лимфоцитов. Установлено также увеличение числа лимфоцитов, участвующих в выработке IgM (коэффициент корреляции между числом В-лимфоцитов и уровнем IgM ($r=0.6$, $p<0.01$)).

ЦИК в начальном периоде инфекционного мононуклеоза, вероятно, образовывались с преимущественным участием антител класса М (коэффициент корреляции между уровнем ЦИК и IgM $r=0.6$, $p<0.01$). Увеличение концентрации плазменных IgM соответствовало высокому титру антител в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона ($r=0.26$, $p<0.05$). Это подтверждает тот факт, что гетерофильные антитела образованы IgM. Представляется, что высокий уровень гетероантител может подавить или снизить метаболическую активность гранулоцитов ($r=-0.40$, $p<0.01$). ЦИК через систему комплемента способны индуцировать усиленный выброс лизосомных ферментов во внеклеточную среду, что приводит к повреждению тканей. Возможно, повреждающее или защитное действие моноцитов при иммунокомплексных заболеваниях зависит от их функциональной активности, а также от особенностей ЦИК и их количественных соотношений в каждом конкретном случае.

В остром периоде инфекционного мононуклеоза сохранение макроорганизмом гомеостаза связано с кооперацией Т- и В-клеток ($r=0.44$, $p<0.01$) и увеличением числа Тфч-РОЛ при высоком уровне ЦИК ($r=0.44$, $p<0.01$). Возможно, Тфч-лимфоциты ограничивают пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и развитие иммунокомплексных нарушений гомеостаза. В этом заключается механизм, предотвращающий дальнейшую трансформацию активированных лимфоцитов и тормозящий иммунопатологические воздействия иммунных комплексов.

Известно, что при инфекционном мононуклеозе вирус Эпштейн-Барр поражает В-лимфоциты. Нами установлено, что при этом увеличивается численность В0-субпопуляции с уменьшением клона В1-лимфоцитов и развитием лимфопролиферации. Показатель рецепторной экспрессии (CD2) снижен и в динамике не меняется. В остром периоде болезни количество атипичных мононуклеаров прямо коррелирует с числом О-лимфоцитов ($r=0.46$, $p<0.01$), Т-лимфоцитов и моноцитов ($r=0.38$, $p<0.01$).

Таким образом, при инфекционном мононуклеозе под влиянием антигенного раздражения происходит перестройка иммунной системы: увеличение малорецепторных В0-лимфоцитов, отражающих лимфопролиферативный процесс, кооперация Т- и В-лимфоцитов, повышение числа ЦИК (преимущественно за счет иммуноглобулинов класса М). Сдерживающая или компенсаторная реакция макроорганизма осуществляется путем повышения числа и активности функций моноцитов, Ts-клеток, ограничивающих выработку антител и, тем самым, способствующих благоприятному течению болезни.

Глава 7.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЦЕНТРА ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

Проведение исследований, описанных выше, было начато в 1986 году в городской научно-практической лаборатории, созданной отделом здравоохранения г.Свердловска и кафедрой детских инфекционных болезней Свердловского мединститута на базе 4 ГДИБ. Позднее, по мере расширения объема исследований и в соответствии с приказом МЗ СССР, она была преобразована в городскую лабораторию клинической иммунологии. Однако, с течением времени наукой и практикой здравоохранения были сформулированы более расширенные задачи, направленные как на изучение гомеостаза детского организма, так и на расшифровку этиологии инфекций, поражающих беременную женщину и ребенка, что в свою очередь поставило вопрос о расширении спектра лабораторных исследований.

Стало очевидным, что использовать только сложившуюся организационную структуру в лабораторной службе недостаточно. Необходимы были иные, новые формы, которые позволили бы быстро и эффективно внедрить в практику здравоохранения, и прежде всего в службу родовспоможения и детства, современные лабораторные технологии. При этом следовало учесть, что перестройка здравоохранения, происходящая в последние годы, неизбежно затрагивает вопросы реформирования диагностической службы как одной из структур отрасли [46, 147].

Лабораторные исследования в общем объеме диагностических процедур составляют 75-90%. Лабораторная диагностика, являясь источником объективной информации о больном, в значительной

мере определяет своевременность и достоверность установления диагноза, тактику и эффективность лечебно-реабилитационного процесса [183]. Решение вопросов диспансеризации населения, профилактики заболеваний, выявления пограничных состояний и групп риска также невозможно без лабораторного обеспечения.

Современный этап развития отечественной медицины характеризуется возрастанием роли лабораторной диагностики в деятельности лечебно-профилактических учреждений. Производственная мощность и методический уровень лабораторий в сочетании с правильностью и своевременностью назначения лабораторных исследований существенно влияют на продолжительность диагностического периода, и, следовательно, на эффективность лечения больного и время его пребывания в стационаре. Рациональное использование коечного фонда может быть достигнуто в полной мере лишь вследствие развития и модернизации лабораторной службы ЛПУ [119, 146].

Усиление роли лабораторной диагностики неизбежно приводит к росту объема лабораторных исследований, как по их количеству, так и по номенклатуре. Отмеченная тенденция приобрела выраженный характер в последние несколько лет в связи с внедрением системы обязательного медицинского страхования. Увеличение объема диагностических исследований требует повышения производительности труда лабораторных работников, что может быть частично достигнуто за счет организационных мероприятий, применения стандартных наборов реактивов, экспресс-тестов и т.п. Однако, полноценная перестройка деятельности лабораторной службы возможна только на основе автоматизации лабораторного процесса.

Необходимо отметить, что лаборатории ЛПУ неоднородны по мощности, структуре исследований и кадровому составу. Ла-

боратории поликлиник нередко выполняют только общеклинические, биохимические и отдельные гематологические исследования. В числе основных проблем КДЛ дефицит помещений, современной аппаратуры и реактивов, устаревшее и изношенное общелабораторное оборудование. Более или менее полный комплект анализаторов имеют лишь крупные многопрофильные стационары.

Вследствие несовершенства материальной базы, в лабораториях преобладают рутинные методики, что наносит серьезный ущерб качеству диагностики. Одним из существенных недостатков в деятельности лабораторий ЛПУ является отсутствие научно обоснованной методологии лабораторного процесса, адаптированной к реальным условиям отечественного практического здравоохранения.

Анализ работы лабораторий по существу отсутствует и подменяется суммированием выполненных исследований в рамках годовых отчетов. Несовершенна действующая система контроля качества, практически не проводится оценка диагностической и экономической эффективности работы лабораторий.

В зависимости от потребностей конкретного ЛПУ в КДЛ выполняют общеклинические, гематологические, биохимические и микробиологические исследования. При этом нередко маломощность лаборатории, недостатки материальной базы и профессиональной подготовки кадров не позволяют осуществить диагностику по указанным разделам в полном объеме и на современном уровне.

Основными направлениями организации лабораторной службы по-прежнему остаются унификация и централизация лабораторных исследований, которые способствуют более быстрому внедрению научных достижений в лабораторную практику, со-

вершенствуют в диагностическом и экономическом отношении работу лабораторий [183]. В литературе отмечена назревшая потребность централизации лабораторных исследований в рамках лабораторно-диагностического отделения в акушерском стационаре [209], либо централизованной КДЛ в медицинском институте [31]. В работах, посвященных перспективам развития лабораторной службы, идея централизации присутствует постоянно, а в качестве вариантов ее воплощения фигурируют многопрофильные централизованные лаборатории и диагностические центры, являющиеся принципиально новыми единицами в структуре здравоохранения [181].

Существует как международный, так и отечественный опыт организации диагностических центров, в которых преобладает направленность на функциональную диагностику, при этом лабораторные исследования носят вспомогательный и, нередко, фрагментарный характер [201, 247, 248].

Вместе с тем, основные принципы организации подобных центров достаточно универсальны и могут быть применены для реформирования лабораторного процесса:

- высокотехнологичная материальная база и соответствующая квалификация персонала;
- современный научно обоснованный методический уровень, оперативность и эффективность диагностических процедур;
- возможность обследования основной массы больных в амбулаторных условиях и, как следствие, рациональное использование коечного фонда;
- разработка унифицированных схем и алгоритмов комплексного обследования больных.

В 1989 году решением Городского управления здравоохранения городская лаборатория клинической иммунологии была преобразована в Центр лабораторной диагностики болезней матери и ребенка. Организация центра потребовала решения следующих задач:

- определение приоритетных направлений диагностики;
- формирование и развитие материально-технической базы;
- подготовка высококвалифицированных кадров.

В ориентации деятельности Центра на проблемы охраны материнства и детства сыграла решающую роль демографическая ситуация, сложившаяся к началу 90-х годов. Это, прежде всего, снижение рождаемости, рост младенческой смертности, высокая инфекционная заболеваемость детского населения, а также неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды на здоровье человека [135, 181, 183].

Процесс формирования лабораторной базы для городской службы материнства и детства получил два основных направления:

- охрана репродуктивного здоровья и предупреждение репродуктивных потерь;
- раннее выявление и профилактика инфекционных заболеваний.

Штатно-организационная структура Центра предполагала развертывание пяти основных лабораторий, работа которых должна была стать основой для проведения лабораторных исследований в службе родовспоможения и детства города (рис. 3, 4). При этом было учтено, что создание Центра позволит:

- сконцентрировать в одном медицинском учреждении квалифицированных врачей-лаборантов разных специальностей;

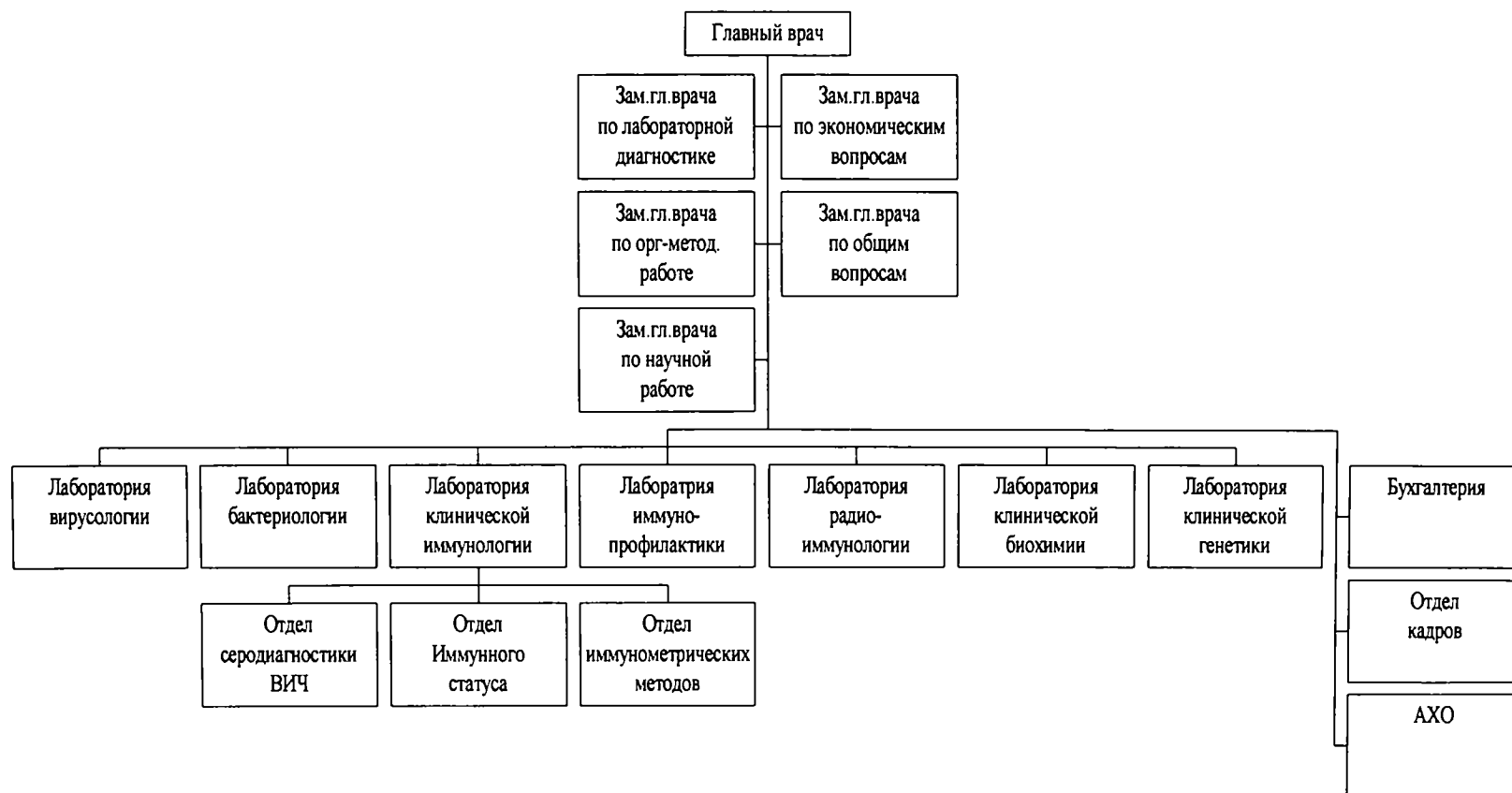
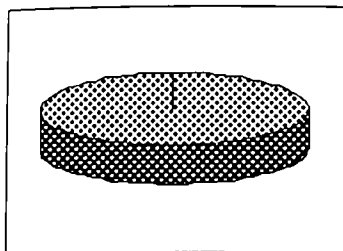
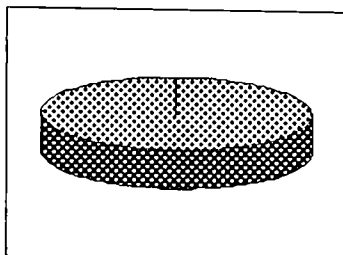
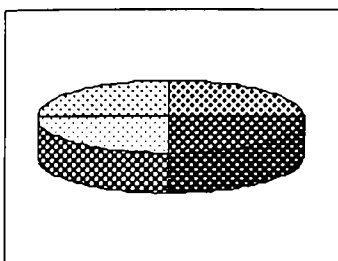


Рис. 3 Структура Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка.

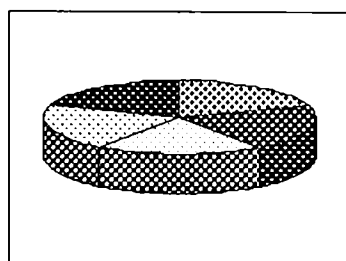
1990 - лаборатория клинической
иммунологии1991 - лаборатория клинической
иммунологии

1992 - 4 лаборатории



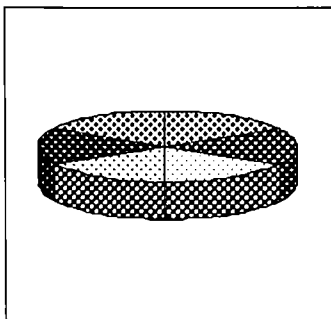
кл. иммунологии
бактериологии
вирусологии
кл. генетики

1993 - 5 лабораторий



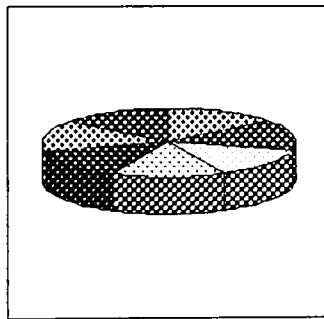
кл. иммунологии
бактериологии
вирусологии
кл. генетики
радиоиммунологии

1994 - 6 лабораторий



кл. иммунологии
бактериологии
вирусологии
кл. генетики
радиоиммунологии
иммунопрофилактики

с 1995 по 1997 - 7 лабораторий



кл. иммунологии
бактериологии
вирусологии
кл. генетики
радиоиммунологии
иммунопрофилактики
биохимии

консультативно-диагностический кабинет

Рис. 4. Этапы развития Центра лабораторной диагностики.

- внедрить комплексное обследование детей и женщин путем углубленного исследования материала, взятого для диагностики, в разных лабораториях;

- сэкономить денежные средства, выделяемые на приобретение дорогостоящего оборудования путем сосредоточения таких приборов в одном медицинском учреждении и организации централизованной доставки материалов из стационаров города;

- унифицировать методы лабораторных исследований в рамках службы родовспоможения и детства;

- принимать участие в проведении целевых диагностических программ (скрининг беременных, мониторинг онкологических больных и т.д.) совместно со специализированными медицинскими учреждениями региона.

В 1990 году такой Центр был создан. За 7 лет функционирования Центра динамика и структура лабораторных исследований претерпела существенные изменения. Так, если в 1990 г. работу проводили по 3 направлениям, то к 1994 г. в состав номенклатуры входили:

1. Оценка иммунного статуса у детей и взрослых как в амбулаторных условиях, так и в соматических и инфекционных стационарах г.Екатеринбурга и области. Изучение влияния экологических факторов на состояние иммунного статуса населения районов, зараженных радионуклидами.

2. Серодиагностика СПИД (контингенты риска, беременные, дети и т.д. г.Екатеринбурга и области).

3. Диагностика онкологических заболеваний, проведение тестов на беременность у женщин, диагностика инфекционных заболеваний у детей с использованием иммуноферментного оборудо-

дования и тест-систем советско-швейцарского предприятия "Рош-Москва" и кубинской фирмы "СУМА".

4. Диагностика дисбактериоза кишечника, урогенитальных инфекций (хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза у детей и взрослых, исследование микрофлоры влагалища, кишечника, мочи и пр.

5. Диагностика инфекций TORCH-комплекса (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, герпес, краснуха).

6. Вирусологические исследования: диагностика энтеровирусных инфекций (полиомиелит, Коксаки, ECHO), респираторных вирусных инфекций, инфекционного мононуклеоза, клещевого энцефалита, лихорадок серогруппы калифорнийского энцефалита, листериоза.

7. Исследования по клинической генетике: выявление генетической патологии методом кариотипирования; гистотипирование HLA-системы по локусам A, B, C, DR; определение антител в сыворотке крови женщин к лимфоцитам мужа и наличия аутоантител к Е-лимфоцитам.

8. Определение гормонального статуса у детей и взрослых.

9. Изучение состояния коллективного и индивидуального иммунитета различных возрастных групп населения г.Екатеринбурга к инфекциям, управляемым средствами вакцинопрофилактики (дифтерия, столбняк, корь, паротит, коклюш).

10. Консультативно-диагностическая помощь врача-педиатра с целью диагностики и оптимизации тактики лечения болезней матери и ребенка.

Лабораторные исследования выполняли для всех лечебно-профилактических учреждений города, входящих в структуру служб детства, родовсопоможения и взрослых. Объем диагности-

ческих исследований варьировал от 188343 до 877544 в 1991 году и от 294652 до 1522321 в 1994 году.

Совершенствование организационно-штатной структуры Центра лабораторной диагностики осуществляли непрерывно на протяжении 7 лет. В настоящее время в составе учреждения действуют 7 крупных лабораторий. Центр является юридическим лицом, имеет свою бухгалтерию, отдел кадров, административно-хозяйственную службу и консультативно-диагностический кабинет (рис. 3.).

В производственные подразделения Центра входят:

- лаборатория клинической иммунологии, состоящая из трех отделов (иммунного статуса, иммунометрических методов, отдела серодиагностики ВИЧ и сифилиса);

- лаборатория вирусологии;
- лаборатория бактериологии;
- лаборатория радиоиммунологии;
- лаборатория клинической генетики;
- клинко-биохимическая лаборатория;
- лаборатория иммунопрофилактики.

Основные направления деятельности Центра представлены ниже.

7.1. Лаборатория клинической иммунологии.

7.1.1. Отдел иммунного статуса.

Изменение и расширение номенклатуры данного подразделения, с которого началось создание ЦЛД, носило перманентный

характер (табл. 114). Если в 1990 г. основу составляли иммунологические тесты I уровня, то в дальнейшем были освоены:

- реакция торможения миграции лейкоцитов;
- определение титра АСЛО, ревматоидного фактора, антител к ДНК;
- исследования по определению средних молекул циркулирующих иммунных комплексов и содержания лизоцима в сыворотке крови;
- работа на гематологическом счетчике "COBAS MINOS", рассчитанном на 18 параметров.
- оценка иммунного статуса с применением метода проточной цитофлюориметрии

7.1.2. Отдел иммунометрических методов исследования.

Если в 1990 г. номенклатура исследований включала определение маркеров гепатита В и онкомаркеров, тесты по диагностике ранних сроков беременности и оценке риска внутриутробных поражений плода, то к 1993 г. в структуре отдела были сформированы специализированные группы:

- "ДИА" плюс (пробирочный ИФА),
- "SUMA" (ультрамикроаналитическая),
- плащечного ИФА,
- РПГА.

Кроме того, в указанный период были определены основные функциональные направления:

- этиологическая диагностика вирусных гепатитов (А, В, С, Д, Е);

Таблица 114.

Номенклатура иммунологических исследований Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка в 1990-1997 гг.

Наименование исследований	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Всего
РОК	37629	43667	34040	45149	51608	33512	23886	20548	290039
Моноклональные антитела						120	344	674	1138
ЕАС-РОК	443								443
Реакция спонт. актив. лейкоцитов	20								20
НСТ	4788	5900	5928	6823	8428	6166	4901	4156	47090
Стимулированный НСТ	252	20	78						350
Фагоцитоз по Берману-Славской	843	597	3631	5662	9490	8117	7617	7975	43932
Фагоцитоз с латексом	425	72							497
Фагоцитар. активность моноцитов	452								452
IgA, IgM, IgG	16395	18279	18629	21522	27445	20167	15181	12715	150333
Секреторный IgA		42	140	7	250	51	26	26	542
ЦИК	4522	6067	5678	6872	8642	6567	5021	4296	47665
СН'50	4865	6097	5952	7100	8900	6587	4879	4306	48686
Фракции комплемента		168			3303	1248	578	510	5807
РТМЛ					1581	50	1334	537	3502
Нагрузочные тесты					1450	1839	1598	1231	6118
Общ. анализ крови	1275	190			581	740	1758	1668	6212
Чувствительность к антибиотикам		1356			2527	776	732	186	5577
С-реакт. белок			788	272	330	371	445	493	2699
АСЛО			257	994	327	354	452	482	2866
Антитела к ДНК				287	282	345	316	410	1640
Ревмат. фактор				20	261	204	219	365	1069
Молекулы средней массы						40			40
ИТОГО	71909	82455	75121	94708	125405	87254	69287	60578	666717

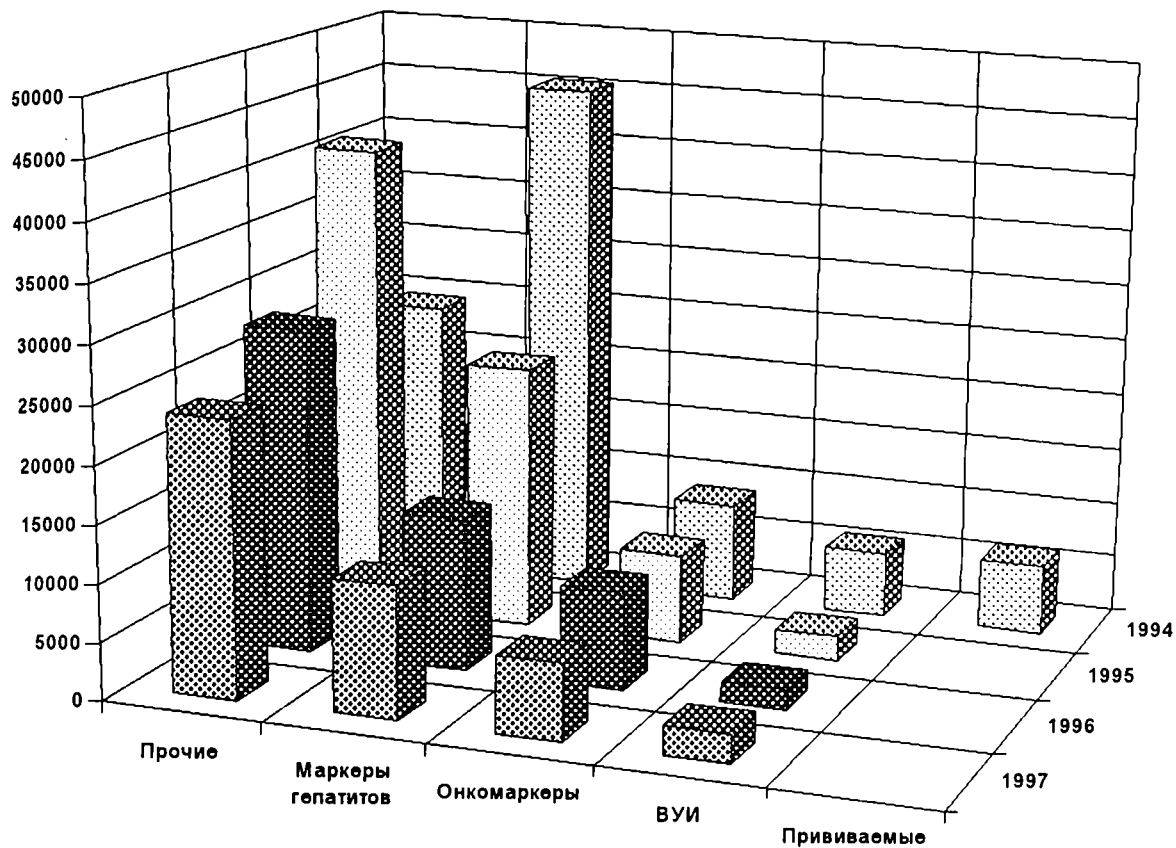


Рис. 5. Структура исследований отдела иммунометрических методов исследования лаборатории клинической иммунологии Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка в 1994-97 гг.

Таблица 115.

[illegible]

- первичная диагностика инфекций TORCH-комплекса и заболеваний, протекающих с моноклеозоподобным синдромом;
- диагностика ранних сроков беременности и оценка риска внутриутробных поражений плода,
- аллергологические исследования.

Показатели изменения номенклатуры и объема исследований в 1990 по 1997 г.г. представлены в таблице 115 и на рисунке 5.

7.1.3. Отдел серодиагностики ВИЧ.

С 1990 по 1993 гг. на разделе СПИД ежегодно увеличивалось количество обследованных лиц, однако, в 1994 г. ситуация изменилась (табл. 116). Наметилось уменьшение объема исследований на ВИЧ и пересмотр контингентов, подлежащих обследованию.

В настоящее время обследованию на ВИЧ по эпидемическим показаниям подлежат только лица, являющиеся ВИЧ-инфицированными, имевшие половые контакты с вирусоносителями и дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей.

Основу группы обследуемых на ВИЧ должны составлять лица, имеющие клинические показания, кроме того обязательному обследованию на ВИЧ подлежит трупная кровь.

С профилактической целью на ВИЧ обследуют: доноров и граждан Российской Федерации, возвращающихся из зарубежных поездок; реципиентов препаратов крови; беременных женщин при взятии на учет; женщин, идущих на прерывание беременности; медработников, работающих с ВИЧ; детей, поступающих в реанимационные, онкологические, торакальные и гематологические отделения; венбольных; лиц из групп риска; отказных детей и лиц, изъявивших желание обследоваться на ВИЧ.

Таблица 116.

Объем и результаты серодиагностики ВИЧ в 1992-96 гг.

Годы	Количество			
	Анализ	Исследований	Серопозитивных в ИФА	Подтвержденных в ИБ
1990	84605	93363	44	3п 3с
1991	114129	125784	109	2п 4с
1992	177600	199806	64	1п 10с
1993	276167	314216	151	1п 6с
1994	268300	308919	189	3п 11с
1995	175559	182337	462	2п 8с
1996	152444	155267	171	2с
1997	139668	142754	91	10п 3с
Итого	1388472	1522446	1281	22п 47с

Примечание: ИБ - иммуноблоттинг, п - положительный результат ИБ, с- сомнительный результат ИБ.

В соответствии с вышеизложенным в 1994 и в течение всех последующих лет количество обследуемых на ВИЧ неуклонно снижалось.

На протяжении последних пяти лет в Свердловской области сложилась крайне неблагоприятная эпидобстановка по сифилису. Был отмечен ежегодный 2-3 кратный прирост заболеваемости, а средний многолетний показатель составил 240.8 на 100 000 населения. Настораживает рост заболеваемости среди детей в возрасте до 14 лет, особенно то, что у школьников 7-14 лет заражение происходило половым путем. Зарегистрированы случаи врожденного

сифилиса, резко возросла заболеваемость среди декретированных групп населения.

В связи с этим возникла острая необходимость в разработке и внедрении наиболее эффективных методов лабораторной диагностики сифилиса. Департаментом здравоохранения Свердловской области и городским управлением здравоохранения были поставлены задачи реорганизации системы лабораторной диагностики сифилиса и внедрения широкого скринингового обследования населения с полным охватом групп повышенного риска.

Для выполнения поставленной задачи был разработан скрининговый комплекс методов серодиагностики сифилиса, с учетом того факта, что ни один отдельно взятый метод не обладает 100% чувствительностью и специфичностью и не обеспечивает достоверного выявления сифилиса, а стандартный комплекс серологических реакций (реакция Вассермана и микрореакция) является трудоемким, дорогостоящим, и, что самое главное, более пригодным для диагностики стадий заболевания, чем для первичного его выявления. Отработка скринингового комплекса была закончена в 1996 г., а его результативность и экономическая целесообразность были проверены в консультативно-диагностической лаборатории Областного кожно-венерологического диспансера. Выпущены Методические рекомендации "Организация серодиагностики сифилиса в ЛПУ Свердловской области". За 1994-97 гг. были обследованы 250018 человек. У 3862 установлена положительная серологическая реакция на сифилис (1,54%).

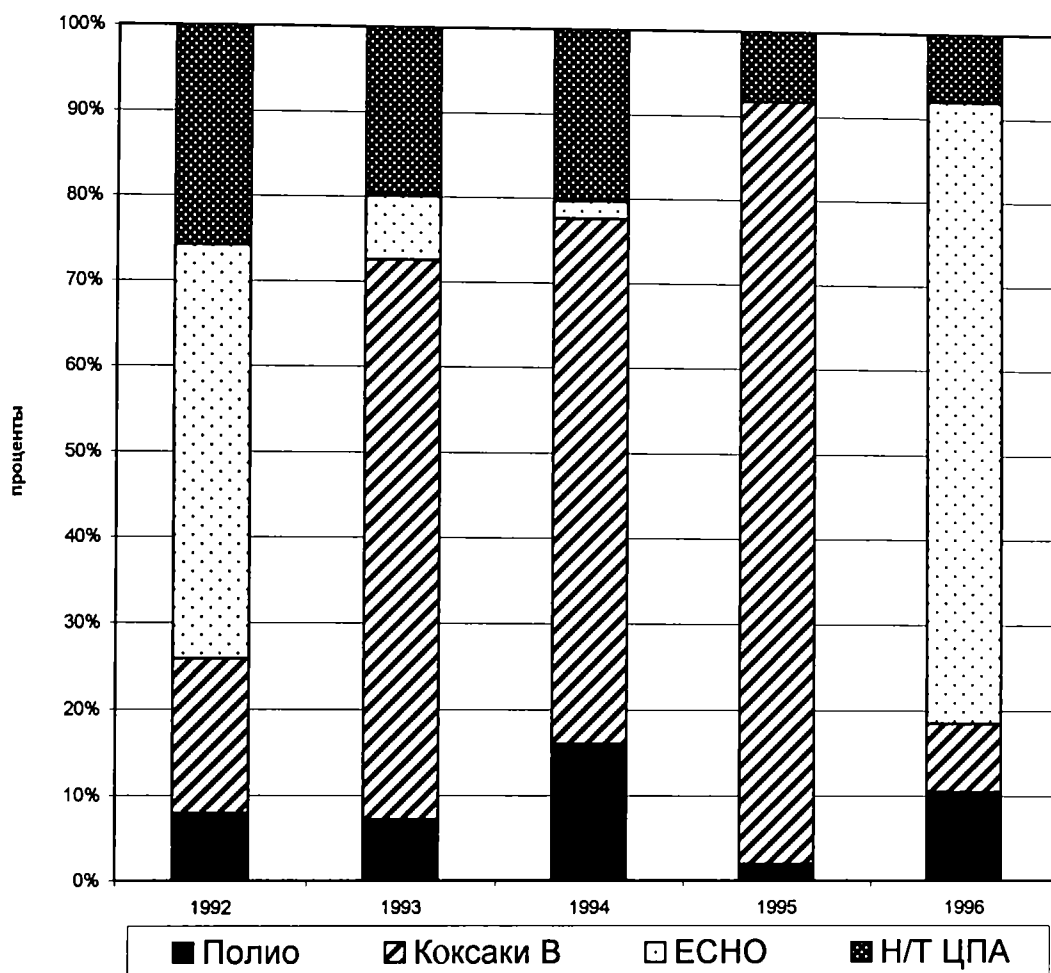
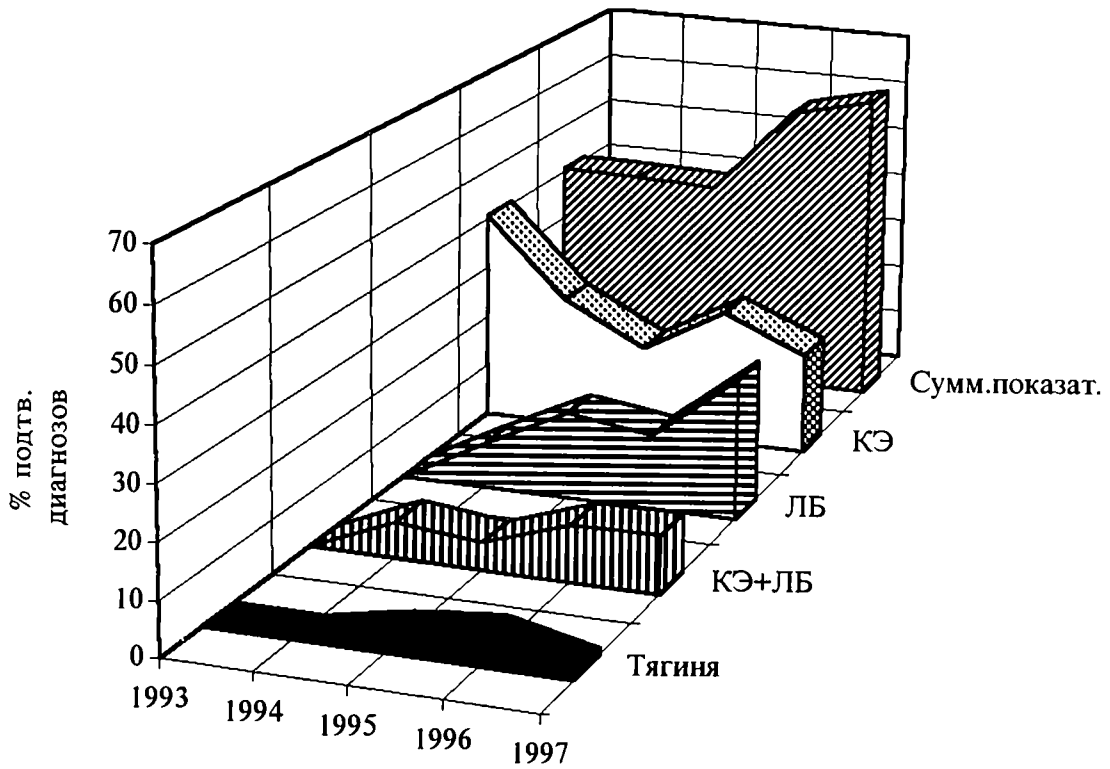


Рис.6. Спектр выделенных энтеровирусов в 1992-96 гг.



КЭ - клещевой энцефалит

ЛБ - Лайм-боррелиоз

КЭ+ЛБ - микст-инфекция

Рис. 7. Этиологическая расшифровка весенне-летних инфекций в г.Екатеринбурге в 1993-96 гг.

7.2. Лаборатория вирусологии.

В 1992 г., являющемся годом создания лаборатории, диагностическую работу проводили по 3 направлениям:

- энтеровирусные инфекции,
- респираторные инфекции,
- инфекции, вызывающие внутриутробное поражение плода (герпес, цитомегаловирусная инфекция, краснуха).

В 1994 г. номенклатура лаборатории была значительно расширена, а вышеперечисленные направления дополнены исследованиями на инфекционный мононуклеоз, описторхоз, клещевой энцефалит, Лайм-боррелиоз. В тот же период освоены и внедрены в работу лаборатории ИФА на ротавирусную инфекцию и РНГА на листериоз.

В настоящее время основой деятельности лаборатории является развитие и совершенствование комплексного подхода к диагностике вирусных инфекций. Такой подход практически сформирован в отношении энтеровирусных и весенне-летних инфекций (клещевой энцефалит, Лайм-боррелиоз, лихорадки серогруппы Калифорнийского энцефалита) (табл. 117; рис. 6, 7).

Диагностика энтеровирусных инфекций была дополнена такими исследованиями, как вирусологическое изучение ликвора от больных полиомиелитоподобными заболеваниями, обследование на энтеровирусную инфекцию больных детей с подозрением на клещевой энцефалит, изучение коллективного иммунитета детского населения к полиовирусам.

Как г.Екатеринбург, так и Свердловская область в целом входят в состав региона, эндемичного по клещевому энцефалиту. В настоящее время ситуация расценивается как чрезвычайная, по-

скольку уровень заболеваемости в эпидсезон 1996 года в 5,6 раза превысил показатель 1995 года.

Таблица 117.

**Состояние коллективного иммунитета детского населения
г.Екатеринбурга к полиовирусам (1994-1997 гг.)**

Возраст детей	Годы наблю- дения	Колич обсле- дован- ных	Количество обследованных с отсутствием антител к типам полиовирусов									
			I		II		III		I+II+III		I+III	
			абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1-3 года	1994	118	10	8.4	4	3.3	35	29.6	1	0.8	8	6.7
	1995	103	11	10.7	1	1.0	25	24.3	0	0	5	4.9
	1996	89	5	5.6	1	1.2	18	20.2	0	0	2	2.3
	1997	31	3	9.7	1	3.2	9	29.0	1	3.2	1	3.2
4-6 лет	1994	113	11	9.7	6	5.3	44	38.9	0	0	10	8.8
	1995	106	35	34.0	3	2.9	58	54.7	2	1.9	24	23.3
	1996	64	13	20.3	2	3.3	34	53.0	0	0	11	18.3
	1997	40	11	27.5	3	7.5	20	50.0	1	2.5	9	22.5
7 лет	1994	45	9	20.0	7	15.5	22	48.8	3	6.6	3	6.6
	1995	38	11	28.9	3	7.9	25	65.8	2	5.3	7	18.4
	1996	24	4	16.6	0	0	17	70.0	0	0	4	16.6
8-10 лет	1995	138	57	41.9	32	23.4	106	77.4	24	17.5	29	21.1
	1996	48	18	37.5	2	4.1	37	77.0	2	4.1	15	31.2
	1997	40	17	42.5	4	10.0	27	67.5	3	7.5	11	27.5
1-10 лет	1995	385	114	29.6	39	10.1	214	55.6	28	7.3	65	16.9
	1996	225	40	17.7	5	2.3	106	47.1	2	0.9	32	14.7
	1997	111	31	27.9	8	7.2	56	51.4	5	4.5	21	18.9

В связи с этим трехлетние поиски оптимального варианта обследования больных, предпринятые нами, имели особое значение. Была разработана схема комплексной лабораторной диагностики сезонных инфекций, совместно с врачами клиницистами опубликованы Методические рекомендации "Клиника, диагностика, лечение, профилактика Лайм-боррелиоза и диспансериза-

ция больных" (1996) и "Клещевой энцефалит у детей (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация)" (1997). Основные преимущества схемы комплексного обследования заключаются в возможности ранней диагностики (в течение 48 часов) методом ИФА клещевого энцефалита, Лайм-боррелиоза, лихорадок Тягина, Инкоо путем скрининга IgM и в сокращении интервала между взятием проб крови до 7 дней (для установления сероконверсии IgG).

7.3. Лаборатория бактериологии.

Лаборатория начала работу в 1992 г. Были внедрены: микробиологическое исследование биоценоза кишечника и метод иммунофлюоресценции для диагностики хламидиоза. В 1993 году освоен новый метод диагностики хламидиоза - реакция ДНК-гибридизации. В этом же году внедрены методы диагностики таких заболеваний, как микоплазмоз и уреаплазмоз. С 1994 года лаборатория осуществляет комплексную диагностику заболеваний, передаваемых половым путем - ЗППП (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, герпес и цитомегаловирусная инфекция). Опыт работы лаборатории бактериологии показал, что оптимальным вариантом обследования гинекологических больных является выявление возбудителей ЗППП при обязательном исследовании микробиоценоза урогенитального тракта (рис. 8, 9).

Бактериологической лаборатории отводится особая роль в диагностике сепсиса, так как основой успешного лечения больных является возможно быстрая индикация и идентификация микроорганизмов в крови пациента и определение антибиотикочувствительности. Для решения этой задачи лабораторией используются

микробиологические анализаторы “ВАСТЕС-9240” и “SCEPTOR” (фирмы “Becton Dickinson”, USA).

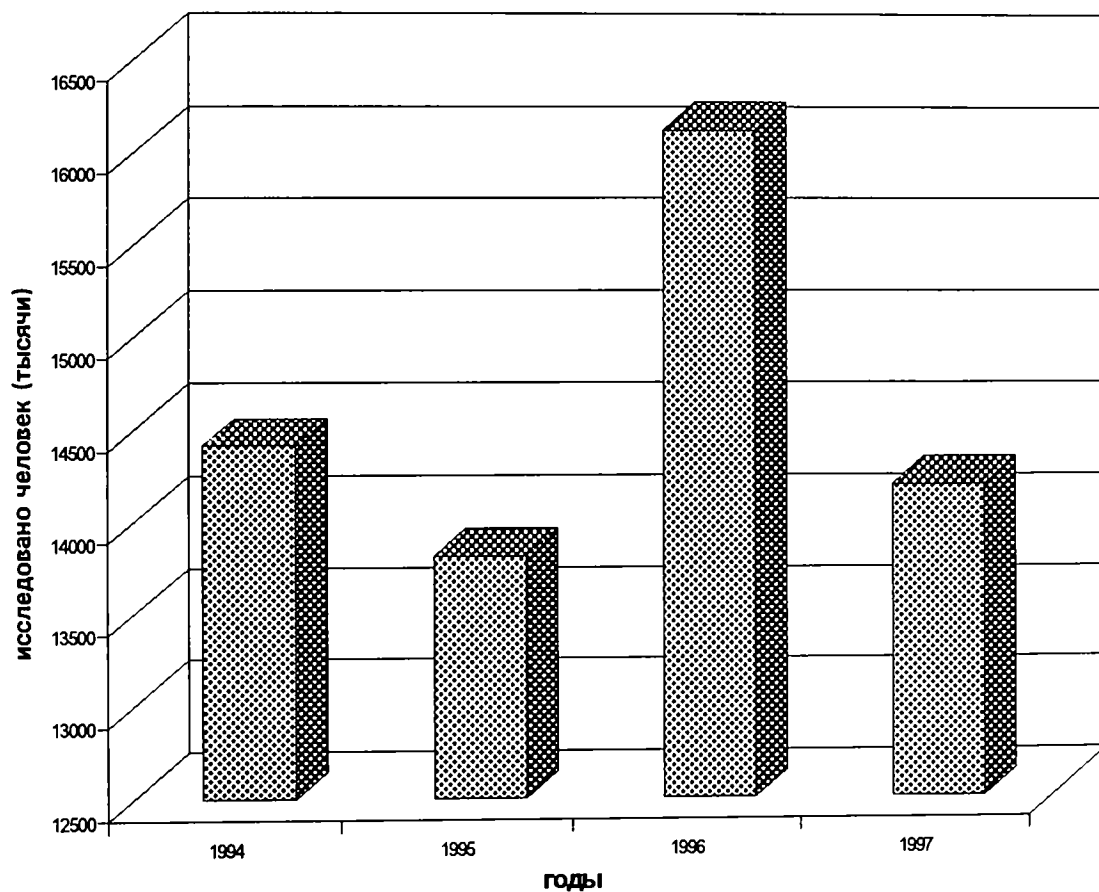


Рис. 8. Общее количество исследований на ЗППП.

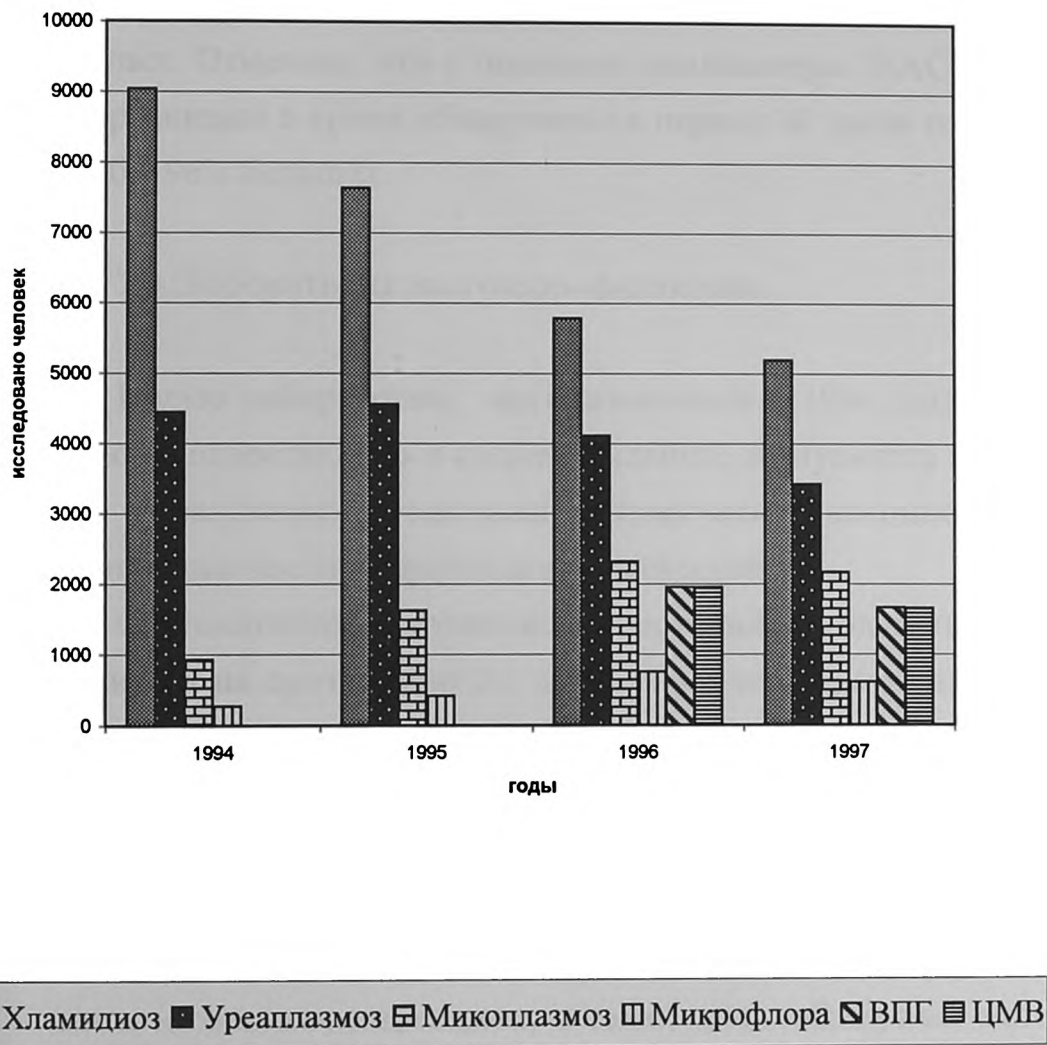


Рис.9. Спектр исследований по лабораторной диагностике инфекций, передаваемых половым путем

За 1994-97 гг. исследовано 740 проб крови от септических больных. Положительные результаты получены у 23,8% обследованных. Отмечено, что с помощью анализатора "ВАСТЕС" микроорганизмы в крови обнаружены в первые 48 часов после взятия проб у 96% больных.

7.4. Лаборатория иммунопрофилактики.

Целью лаборатории, организованной в 1994 году, было изучение коллективного и индивидуального иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической вакцинопрофилактики и диагностика прививаемых инфекций

Систематическое слежение за состоянием коллективного иммунитета на протяжении 2-х лет позволило собрать информацию о структуре и динамике защищенности населения г.Екатеринбурга против кори, дифтерии, столбняка, паротита, необходимую для оценки эпидемического процесса и планирования противоэпидемических мероприятий. Полученные данные наглядно иллюстрируют состояние иммунитета отдельных возрастных групп населения к названным инфекциям, а также дают обширный материал для оценки качества прививочной работы и ее корректировки (табл. 118, 119; рис. 10, 11).

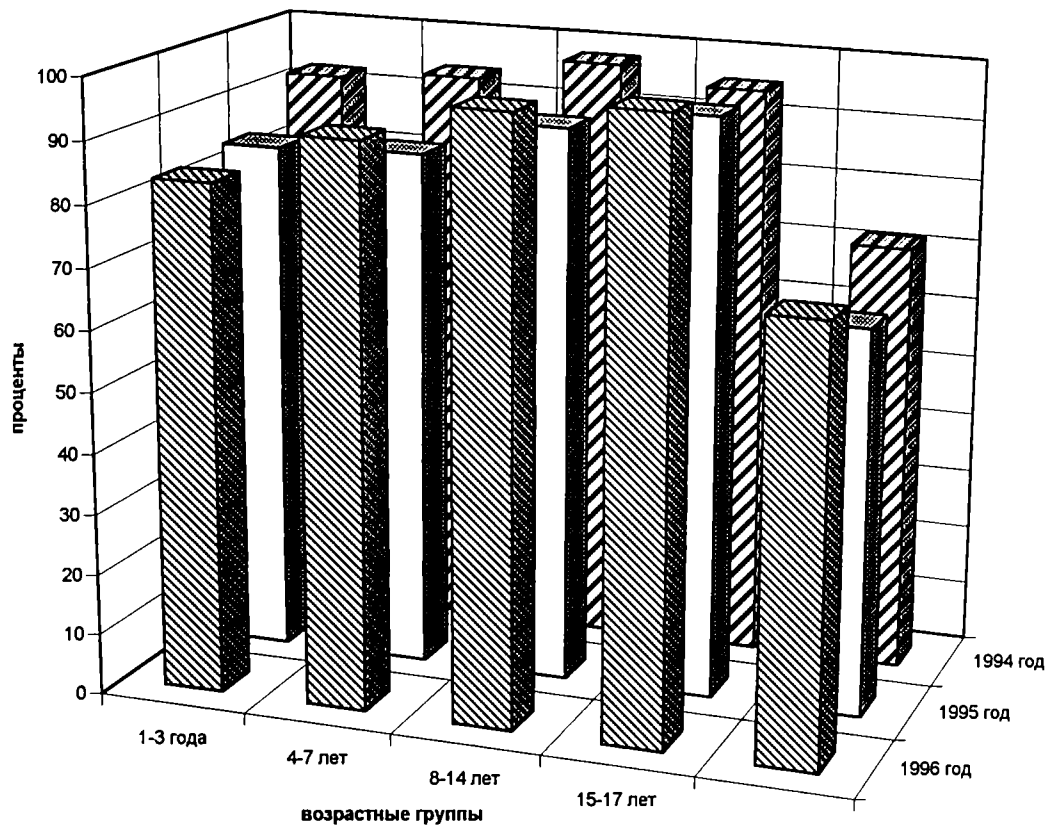


Рис.10. Коллективный иммунитет населения г.Екатеринбурга к дифтерии в 1994-1997 гг.

Таблица 118.

Коллективный иммунитет населения к дифтерии.

Возр. группа	1994 г. I этап (n=4623) %			1994 г. II этап (n=10262) %			1995 г. (n=9325) %			1996 г. (n=1388) %		
	ЗТ	СН	НТ	ЗТ	СН	НТ	ЗТ	СН	НТ	ЗТ	СН	НТ
1-3 г.	79.8	2.8	17.4	92.2	3.9	3.9	84.5	2.4	13.1	84.3	11.3	5.3
4-7 л.	71.3	8.9	19.8	97.3	0.4	2.3	85.3	3.3	11.4	91.9	2.2	5.8
8-14 л.	62.5	25.0	12.5	97.6	1.3	1.1	91.4	2.4	6.2	98.1	0.4	1.5
15-17 л.	93.9	3.4	2.7	95.0	2.1	2.9	95.0	0.9	1.4	100	-	-
Взрослые	54.8	22.8	22.4	71.2	12.9	15.9	63.8	15.9	20.3	70.9	12.2	16.7

Таблица 119.

Коллективный иммунитет населения к кори.

Возрастн. группа	1994 г. I этап (n=3464)			1995 г. (n=3464)			1996 г. (n=3464)		
	ЗТ %	СН %	НТ %	ЗТ %	СН %	НТ %	ЗТ %	СН %	НТ %
1-3 г.	69.8	17.3	12.9	63.9	16.3	19.7	53.4	29.6	17.4
4-7 л.	72.4	6.6	21.0	61.9	12.3	25.7	54.9	16.1	29.0
8-14 л.	54.9	11.3	33.8	41.9	25.1	33.0	38.8	15.6	45.6
15-17 л.	48.7	13.8	37.5	33.5	28.6	37.9	36.5	15.5	48.0
Взрослые	46.8	20.8	32.4	30.3	34.2	35.5	49.6	22.5	27.8

Примечание: ЗТ - защитные титры (1:40 и более)

СН - серонегативные (менее 1:10)

НТ - низкие титры (1:10 - 1:20).

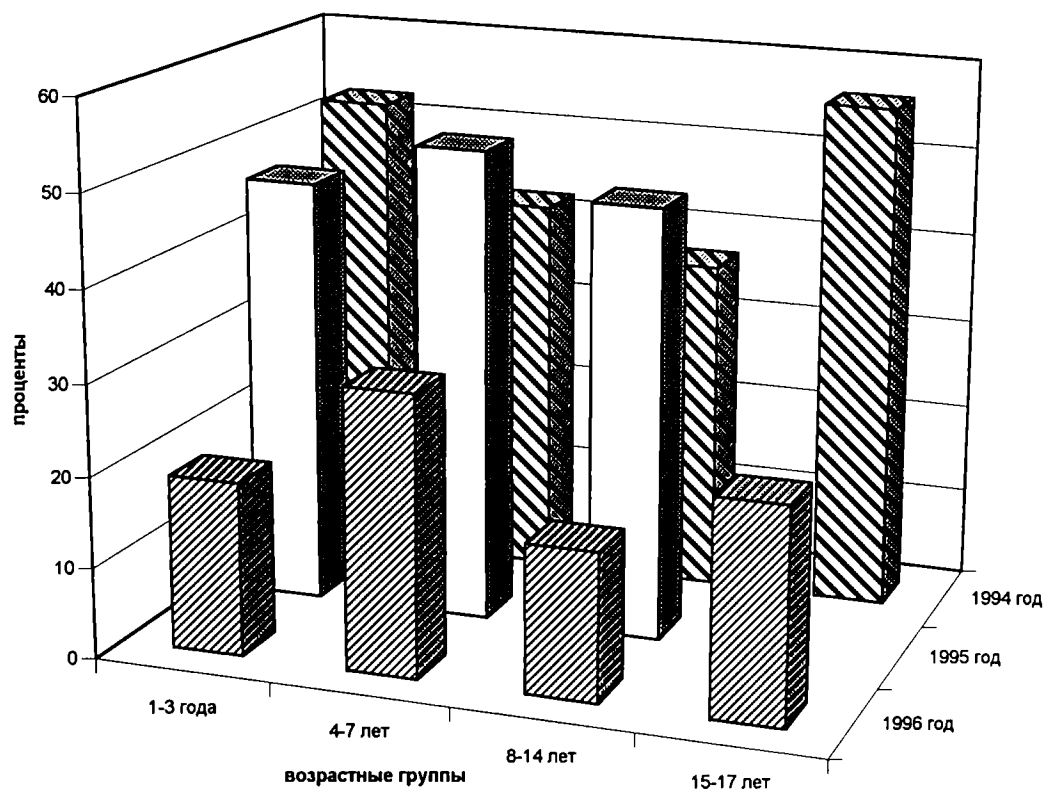


Рис.11. Коллективный иммунитет населения г.Екатеринбурга к паротиту в 1994-96гг.

7.5. Лаборатория клинической генетики.

С 1992 года главными направлениями работы лаборатории были выявление возможных структурных перестроек хромосом и числовых аномалий кариотипа человека, типирование лимфоцитов периферической крови по антигенам главного комплекса гистосовместимости, определение антиспермальной активности сыворотки крови женщин, страдающих бесплодием и привычным невынашиванием.

Результаты исследований, проводимых в лаборатории обеспечили педиатров, акушеров-гинекологов, клинических генетиков необходимой информацией для формирования групп риска по развитию привычного невынашивания, бесплодия, ревматоидной патологии, артритов, заболеваний печени.

7.6. Клинико-биохимическая лаборатория.

Лаборатория создана в конце 1994 года. Будучи одной из самых молодых лабораторий ЦЛД, осуществляет углубленные биохимические исследования, с использованием биохимического анализатора фирмы "Abbott" и дистинометра фирмы "Carmay". Имеющаяся аппаратура позволяет выполнять значительный объем тестов по изучению белкового, углеводного, липидного и минерального обменов, определению электролитов, пигментов и активности ферментов (табл. 116, 117, 118).

7.7. Лаборатория радиоиммунологии.

С момента открытия в 1993 году основными направлениями деятельности подразделения являются определение функционального состояния щитовидной железы (тиреоидный комплекс), гормонов репродуктивного комплекса, надпочечников, а также соматотропного гормона. Основную массу исследований выполняли методом усиленной люминесценции по технологии "Амерлайт" (фирма "Амершам").

Анализ многолетних данных показал, что по поводу патологии щитовидной железы обратилось 49,4% пациентов. Из них 17% имели гипофункцию, а 10,5% - гиперфункцию щитовидной железы. У 43% обследованных в щитовидной железе выявлены патологические концентрации маркеров аутоиммунного процесса (рис. 12), что указывало на широту распространения названных заболеваний в структуре эндокринной патологии населения города.

Из общего числа обследованных 33,4% имели нарушения репродуктивной функции, при этом ведущая роль в патогенезе таких нарушений принадлежала гиперпролактинемии, поскольку у 16% больных была выявлена высокая концентрация пролактина.

По ряду ключевых проблем, в основном, инфекционной патологии (ВИЧ, гепатит В, TORCH-комплекс, заболевания, передаваемые половым путем) исследования осуществляются двух-этапно:

I этап - скрининг

II этап - детальная этиологическая расшифровка.

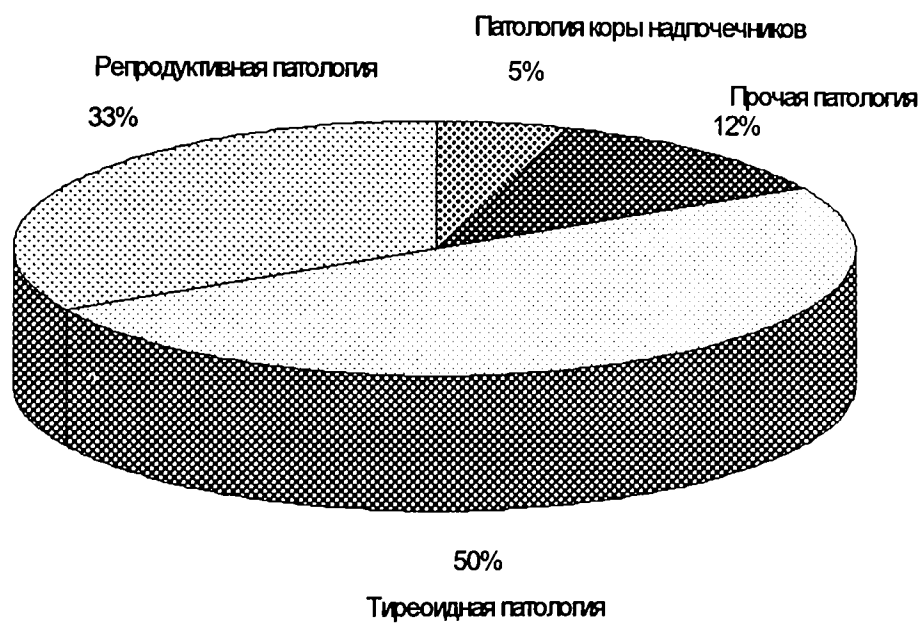


Рис. 12. Структура эндокринной патологии.

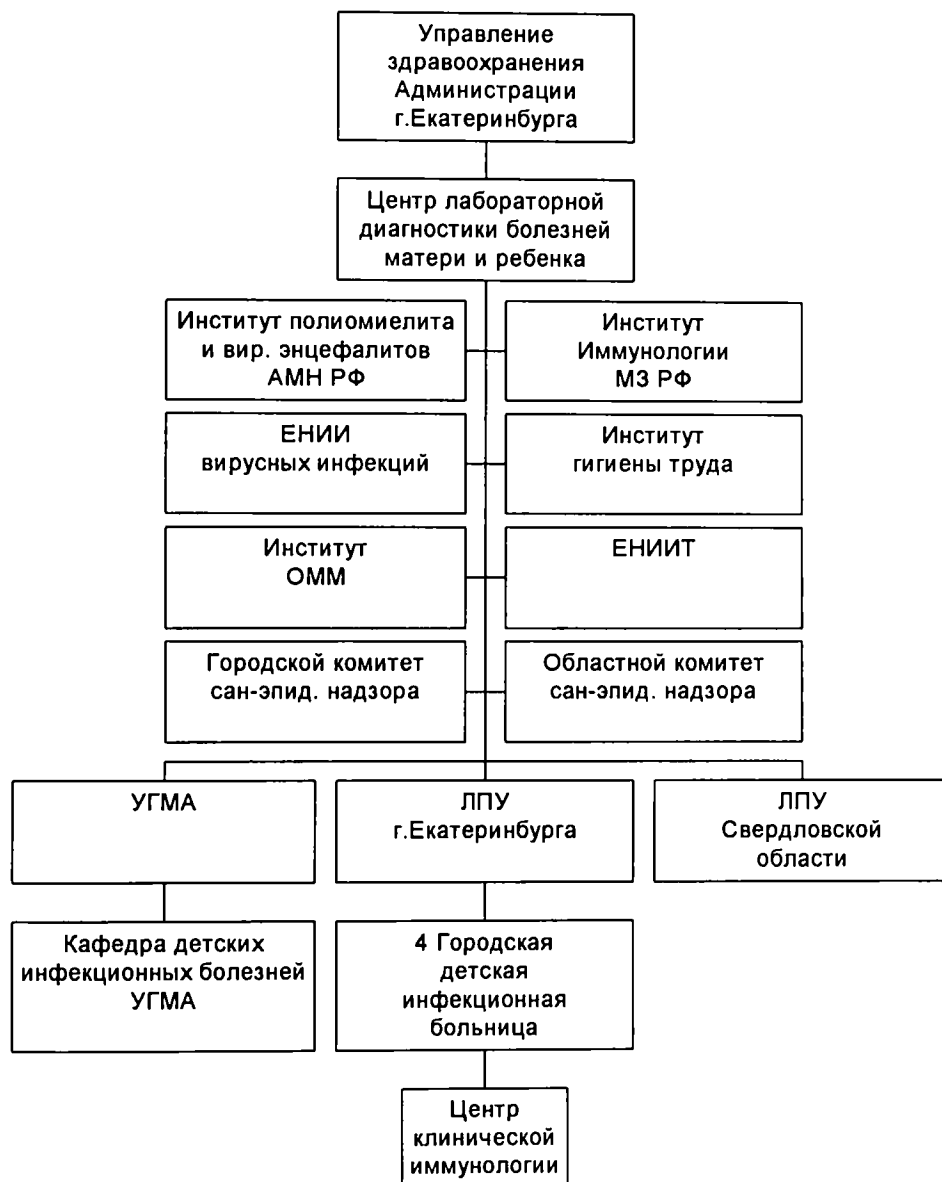


Рис. 13 Совместная деятельность Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка с ЛПУ, научно-исследовательскими учреждениями и другими организациями.

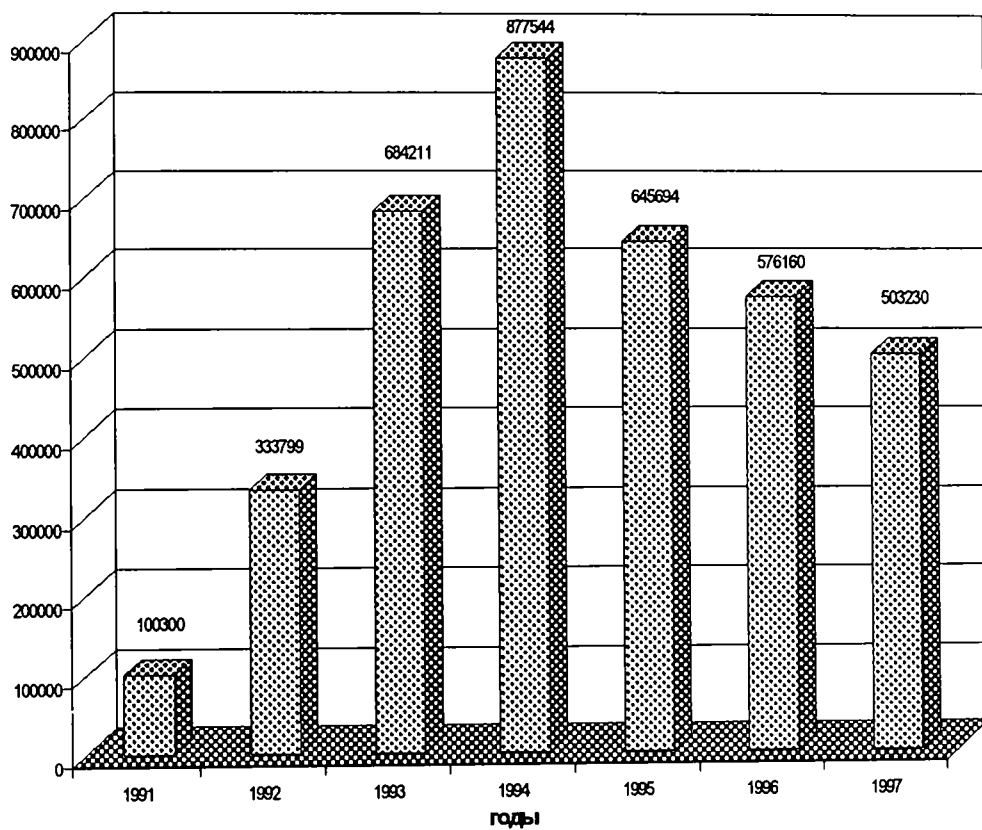


Рис. 14. Количество анализов, выполненных в
Центре лабораторной диагностики болезней
матери и ребенка в 1991-97 гг.

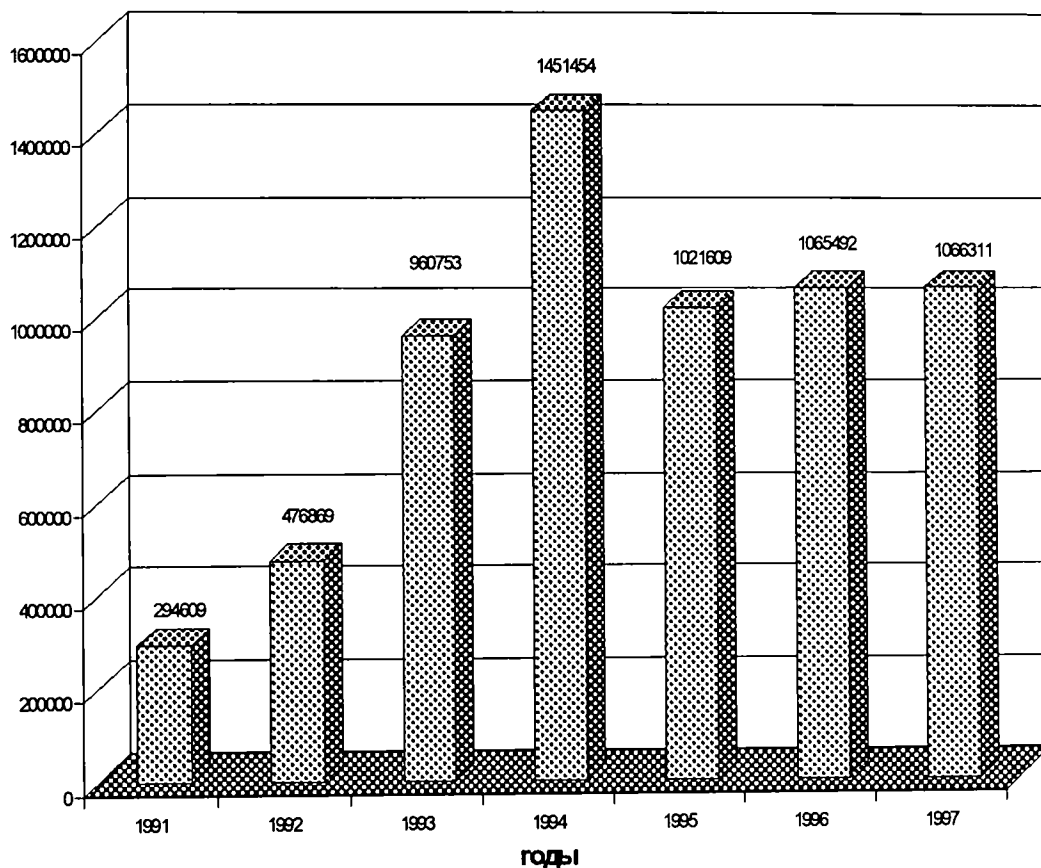


Рис. 15. Количество исследований, выполненных в
Центре лабораторной диагностики болезней
матери и ребенка в 1991-97 гг.

Избранная тактика позволила накопить необходимую информацию, определить группы риска и сформировать схемы их обследования в условиях постоянного взаимодействия с клиницистами.

За время работы Центра были получены результаты, сыгравшие определенную роль в решении проблем здравоохранения в г.Екатеринбурге. Так, впервые в Свердловской области был выявлен ВИЧ-инфицированный, отработаны и внедрены технологии диагностики вирусных гепатитов, инфекций TORCH-комплекса и ряд других диагностически значимых направлений.

Названные мероприятия объективно способствовали улучшению диагностики соматических и инфекционных болезней детского и взрослого населения, что подтверждается уменьшением показателей младенческой (с 14,4 на 1 тыс. нас. в 1993 г. до 11,4 на 1 тыс. нас. в 1997 г.) и перинатальной (с 12,6 на 1 тыс. нас. в 1991 г. до 11,1 на 1 тыс. нас. в 1997 г.) смертности. При этом отмечено снижение числа инфекционных заболеваний со 112 на 1 тыс. нас. в 1995 г. до 82,8 на 1 тыс. нас. в 1997 г.

Таким образом, была показана обоснованность организации крупного лабораторно-диагностического центра, обеспечивающего иммунологическое, вирусно-бактериологическое, эндокринологическое и генетическое обследование здоровых и больных детей г.Екатеринбурга. Создание Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка позволило внедрить в практику родовспоможения и детства передовые лабораторные технологии и явилось новой формой организации лабораторной службы в системе здравоохранения г.Екатеринбурга (рис. 13, 14, 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью и задачами в 1990-96 гг. проведено динамическое иммунологическое и клиническое обследование 1538 детей. Для установления нормативных иммунологических показателей были изучены образцы крови как в группах здоровых неорганизованных детей, так и посещающих школы и ДДУ. Согласно клинико-anamнестическим данным экспертов-педиатров большинство здоровых детей (82-88%) могло быть отнесено ко второй группе здоровья, первая группа была немногочисленной. Нами установлены гематологические и иммунологические параметры у детей первой и второй групп здоровья, которые были приняты за норму. При оценке индивидуальных значений показателей гемо- и иммунограммы у здоровых и больных детей мы учитывали среднеарифметические величины с учетом одного сигмального отклонения. Это обусловлено тем, что индивидуальный показатель, как правило, отличается от нормативного, но сумма индивидуальных отклонений отражает общую возрастную закономерность.

Сопоставление гемограмм, полученных при обследовании детей в 60-е и 90-е годы на Среднем Урале, позволило установить, что к 1990-91 гг. произошло уменьшение числа нейтрофилов на 30-50% во всех возрастных группах и составило в среднем $1.5-3.0 \times 10^9/\text{л}$ (против $3.0-5.0 \times 10^9/\text{л}$ в 1962 г.).

Снижение количества нейтрофилов у детей в г.Екатеринбурге за последние 30 лет обусловлено увеличением антропонозной нагрузки, связанной с ухудшением качества воздушного и водного бассейнов. Сложная экологическая ситуация повлияла на уменьшение числа нейтрофилов и, возможно, способствовала росту не

только инфекционно-аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, но и заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванных условно-патогенной флорой. За прошедший период число лимфоцитов у детей не изменилось и зависело от их возраста.

Изучение возрастной динамики показателя нейтрофилов установило, что наибольшее их количество регистрировалось в периоде новорожденности, наименьшее - в возрасте от 31 дня до 2 лет, а у детей старше 2 лет данный показатель оставался неизменным. Относительно низкое содержание фагоцитов у детей младше 2 лет позволило причислить их к группе риска по развитию бактериальных инфекций с тяжелыми формами болезни. Вместе с тем, резерв лимфоцитов, характерный для данного возраста, по-видимому, компенсировал недостаток нейтрофилов.

Максимальное число лимфоцитов отмечено у детей первого года жизни - $6.1 \times 10^9/\text{л}$, у детей старше 4 лет оно снижалось и соответствовало $2.7-3.0 \times 10^9/\text{л}$. Аналогичная тенденция была характерна для Е-РОЛ, М-РОЛ и Т-Тфр-РОЛ-лимфоцитов (рис. 16, 17).

Согласно нашим данным, число розеткообразующих лимфоцитов с эритроцитами барана у новорожденных детей составило $1.6 \times 10^9/\text{л}$, возрастало в 2 раза к одному году и снижалось в 2 раза после 7 лет. У новорожденных и детей до года число розеткообразующих лимфоцитов с эритроцитами мыши было наиболее высоким и составило 0.5-1.2. С увеличением возраста отмечали постепенное снижение числа М-РОЛ, которое происходило за счет нулевой субпопуляции.

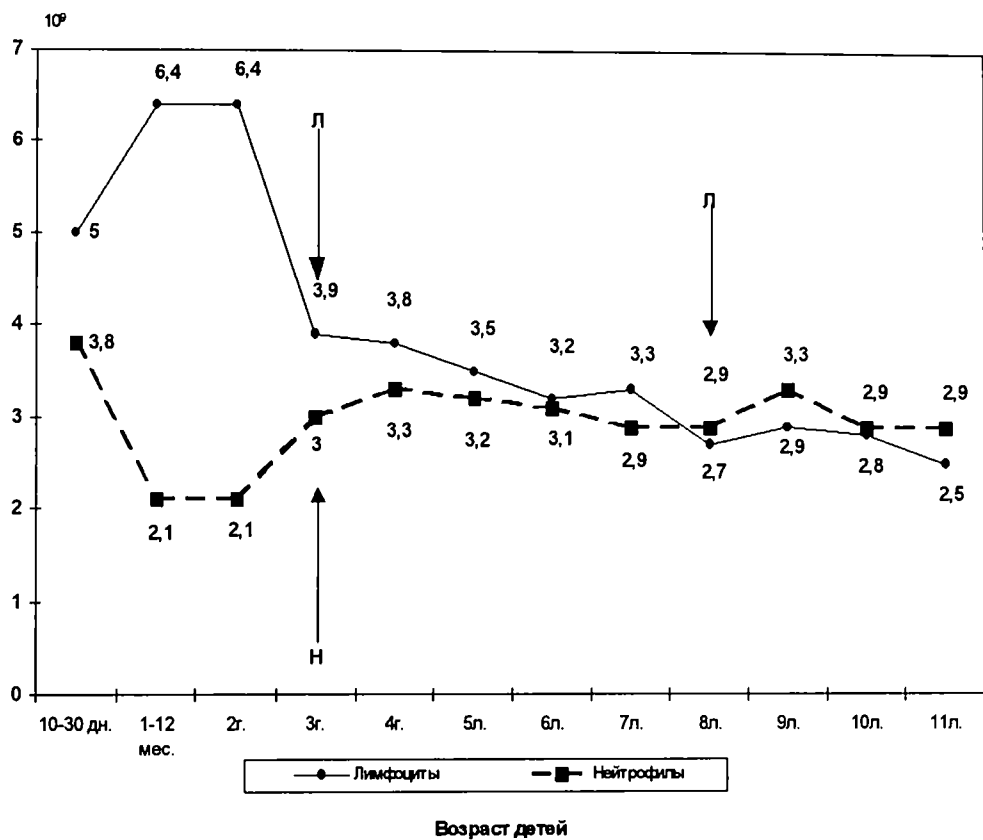


Рис. 16. Число лимфоцитов и нейтрофилов
у детей Среднего Урала

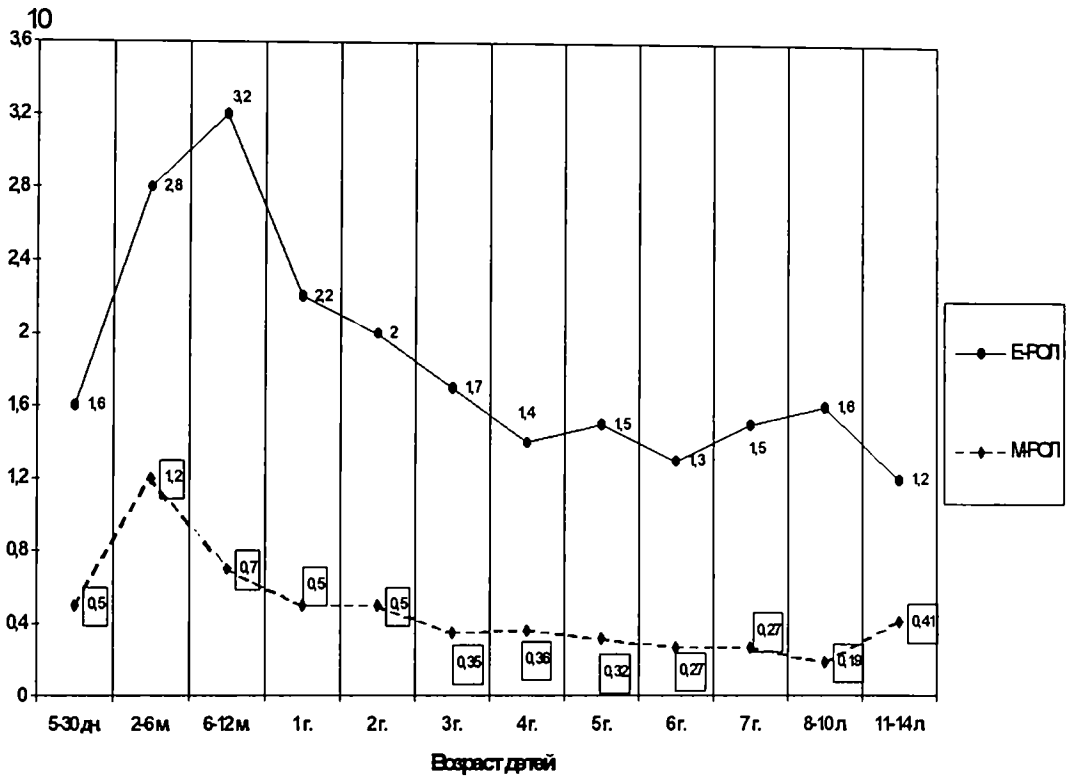


Рис. 17. Число Е- и М-РОЛ лимфоцитов.

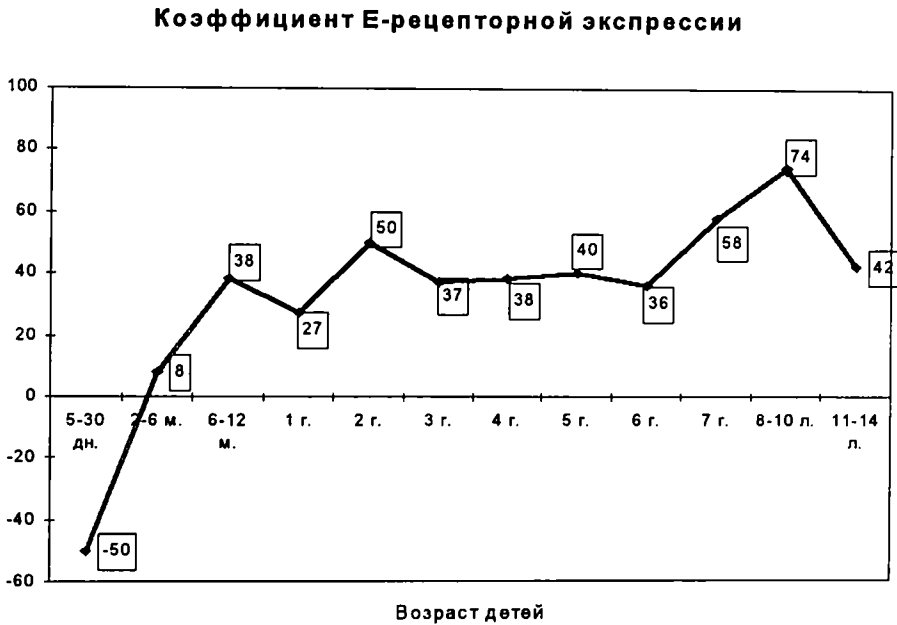


Рис. 18. Коэффициенты Е- и М-рецепторной экспрессии у здоровых детей.

Поверхностные маркеры лимфоцитов могут быть обнаружены при помощи веществ, частиц или комплементарных тел, прикрепляющихся к мембране клеток путем адгезии. Одним из способов дифференцирования лимфоцитов является реакция розеткообразования с эритроцитами барана, для которых комплементарным является маркер Т-лимфоцитов - СД2-рецептор, или с эритроцитами мыши (М-РОЛ-лимфоциты). Экспрессия поверхностного маркера отражает функциональную активность клетки, этапы ее дифференцировки и, частично, антигенное воздействие на мембрану лимфоцита. Мембранные рецепторы лимфоцитов неравномерно распределены по поверхности клетки и отличаются по активности и прочности связывания с некоторыми веществами. На данные свойства рецепторов оказывают влияние факторы внутренней и внешней среды. Это отражается на результатах реакции розеткообразования, которые зависят также от качества эритроцитов барана. Поэтому отсутствие Е-РОЛ или М-РОЛ в препаратах не означает, что клетки не имеют СД2-рецепторов или М-рецепторов, а отражает функциональное состояние рецепторных лимфоцитов на момент взятия пробы крови у пациента.

Общеизвестно, что для В-лимфоцитов характерно высокое содержание неспецифических поверхностных и внутриклеточных рецепторов, которые после связывания с антигеном обеспечивают активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Впоследствии каждый В-лимфоцит способен связывать до 150 тысяч молекул антигенов, обладая при этом только одним типом специфических рецепторов.

На наш взгляд, величины К1 и К2 в определенной мере могли отражать экспрессию Е- и М-рецепторов лимфоцитов, показатели которой в период новорожденности были отрицательными, с воз-

растом величина коэффициентов нарастала и с двух лет до пяти-шести лет – существенно не менялась (рис.18).

Исходя из более высокой рецепторной и антигенсвязывающей активности В-лимфоцитов по сравнению с Т-клетками (в 150 раз), можно предположить, что отрицательные значения К2 во всех возрастных группах отражали высокую антигенную нагрузку на эти клетки. Преобладание В0-лимфоцитов было результатом блокирования рецепторов при антигенной “бомбардировке” В-лимфоцитов. Вместе с тем, не исключено, что кинетика К1 и К2 связана с мощностью клеточного митоза, обусловившего гиперплазию и гипертрофию клеток, а эти процессы зависели от интенсивности репликации клеточной ДНК, гормональных факторов и обмена веществ в клетках.

Исследование показателей гемо – и иммунограммы, а также коэффициентов экспрессии, позволило нам выделить клинко-иммунологические возрастные периоды у детей.

При клинко-иммунологической характеристике возрастных периодов был учтен и многолетний опыт старых школ клиницистов-педиатров, которые выделяли неонатальный (до 8-30 дня жизни), грудной (первый год жизни), ранний детский (от 1 года до 3 лет), дошкольный (от 3 до 6 лет) и школьный периоды (от 7 до 14 лет) [228]. Наряду с этим, нами приняты во внимание новые иммунологические подходы в оценке возрастных периодов, согласно которым определены пять критических иммунологических периодов [41]. Вместе с тем, мы учитывали и тот факт, что даже новорожденные дети иммунологически компетентны, достаточно зрелы для осуществления реакций гуморального и клеточного иммунитета. Формирование иммунологической компетентности детей в свою очередь зависит от состояния здоровья матери, ха-

рактера течения беременности, во время которой поступление антигенных субстанций в кровь плода способствует развитию в будущем иммунопатологических процессов.

В течение первого неонатального периода, который мы условно назвали периодом резерва ИКК, происходит непрерывная антигенная нагрузка организма, которая компенсируется избытком ИКК, обеспечивающим иммунитет. При этом инфекционный процесс протекает либо в инаппарантной форме, либо с нарушением гомеостаза. В период новорожденности избыток ИКК достигается за счет малорецепторных лимфоцитов - так называемых 0-лимфоцитов в реакции розеткообразования.

Обследованные новорожденные дети находились на естественном вскармливании и оценивались по шкале АПГАР на 8-9 баллов. Коэффициент Е-рецепторной экспрессии лимфоцитов в этом периоде составил -50, а коэффициент М-рецепторной экспрессии был равен -684. Указанные величины, вероятно, отражали низкую рецепторную экспрессию, относительную незрелость ИКК. При этом нельзя исключить связь рецепторной блокады с высокой антигенной нагрузкой ИКК в первые дни жизни детей.

При значительном числе иммунокомпетентных клеток в период новорожденности имела потенциальная возможность к гиперпродукции иммуноглобулинов, однако, супрессивное воздействие пассивно переданных материнских антител, возможно, тормозило рецепторную экспрессию ИКК, приводя к ее угнетению.

С целью уточнения причин изменения числа ИКК нами были обследованы 34 новорожденных ребенка с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой. Болезнь возникала в 10-15 дневном возрасте и у всех детей протекала ост-

ро, с благоприятным исходом. В ответ на антигенное воздействие в остром периоде и стадии реконвалесценции иммунологические показатели были в пределах нормы, наблюдался лишь нейтрофилез (рис. 19). Коэффициент Е-рецепторной экспрессии не отличался, или превышал нормативное значение, однако, в период выздоровления он возрастал в 2-5 раз. Дезинтеграция и утилизация бактерий обеспечивалась фагоцитами (нейтрофилами и моноцитами), нейтрализация бактериальных антигенов происходила за счет плацентарного иммунитета, секреторных иммуноглобулинов грудного молока. Так, при клебсиеллезе у детей, находящихся на естественном вскармливании, концентрация IgG составляла 8.9 ± 1.4 г/л, а при искусственном - 5.8 г/л. В стадии реконвалесценции, на 20-24 дни болезни, супрессивное действие материнских антител уменьшалось и возрастала величина коэффициента рецепторной экспрессии.

Таким образом, у новорожденных детей при возникновении большинства бактериальных кишечных инфекций в остром периоде болезни коэффициент рецепторной экспрессии оставался отрицательным. В стадии реконвалесценции, когда дети находились уже во втором возрастном периоде, коэффициент Е-рецепторной экспрессии соответствовал возрастной норме или превышал ее, численность ИКК и концентрация IgG существенно не изменялись. Среди обследованных детей большинство находилось на естественном вскармливании, что обеспечивало нейтрализацию бактериальных антигенов за счет материнских антител, в особенности IgA. Фагоцитоз, система комплемента, материнские антитела преобладали над клеточными механизмами защиты у детей этой возрастной группы.

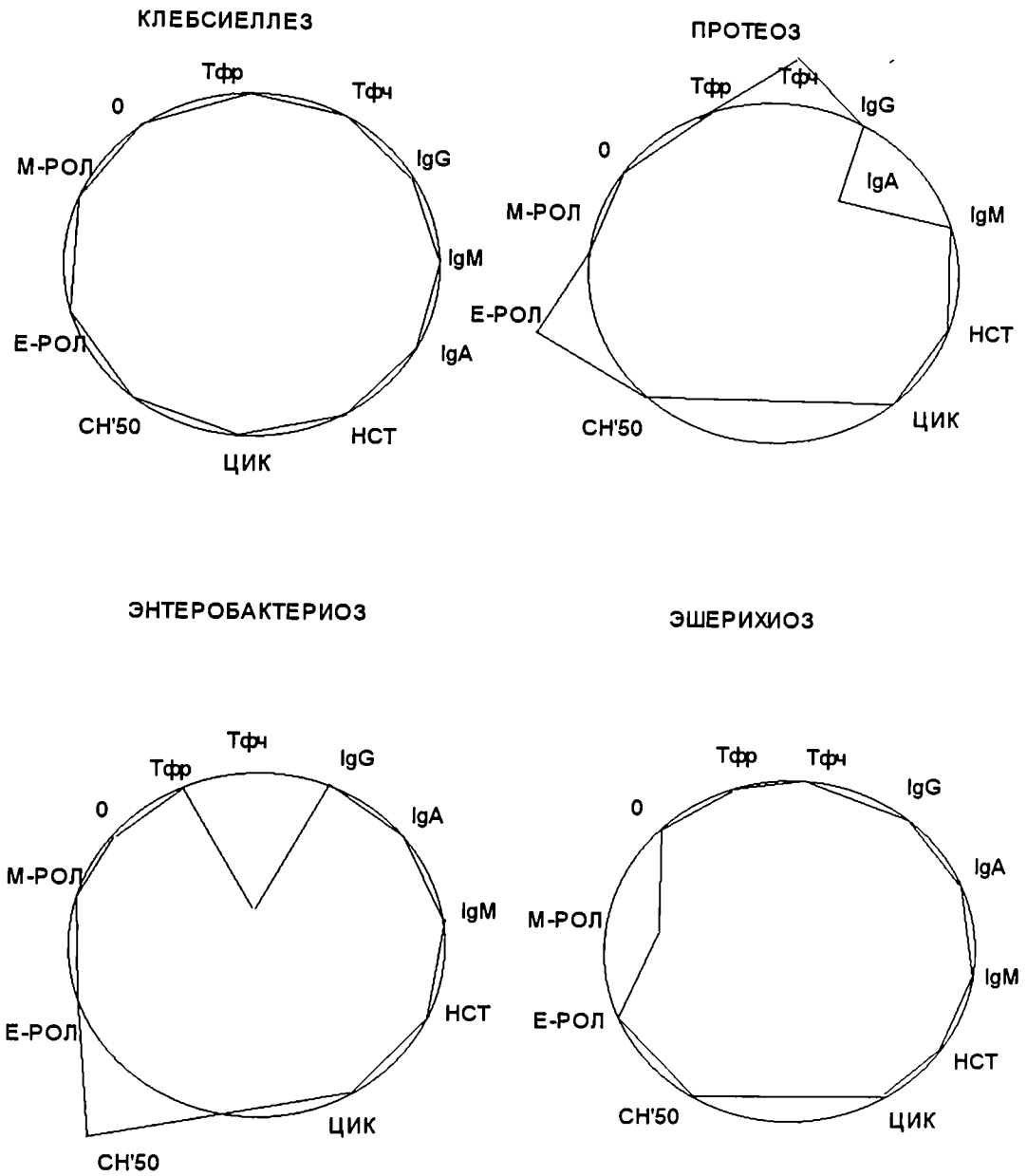


Рис. 19. Иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях у новорожденных детей (острый период).

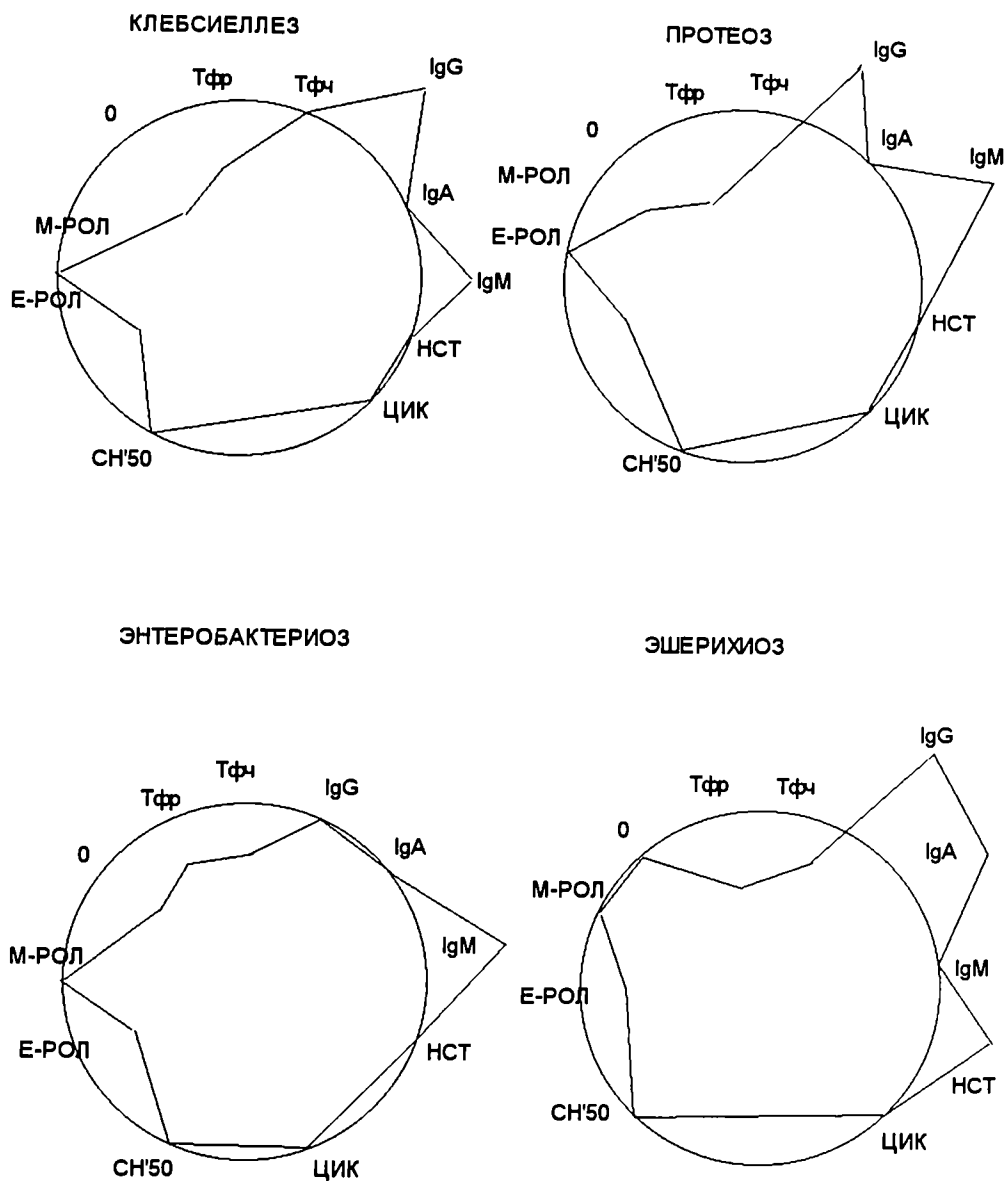


Рис. 20. Иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях у детей.

Во второй возрастной группе (дети в возрасте 2-12 месяцев) происходило нарастание числа лимфоцитов за счет Е- и М-рецепторных лимфоцитов, увеличение содержания Т-Тфр-лимфоцитов и IgM, IgA сыворотки крови, а также снижение концентрации IgG и численности нейтрофилов ($p < 0.05$). Данные изменения сопровождались повышением значений коэффициентов рецепторной экспрессии, $K1 = +8$, $K2 = -386$.

В течение второго, переходного, периода, когда под влиянием антигенной нагрузки более активно формируется иммунологическая реактивность ребенка с преимущественным первичным иммунным ответом, происходит потеря плацентарного материнского иммунитета. Содержание сывороточных иммуноглобулинов G при этом снижается, а концентрация IgM возрастает. Нами изучены параметры иммунограмм в переходном периоде у 77 детей, заболевших ОКИ. В остром периоде и стадии реконвалесценции иммунологические показатели были ниже нормы (рис. 20). Коэффициент рецепторной экспрессии в остром периоде ОКИ, вызванных условно-патогенной флорой, соответствовал возрастному нормативу, в стадии реконвалесценции его величина снижалась в 3-7 раз. При кишечных инфекциях, вызванных патогенной флорой, коэффициент Е-рецепторной экспрессии ($K1$) в остром периоде был снижен в 8 раз, в стадии реконвалесценции - в 15.

Во втором возрастном периоде существенно изменялась экспрессия рецепторного аппарата лимфоцитов, кооперация ИКК, значения параметров иммунограммы зависели от специфичности антигенной структуры бактерий. Если сохранение иммунологического гомеостаза у здоровых детей происходило за счет активирующего эффекта иммунными комплексами системы комплемента с последующим бактериолизисом и фагоцитозом, то при развитии

болезни возникали новые кооперативные взаимоотношения. Так, при энтеробактериозе и протеозе выявлена кооперация Т- и В-лимфоцитов в остром периоде болезни, аналогичная связь прослеживалась в стадии реконвалесценции при эшерихиозе и клебсиеллезе.

У детей старшего возраста при ОКИ в периоде реконвалесценции было установлено снижение числа Е-РОЛ-лимфоцитов, которое не зависело от этиологического фактора. Сохранение иммунного гомеостаза у здоровых детей обеспечивалось гуморальными факторами, при этом образовавшиеся иммунные комплексы, активируя систему комплемента, нейтрализовались нейтрофилами. Развитие болезни сопровождалось появлением новых кооперативных взаимоотношений между ИКК.

При острых кишечных инфекциях у детей грудного возраста, второго возрастного периода в острой фазе болезни и в стадии реконвалесценции наблюдалась Т-лимфопения у 65% детей. Т-клеточный иммунодефицит не обусловлен перераспределением иммунокомпетентных клеток, так как в периферическом русле крови происходило уменьшение числа CD3 и CD4 лимфоцитов при сохранявшихся нормальных значениях CD19 и CD8 (рис. 21). В стадии реконвалесценции снижение числа Е-розеткообразующих клеток при повышении содержания CD3 лимфоцитов было обусловлено формированием специфического клеточного иммунитета с временной супрессией Е-рецептора лимфоцитов.

Величина коэффициента рецепторной экспрессии была связана с типом антигена и возрастом детей, но не зависела от формы и степени тяжести болезни. Можно предположить, что расчетное значение коэффициента рецепторной активности отражало не

только удельный вес рецепторных клеток по отношению к нерцепторным, но и функциональное состояние лимфоцитов.

В третьем клинико-иммунологическом возрастном периоде (от 1 года до 14 лет) - периоде стабилизации рецепторной экспрессии или формирования иммунологического равновесия, отмечено уменьшение числа лимфоцитов с 6.0 до $3.5 \times 10^9/\text{л}$, снижение численности Е-РОЛ, М-РОЛ-лимфоцитов, при этом значения коэффициентов К1 и К2 были стабильными и увеличивалась концентрация плазменных иммуноглобулинов, особенно класса G, и нейтрофилов, которые не изменялись до 14 летнего возраста.

В этом периоде у детей 3-6 лет отмечается превалирующее влияние зубной железы, уменьшение интенсивности роста, заболеваний чаще протекают в типичной форме, число лимфоцитов и нейтрофилов - постоянная величина, не зависящая от возраста детей, число Е- и М-рецепторных лимфоцитов имеет тенденцию к снижению, величины коэффициентов Е- и М-рецепторной экспрессии соответствуют высоким значениям. В этот период преобладают вирусные инфекции, риск возникновения тяжелых бактериальных инфекций резко уменьшается, большинство детей приобретает иммунитет к воздушно-капельным инфекциям.

У детей 6-14 лет ослабевает роль зубной железы, уменьшается инфекционная заболеваемость, но чаще отмечаются манифестные проявления атопии. Числовые значения гемо- и иммунограммы не меняются, снижается лишь коэффициент М-рецепторной экспрессии и повышается содержание IgE.

Этот период мы называли периодом формирования иммунологического равновесия, равенства числа лимфоцитов и нейтрофилов, постоянства величин коэффициентов Е- и М-рецепторной экспрессии. К концу этого периода уменьшается заболеваемость

тяжелыми формами бактериальных инфекций, формируется в результате вакцинации специфический иммунитет к прививаемым инфекциям.

В третьем возрастном периоде нами была изучена иммунология инфекционного процесса при пяти инфекциях: легкой спинальной форме острого полиомиелита (12 детей), легкой спинальной форме энтеровирусной инфекции (12 детей), скарлатине (79 детей), дифтерии (85 детей) и инфекционном мононуклеозе (57 детей).

При полиомиелите, это были дети от 1 года до 3 лет, в первые 15 дней болезни определяли Е-РОЛ- и Тфр-лимфопению ($p < 0.02$) и снижение уровня комплемента ($p < 0.01$). К 21-40 дням болезни содержание Тфр-лимфоцитов оставалось ниже контрольного уровня ($p < 0.02$), а показатели Т-лимфоцитов и комплемента нормализовались. Наибольшее количество корреляционных связей между иммунологическими показателями по сравнению с контрольной группой здоровых детей прослеживалось с 1 по 15 дни болезни, к 21-40 дням количество их уменьшилось.

Большее число корреляционных связей, вероятно, отражало нарастающую активность иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа. Специфические вируснейтрализующие антитела могут предотвратить возникновение заболевания, но при развившейся вирусной инфекции они утрачивают главенствующую роль, которую в этом случае берут на себя клеточные факторы. С этих позиций понятно, что при полиовирусной инфекции возникает связь между Тфр-лимфоцитами и Т-лимфоцитами, поскольку большинство эффекторных клеток Т-системы формируется в результате взаимодействия предшественников и вспомогательных лимфоцитов, то есть по типу Т-Т связи.

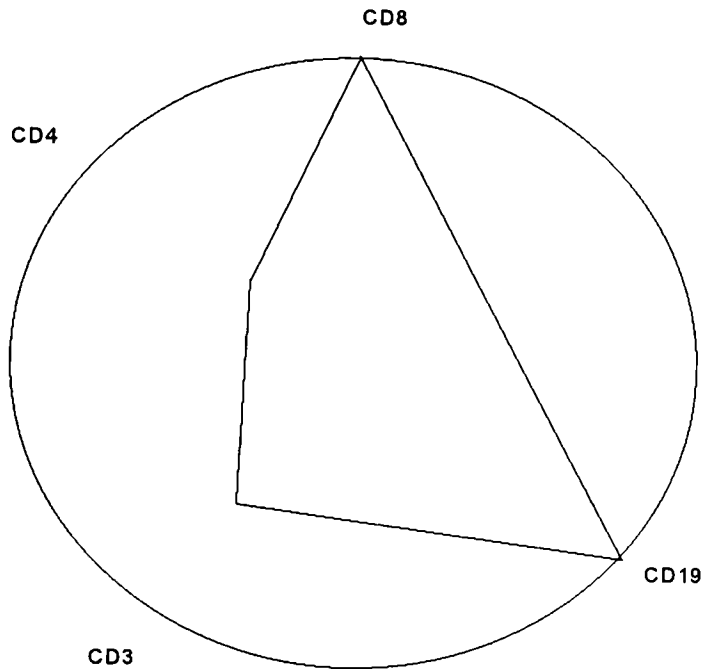


Рис. 21. Иммунологические показатели при ОКИ у детей до 6 месяцев.

Корреляционная связь иммуноглобулинов G - ЦИК может указывать на вторичный характер иммунного ответа, поскольку все дети ранее были иммунизированы ЖВС.

Изучение корреляционных взаимосвязей между нарастанием титра вируснейтрализующих антител ($\log_2$) и количеством прививок выявило тенденцию к их обратной зависимости, то есть у детей с большим количеством прививок нарастание титра антител было меньшим. Получены положительные корреляционные связи между нарастанием титра вируснейтрализующих антител в крови

и содержанием Т-, Тфр- и В-лимфоцитов, сила этих связей составила $r=+0.69$, $p<0.02$; $r=+0.78$, $p<0.001$; $r=+0.68$, $p<0.02$.

Местные иммунные реакции желудочно-кишечного тракта характеризуются увеличением числа иммуноглобулинсинтезирующих клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишки, отложением иммунных комплексов и компонентов комплекса, повышением пролиферативной, лимфокинпродуцирующей, цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток, угнетением их супрессорных свойств.

При исследовании секреторного иммуноглобулина А в слюне определялась при низком его содержании тенденция к более высокому уровню вируснейтрализующих антител к полиовирусам I и II типов, что не исключало при повышении местного специфического иммунитета нейтрализацию вакцинных штаммов полиовирусов при многократном применении ЖВС.

Иммунологическое обследование проведено 12 больным Коксаки-инфекцией в возрасте 1-3 лет. В первые 15 дней болезни у больных данной группы не отмечено изменений иммунологических показателей. К 21-30 дням болезни развивалась Т-лимфопения ($p<0.001$), происходило повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов М ($p<0.01$).

Корреляционный анализ позволил установить появление корреляционной связи между Тфр- и Т-лимфоцитами, В-, Тфр-клетками, что свидетельствовало о преобладании клеточных механизмов защиты. У больных данной группы с первых дней определялась корреляционная связь между IgM и ЦИК. В динамике заболевания количество взаимосвязей уменьшалось, но с 21 дня наблюдения прослеживалась связь между Тфр- и Т-лимфоцитами.

Иммунологическая перестройка, происходящая в ходе заболевания, сопровождалась, как и при полиомиелите, Т-лимфопенией и появлением корреляционной связи между Тфр- и Т-лимфоцитами, но в отличие от последнего, не наблюдалась Тфр-лимфопения, отмечалось повышение уровня иммуноглобулинов М с 21-30 дней болезни и появлялась корреляционная связь между IgM и ЦИК, что могло быть обусловлено первичным характером иммунного ответа при данной инфекции.

Восстановление чаще отмечалось у детей, имеющих более высокие титры вируснейтрализующих антител в первой сыворотке, при отсутствии диагностического нарастания их титра, на фоне более высокого содержания клеточных факторов и более низких уровней плазменных иммуноглобулинов, особенно IgG, и появления корреляционной связи между IgG и ЦИК с 21-30 дней болезни. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что исход заболевания, также как и при полиомиелите, в большей степени обусловлен уровнем предшествующей сенсibilлизации.

В этой возрастной группе у здоровых детей преобладала кооперация между Т- и В-лимфоцитами, при возникновении легкой формы полиомиелита у привитых детей отмечалось снижение числа Е-РОЛ-лимфоцитов на фоне высоких показателей иммуноглобулинов М, G и ЦИК, что в большей степени было сопряжено не с возрастными особенностями, а с развитием болезни у иммунизированных детей с появлением корреляционных связей между М-РОЛ-лимфоцитами и титрами антител, IgG и ЦИК, и низкими показателями коэффициента рецепторной экспрессии (K1). Все это отражало вторичный иммунный ответ, высокие показатели титров антител в первой и второй сыворотке с потерей иммуно-

компетентности Т-клеток в отношении эритроцитов барана, или рецепторный блок вирусом полиомиелита.

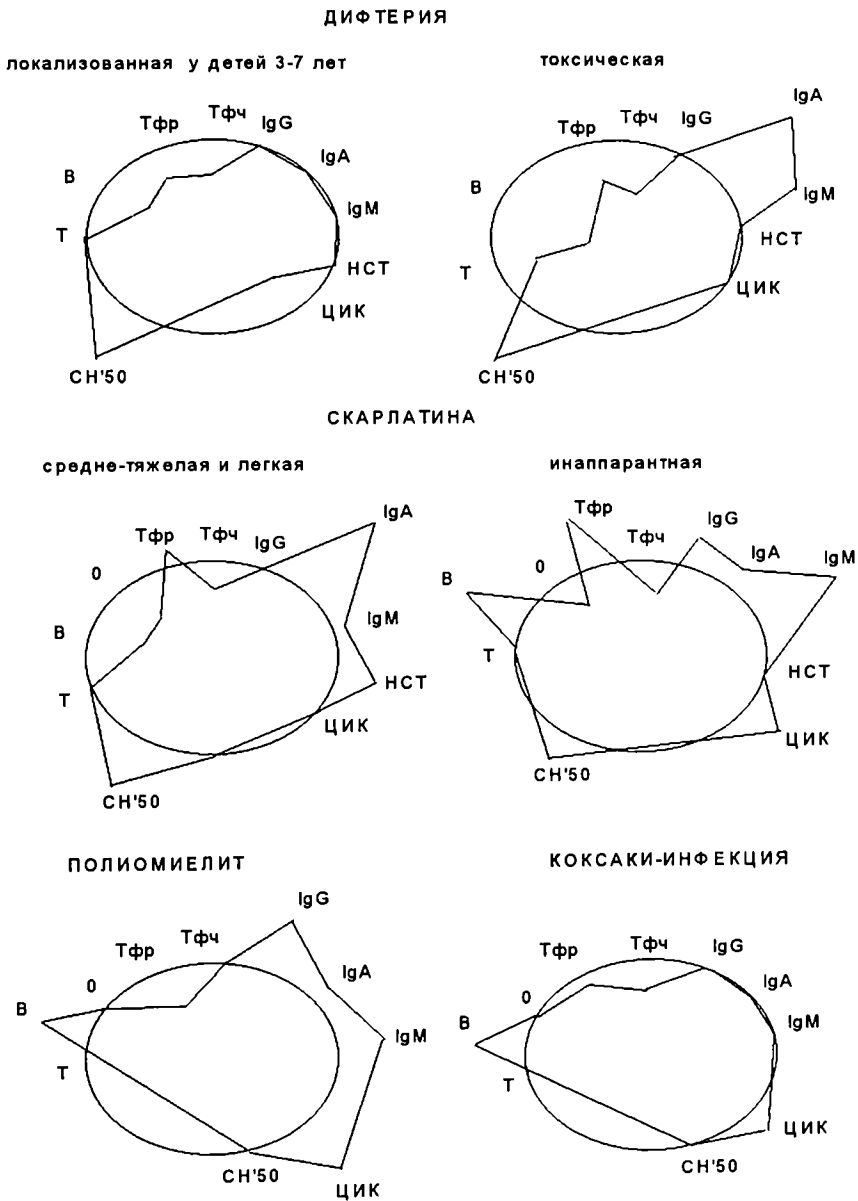


Рис. 22. Иммунологические показатели у детей при скарлатине, дифтерии и энтеровирусных инфекциях.

При энтеровирусной инфекции иммунологическая перестройка соответствовала первичному иммунному ответу, при этом выявлены корреляционная связь между IgM и ЦИК, высокие показатели М-РОЛ-лимфоцитов и нарастание в динамике болезни содержания IgM, ЦИК, а также снижение величины коэффициента рецепторной экспрессии в 10 раз.

У детей 3-14 лет нами изучена иммунология инфекционного процесса трех заболеваний: при скарлатине - у 79, при дифтерии - у 85 и инфекционном мононуклеозе - у 57 детей. Клиническая картина скарлатины была типичной, форма болезни - легкая или среднетяжелая. В остром периоде было снижено число рецепторных лимфоцитов при высоких показателях IgG. При этом, коэффициент рецепторной экспрессии был снижен в 6 раз, а в стадии реконвалесценции - в 10 раз, что было обусловлено, возможно, повышением специфической рецепции на Т-клетках, которая в стадии реконвалесценции возрастала.

В острой стадии болезни низким показателям рецепторных лимфоцитов соответствовали высокие параметры иммунограммы, корреляционные связи между В-лимфоцитами и IgA ($r=-0.47$, $p<0.05$), В-лимфоцитами и SIgA ($r=-0.70$, $p<0.05$), Т-Тфр-клетками и IgM ($r=-0.44$, $p<0.05$) при высокой корреляционной зависимости между нейтрофилами и моноцитами ($r=+0.42$, $p<0.05$).

При дифтерии независимо от возраста детей, формы (локализованная, токсическая) и тяжести болезни в остром периоде и стадии реконвалесценции происходило снижение числа рецепторных лимфоцитов (Е-РОЛ, Тфр-РОЛ и М-РОЛ), при этом степень тяжести и форма болезни были сопряжены с исходными титрами специфических антител, которые при локализованной форме составляли 1:80, а при токсической - не определялись. Не-

смотря на низкие показатели ИКК при дифтерии титры специфических антител в динамике болезни нарастают в 8-10 раз.

Поскольку снижение показателей Е-РОЛ и М-РОЛ-лимфоцитов не влияло на интенсивность специфического иммунного ответа, можно предположить, что уменьшение численности Е-РОЛ, Т-Тфр-РОЛ и М-РОЛ было обусловлено не угнетением экспрессии рецепторного аппарата под влиянием токсина на внутриклеточные процессы, а взаимодействием антигенов возбудителя с рецепторами ИКК, что способствовало иммунному ответу и нарастанию титров антител (рис. 22).

При инфекционном мононуклеозе В-лимфоциты поражаются вирусом Эпштейн-Барр. При этом увеличивается клон В0-лимфоцитов и уменьшается клон рецепторных М-РОЛ-лимфоцитов с развитием лимфопролиферации. При инфекционном мононуклеозе под влиянием антигенного раздражения происходит перестройка иммунной системы: увеличение малорецепторных М-РОЛ-лимфоцитов, отражающих лимфопролиферативный процесс, кооперация Т- и В-лимфоцитов, повышение концентрации ЦИК (преимущественно за счет иммуноглобулинов класса М). Сдерживающая или компенсаторная реакция макроорганизма осуществляется повышением числа и активности функций моноцитов, активностью Тфр-РОЛ, ограничивающих выработку антител и, тем самым, способствующих благоприятному течению болезни.

Проведение корреляционного анализа позволило нам предположить, что в начале болезни под влиянием антигенного раздражения наступает пролиферация малорецепторных В0- и Т0-лимфоцитов. У детей отмечается увеличение числа лимфоцитов, участвующих в выработке IgM (коэффициент корреляции между В-клетками и уровнем IgM $r=+0.6$, $p<0.01$).

ЦИК в начальном периоде инфекционного мононуклеоза образованы преимущественно антителами класса М (коэффициент корреляции между уровнем ЦИК и IgM = +0.6, $p < 0.01$). Увеличение содержания плазменных IgM соответствует высокому титру антител в реакции Пауля-Буннеля-Давидсона ($r = +0.26$, $p < 0.05$). Это подтверждает тот факт, что гетерофильные антитела образованы IgM. Высокий уровень гетероантител может, вероятно, подавить или снизить метаболическую активность гранулоцитов ($r = -0.40$, $p < 0.01$). ЦИК способны индуцировать усиленный выброс лизосомальных ферментов во внеклеточную среду, что приводит к повреждению тканей. Возможно, повреждающий или защитный эффект моноцитов при иммунокомплексных заболеваниях зависит от функциональной активности моноцитов, особенностей ЦИК и их количественных соотношений в каждом конкретном случае.

Анализ иммунного статуса и коэффициентов рецепторной экспрессии у здоровых и больных детей позволил нам выделить три возрастных периода:

1. неонатальный, для которого характерны низкие показатели рецепторной экспрессии Т- и В-лимфоцитов.
2. переходный (возраст 2-12 месяцев), когда был снижен только коэффициент Е-РОЛ рецепторной экспрессии
3. период формирования и стабилизации экспрессии Е-РОЛ (возраст от 1 года до 14 лет), когда К1 и К2 существенно не изменялись, и в каждой возрастной группе их значения отражали неспецифическую рецепторную активность и зависели от антигенного влияния.

Расчет нормативов иммунологических показателей позволил нам не только выделить клинико-иммунологические периоды, но

и показать, что только генерализованные инфекционные болезни у детей сопровождались лейкоцитозом и нейтрофилезом с превышением одного сигмального отклонения. При бактериальных острых кишечных инфекциях наблюдали лишь лейкоцитоз, не превышавший одно средне-квадратическое отклонение. Хронические инфекционные и инфекционно-аллергические заболевания протекали с нормоцитозом, однако, при этом выявляли снижение Е-РОЛ-лимфоцитов, которое не зависело от степени тяжести, но определялось нозологической формой болезни.

При большинстве инфекционных болезней в остром периоде отмечается снижение числа Е-РОЛ лимфоцитов, которое отражает механизмы адаптации на строго специфический антиген, и только для инфекционного мононуклеоза характерны высокие показатели Е-РОЛ лимфоцитов.

Следует, однако, отметить, что любые неблагоприятные воздействия на организм детей (нарушение питания, дефицит витаминов, возникновение болезни и т.д.) существенно влияют на гиперплазию и гипертрофию клеток с последующим изменением активности рецепции лимфоцитов.

Иммунологические показатели относятся к классу переменных, меняющихся под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов. Проведенные нами исследования иммунного статуса с расчетом коэффициентов рецепторной экспрессии в двух поселках (с потенциально повышенной радиацией, где официально регистрируется нормальный радиационный фон - район АЭС и с высоким радиационным фоном) выявили, что в том и другом регионе показатели гемограммы у детей не отличались от нормативных параметров.

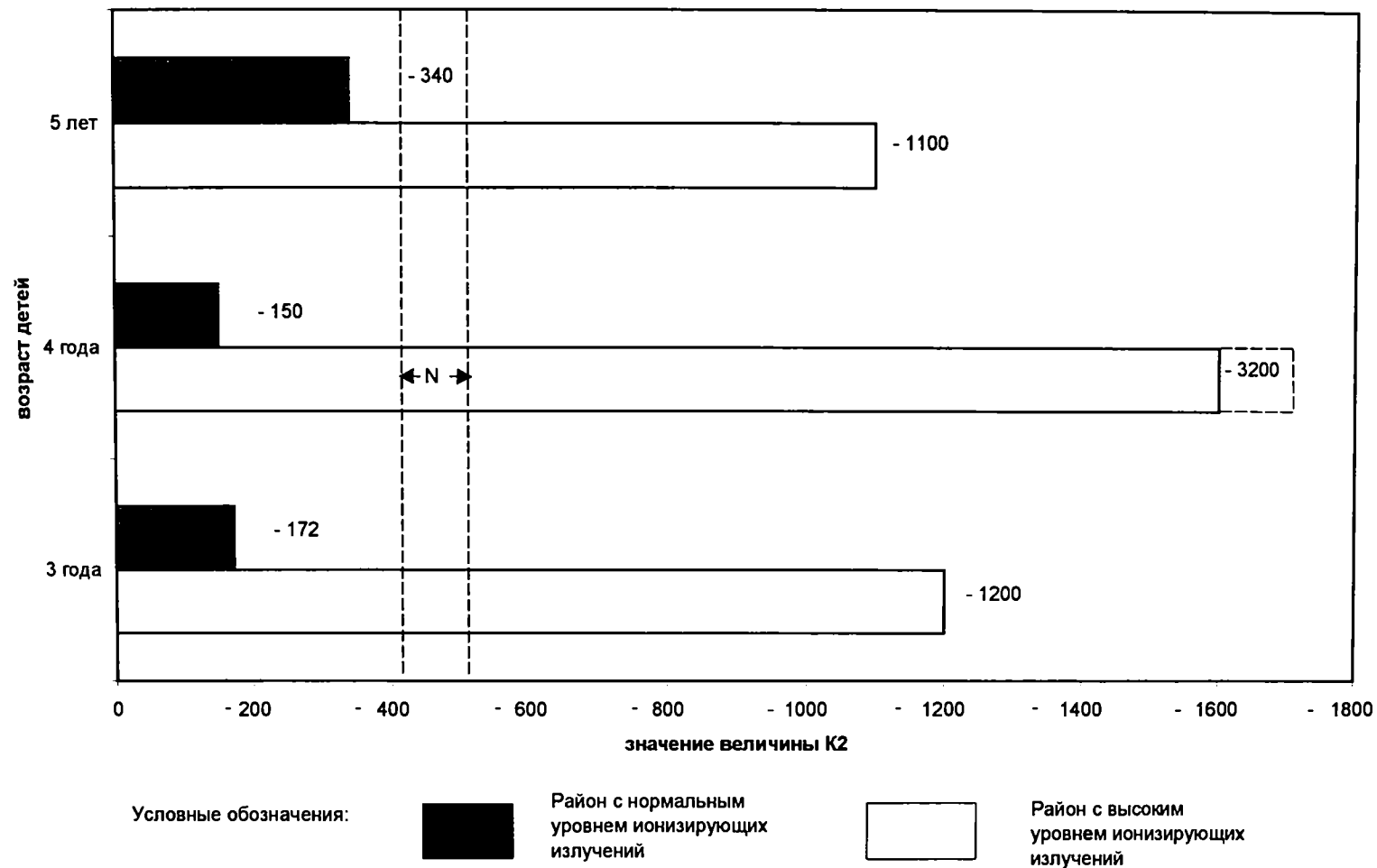


Рис. 23. Коэффициент K2 в регионах с различным уровнем ионизирующего излучения.

При клиническом обследовании детей из поселка с высоким уровнем ионизирующего излучения отмечен значительный удельный вес детей III группы здоровья, но онкогематологические заболевания среди детского населения не регистрировались. Однако, в иммунограмме детей наблюдали низкие показатели М-РОЛ-лимфоцитов, коэффициента М-рецепторной экспрессии и трех классов сывороточных иммуноглобулинов. При этом, величина коэффициента М-рецепторной экспрессии зависела от уровня радиационного фона, составляя -1685 при уровне радиации до 25 мкр/час и -2344 при уровне более 180 мкр/час (нормативное значение = -400). Коэффициент Е-рецепторной экспрессии был существенно снижен у детей 4 и 5 летнего возраста.

В районе АЭС у детей были отмечены противоположные показатели коэффициентов экспрессии рецепторного аппарата лимфоцитов: независимо от возраста детей коэффициент М-рецепторной экспрессии был выше нормативного возрастного показателя, величина коэффициента Е-рецепторной экспрессии с возрастом уменьшалась.

Можно было предположить, что в зоне повышенного ионизирующего излучения имеет место супрессивное воздействие излучения на Е- и М-рецепторный аппарат лимфоцитов, а в зоне АЭС - усиление М-рецепторной экспрессии и угнетение Е-рецепторной экспрессии лимфоцитов, что в том и другом случае приводит к дисбалансу ИКК (рис. 21).

Т-лимфоциты являются долгоживущими, устойчивыми к рентгеновскому облучению клетками, поэтому снижение коэффициента Е-рецепторной экспрессии при высоких значениях коэффициента М-рецепторной экспрессии у детей, проживающих в

районе АЭС, не было обусловлено только ионизирующим излучением, а связано с множеством других факторов.

Изучение иммунологических показателей в зоне повышенного ионизирующего излучения позволило нам только констатировать, что дети, проживающие в данном регионе, имеют низкую численность М-РОЛ лимфоцитов и величину К2. У большинства детей из неблагоприятных районов отмечены только иммунологические сдвиги при отсутствии признаков болезни, поэтому мы могли их отнести к переходным, адаптивным на грани от здоровья к болезни, от физиологической нормы к патологическому состоянию с развитием ряда приспособительных стадий путем изменения функционирования иммунной системы, обеспечивающей постоянство иммунного гомеостаза.

Выявленные нами изменения величин коэффициентов Е- и М-рецепторной экспрессии в неблагоприятных регионах можно было отнести к функциональным, отражающим не один экзогенный фактор, а множество эндогенных факторов, влияющих на состояние здоровья детей. Дальнейшие исследования подтвердили эти данные. Так, иммунологический мониторинг среди здоровых детей, посещающих школу или ДДУ, установил, что в течение 1994-95 гг. у детей г.Екатеринбурга произошло уменьшение численности рецепторных (Е-РОЛ, М-РОЛ, Т-Тфр-РОЛ) лимфоцитов на 20-30%. Клиническая экспертная оценка состояния здоровья этих детей выявила повышение удельного веса детей III группы здоровья на 5%. Кроме того, отмечено увеличение числа детей с повышенной концентрацией плазменных IgG и сниженными показателями Е-РОЛ и М-РОЛ, доля которых во II группе здоровья составила 36%.

Изменения показателей могли быть обусловлены ухудшением социальной обстановки, а также увеличением антигенной нагрузки и формированием аллергизации дошкольников и школьников с развитием реактивного типа патологического процесса, который обычно сопровождается снижением числа Е-РОЛ-лимфоцитов (рис. 24).

Оценка состояния здоровья должна быть строго индивидуальной с учетом возрастных анатомо-физиологических особенностей детей, преинтранатального периода, при этом при выделении пяти общепринятых групп здоровья авторы предлагают подразделять вторую группу на подгруппы А и Б, а подгруппу Б делить еще на 4.

Таким образом, клинико-anamnestический подход к оценке состояния здоровья довольно сложен и субъективен, часто не позволяет провести грань между группами IIБ и III.

Сопоставление иммунограмм здоровых детей, посещающих ДДУ, II группы здоровья и детей, страдающих хроническими заболеваниями, позволило выявить идентичность изменений показателей иммунограммы в обеих группах. При этом наблюдали низкие показатели Е-РОЛ, М-РОЛ и Тфр-РОЛ-лимфоцитов и высокую концентрацию плазменных IgE, что позволило нам отнести детей II группы к стадии предболезни.

Клинико-иммунологическая оценка здоровья детей с учетом подразделения на группы показала, что при постановке реакции розеткообразования и обследовании с помощью моноклональных антител у детей IV группы здоровья отмечены низкие показатели Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр-РОЛ-лимфоцитов и CD3, CD19, CD4 и CD8, т.е. наблюдался вторичный комбинированный иммунодефицит со снижением неспецифической рецепции лимфоцитов по отноше-

нию к эритроцитам барана и мыши. Однако, у детей II группы здоровья низкими были только показатели М-РОЛ, а в III группе Е-РОЛ, М-РОЛ, Тфр-РОЛ-лимфоцитов с повышенной концентрацией IgE.

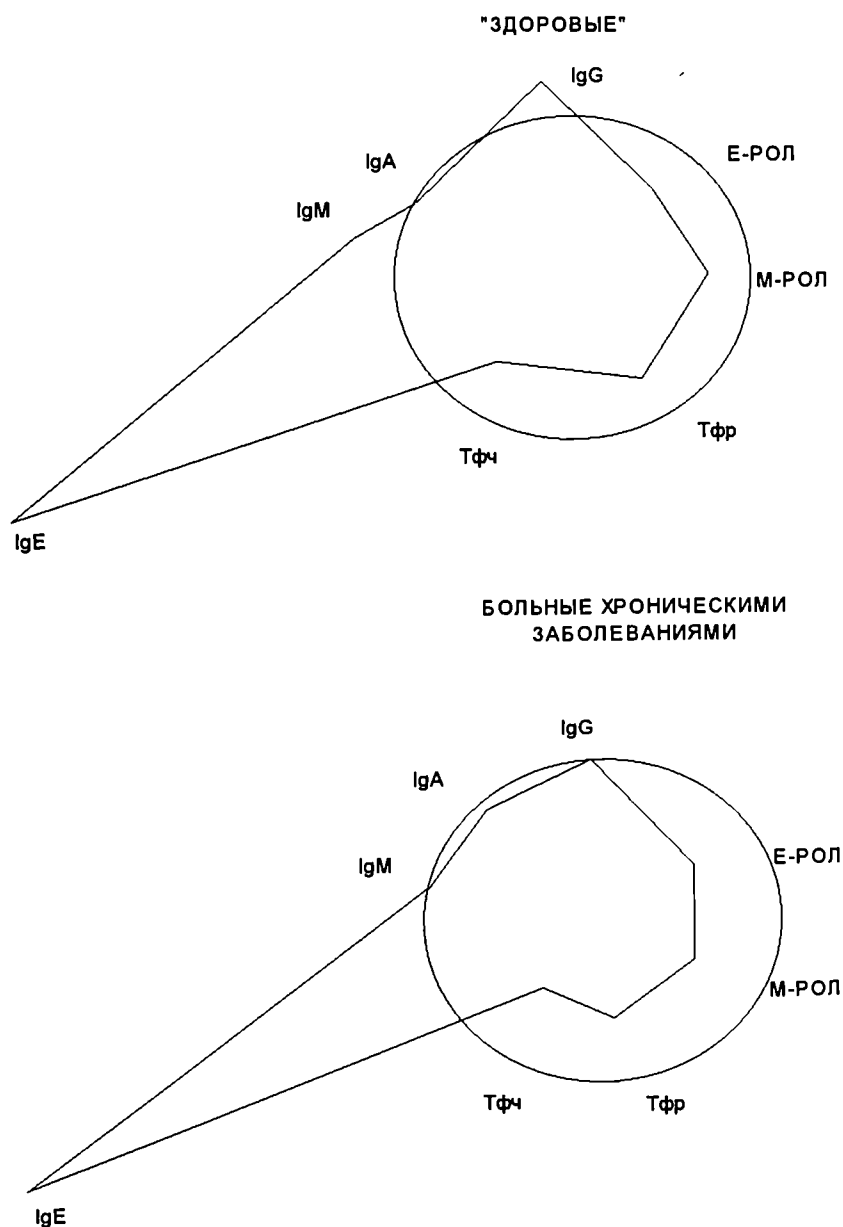


Рис. 24. Иммунограмма у клинически здоровых и больных детей.

Таким образом, иммунологическое исследование позволяет более точно установить группу здоровья детей и выявить переходное состояние от физиологической нормы к патологическому состоянию, когда возникает ряд приспособительных стадий функционирования отдельных систем, в том числе и иммунной системы. Показатели иммунограмм, относящиеся к классу переменных и отражающих адаптацию к изменениям внешней и внутренней среды позволяют проводить доклиническую диагностику стадий предболезни. Иммунологические показатели у детей III и IV групп здоровья были идентичны, однако в стадии ремиссии хронических заболеваний происходило нарастание числа ИКК с разной степенью интенсивности в зависимости от нозологической формы болезни. Однако, коэффициент Е-рецепторной экспрессии в стадии ремиссии всегда оставался положительным.

Таким образом, нами было установлено, что III группа здоровья детей (ремиссия) отличается от IV группы (обострение) положительной величиной коэффициента Е-рецепторной экспрессии, что может быть использовано для уточнения групп здоровья детей и стадии патологического процесса.

Полученные нами данные позволяют выделить группы клинико-иммунологического здоровья: первая - здоровые дети, имеющие нормальные показатели иммунограммы, вторая - здоровые дети со сниженной численностью Е-РОЛ-лимфоцитов, третья - больные в стадии ремиссии, имеющие низкие показатели М-РОЛ и Е-РОЛ и положительный коэффициент Е-рецепторной экспрессии, четвертая - больные в стадии обострения с низкими показателями М-РОЛ, Е-РОЛ и отрицательным значением коэффициента К1. Расчет коэффициентов рецепторной экспрессии позво-

лил нам не только дать иммунологическую характеристику инфекционно-аллергических заболеваний и выявить иммунологические различия стадий болезни, но и получить дополнительные данные о механизме действия иммунокорректирующих препаратов с демонстрацией влияния тимогена на повышение Е- и М-рецепторной экспрессии. Коэффициент Е-рецепторной экспрессии после курса тимогена возрастал в 17 раз, М-рецепторной экспрессии - в 3 раза. После курса тималина вышеперечисленные коэффициенты не менялись (рис. 25).

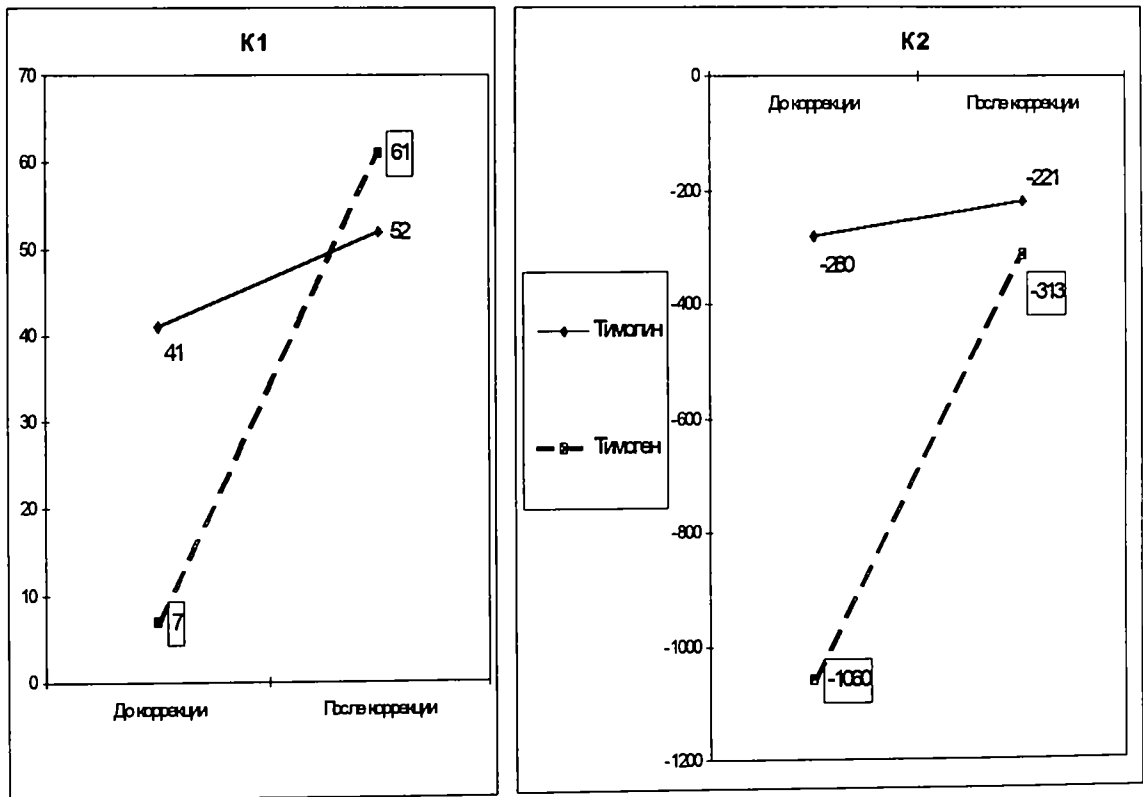


Рис. 25. Коэффициенты Е- и М-рецепторной экспрессии при Т-иммунодефицитном состоянии и коррекции тималином и тимогеном

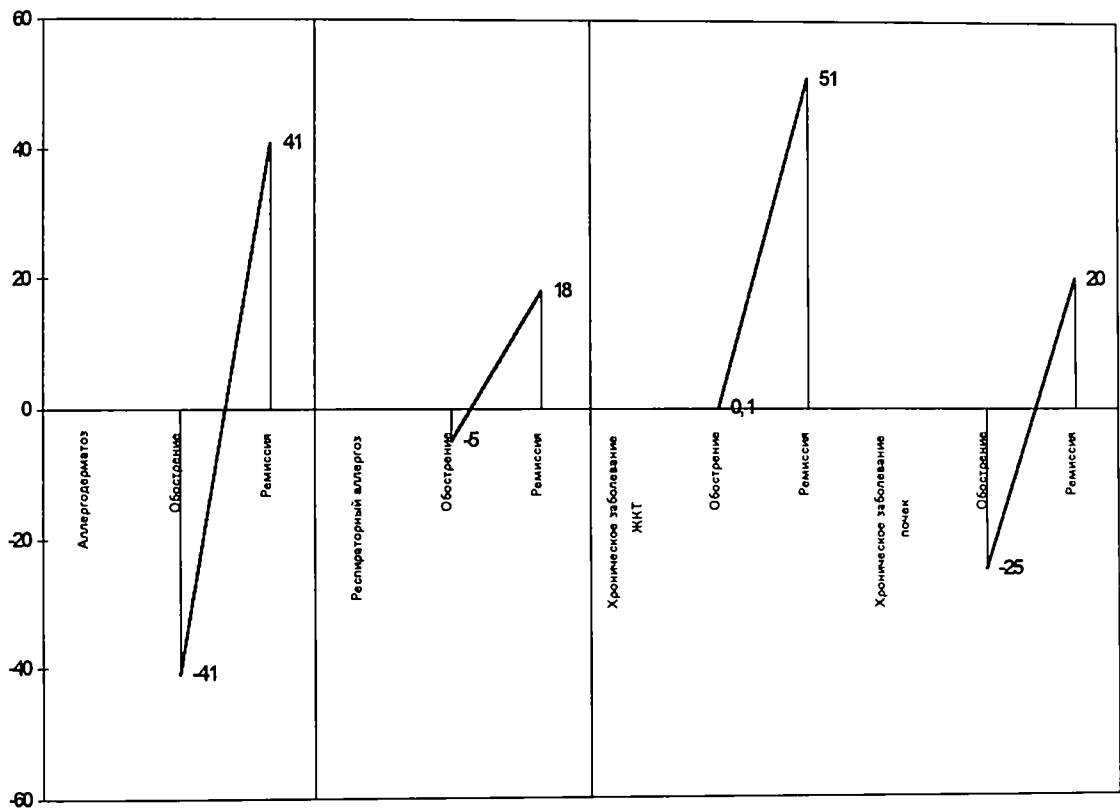


Рис. 26. Коэффициент рецепторной экспрессии лимфоцитов (CD2) при инфекционно-аллергических заболеваниях.

Дети при инфекционно-аллергических заболеваниях как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения имеют низкие показатели ИКК и относятся к иммунокомпрометированной группе, которая наиболее часто подвержена инфекционным заболеваниям, в том числе и прививаемым инфекциям, что может быть генетически детерминировано, либо обусловлено антигенным рецепторным блоком (рис. 26).

С целью раскрытия возможных причин иммунокомпрометированности детей, страдающих хроническими заболеваниями, нами проведено иммунологическое исследование вакцинального процесса на примере дифтерийного и столбнячного анатоксинов, коревой и живой полиомиелитной вакцин. При вакцинации АДС-м анатоксином наблюдалась конкуренция между дифтерийным и столбнячным компонентами, титр антител к последнему нарастал в большей степени. После ревакцинации титры антител достигали высоких значений к обоим антигенам. Параллельно увеличению титров специфических антител происходило нарастание численности ИКК, коэффициент Е-рецепторной экспрессии на 21-28 дни вакцинального периода возрастал при аллергодерматозах в 12 раз, респираторных аллергиях - в 2.5 раза, хронических заболеваниях ЖКТ - в 2 раза. Полученные нами данные в большей степени свидетельствовали о том, что одной из причин иммунокомпрометированности этих детей была антигенная рецепторная блокада. Анатоксин, как суперантиген не только приводил к адекватному иммунному ответу, но и способствовал рецепторной неспецифической экспрессии (рис. 27).

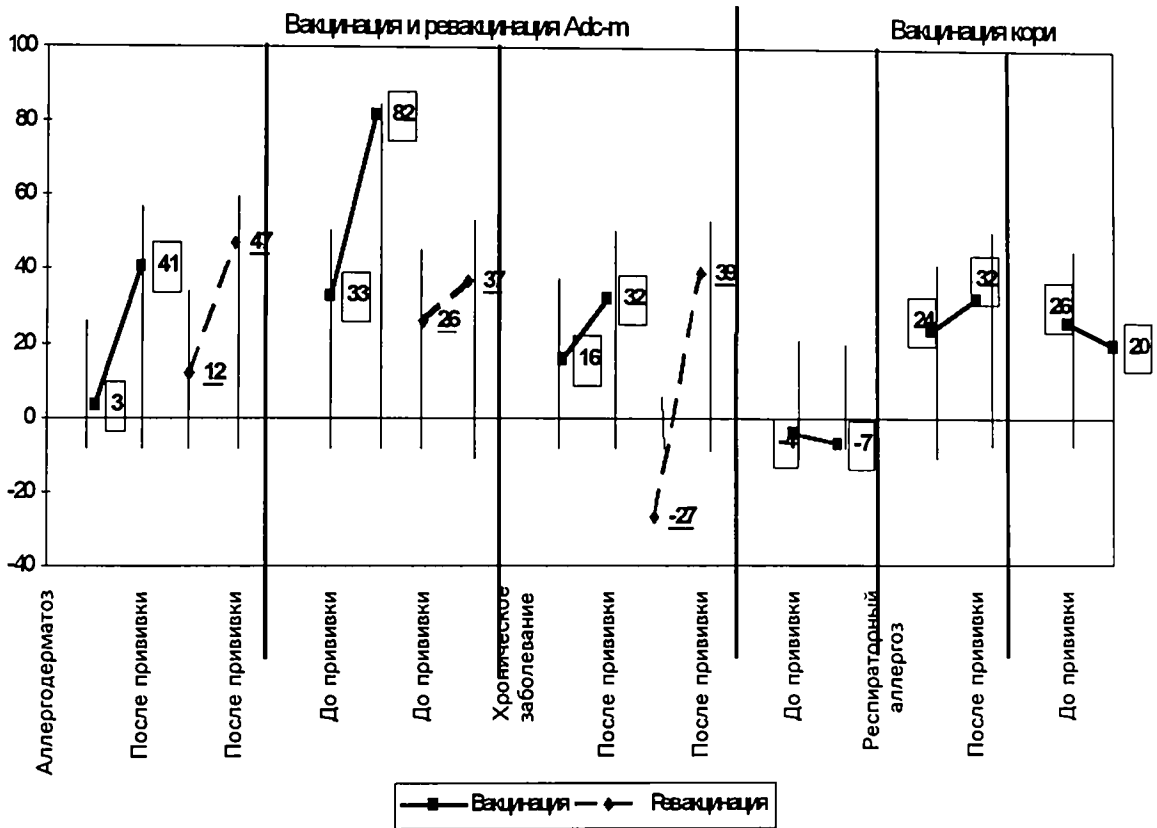


Рис. 27. Коэффициенты E-рецепторной экспрессии при вакцинальном процессе.

Живая коревая вакцина не повышала число ИКК при вакцинальном процессе и не влияла на величину коэффициента Е-рецепторной экспрессии, но повышала титры специфических антител. Туровая вакцинация ЖВС детей III группы здоровья, страдающих хроническими заболеваниями и вторичными комбинированными иммунодефицитами, когда у детей были низкие показатели CD3-, CD4-, CD19-лимфоцитов, нормализовала их число, однако титры специфических антител, будучи исходно высокими, существенно не менялись.

Таким образом, исследование вакцинального процесса у иммунокомпromетированных детей позволило доказать их достаточную иммунокомпетентность в ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксины, полиомиелитную и коревую вакцины. Однако, ЖВС и АДС-м-анатоксин обладали иммуномодулирующим действием, повышая неспецифическую рецепцию ИКК. Для коревой вакцины, напротив, было характерно выраженное иммуносупрессивное воздействие на рецепторный аппарат лимфоцитов.

Иммунологическая перестройка в ответ на вакцинацию живой коревой вакциной и АДС-М осуществляется при участии разных структурных элементов иммунной системы.

Изучение иммунологических показателей у детей разных групп здоровья при инфекционно-аллергических заболеваниях в период обострения и ремиссии и при вакцинальном процессе позволило нам показать, что прежде чем возникает болезнь, включаются механизмы адаптации, которые являются основой предболезни с развитием стадии обратимых изменений. При этом происходят компенсаторные изменения численности ИКК с преобладанием неспецифических рецепторных изменений над специфическими, когда смена энергopotенциала ИКК и перераспределение

циклических нуклеотидов мембраны лимфоцитов обеспечивает повышение рецепторной экспрессии, сохраняет адаптацию и не приводит к развитию болезни (рис. 28).

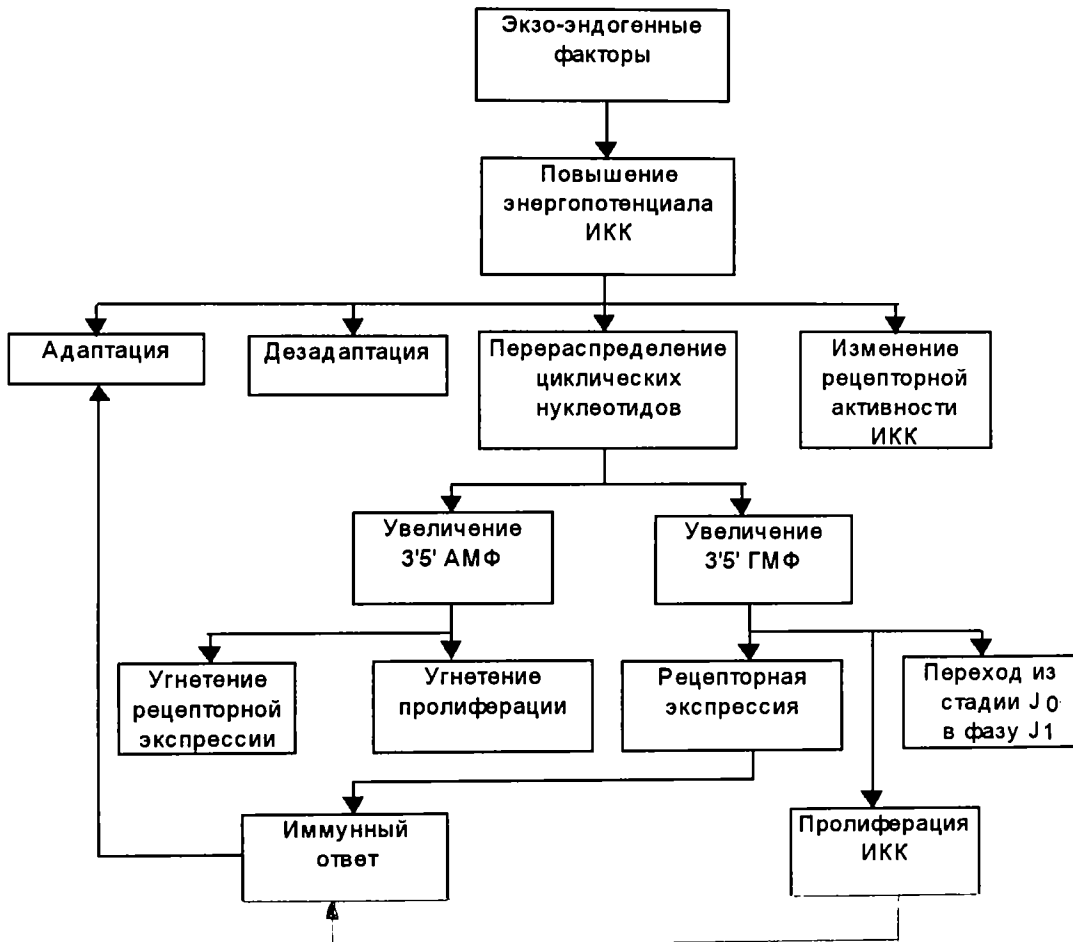


Рис. 28. Саногенез приспособительной защитной реакции организма.

Таким образом, нами установлено, что показатели иммунограммы отражают адаптацию макроорганизма к изменениям внешней и внутренней среды и являются одним из критериев, позволяющих провести доклиническую диагностику предболезни, стадий ремиссии или обострения хронических инфекционно-аллергических заболеваний.

В возникновении инфекционных и инфекционно-аллергических заболеваний, безусловно, немаловажную роль играют системы регуляции жизнедеятельности организма - нервная, эндокринная, которые, как и иммунная система, чётко реагируют на изменения гомеостаза. Выявленные адаптационные и дезадаптационные изменения ИКК отражают иммунопатогенетические сдвиги, которые сложно интерпретировать, поскольку последние генетически детерминированы.

При инфекционных заболеваниях у детей различного возраста в стадии реконвалесценции отмечено снижение величины коэффициента Е-рецепторной экспрессии. Возможно, одной из причин этого изменения является формирование специфического клеточного иммунитета. Т-клетки содержат относительно небольшое количество антигенспецифических рецепторов, поэтому появление новых специфических рецепторов уменьшает экспрессию неспецифического CD2-рецептора, который на поверхности лимфоцита завуалирован появляющимися новыми молекулами специфических рецепторов. Интенсивность изменений коэффициента экспрессии лимфоцитов (K1) зависит от вирулентности возбудителя или предшествующей иммунизации.

ВЫВОДЫ

1. Исследование гемо- и иммунограмм у детей от пятидневного возраста до 14 лет в 1990-1996 годах позволило установить возрастные нормы и их изменения в последние годы: снижение числа нейтрофилов на 30-50 % и уменьшение количества Е-РОЛ и М-РОЛ лимфоцитов.

2. При оценке состояния здоровья детей дополнительное иммунологическое исследование с расчетом коэффициента рецепторной экспрессии позволяет поставить диагноз иммунодефицитного состояния, уточнить стадии инфекционного и инфекционно-аллергического процессов и выделить четыре группы клинико-иммунологического здоровья:

- *первая* – здоровые дети, имеющие нормальные значения показателей иммунограмм и коэффициентов рецепторной экспрессии;

- *вторая* – здоровые дети со сниженным Е-РОЛ,

- *третья* – больные в стадии ремиссии, имеющие низкие М-РОЛ и Е-РОЛ и положительный коэффициент рецепторной экспрессии,

- *четвертая* – больные в стадии обострения с низкими показателями М-РОЛ, Е-РОЛ и отрицательным значением К1.

3. Среди детей второй группы, находящихся в состоянии клинического здоровья, наиболее часто отмечаются высокие показатели IgE и низкое число Е-РОЛ и М-РОЛ лимфоцитов. Иммунологический профиль этих детей подобен таковому у больных с хронической патологией, что позволяет отнести их к группе риска по развитию иммунопатологического процесса реактивного типа и иммунодефицитного состояния.

4. Удельный вес детей с первичными иммунодефицитами среди больных, страдающих хронической патологией составляет 0.25 %.

5. При острых вирусных и бактериальных инфекциях у детей характерна Е-РОЛ-лимфопения, при воздушно-капельных – М-РОЛ-лимфопения, развитие которых не всегда соответствует вторичному иммунодефицитному состоянию и обусловлено изменением экспрессии Е или М рецепторов лимфоцитов.

6. Предложен расчет двух коэффициентов, косвенно отражающих экспрессию Е- и М-рецепторов лимфоцитов. Величина коэффициента зависит от стадии инфекционного, вакцинального и инфекционно-аллергического процессов. При непрививаемых инфекциях в стадии реконвалесценции и хронических заболеваниях в стадии обострения коэффициент Е-рецепторной экспрессии снижается. При прививаемых инфекциях величина коэффициента Е-рецепторной экспрессии существенно не изменялась, при хронических заболеваниях в стадии ремиссии и вакцинальном процессе – повышалась.

7. По значению коэффициентов Е- и М-экспрессии лимфоцитов выделены три возрастные периода: первый – рецепторной неустойчивости - с 5 по 28 день жизни ребенка, переходный - с одного месяца до года) и рецепторной стабильности - от 1 года до 14 лет.

8. Вакцинопрофилактика детей группы риска не влияет на иммунокомпетентность детей, не повышает содержание IgE. Дифтерийный анатоксин и живая вакцина Сэбина повышают содержание CD3, CD2, CD4, Е-РОЛ и М-РОЛ лимфоцитов.

9. Энтерол – препарат, повышающий количество CD3, CD4, CD8 лимфоцитов и может быть использован при вторичных ИДС.

10. Ежегодные исследования популяционного иммунитета к прививаемым инфекциям позволили выявить возрастные группы риска с низким иммунитетом и увеличить охват прививками до 96-99 % среди детского населения, выявить высокую эффективность туровой вакцинации против дифтерии и полиомиелита, отметить снижение популяционного иммунитета к кори в последние годы.

11. Проведенное нами исследование подтвердило обоснованность создания крупного лабораторно-диагностического центра, обеспечивающего иммунологическое, вирусно-бактериологическое, эндокринологическое и генетическое обследование здоровых и больных детей г.Екатеринбурга. Эффективность модели центра как новой организационной формы лабораторной службы подтверждена этиологической расшифровкой энтеровирусных инфекций, дифтерии, TORCH-ассоциированных инфекций, внедрением новых лабораторных технологий в практику здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева М.Н., Ахмедов Р.М., Мухтарова М.И. и др. Протеазно-ингибиторная система и иммунокомплексные механизмы при острой пневмонии у детей раннего возраста //Педиатрия.- 1993. - N3. - С.9-12.
2. Абраменко И. В., Белоус Н. И., Скляренко Л. М., Надгорная В.А., Рыжак О. А., Романова А. Ф., Глузман Д. Ф. Иммунофенотипическая гетерогенность CD7+ CD4- CD8-острых лейкозов // Гематология и трансфузиология. - 1995. - 40.-N 4. - С.10-13.
3. Абросимова Ю.Е., Ушаков В.Л., Бугакова Т.И. Подходы к оценке здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды и к созданию программ оздоровления городов // Здравоохранение РФ. -N 5.-1994.-С.19-23.
4. Авдеева Г.Ф., Мерзлякова Л.Н., Смирнова И.Е., Чередниченко Л.Н. Факторы, влияющие на напряженность поствакцинального противодифтерийного иммунитета // Клинич.вестн.-1995.-N 4. - С.34-35.
5. Авиценна. Канон врачебной науки // Ташкент. - 1954.
6. Алексеев П.П. Биологическая роль системы HLA // Иммунология.- 1985.- N 3.- С. 3-10.
7. Алтухова И.Н., Лебензон С.С., Маянский Д.Н. и др. Показатели клеточного иммунитета при коревой инфекции //Вопросы охраны материнства и детства.-1985.-N10.-С.73.
8. Алферов В.П., Сидорова Т.А., Войтенко Б.О. Субпопуляции Т-лимфоцитов в крови детей раннего возраста при острых респираторных заболеваниях.//Педиатрия.- 1983.- N 6.- С. 34-35.

9. Амарян Г.Г., Михайлович З.М., Фокеева Т.В. и др. Секреторный гуморальный иммунитет при хронических вирусных заболеваниях печени у детей // Педиатрия.-1990.-N5.-С.37-42.
- 10.Амирова Т.Д., Лебензон С.С., Микрюкова Г.М. и др. Характеристика клеточного звена иммунитета у новорожденных с бактериальными кишечными инфекциями при применении лизоцима // Педиатрия.-1990.-N1.-С.21-24.
- 11.Амирова Т.Д., Белоусова Т.В., Шванюк Т.П. и др. Определение иммунного статуса у здоровых новорожденных и новорожденных группы риска // Педиатрия.-1988.-N8.-С.26-29.
- 12.Андреев И.В., Еремина О.Ф., Николаева Е.Н., Ющук Н.Д. Характер гликозилирования IgG у больных токсической дифтерией при проведении плазмафореза.//Иммунология.- 1997.- N 4.- С.63.
- 13.Ануфриева В.П. Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови при асфиксии у новорожденных детей // Педиатрия.- 1982.- N 7.- С. 17-20.
- 14.Ахмерова Р.Р. Оценка иммунного ответа на введение живой коревой вакцины у лиц с различным набором тканевых антигенов по системе HLA.//Автореф. канд.мед.наук.- М.- 1997.
- 15.Бабаченко И. В., Тимченко В. Н., Кузьмина А. И., Захарова И.Н., Шапченко А. В., Вайнштейн Э. Л., Самойло М. Н. Т-иммунодефицит у детей, больных коклюшем // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.- 1996.- 41.- N 5.- С. 59.
- 16.Бабенкова И.В.,Клебанов Г.И., Гусева М.Р. и др. Изменение функциональной активности нейтрофилов крови при увеитах у детей // Клиническая лабораторная диагностика. - 1992. - N7-8.-С.21-25.

- 17.Базанова Е.А., Гнездицкая Э.В., Нестеренко В.Г., Попова Л.К., Санина В.Ю., Игнатенко И.Н. Влияние полисахарида стрептококка группы А на пролиферацию Т-клеток, индуцированную ФГА // Ж. микробиол.- 1996.- N 2.- С.71-73.
- 18.Базанова Е.А., Гнездицкая Э.В., Нестеренко В.Г., Попова Л.К., Санина В.Ю., Игнатенко Н.Н. Роль различных детерминант полисахарида стрептококка группы А в модуляции активности CD4+-CD8+ -субпопуляций лимфоцитов // Иммунология. 1997.- N 1.- С. 30-32.
- 19.Балаболкин И.И. Проблема аллергии в педиатрии // Российский педиатр. журнал.- 1998.- N 2.- С.49-52.
- 20.Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Ковальчук Л.В. и др. Интерлейкины-1 и 2 в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Иммунология.-1994.-N1.-С.33-36.
- 21.Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением // Педиатрия.- 1995.- N 4.- С.59-60.
- 22.Балашов К.Е., Яндрашевская С.И.,Пинегин Б.В. Поверхностные маркеры и функциональная активность лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости больных ювенильным ревматоидным артритом // Иммунология.-1991.-N5.-С.65-67.
- 23.Баранов А.А. Состояние здоровья детей и задачи союза педиатров России // Педиатрия.- 1995.- N 4.- С.7-11.
- 24.Баранова Н.Н. Оценка реактивности Т-лимфоцитов к аллергенам *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* у больных с аллергическими заболеваниями дыхательных путей // Автореф. канд. биол. наук.- М.- 1997.

- 25.Бибешко В.Г., Чумак А.А., Бруслова Е.М., Талько В.В., и др.
Оценка иммуногематологического статуса у детей при действии ионизирующего излучения в диапазоне малых доз в ранний и отдаленный периоды после аварии на Чернобыльской АЭС // Педиатрия.-1991.-№12.- С.16-20.
- 26.Бейер Л.В., Дорофейчук В.Г., Толкачева Н.И. Факторы местного иммунитета гастродуоденальной системы и кишечника у здоровых детей // Педиатрия.-1993.- №1.-С.4-7.
- 27.Белозеров Е.С., Архипов Г.С., Саландыков Б.Б., Шабалин В.В.
К методике определения абсолютного количества Т и В лимфоцитов // Лаб. дело.- 1979.- № 4.- С. 237-239.
- 28.Бернет Ф. Клеточная иммунология.// М.- 1971.
- 29.Беседнова Н. Н., Кудрина Н. В., Кузнецова Т. А., Запорожец Т. С., Луника И. Г., Белоголовкина Н. А., Иванова Н. Ю., Воронок В. М. Коллективный иммунитет к дифтерии у детей и подростков Владивостока в период массовой иммунизации против этой инфекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1997.- № 5.- С. 82-84.
- 30.Большая медицинская энциклопедия // М. Советская энциклопедия.- 1984.- Т.22.- С.268-269.
- 31.Большакова Т.Д. Централизованная клинко-диагностическая лаборатория в медицинском институте: опыт организации и работы, проблемы // Лаб.дело. - 1980. - № 1.- С.15-18.
- 32.Борисова Е.В., Борисов В.А. Участие липополисахарида сальмонелл в развитии иммунологической недостаточности // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.-1995.-№6.- С.65- 66.
- 33.Борисова М.А., Овчаренко М.И., Шпак С.И. Динамика фагоцитарной и энзиматической активности лейкоцитов при стрепто-

- тококковой инфекции в эксперименте // Септические заболевания, - Тбилиси. - 1982. - С.663-665.
- 34.Ботвиньева В.В. Иммунная система при острых затяжных и хронических инфекционно-воспалительных болезнях органов дыхания у детей // Педиатрия.- 1985.- N 1.- С. 21-25.
- 35.Брондз Б.Д. // Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. -М. - "Наука" -1987 - С.309.
- 36.Бутенко Г.М. Проблема оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета // Иммунология.- 1993.- N 4.- С. 4-5.
- 37.Ваганов Н.Н. Состояние и пути совершенствования инфекционной службы в РСФСР // Вопр.охран материнства и детства.- N 5.- 1990.- С. 3-9.
- 38.Ваганов Н.Н. Охрана материнства и детства как медикосоциальная проблема // Здравоохранение РФ.- N 10.- 1991.- С. 4-7.
- 39.Векслер Х.М., Эбельс И.Г., Думеш В.И. и др. Сравнительное изучение количественных соотношений Т-лимфоцитов и их субпопуляций и В-лимфоцитов у здоровых доношенных новорожденных детей // Педиатрия.- 1979.- N 5.- С.35-38.
- 40.Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста // Педиатрия.- 1995.- N 4.- С.26-33.
- 41.Вельтищев Ю.Е. Особенности клинической лабораторной диагностики в детском возрасте // Клини. лаб. диагностика.- 1998.- N 4.- С. 25-32.
- 42.Вельтищева Е.Ю. Иммунитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям // Российский вестник перинатологии педиатрии.- 1993.- N 5.- С. 9-11.

- 43.Воляник М.Н., Смолягин О.Н., Кислова О.Н. и др. Иммунологическая характеристика бронхита у детей // Педиатрия.-991.- N2.- С.108-109.
- 44.Воронцов И.М., Подосинников И.С., Блинов А.Е. и др. влияние закаливания на показатели иммунитета у часто болеющих детей // Вопросы материнства и детства.-1991.-N10.-С.3-8.
- 45.Воронцов И.М., Матвеева Н.А., Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и проблемы оценки физического развития детей из разных экологических и экономических районов России // Педиатрия.- 1995.- N 4.- С. 50-51.
- 46.Гаджиев К.М., Эюбова А.А., Алиева Л.С. и др. R-белки при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.-1993.-N5.-С.24-25.
- 47.Герасименко Н.Ф. Кризис здоровья и здравоохранения как угроза национальной безопасности страны // Вестник. Рос. Акад. Мед. Наук. - 1998. - N4. - С.58-62.
- 48.Годованный Б.А., Коршунов М.Ф., Стариков Ю.Г. Показатели клеточного иммунитета при смешанной сальмонеллезно-шигеллезной кишечной инфекции у детей // ЖМЭИ. - 1985. - N4.-С.113-114.
- 49.Голубкова А.А. Корь. Детские инфекционные болезни,- Екатеринбург, 1992, т.2, С.162-177.
- 50.Головизнин М.В. Инфекция как пусковой фактор аутоиммунных процессов, обусловленных патологией Т-клеточной секреции // Иммунология.- 1996.- N 1.- С. 12-17.
- 51.Гриневич Ю.А.,Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб.дело.- 1981.- N 8.-С.493-495.

52. Гром А.А., Смирнов В.С., Воронцов И.М. и др. Клиникоиммунологическая характеристика различных форм ювенильного ревматоидного артрита // Иммунология.-1990.-N5.-С.48-51.
53. Данькина Н.Н., Гуренко Е.С., Карпинская Т.Г. и др. Некоторые показатели иммунного статуса новорожденных в первые сутки после рождения // Вопросы охраны материнства и детства. - 1982. - N5.- С.27-28.
54. Дауранов Н.Г., Ярочкина Н.П., Шорина Е.Н. Иммунологические и метаболические сдвиги у новорожденных // Педиатрия.-1982.- N 10.- С. 49-50.
55. Джумагазиев А. А. Ассоциация антигенов системы HLA с патологией раннего детского возраста // Педиатрия.- 1995.- N 3.- С. 43-46.
56. Долгушин И.И., Зурочка А.В., Власов А.В. Секреторные продукты нейтрофилов и иммунный ответ // Иммунология.- 1990.- N 3.- С. 35-37.
57. Дорофеева Г.Д., Колягина Н.Т. Неспецифическая реактивность и осложнения скарлатины // Сб.тез.докл. I республиканского съезда инфекционистов. - Харьков. - 1978. - С.74-75.
58. Дуглас С.Д., Куи П.Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике: Пер. с англ. - М.- 1983.- 112 С.
59. Евтушенко С.К., Свечкин О.В., Самсоненко Р.А. О взаимосвязи уровня мелатонина и недостаточности Т- и В-звеньев иммунитета у детей с острыми вирусными нейроинфекциями // Педиатрия.- 1990.- N12.- С.19-21.
60. Евсюкова И. И., Королева Л. И., Андреев С. В., Ищенко А. М. Активация компонента С3 комплемента в сыворотке крови новорожденных детей и их матерей, перенесших во время бере-

- мен-ности генитальный хламидиоз // Иммунология.- 1997.- N 4.- С. 42 - 45.
- 61.Елизарова И.А., Сухих Г.Т., Разумовская И.Н. и др. Особенности иммунной системы в раннем неонатальном периоде у детей при привычном невынашивании беременности у матери // Вопросы охраны материнства и детства.- 1990.-N11.- С.3-6.
- 62.Еремина О.Ф., Шкарупета М.М., Новикова Т.А., Юшук Н.Д. Изучение уровня специфических противодифтерийных антител у больных с различными формами дифтерийной инфекции // Иммунология.- 1997.- N 5.- С. 61-62.
- 63.Ефимова А.А. Экология и здоровье детей // Педиатрия.- 1995.- N 4.- С.49-50.
- 64.Железникова Г.Ф. О механизме развития неспецифической иммуносупрессии при вирусных инфекциях / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, N5, 1995, С.122-124.
- 65.Железникова Г. Ф. Иммунитет против респираторно-вирусных инфекций у детей // Педиатрия.- 1995.- N 5.- С. 89-93.
- 66.Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Аксенов О. А., Монахова Н.Е., Мельникова А. В., Мурина Е. А. Экспрессия гуморальных факторов защиты при разных типах иммунного ответа на острую респираторно-вирусную инфекцию у детей // Иммунология.- 1996.- N 5.- С. 48-52.
- 67.Жукова В.М. Изменение состояния иммунной системы в зависимости от воздействия некоторых экзогенных и эндогенных факторов // Автореф. канд. мед. наук.- М.- 1997.
- 68.Зайко Ж.Г. Клеточные механизмы иммунитета у больных хроническими клебсиеллезами // Автореф. канд. мед. наук.- Минск.- 1995.

- 69.Зайцева Н. С. Влияние перинатальной гипоксии на некоторые иммунологические показатели новорожденных и их изменение при инфекционной патологии // Дис. канд. мед. наук.- М.- 1995.- С. 149.
- 70.Зверев В. В., Сидоров А. В., Недоспасов С. А., Малюшова В.В., Удалова И. А., Анджапаридзе О. Г., Блинов В. М. Нуклеотидная последовательность двух экзонов гена CD4-рецептора Т-лимфоцитов человека // Вопр. вирусологии.- 1995.- 40.- N 3.- С. 100-102.
- 71.Земсков В.М., Сичкориз О.Е., Ткаченко С.К.,и др. Иммунологическая эффективность комбинированной иммуномодулирующей терапии детей раннего возраста с острой пневмонией // Педиатрия.- 1993.- N5.- С.32-35.
- 72.Земсков А.М., Земсков В.М., Платонова А.П., Черток Е.Д., Тупкалова А.М. и др. Дефицит количеств Т-клеток и его устранение в процессе лечения и профилактики инфекций // Ж. микробиол.- 1995.- N 5.- С.68-71.
- 73.Зубрихина Г., Ленская Р., Блиндарь В., Барышников А. Лимфопенические реакции со снижением числа CD2, CD4, CD8, CD19 субпопуляций в крови у детей 7-15 лет, проживающих в селах Красногорского района Брянской области с загрязнением почвы свыше 15 Ки/км² // Гематология и трансфузиология.- 1995.- 40.- N 2.- С. 32.
- 74.Зыкова С.Н. Клеточный противодифтерийный иммунитет и клинко-иммунологическое состояние здоровых детей // Автореф. канд. мед. наук. - Екатеринбург,- 1966г.- С.31.
- 75.Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Благословенский Г.С. и др. Иммунный статус при рождении и заболеваемость острыми ин-

- фециями в течении 1-го года жизни // Российский вестник пернатологии и педиатрии.- 1993.- N1.- С.22-24.
- 76.Иванова В. В., Курбатова Г. П., Железникова Г. Ф., Мельникова А. В., Тихомирова О. В., Родионова О. В., Буловская Л. Н., Говорова Л. В., Камальдинова Э. Г. Типы иммунного реагирования при локализованной форме дифтерии ротоглотки у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.- 1996.- 41.- N 4.- С. 59.
- 77.Иванова В.В., Родионова О.В., Аксенов О.А., Мельникова А.В. Иммунный ответ и тяжесть клинических проявлений дифтерийной инфекции у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998.- N 1.- С.45-49.
- 78.Иванова В.В., Швалко А.Д., Сиземов А.Н., Аксенов О.А., Кветная А.С., Железникова Г.Ф. Современные методы диагностики и лечения дифтерии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1996.- N 1.- С.25-30.
- 79.Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Родионова О.В., Мельникова А.В., Тихомирова О.В., Курбатова Г.П., Сергеев Н.А., Кошиль Е.М. Клиническое течение токсических форм дифтерии у детей с различными вариантами иммунного ответа // Педиатрия.- 1996.- N 3.- С. 30-32.
- 80.Ивановская Т.Е., Кокшунова Л.Е. Морфофункциональное состояние лимфоидной системы в перинатальном периоде при инфекционном антигенном воздействии // Педиатрия.- 1980.- N 1.- С.14 -19.
- 81.Иллек Я.Ю., Ганиев А.Г., Махмуджанов К.А. и др. Характеристика иммунологических сдвигов и клинических проявлений аллергии у детей с нарушенной функцией щитовидной железы // Педиатрия.- 1990.- N12.- С.38-42.

- 82.Ильин Л.А., Балонов М.И., Булдаков Л.А., и др. Экологические особенности и медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология.- 1989.- N11.- С.59-81.
- 83.Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний / Под редакцией Дж. Дика // М.- " Медицина".- 1982.- 574 С.
- 84.Иммунология инфекционного процесса (Руководство для врачей) / Под ред. Покровского В.И. // М.- 1993.
- 85.Инфекции у детей с иммунодефицитными состояниями / Под ред.СН.С.Patrick // Российский вестник перинатол. и педиатр. - 1996.- N 2.-С.69.
- 86.Каган Ю.Д., Лымарева Т.А., Стрельцова Т.Х. Клинико-иммунологические особенности сальмонеллезной инфекции у детей грудного возраста в различные возрастные периоды // Вопросы охраны материнства и детства.-1989.-N3.
- 87.Калинина Н. М., Кетлинский С. А., Нурк А. В., Халдеева Н. А., Цветкова С. Н., Бубнова Л. Н., Дмитриева Е. Г., Борисова А. В., Пигарева Н. В., Прокопьева Е. Д. Цитокиновый статус, иммунологические и иммуногенетические показатели у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями // Иммунология.- 1995.- N 2.- С. 40-43.
- 88.Калугина Т.В. Клинико-иммунологические особенности различных форм и вариантов течения скарлатины у детей // Автореф. канд. мед. наук.- Свердловск,- 1986.- с.23.
- 89.Калугина Т.В., Фомин В.В. Скарлатина // Детские инфекционные болезни,- Екатеринбург,- 1992,- т.2,- С.105-123.
- 90.Калугина Т.В., Ильяшева Л.Б. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных скарлатиной и детей в очаге данной инфекции // В сб.науч.трудов: Механизмы иммунного

101. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л. Йегера // в 3 томах. пер.с нем.- М.- Медицина.- 1990.
102. Ковалев Г.И., Торубарова И.А., Румянцев А.Г. Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови у детей, проживающих на радиационнозагрязненных территориях // Педиатрия.- 1990.- N12.- С.42-47.
103. Ковальчук Л. В., Беда М. В., Веселова А. В., Дементьева Е. Г., Мишин В. Ю., Червинская Т. А., Ильина Н. И. Динамика экспрессии комплекса маркеров активации на CD4+, CD8+ лимфоцитах периферической крови человека при поликлональной стимуляции *in vitro* // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 1994. - 118.- N 11.- С. 483-485.
104. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе // Иммунология. - 1990. - N 5.- С. 4-7.
105. Кондратьева Е.И., Менявцева Т.А. Циркулирующие иммунные комплексы и антитела к инсулину при ожирении у детей // Педиатрия.- 1990.- N6.- С.21-24.
106. Королева В. Н., Титова Л. В., Ширяева Е. Н., Ястребов В. В., Быкова Л. И. Уровень поствакцинального иммунитета к дифтерии у детей, вакцинированных различными схемами в г. Архангельске // Педиатрия.- 1995.- N 1.- С.10-12.
107. Королева В.Н., Титова Л.В. Состояние антитоксического иммунитета у привитых детей, инфицированных токсигенными штаммами коринебактерий дифтерии // Педиатрия.- 1998.- N 2.- С.12-15.
108. Коршунов М.Ф., Стариков Ю.Г., Петрова К.В. Субпопуляции лимфоцитов в крови здоровых и больных сальмонеллезом детей // Педиатрия.- 1981.- N10.- С.56-57.

109. Косенкова Т.В., Леонова Е.С., Ляликова Г.В. Уровни активации системы комплемента и его компонентов у здоровых детей в возрасте от 4 до 15 лет // Педиатрия.- 1990.- N7.- С.105.
110. Кошель И.В., Румянцев А.Г. Состояние здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации через 1 год после аварии на Чернобыльской АЭС // Педиатрия.- 1991.- N12.- С.13-16.
111. Кравец Е.Б., Кондратьева Е.И. Взаимосвязь иммунологических показателей с секрецией b-клеток поджелудочной железы у детей, больных ожирением и сахарным диабетом // Педиатрия.- 1994.-N3.-С.26-28.
112. Краснова Е.И. Клинико-иммунологические особенности дифтерии у детей / Урал. гос. мед. акад // Автореферат канд. мед. наук.- Екатеринбург.- 1995.- С. 30.
113. Кулик В.И., Мочалина М.Б., Мникова Л.А., Гоголев М.М., Еремчук А.К., Зоненштейн Н.И. Некоторые показатели иммунитета при ротавирусной инфекции у детей // Педиатрия.- 1993.- N 5.-С.67-70.
114. Кульберг Я.Я. Рецепторы клеточных мембран // М.- 1987.
115. Кульберг Я.Я. Регуляция иммунного ответа // М.-1986.
116. Кульнева Г. М., Минеева М. М. Состояние поствакцинального противокорревого иммунитета у детей // Педиатрия.- 1995.- N5.- С. 46-47.
117. Кусельман А.И., Жетписбаев Г.А. Регулирующее влияние тактивина на состояние иммунитета и гомеостаза при пневмонии у детей // Педиатрия.- 1994.- N2.- С.32-35.
118. Куш Н.Л., Щербинин А.В., Джансыз Н.Н. и др. Некоторые клинико-иммунологические и биохимические показатели при

- гноино-септических заболеваниях у детей раннего грудного возраста // Педиатрия.- 1990.- N1.- С.49-52.
- 119.Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. Меньшикова В.В., Делекторской Л.Н. и др // М.- "Медицина".- 1987.
- 120.Лаврова К.В., Гиева Г.М., Гриднева Р.К.. и др. Клинико-иммунологическая характеристика сальмонеллеза, вызванного ассоциациями сальмонелл с условно- патогенными бактериями // Вопросы охраны материнства и детства.-1985.-N5.-С.52-55.
- 121.Лакин Г.Ф. Биометрия // М.- Высшая школа.- 1990.- 352 С.
- 122.Лебедев К.А., Каулен Д.Р., Роева Н.А. Изменение спонтанного розеткообразования под влиянием короткой инкубации лимфоцитов с антигеном // Иммунология.- 1981.- N 2.- С.5-8.
- 123.Лебедев К.А., Мизерницкий Ю.Л., Прозоровская К.Н. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета здоровых детей раннего возраста // Вопросы охраны материнства и детства.- 1985.- N6.- С.29-31.
- 124.Лебедев К.А., Понякина И.Д.-Иммунограмма в клинической практике // М.-"Наука".- 1990.-224 С.
- 125.Лебедев К.А., Понякина И.Д., Валмет Р.Р. Возрастные особенности баланса иммунной системы в норме и при патологии // Физиология человека.- 1986.- Т. 12 .- N 6.- С. 922 - 932.
- 126.Лебедев К.А., Понякина И.Д., Авдеева В.С. Иммунный статус человека // Физиология человека.- 1989.- Т. 15.- N 1.- С. 131-142.
- 127.Лебензон С.С., Маянский Д.Н., Спиридонова Э.А. и др. Особенности иммунитета больных дифтерией // Казанский медицинский журнал.- 1982., Т.LXIII.- N5.- С.41-42.

- 128.Левчук Л.П. Состояние иммунной системы при задержке полового развития у мальчиков-подростков // Вопросы охраны материнства и детства.- 1991.- N10.- С.8-10.
- 129.Ленская Р.В., Половцева Т.В., Держжинская А.М. и др. Цитохимическое изучение неспецифической эстеразы в лимфоцитах периферической крови. 1. Характеристика популяции лимфоцитов у здоровых детей и при нейтропениях различного генеза // Клиническая лабораторная диагностика.- 1992.- N9-10.- С.39-43.
- 130.Леонова Е.С., Косенкова Т.В., Стефани Д.В. Функциональная активация системы комплемента при гломерулонефрите у детей // Вопросы охраны материнства и детства.- 1991.- N7.- С.20-23.
- 131.Литвина М.М., Никонова М.Ф., Кондратенко И.В., Ярилин А.А. Нарушение CD 3- и CD 2-зависимых путей активации Т-Лимфоцитов при иммунодефицитных состояниях у детей // Иммунология.- 1998.- N 1.- С. 48-50.
- 132.Лымарева Т.А., Смолягин А.И., Литяева Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика сальмонеллезной инфекции у детей первого года жизни // Вопросы охраны материнства и детства.- 1989.- N9.
- 133.Ляшенко В.А. Коревая иммунодепрессия в условиях инфекции и вакцинации // Иммунология.- 1996.- N 1.- с.10-12.
- 134.Магрупов Б.А., Алексеевский Ю.Г. Иммуноглобулины А, М, G и компоненты C3 и C4 комплемента при пневмониях у детей первого года жизни // Педиатрия.- 1991.- N10.- С.9-13.
- 135.Макарков А.И., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита // Иммунология.- 1997.- N 3.- С.4-8.

136. Малаховский Ю.Е., Педанова Е.А., Манеров Ф.К. О так называемой вторичной иммунологической недостаточности // Педиатрия.- 1995.- N5.- С.94-97.
137. Малышева О.А. Характеристика вторичного иммунодефицита у больных с патологией вегетативной нервной системы // Автореф.- Новосибирск.- 1996.
138. Манеров Ф.К., Малаховский Ю.Е., Зорин Н.А. и др. Гуморальный иммунитет у детей раннего возраста // Вопросы охраны материнства и детства.- 1983.- N6.- С.27-32.
139. Манько В.М. Антигены и рецепторы лимфоцитов третьего типа (ОК, NK) и моноцитов/макрофагов человека // Иммунология.- 1988.- N 2.- С. 17-24.
140. Матвеева Н.К., Разумовская И.Н., Михалкевич Я. и др. Фенотипическая характеристика лимфоцитов новорожденных детей // Акушерство и гинекология.- 1990.- N1.- С.43-44.
141. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге // Новосибирск.- Наука.- 1989.- 343 С.
142. Маянский А.Н., Пазюк Е.А. и др. Механизм и диагностические возможности реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами человека // Казанский мед. журнал.-1981.- т.XII.- N 4.- С. 64-68.
143. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего // ЖМЭИ.-1997.- N 2.- 88-94.
144. Мельникова А. В., Железникова Г. Ф., Иванова В. В. Определение дифтерийного токсина в циркулирующих иммунных комплексах // Клинич. лаб. диагностика.- 1996.- N 6.- С. 39-40.
145. Менделенко М.М., Лившиц М.Л., Горбунова Г.Н. и др. Динамика и взаимосвязь иммунологических показателей у здоровых детей 1-6 лет // Иммунология.- 1989.- N5.- С.41-45.

- 146.Меньшиков В.В., Делекторской Л.Н. и др. Лабораторные методы исследования в клинике // М.-Медицина.-1987.
- 147.Мешкова Р.Я., Ковальчук Л.В., Факторович Л.И., Долгая Л.С., Беспалова Л.И., Кытин М.С., Аксенов В.М. Опыт создания службы клинической иммунологии и аллергологии в областном центре и организации отделения иммунологии и аллергологии на базе многопрофильной больницы // Иммунология.- 1995.- N 5.- С. 43-48.
- 148.Минков И.П. Состояние иммунной системы у детей с врожденными пороками развития // Педиатрия.- 1992.- N3.- С.31-35.
- 149.Миронова З.Г. Особенности клиники, формирования поствакцинального иммунитета и роль цитокинов в его регуляции у детей с поражениями нервной системы, вакцинированных против дифтерии и кори / Рос. АМН. С.-Петерб. НИИ дет. инфекций // Автореферат канд. мед. наук.- 1996.- С. 22.
- 150.Моложавая О.С., Борисова Е.В., Борисов В.А. Клеточные механизмы сальмонеллезной иммуносупрессии у мышей // Иммунология.- 1998.- N 2.- С.42-45.
- 151.Наркевич М.И., Тымчаковская И.М. Инфекционная заболеваемость в России // Ж. микробиол.- 1997.- N 3.- С. 48-52.
- 152.Насонов Е.Л., Сура В.В. Современные подходы к иммунологической диагностике аутоиммунных и иммунокомплексных болезней // Терапевтич.архив.-1988.-N 6.-144-150.
- 153.Наумова В.И., Гозалишвили Т.В., Торубарова Н.А. и др.Клеточный иммунитет и рецепторы к интерлейкину-2 лимфоцитов периферической крови при первичном гломерулонефрите // Вопросы охраны материнства и детства.-1991.-N7.-С.15-17.

154. Наумов Ю. Н., Коненков В. И., Ширинский В. С. Взаимоотношения функциональной активности супрессорных клеток с уровнем экспрессии HLA-антигенов I и II класса на поверхностной мембране CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитов здоровых лиц и больных ревматоидным артритом // Иммунология.-1990.- N 1.- С. 58-60.
155. Нестерова И.В // Педиатрия.-1992.-N1.-С.93-101.
156. Николаев Н.М. Влияние вегетативной нервной системы на картину крови // Реферат научно-исслед. работ АМН.-Клинич. педиатрия.- 1948.-С.5.
157. Никонова М.Ф., Ярилин А.А., Литвина М.М., Кондратенко И.В. Яковлева Н.Н. Изучение активаций по классическому и альтернативному путям лимфоцитов крови здоровых людей // Иммунология.- 1992.- N 5.- С. 20-23.
158. Овсянников В.Я., Горохов А.М. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови у здоровых детей разных возрастных групп // Педиатрия.- 1985.- N 7.- С. 19-21.
159. Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая обстановка по заболеваемости управляемыми инфекциями и меры по ее стабилизации // Российский педиатр. журнал.- 1998.- N 2.- С.76-80.
160. Онучин Н.А. Богданова А.В. Показатели клеточного иммунитета у здоровых детей различных возрастных групп // Педиатрия.-1993.-N5.-С.105-106.
161. Орадовская И.В., Пинегин Б.В. К методике проведения массовых иммунологических обследований определенных контингентов населения в условиях воздействия антропогенных факторов // Иммунология.- 1990.- N 2.- С. 70-72.
162. Оскирко А. А., Корюкина И. П., Фельдблюм И. В. Неспецифическая медико-экологическая реабилитация как путь по-

- вышения специфического иммунитета против дифтерии в периоды между плановыми ревакцинациями // Педиатрия.- 1997.- N 2.- С. 110-111.
- 163.Павленко Т.П Клиника и иммунология вакцинального процесса у детей группы риска, привитых против полиомиелита ЖВС // Автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, - 1993. - 18 С.
164. Половцева Т.В. Понятие о структуре и функциях иммунной системы // Гематология и трансфузиология.-1993.-N 4.-С.9-11.
- 165.Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Колобова Л.В., Тимченко В.И. Скарлатина у детей на современном этапе // Педиатрия.- 1998.- N 2. - С.4-6.
- 166.Пазюк Е.А., Маянский А.Н. НСТ-тест в клинике инфекционно-аллергических заболеваний // Тер. арх.-1982.-N11.-С.88-91.
- 167.Пайков В.Л., Акимова Л.А. Иммуноглобулины и лизоцим копрофильтратов при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1994.- N1.- С.34-35.
- 168.Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика // М.- Медицина.- 1976.- 326 С.
- 169.Петров Р.В., Чередеев А.Н., Ковальчук Я.В. Проблемы клинической иммунологии на современном этапе // Иммунология.- 1984.- N 6.- С. 9-12.
- 170.Петров Р.В., Кашуба Э.А.,Орадовская И.В. и др. Формирование групп риска по иммунной недостаточности у детей в регионе Западной Сибири // Иммунология.- 1991.- N5.- С.62-65.
- 171.Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. Ковальчук Л.В., Лебедев К.А. Оценка иммунного статуса человека (Методические рекомендации) // М.- 1994.- С 36.

- 172.Петров Р.В. Иммунология // М.- 1982.- 367 С.
- 173.Петров Р.В., Лебедев К.А., Понякина И.Д. Взаимосвязь иммунологических параметров здоровых доноров и людей, часто болеющих ОРЗ и бронхитами в стадии ремиссии (новый подход к оценке иммунного статуса) // ЖМЭИ.- 1983.- N 9.- С.99-105.
- 174.Петров Р.В., Орадовская И.В., Пинегин Б.В. Система динамического слежения За иммунным статусом населения страны // Иммунология.- 1990.- N 2.- С. 49-52.
- 175.Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Черноусов А.Д. Донорологическая диагностика нарушений иммунной системы // Иммунология.- 1995.- N 2.- С. 4-5.
- 176.Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов // Иммунология.- 1997.- N 4.- С.4-7.
- 177.Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Чередеев А.Н., Воробьев А.А., Трунова Л.А. Оценка иммунного статуса, иммунологический мониторинг - современные проблемы клинической иммунологии и аллергологии // Иммунология.- 1994.- N 6.- С.4-6.
- 178.Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология.- 1994.- N 6.- С. 6-9.
- 179.Петров Р.В., Михайленко А.А. Оценка состояния здоровья практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей // Иммунология.- 1990.- N 1.- С.60-64.
- 180.Петросян А.А., Катосова Л.К. Состояние фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов у детей с хроническими и рецидивными заболеваниями органов дыхания // Педиатрия.- 1987.- N 1.- С. 26-31.
- 181.Петрух А.В.Опыт организации лаборатории диагностического центра // Лаб. дело.- N 7.- 1990.- С. 69-70.

- 182.Пикуза О.И., Гуревич Е.П. Особенности функциональной активности нейтрофилов у здоровых новорожденных по НСТ-тесту // Вопр.охраны материнства и детства.- 1983.- N 1.- С. 14-15.
- 183.Плавунов Н.Ф.,Тительман К.М. Современное состояние, проблемы и перспективы развития лабораторной службы Москвы // Клин. лаб. диагностика.- 1997.- N 9.- С. 3-6.
- 184.Покровский В.И., Шабалина С.В., Астафьева Н.В. и др. Показатели дифтерийного (антитоксического) иммунитета в динамике заболевания и лечения взрослых // ЖМЭИ.-1988.- N 4.- С.78-82.
- 185.Покровский В.И., Астафьева Н.В., Короденко Л.Г., Филимонова, Н.Ф. Дифтерия у взрослых // Сов.медицина.- 1984.- N 11.- С. 89-93.
- 186.Покровский В.И.,Авербах М.М.,Литвинов В.И.,Рубцов И.В. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс // М.-Медицина.-1979.
- 187.Поляк Р.Я., Дубовина Т.Я., Леонтьева Г.Ф. Молекулярные и клеточные основы противовирусной защиты // Итоги науки и техники ВИНТИ.- Иммунология.- 1986.-Т.17.-С.147-176.
- 188.Понякина И.В., Лебедев К.А. Метод РО для выявления Т- и В-иммунокомпетентных клеток. Возможности и ограничения // иммунология.- 1983.- N 4.- С. 10-21.
- 189.Потемкина А.М. Дружинина М.Г., Клыкова Т.В. и др. Возрастные особенности иммунологической реактивности у здоровых детей // Казанский медицинский журнал.- Т.68.- 1987.- N1.-С.60-61.
- 190.Праздничкова Т.И. Неспецифическая профилактика и клинические, эпидемиологические и иммунологические особенности

- скарлатины у детей // Автореф. дис. канд. мед. наук.- Свердловск, 1990.- С. 21.
- 191.Пухова Я.И., Соловьева Л.А., Меньшикова Т.Н., Лобанова С.М., Вохмина Т.А. и др. Хемилюминесцентный анализ закономерности формирования механизмов иммунного статуса у детей при развитии патологического процесса: системные заболевания и постинфекционно-аллергические состояния // Иммунология.- 1997.- N 4.- С. 49-52.
 - 192.Резникова Л.В. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях // М.- 1967.
 - 193.Романов А.Ф., Лебедев В.С. Циркулирующие иммунные комплексы при гломерулонефрите у детей // Педиатрия.-1990.-N7.- С.110-111.
 - 194.Рузыбакиев Р.М., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Ризопулу А.П., Исроилов К.А. Оценка частоты иммунологической недостаточности у детей, проживающих в хлопкосеющих регионах Узбекистана // Иммунология.- 1996.- N 5.- С.70-71.
 - 195.Руководство по гематологии в 2-х томах. Под ред. Воробьева А.И. // М.Медицина. - 1985. - т.1. - 448 с.
 - 196.Самбур М.Б. Способ оценки взаимодействия лимфоцитов *in vitro*, основанный на определении их розеткообразующей способности // Иммунология.- 1991.- N 2.- С. 30-33.
 - 197.Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Байдун Л.В. и др. Оценка популяций периферических лимфоцитов у здоровых новорожденных // Педиатрия.- 1985.- N 3.- С. 11-15.
 - 198.Сардыко Н.В., Голубева Т.Н., Бабенко Г.А. Модификации поверхности Т-лимфоцитов при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек // ЖМЭИ.- 1990.- N 1.- С.63-68.

- 199.Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме // М. Медицина. - 1960,- С.251.
- 200.Сенцова Т.Б., Яцык П.К., Ахмедов Ю.М. и др. Микрофлора кишечника и состояние противоинфекционного иммунитета у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Педиатрия.-1994.- N2.- С.39-43.
- 201.Серебренников В.А. Медико-социальная значимость диагностического центра в системе здравоохранения города // Уральское медицинское обозрение.- N 2.- 1997.- С. 21-24.
- 202.Сидоров А. В., Зверев В. В., Здановский А. Г., Пугач А. В., Малошова В. В., Анджапаридзе О. Г. Противовирусное действие рекомбинантных рецепторотоксинов на основе дифтерийного токсина и CD4-рецептора Т-лимфоцитов человека // Вопр. вирусологии.- 1994.- 39.- N 1.- С. 6-10.
- 203.Сидоров А.В., Здановский А.Г., Шухмина Н. Р., Зверев В.В., Анджапаридзе О. Г. Стабильность и вирусингибирующее действие рекомбинантных рецепторотоксинов на основе CD4-рецептора Т-лимфоцитов человека и дифтерийного токсина // Вопр. вирусологии.- 1995.- 40.- N 3.- С. 103-105.
- 204.Сирина Е.Г., Литвина М.М., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Особенности активации тимоцитов и их фракций по классическому и альтернативному путям // Иммунология.- 1994.- N 3.- С. 18-22.
- 205.Скрипченко Н. В., Сорокина М. Н., Железникова Г. Ф., Мельникова А. В. Особенности течения дифтерийных полинейропатий у детей с разными типами иммунного реагирования // Педиатрия.- 1997.- N 2.- С. 30-33.
- 206.Соботюк Н.В., Веримеевич Л.И., Голочалова С.А., Синюгина Т.Н. Иммунный статус доношенных и недоношенных новорож-

- денных от матерей с неблагополучно протекавшей беременностью в онтогенезе // Иммунология.- 1997.- N 1.- С. 44-46.
- 207.Соколов В.В., Грибова Н.А. Гематологические показатели здоровья человека // М.-Медицина.-1972.
- 208.Степанова Е.И., Пестрякова С.В., Маевская З.А. Балашева И.И. Особенности функционирования лимфоидной системы у детей дошкольного возраста в различные сезоны года // Педиатрия.- 1985. - N 7.- С.22-24 .
- 209.Степаненко М.А. Централизованная лабораторная служба акушерско-гинекологического объединения // Лаб. дело.- N 1.- 1980.- С. 18-21.
- 210.Степанова Е.И., Чаяло П.П., Колпаков И.Е., и др. Эффекты воздействия последствий Чернобыльской аварии на детский организм // Педиатрия. - 1991. - N12.-С.8-13
- 211.Стефани Д.В., Миху И.Я., Ружицкая Е.А. Количественные показатели Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций у практически здоровых детей // Клиническая лабораторная диагностика.- 1993.- N6.- С.60-62.
- 212.Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста // Л.- Медицина.- 1977.- 280 С.
- 213.Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста (Руководство для врачей) // М.-1996.- С.384.
- 214.Талаев В. Ю., Лебедева И. Е., Мазепа В. Н., Талаева Е. Б. Пролиферация или гибель моноклеарных клеток крови новорожденных под влиянием моноклональных антител к молекуле CD3 // Педиатрия.- 1997.- N 3.- С. 5-8.
- 215.Талаев В.Ю., Лебедева И.Е., Мазепа В.Н., Талаева Е.Б. Индуцированный активацией апоптоз лимфоцитов крови новорож-

- денных. Зависимость характера ответа лимфоцитов от клинического состояния новорожденных // Иммунология.- 1997.- N 1.- С.47-49.
- 216.Теблоева Л.Т., Рябчиков О.П., Суркова Г.Н. Субпопуляционный состав Т- и В-лимфоцитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей // Педиатрия.- 1992.- N3.- С.35-39.
- 217.Тимофеева Г.А., Островский А.Д., Антипова Л.Д. и др. Клинико-иммунологическая характеристика современной скарлатины // Педиатрия.- 1984.- N3.- С.10-14.
- 218.Тимпнер К.Д., Нойхаус Ф. Иммунологическая недостаточность у детей // М.- Медицина.- 1979.- С.207.
- 219.Тихонова Н.Т., Хромецкая Т.М., Мамаева Т.А.и др. Количественная характеристика популяций Т- и В-лимфоцитов в периферической крови привитых живой коревой вакциной и больных корью // Иммунология. - 1981. - N4.- С.50-54.
- 220.Ткаченко С.К., Булиенко Л.Ф., Головки И.М., и др. Особенности становления иммунитета у здоровых детей на 1-м году жизни // Педиатрия.- 1989.- N9.- С.14-16.
- 221.Торубарова Н.А., Середа Е.В., Туракулов А.Ф. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови при хронической пневмонии у детей с гипогаммаглобулинемией // Педиатрия.-1993.-N5.- С.11-14.
- 222.Торубарова Д.А., Ковалев Д.И. Показатели периферической крови детей, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Педиатрия.- 1991.- N12.- С.21-26.
- 223.Трофимова Н. П., Зайцева Г. А., Колеватых Е. П. Частота и характер иммунных нарушений при стафилококковом бактерионосительстве у детей // Актуальные вопросы трансфузиоло-

- гии и клинической медицины : Материалы науч.-практ. конф. ин-та по итогам работы в 1994 г.- Киров.- 1995.- С. 87-88.
- 224.Трунова Л.А., Шванюк А.П., Амирова Т.В. и др. Изучение иммунного статуса новорожденных от здоровых и больных матерей // Иммунология.- 1989.- №3.- С.75-78.
- 225.Трунова Л.А., Амирова Т.Д., Юдин К.Б. О содержании Т- и В-лимфоцитов у новорожденных // Педиатрия.- 1981.- 2.-С.50-52.
- 226.Тузанкина И.А., Синявская О.А. Часто болеющие дети // Екатеринбург.- 1993.- С.191.
- 227.Тулеутаева Г.А. Иммунный статус здоровых детей региона,прилегающего к Семипалатинскому ядерному полигону // Иммунология.- 1992.- №4.- С.36-37.
- 228.Тур А.Ф. Физиологические особенности детей. Руководство по педиатрии // М.- Медгиз.- 1960.- Т.1.- С. 167-169.
- 229.Тюрин Н.А., Арион В.Я., Пушко Л.В. и др. Показатели Т- и В-звеньев системы иммунитета при острых бронхолегочных заболеваниях у детей с тимомегалией и без нее // Педиатрия. -1991. - №6.- С.39-42.
- 230.Учайкин В.Ф., Молева Т.П., Каганов Б.С. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Педиатрия. - 1990. - №12. - С. 21-26.
- 231.Учайкин В.Ф. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей // Педиатрия.- 1995.- № 4.- С. 37-44.
- 232.Федоровская Н.С., Стражникова Г.А., Орадовская И.В. Мониторинг иммунного статуса населения г.Кирова // Иммунология.- 1996. - № 5. - С.67-69.

- 233.Феклисова Л.В., Новокшенова В.А., Некрасова Т.В. и др. Факторы формирования затяжного и хронического течения инфекционных энтероколитов у детей // Педиатрия. - 1986. - №9. - С.12-14.
- 234.Фомин В.В., Карпова Н.В. Иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях у новорожденных детей // Педиатрия.- 1987.-№1.
- 235.Фомин В.В., Чеснакова О.А., Бейкин Я.Б. Иммунологические особенности острого полиомиелита у детей // Тез. докл. IX межinstит. науч. конф.- Челябинск.- 1988.- С.131-132.
- 236.Фомин В.В., Карпова Н.В. Острые кишечные инфекции // В сб. Детские инфекционные болезни,- Екатеринбург,- 1992,-т.1,- С.18-23
- 237.Фомин В.В., Чеснакова О.А., Бейкин Я.Б. Клиникоиммунологическая характеристика полиомиелита и полиомиелитоподобных заболеваний на фоне ЖВС // В сб. Поражение органов пищеварения у детей.- Томск,- 1988,- С.112-115.
- 238.Фомин В.В., Кашуба Э.Ф. // Детские инфекционные болезни.- Екатеринбург, -1992,- т.1,- С 4-17.
- 239.Фомин В.В., Карпова Н.В.-Острые кишечные инфекции // В сб. Детские инфекционные болезни.- Екатеринбург.- 1992.- т.1.- С.18-23.
- 240.Фомин В.В.,Чеснакова О.А.,Ольховиков А.И.,Бейкн Я.Б. и др. Клиника, эпидемиология и иммунология паралитических заболеваний в Екатеринбурге в 1950-1997гг // Вестник Уральской Государственной Медицинской Академии. - Екатеринбург. - 1998. - N 6.- С.101-107.

241. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Практикующий врач, - N9, -1997, -С. 5-13.
242. Харченко Г.А., Плотников В.П. Клиникоиммунологическая характеристика тяжелых форм и критических состояний при дизентерии у детей раннего возраста // Педиатрия. - 1993. - N6. - С.16-20.
243. Харченко Г.А. Острые кишечные инфекции у детей раннего возраста (Клинико-иммунологические критерии диагностики, прогнозирование, лечение) // Автореф. дис. докт. мед. наук.- Саратов.- 1997.
244. Хахалин Л.Н., Ярцев Н.Н., Гомес Л.Л. и др. Клиническая диагностика иммунологической недостаточности у детей (Методические рекомендации) // М.- МЗ СССР.- 1986.- 39 С.
245. Хмара И.М. Астахова Л.Н., Леонова Л.Л. и др. Показатели иммунитета у детей с аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на территориях, подверженных радиоактивному загрязнению // Иммунология. - 1993. - N2. - С.56-58.
246. Хохлова Е.Н., Хмелевской В.И., Провоторов В.Я., Никитина Л.В. Бречка В.Г. Токсические и комбинированные формы дифтерии у детей // Педиатрия.- 1998.- N 2.- С.7-8.
247. Цкипури Ю.И. Диагностический центр - новая, прогрессивная форма организации медицинской помощи населению // Здравоохран. РФ.- 1993.- N 9.- С. 28-29.
248. Цкипури Ю.И., Хадарцев А.А., Черниенко Е.И., Васильев В.И. Опыт организации единой системы диагностической службы области // Здравоохран. РФ.- 1994.- N 1.- С. 9-11.

249. Чащина С.Е. Клинико-иммунологические особенности различных форм и вариантов течения скарлатины у детей // Автореф. канд. мед. наук.- Свердловск.- 1986.- С.23.
250. Чащина С.Е. Острые энтероколиты, вызванные условно-патогенной флорой // В сб. Детские инфекционные болезни.- Екатеринбург, - 1992. - т.1.- С.82-91.
251. Чащина С.Е. Клинико-иммунологические особенности кишечных инфекций, вызванные условнопатогенными микроорганизмами у детей раннего возраста // В сб. научн. тр. Поражение органов пищеварения у детей.- Томск.- 1988. - С.50-52.
252. Черкасов В.Л., Белая О.Ф., Жумаева А.Б. и др. Патогенетическое и клинико-диагностическое значение изменений миграционной активности лейкоцитов у больных шигеллезами и сальмонеллезами // ЖМЭИ.-1996.-N4.-С.34-37.
253. Чернышов В.П., Слуквин И.И. Анализ субпопуляции Т-лимфоцитов и естественных киллеров методом проточной цитофлуориметрии у новорожденных детей // Педиатрия.- 1993.- N5.-С.15-17.
254. Чернышов В. П., Слуквин И. И. Сравнительная оценка гетерогенности CD4 и CD5 субпопуляций лимфоцитов новорожденных и взрослых методом двухцветной проточной цитофлуориметрии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 1991.- 12.-N 10.-С. 405-407.
255. Черток Т.Я., Нибш О. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста // М.-Медицина.-1987.-С.255.
256. Чеснакова О.А. Клинико-иммунологические особенности легких форм полиомиелита и сходных с ним заболеваний // Автореф. канд. мед. наук.- Екатеринбург.- 1995.- 71 С.

257. Чурсин В.И., Еронина М.Ф., Ивахно М.В. Некоторые факторы иммунологической реактивности при скарлатине у детей // В сб. Специфическая реактивность при инфекционных заболеваниях у детей.- Ленинград.- 1983.- С.12-16.
258. Шамова А.Г. Маланичева Т.Г. Влияние экологических факторов на показатели иммунного статуса детей с аллергическими заболеваниями // Рос. вестник перинат. и педиатрии.- 1996.- N 4.- С.34.
259. Шварц С.А., Букова В.Е., Пичишков А.В. Динамика заболеваемости дифтерией и иммунитета населения // ЖМЭИ.- 1987.- N 2.- С. 26-32.
260. Шиллинг В. Картина крови и ее клиническое значение // Гозиздат.- Москва.- 1926.- 363 С.
261. Юминова Н.В. Клеточный и гуморальный иммунитет при кори // Вопросы вирусологии.-1996.-N2.-С.81-84.
262. Юшкова Т.А., Нечаева Г.Б., Каплин В.Н., Корокина И.П., Мамунц А.Х. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у здоровых детей Западно-Уральского региона // Ред. ж. "Иммунология" АМН СССР.- М.- 1991.- 13 С.
263. Ющук Н.Д., Еремина О.Ф., Остроухова М.Ф. и др. Фенотип лимфоцитов у больных с различными формами дифтерийной инфекции и бактерионосителей // ЖМЭИ.- 1996.- N4.- С.65-70.
264. Ющук Н.Д., Еремина О.Ф., Гулятьев М.М., Новикова Т.А., Проскурина Л.Н., Кузнецов В.Ф. Характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов при различных клинических формах и вариантах течения псевдотуберкулеза // Иммунология.- 1996.- N 4.- С. 47-52.
265. Яковлева Н.Н., Никонова М.Ф., Литвина М.М., Мартин Ю.В., Ярилин А.А., Сокуренок С.И. Состояние классического и

- альтернативного путей активации Т-лимфоцитов при хроническом бронхите // Иммунология.- 1994.- N 1.- С. 22-26.
266. Яновский Д.Н. Руководство по клинической гематологии // Киев.- 1951.- 454 С.
267. Ярилин А.А. Чувствительность Т-лимфоцитов человека к теофиллину (Биологическая и клиническая интерпретация) // Новосибирск.- Наука.- 1985.- С.24-39.
268. Ярцев М.Н., Гомес Л.А. Врожденная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток. Опыт наблюдения 48 больных // Педиатрия.- 1993.- N5.- С.5-9.
269. Ярцев М.Н., Гомес Л.А. Клинико-лабораторная характеристика гипер-IgE синдрома // Педиатрия.- 1993.- N5.- С.56-58.
270. Ярцев М.Н., Филатов А.В., Гомес Л.А. и др. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови при первичной иммунной недостаточности // Вопросы охраны материнства и детства.- 1991.- N5.- С.28-33.
271. Ярилин А.А. Альтернативный и классический пути активации Т-лимфоцитов. Сравнительный анализ и значимость их оценки для клинической иммунологии // Методологические аспекты современной иммунологии.- Наука.- С.139-150.
272. Яцык Г.В., Хан Э.Р., Сенцова Т.Б. Характеристика гуморального иммунитета у здоровых новорожденных детей // Педиатрия.- 1996.- N 1.- с. 6-8.
273. Aaby P., Lisse-I.M., Molbak K., Knudsen K., Whittle H. No persistent T lymphocyte immunosuppression or increased mortality after measles infection: a community study from Guinea-Bissau // *Pediatr-Infect-Dis-J.* - 1996.- Jan.- 15(1): 39-44.

- 274.Aaby P. Assumptions and contradictions in measles and measles immunization research: is measles good for something // Soc-Sci-Med.- 1995.- Sep.- 41(5): 673-86.
- 275.Abdul-Hafiz K.M., Abdul-Moneim A.A., Betar Z., Meraj M.A., Abdul-Kalik Y. The immunological aspects of acute C.N.S. complications of the exanthematous viral diseases // J-Egypt-Soc-Parasitol.- 1996.- Apr.- 26(1): 169-76.
- 276.Addae M.M., Komada Y., Zhang X.L., Sakurai M. Immunological unresponsiveness and apoptotic cell death of T cells in measles virus infection // J.Acta. Paediatr.- 1995.- Jun.- 37(3): 308-14.
- 277.Afif H., Sutter R.W., Kew O.M., Fontaine R.E., Pallansch M.A., GoyalM.K., Cochi S.L. Outbreak of poliomyelitis in Gizan, Saudi Arabia: cocirculation of wild type 1 polioviruses from three separate origins // J. Infect. Dis.- 1997.- Feb.- 175 Suppl.- 1: S71-5.
- 278.Ailus K., Palosuo T. IgM class autoantibodies in human cord serum // J.Reprod. Immunol.- 1995.- May.- 29(1): 61-7.
- 279.Aihara Y., Shimizu C., Fujiwara Y., Yokota S. Acute anterior uveitis in a child with HLA-B60 after Salmonella enteritis associated with the transient appearance of auto-antibody // J. Acta.- Paediatr.- 1996.- Jun.- 38(3): 286-7.
- 280.Altintas D.U., Evliyaoglu N., Kilinc B., Sen'an D.I. Guneser. The modification in measles vaccination age as a consequence of the earlier decline of transplacentally transferred antimeasles antibodies in Turkish infants // Eur. J. Epidemiol. - 1996.- Dec.- 12(6): 647-8.
- 281.Anders J.F., Jacobson R.M., Poland G.A., Jacobsen S.J. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies // Pediatr. Infect. Dis. J.- 1996.- Jan.- 15(1): 62-6.

282. Arakawa Y., Matsui A., Sasaki N., Nakayama T. granulo-cytosis and thrombocytopenic purpura following measles infection in a living-related orthotopic liver transplantation recipient // *Acta. Paediatr. Jpn.*- 1997.- Apr.- 39(2): 226-9.
283. Arista S., Ferraro D., Cascio A., Vizzi E., di-Stefano R. Detection of IgM antibodies specific for measles virus by capture and indirect enzyme immunoassays // *Res. Virol.*- 1995.- May-Jun.- 146(3): 225-32.
284. Atabani S.F., Obeid O.E., Chargelegue D., Aaby P., Whittle H., Steward M.W. Identification of an immunodominant neutralizing and protective epitope from measles virus fusion protein by using human sera from acute infection // *J. Virol.* - 1997.- Oct.- 71(10): 7240.
285. Aylward R.B., Porta D., Fiore L., Ridolfi B., Chierchini P., Forastiere F. Unimmunized Gypsy populations and implications for the eradication of poliomyelitis in Europe // *J. Infect. Dis.*- 1997.- Feb.- 175.- Suppl 1: S86-8.
286. Azim T., Qadri F., Ahmed S., Sarker M.S., Halder R.C., Hamadani J., Chowdhury A., Wahed M.A., Salam M.A., Albert M.J. Lipopolysaccharide-specific antibodies in plasma and stools of children with Shigella-associated leukemoid reaction and hemolytic-uremic syndrome // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*- 1996.- N.- 3(6): 01-05.
287. Babaniyi O.A., Parakoyi D.B., Aiyedun B.A., Bello M.A. Loss of maternally-acquired measles antibody during infancy in Ilorin, Nigeria // *J. Trop. Pediatr.*- 1995.- Apr.- 41(2): 115-7.
288. Ballow M., Wang W., Xiang S. Modulation of B-cell immunoglobulin synthesis by retinoic acid // *Clin. Immunol. Immunopathol.*- 1996.- Sep.- 80(3 Pt 2): S73-81.

- 289.Bayas J.M., Vilella A., Vidal J., Nebot X., Carbo J.M., Prat A., Asenjo M.A., Salleras L. Susceptibility to measles, rubella and parotitis in young adults / Susceptibilidad al sarampion, rubeola y parotiditis en adultos jovenes // Med. Clin. Barc.- 1996.- Apr 20.- 106(15): 561-4.
- 290.Becker N.G., Rouderfer V. Simultaneous control of measles and rubella by multidose vaccination schedules // Math. Biosci.- 1996.- Jan 1.- 131(1): 81-102.
- 291.Begg.N.T. Immunoprophylaxis at extremes of age. //J. Antimicrob-Chemother.- 1994.- Aug. 34.- Suppl A: 121-8.
- 292.Bhaskaram P., Nair K.M., Hemalatha P., Murthy N., Nair Systemic and mucosal immune response to polio vaccination with additional dose in newborn period // J. Trop. Pediatr.-1997.- Aug.- 43(4): 232-4.
- 293.Bhargava I., Chhapparwal B.C., Phadke M.A., Irani S.F., Chhapparwa I.D., Dhorje S., Maheshwari C.P. Immunogenicity and reactogenicity of indigenously produced MMR vaccine // Indian. Pediatr.- 1995.- Sep. 32(9): 983-8
- 294.Birmingham M.E., Linkins R.W., Hull B.P., Hull H.F. Poliomyelitis surveillance: the compass for eradication // J. Infect. Dis. 1997.- Feb. 175.- Suppl 1: S146-50.
- 295.Bjorkholm B., Granstrom M., Taranger J., Wahl M. Influence of high titers of maternal antibody on the serologic response of infants to diphtheria vaccination at three, five and twelve months of age // Pediatr. Infect. Dis. J.- 1995.- Oct.- 14(10): 846-50.
- 296.Black J.B., Durigon E., Kite-Powell K., de-Souza L., Curli-SP., Afonso A.M., Theobaldo M., Pellett P.E. Seroconversion to human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 among Brazilian

- children with clinical diagnoses of measles or rubella // *Clin. Infect. Dis.*- 1996.- Nov. 23(5): 1156-8.
- 297.Bricaire-F Diphtheria: apropos of an epidemic (editorial) / Diphtherie: a propos d'une epidemie // *Presse. Med.*- 1996.- Mar.- 2-9.- 25(8): 327-9.
- 298.Brunell P.A., Vimal V., Sandu M., Courville T.M., Daar E., Israele-V. Abnormalities of measles antibody response in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*- 1995.- Dec 15.- 10(5): 540-8.
- 299.Calvert N., Cutts F., Irving R., Brown D., Marsh J., Miller E. Measles immunity and response to revaccination among secondary school children in Cumbria // *Epidemiol. Infect.*- 1996.- Feb. 116(1): 65-70.
- 300.Casamayor-Palleja M., Khan M., MacLennan IC. A subset of CD4+ memory T cells contains preformed CD40 ligand that is rapidly but transiently expressed on their surface after activation through the T cell receptor complex // *J. Exp. Med.*- 1995.- Apr 1.- 181(4): 1293-301.
- 301.Castigli E., Fuleihan R., Ramesh N., Tsitsikov E., Tsytsykova A., Geha R.S. CD40 ligand / CD40 deficiency // *Int. Arch. Allergy. Immunol.*- 1995.- May-Jun. 107(1-3): 37-9.
- 302.Choi I.H., Chwae Y.J., Shim W.S., Kim D.S., Kwon D.H., Kim J.D., Kim S.J. Clonal expansion of CD8+ T cells in Kawasaki disease // *J. Immunol.*- 1997.- Jul 1.- 159(1): 481-6.
- 303.Cohen D., Green M.S., Katzenelson E., Slepon R., Bercovier H., Wiener M. Long-term persistence of anti-diphtheria toxin antibodies among adults in Israel. Implications for vaccine policy // *Eur. J. Epidemiol.*- 1994.- Jun. 10(3): 267-70.

- 304.Cohen D., Ashkenazi S., GreenM.S., Gdalevich M., Robin-G., Slepon R., Yavzori M., Orr N., Block C., Ashkenazi I., Shemer J., Taylor D.N., Hale T.L., Sadoff J.C., Pavliakova D., Schneerson R., Robbins J.B. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults // *Lancet*.- 1997.- Jan 18.- 349(9046): 155-9.
- 305.Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines // *J. Infect. Dis.*- 1997.- Feb. 175.- Suppl 1: S215-27.
- 306.Comodo N., Bonanni P., Lo-Nostro A., Tiscione E., Mannelli F., Tomei A. Low prevalence of diphtheria immunity in the population of Florence, Italy // *Eur. J. Epidemiol.*- 1996.- Jun., 12(3): 251-5.
- 307.Crockett M. Physiology of the neonatal immune system. // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.*- 1995.- Sep. 24(7): 627-34.
- 308.Dagan R., Slater P.E., Duvdevani P., Golubev N., Mendelson E. Decay of maternally derived measles antibody in a highly vaccinated population in southern Israel // *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 1995.- Nov. 14(11): 965-9.
- 309.Del-Rey-Pineda G., Gomez-Gonzalez M.V., Solorzano-Santos F., Arredondo-Garcia J.L. Assessment of the functional capacity for intracellular death and phagocytosis of polymorpho-nuclear cells in healthy neonates // *Arch. Med. Res.*- 1997.- Autumn., 28(3): 401-6.
- 310.Deming M.S., Linkins R.W., Jaiteh K.O., Hull H.F. The clinical efficacy of trivalent oral polio vaccine in The Gambia by season of vaccine administration // *J. Infect. Dis.*- 1997.- Feb. 175 Suppl 1: S254-7.

- 311.De-Serres G., Boulianne N., Meyer F., Ward B.J. Measles vaccine efficacy during an outbreak in a highly vaccinated population: incremental increase in protection with age at vaccination up to 18 months // *Epidemiol. Infect.*- 1995 Oct. 115(2): 315-23.
- 312.De-Serres G., Joly J.R., Fauvel M., Meyer F., Masse B., Boulianne N. Passive immunity against measles during the first 8 months of life of infants born to vaccinated mothers or to mothers who sustained measles // *Vaccine.*- 1997.- Apr-May. 15(6-7): 620-3.
- 313.Diedrich S., Schreier E. Status of immunity against polio-myelitis. Polio serosurvey in 1993 / Immunitätslage gegen Poliomyelitis. Polio-Serosurveillance 1993 // *Dtsch. Med. Wochenschr.*- 1995.- Feb. 24.- 120(8): 239-44.
- 314.Diez-Domingo J., Calvo-Rigual F., Gonzalez-Granda D Measles seroprevalence in the schoolchildren of Valencia. The Measles Study Group / Seroprevalencia del sarampion en escolares valencianos. Grupo para el Estudio del Sarampion // *Med. Clin. Barc.*- 1995.- Oct. 21.- 105(13): 487-90.
- 315.Duclos P., Tepper M.L., Weber J., Marusyk R.G. Sero-prevalence of measles- and rubella-specific antibodies among military recruits, Canada, 1991 // *Can. J. Public. Health.*- 1994.- Jul-Aug. 85(4): 278-81.
- 316.Durandy A., De-Saint-Basile G., Lisowska-Groszpiere B., Gauchat J.F., Forveille M., Krocze R.A., Bonnefoy J.Y., Fischer A. Undetectable CD40 ligand expression on T cells and low B cell responses to CD40 binding agonists in human newborns // *J. Immunol.*- 1995.- Feb 15.- 154(4): 1560-8.
- 317.Ehrenfeld E., Brown D., Jia X.Y., Summers D.F. Antibodies against viral nonstructural proteins in response to infection with poliovirus // *J. Infect. Dis.*- 1995.- Apr. 171(4): 845-50.

- 318.Ellis L.A., Mastro A.M., Picciano M.F. Do milk-borne cytokines and hormones influence neonatal immune cell function? // J. Nutr.- 1997.- May. 127(5 Suppl): 985S-988S.
- 319.Eugier-Vivier I. et al. Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with the survival and functions of dendritic and T cells // J.Experimental.Medicine. - 1997. - Sep.15.-186(6):813-23.
- 320.Eskola J., Olander R.M., Hovi T., Litmanen L., Peltola S., Kayhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine // Lancet.- 1996.- Dec. 21-28.,-348(9043): 1688-92.
- 321.Falconer A.E., Carr R., Edwards S.W. Impaired neutrophil phagocytosis in preterm neonates: lack of correlation with expression of immunoglobulin or complement receptors // Biol. Neonate.- 1995.-68(4): 264-9.
- 322.Fanconi G. Lehrbuch der Pediatric // Basal.- 1954.-P.298-299.
- 323.Finke D. Liebert UG. CD4+ T-cells are essential in overcoming experimental murine measles encephalitis // Immunology. - 1994. - Oct. - 83(2): 184-9.
- 324.Fischer M.B., Hauber I., Wolf H.M., Vogel E., Mannhalter J.W., Eibl M.M. Impaired TCR signal transduction, but normal antigen presentation, in a patient with common variable immunodeficiency // Br. J. Haematol.- 1994.- Nov. 88(3): 520-6.
- 325.Flores F. X., Jabs K., Thorne G.M., Jaeger J., Linshaw M.A., Somers M.J. Immune response to Escherichia coli O157:H7 in hemolytic uremic syndrome following salmonellosis // Pediatr. Nephrol. -1997.- Aug. 11(4): 488-90.

- 326.Foley-Nolan C., Conlon C., Keane E., O'Sullivan M., Ryan F. Survey of immunity to measles in schoolchildren in Cork // Commun. Dis. Rep. CDR. Rev.- 1996.- Nov 8.- 6(12): R172-5.
- 327.Forthal D.N., Landucci G., Habis A., Laxer M., Javato-Laxer M., Tilles-JG., Janoff-EN. Age, sex, and household exposure are associated with the acute measles-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity antibody response // J. Infect. Dis.-1995.- Dec. 172(6): 1587-91.
- 328.Frolov V.M., Iushchuk N.D., Peresadin N.A. The clinicoimmunological characteristics and treatment of an intestinal infection of klebsiella etiology / Kliniko-immunologicheskie osobennosti i lechenie kishhechnoi infektsii klebsielleznoi etiologii // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.- 1994.- Sep- Oct(5): 67-71.
- 329.Fujiwara T., Taniuchi S., Hattori K., Kobayashi T. Kobayashi Y. Effect of immunoglobulin therapy on phagocytosis by polymorphonuclear leucocytes in whole blood of neonates // Clin. Exp. Immunol.- 1997.- Mar. 107(3): 435-9.
- 330.Galant S.P., Lundak R.L., Eaton L. Enhancement of early human E-rosette formation by cholinergic stimuli // Immunol.- 1976.- V. 117.- n 1.- P. 48-51.
- 331.Gary H.E Jr., Freeman C., Penaranda S., Maher K., Anderson., Pallansch M.A. Comparison of a monoclonal antibody-based IgM capture ELISA with a neutralization assay for assessing response to trivalent oral poliovirus vaccine // J. Infect. Dis.- 1997.- Feb. 175 Suppl 1: S264-7.
- 332.Gay N., Ramsay M., Cohen B., Hesketh L., Morgan-Capner P., Brown D., Miller E. The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaign // Commun. Dis. Rep. CDR. Rev.- 1997.- Feb 7.- 7(2): R17-21.

- 333.Geller T.J., Condie D. A case of protracted coxsackie virus meningoencephalitis in a marginally immunodeficient child treated successfully with intravenous immunoglobulin // J. Neurol. Sci.- 1995.- Apr. 129(2): 131-3.
- 334.Gessler P., Nebe T., Birle A., Haas N., Kachel-W. Neutrophil respiratory burst in term and preterm neonates without signs of infection and in those with increased levels of C-reactive protein // *Pediatr. Res.*- 1996.- May. 39(5): 843-8.
- 335.Grieco M.H., Siegel I., God Z. Modulation of human T-lymphocyte rosette formation by autonomic agonists and ciclic nucleotids // *J. Allergol. Clin. Immunol.*- 1976.- V. 58.-N 1.- PT. 2.- P. 149-159.
- 336.Goldman A.S., Chheda S., Keeney S.E., Schmalstieg F.C., Schanler R..J. Immunologic protection of the premature newborn by human milk // *Semin. Perinatol.*- 1994.- Dec. 18(6): 495-501.
- 337.Grant H.W., Chuturgoon A.A., Kenoyer D.G., Doorasamy T. The adaptive immune response to major surgery in the neonate // *Pediatr. Surg. Int.*- 1997.- Sep. 12(7): 490-3.
- 338.Griffin D.E., Ward B.J., Jauregui E. et al // *J. infect. dis.* -1990.- Vol.161.-P.449-453.
- 339.Griffin D.E., Ward B.J., Jauregui E. et al // *Ibid.*-1992.- Vol.166.-P.1170-1173.
- 340.Griffin D.E. Immune responses during measles virus infection // *Carrent Topics in Microbiol. and Immunol.*-1995.-191: 117-34.
- 341.Griffit L.E., Ward L.M., Esolen L.M // *Ibid.*- 1994.- Vol.170. - Suppl.1. - P.24-31.
- 342.Guris D., McCready J., Watson J.C., Atkinson W.L., Heath J.L., Bellini W.J., Polloi A. Measles vaccine effectiveness and duration of vaccine-induced immunity in the absence of boosting from

- 333.Geller T.J., Condie D. A case of protracted coxsackie virus meningoencephalitis in a marginally immunodeficient child treated successfully with intravenous immunoglobulin // J. Neurol. Sci.- 1995.- Apr. 129(2): 131-3.
- 334.Gessler P., Nebe T., Birle A., Haas N., Kachel-W. Neutrophil respiratory burst in term and preterm neonates without signs of infection and in those with increased levels of C-reactive protein // *Pediatr. Res.*- 1996.- May. 39(5): 843-8.
- 335.Grieco M.H., Siegel I., God Z. Modulation of human T-lymphocyte rosette formation by autonomic agonists and ciclic nucleotids // *J. Allergol. Clin. Immunol.*- 1976.- V. 58.-N 1.- PT. 2.- P. 149-159.
- 336.Goldman A.S., Chheda S., Keeney S.E., Schmalstieg F.C., Schanler R..J. Immunologic protection of the premature newborn by human milk // *Semin. Perinatol.*- 1994.- Dec. 18(6): 495-501.
- 337.Grant H.W., Chuturgoon A.A., Kenoyer D.G., Doorasamy T. The adaptive immune response to major surgery in the neonate // *Pediatr. Surg. Int.*- 1997.- Sep. 12(7): 490-3.
- 338.Griffin D.E., Ward B.J., Jauregui E. et al // *J. infect. dis.* -1990.- Vol.161.-P.449-453.
- 339.Griffin D.E., Ward B.J., Jauregui E. et al // *Ibid.*-1992.- Vol.166.-P.1170-1173.
- 340.Griffin D.E. Immune responses during measles virus infection // *Carrent Topics in Microbiol. and Immunol.*-1995.-191: 117-34.
- 341.Griffit L.E., Ward L.M., Esolen L.M // *Ibid.*- 1994.- Vol.170. - Suppl.1. - P.24-31.
- 342.Guris D., McCready J., Watson J.C., Atkinson W.L., Heath J.L., Bellini W.J., Polloi A. Measles vaccine effectiveness and duration of vaccine-induced immunity in the absence of boosting from

- exposure to measles virus // *Pediatr.Infect.Dis.J.*- 1996.- Dec. 15(12): 1082-6.
- 343.Gurta S., Good R.A. Subpopulations of human T-cells. 1. Studies in immunodeficient patients // *Clin. Exp. Immunol.*- 1977.- V. 30.- N 2.- P. 222-228.
- 344.Haeney M. Infection determinants at extremes of age // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1994.- Aug. 34.- Suppl A: 1-9.
- 345.Halperin S.A., Eastwood B., Barreto L., Mills E., Blatter M., Reisinger K., Bader G., Keyserling H., Roberts E.A., Guasparini R., et al. Safety and immunogenicity of two acellular pertussis vaccines with different pertussis toxoid and filamentous hemagglutinin content in infants 2-6 months old // *Scand.J.Infect. Dis.*- 1995.- 27(3): 279-87.
- 346.Hanna J.N., Sexton W.L., Faoagali J.L., Buda P.J., Kennett M.L., Brussen K.A. Immunity to hepatitis B, poliomyelitis and measles in fully vaccinated aboriginal and Torres Strait Island children // *J.Paediatr. Child. Health.*- 1995.- Aug. 31(4): 345-9.
- 347.Hassan J., Reen D. J. Reduced primary antigen-specific T-cell precursor frequencies in neonates is associated with deficient interleukin-2 production // *Immunology.*- 1996.- Apr. 87(4): 604-8.
- 348.Herremans M.M., van-Loon A.M., Rumke H.C., van-der-Avoort H.G., Kimman T.G., Koopmans M.P. Poliovirus-specific immunoglobulin A in persons vaccinated with inactivated poliovirus vaccine in The Netherlands // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*- 1997.- Sep. 4(5): 499-503.
- 349.Hiltunen M., Hyoty H., Knip M., Ilonen J., Reijonen H., Vahasalo P., Roivainen M., Lonnrot M., Leinikki P., Hovi T., Akerblom H.K. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *Childhood Di-*

- abetes in Finland (DiMe) Study Group // J. Infect. Dis.- 1997.- Mar. 175(3): 554-60.
- 350.Hirose M., Hidaka Y., Miyazaki C., Ueda K., Yoshikawa H. Five cases of measles secondary vaccine failure with confirmed sero-conversion after live measles vaccination // Scand. J. Infect. Dis.- 1997., 29(2): 187-90.
- 351.Huang F.Y., Lee P.I., Lee C.Y., Huang L.M., Chang L.Y., Liu S.C. Hepatitis B vaccination in preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.- 1997.- Sep. 77(2): F135-8.
- 352.Hunt D.W., Huppertz H.I., Jiang H.J., Petty R.E. Studies of human cord blood dendritic cells: evidence for functional immaturity // Blood.- 1994.- Dec 15.- 84(12): 4333-43.
- 353.Hyams K.C., Malone J.D., Bourgeois A.L., Hawkins R., Hale T.L., Murphy J.R. Serum antibody to lipopolysaccharide antigens of Shigella species among U.S. military personnel deployed to Saudi Arabia and Kuwait during Operations Desert Shield and Desert Storm // Clin. Diagn. Lab. Immunol.- 1995.- Nov. 2(6): 700-3.
- 354.Iakovtsova A.F., Sorokina I.V.[Morphofunctional features of the immunocompetent system of harmoniously developed large newborns] Morfofunktsional'nye osobennosti immunokompetentnoi sistemy garmonichno razvitykh krupnykh novorozhdennykh // Arkh. Patol.- 1994.- Jul-Aug. 56(4): 61-5.
- 355.Inward C.D., Adu D., Milford D.V., Taylor C.M. Cytokines in haemolytic uraemic syndrome associated with verocytotoxin-producing Escherichia coli infection // Arch.Dis.Child. - 1997. - Aug. 77(2): 145-7.
- 356.Iushchuk N.D., Akhmedov D.R., Frolov V.M., Peresadin N.A., Khomutianskaia N.I. The immune status of patients with typhoid

- fever / Immunnyi status u bol'nykh briushnym tifom // Zh Mikrobiol.Epidemiol.Immunobiol. - 1994. - Jul-Aug(4): 92-6.
- 357.Iushchuk ND., Likhoded VG., Iakovlev MIu., Kudriavtsev AE., Apollonin AV., Kozlova N.N. Antibody titers to glycolipid chemotype Re and endotoxin binding by leukocytes in suppurative meningitis/ Titry antitel k glikolipidu khemotipa Re i sviazyvanie endotoksina leukotsitami prignoinykh meningitakh // Zh.Mikrobiol. Epidemiol.Immunobiol. - 1996. - Nov-Dec(6): 50-3.
- 358.Jackson AA., Ismail A., Ibrahim TA., Kader ZS., Nawi NM. Retrospective review of dot enzyme immunoassay test for typhoid fever in an endemic area // Southeast.Asian.J.Trop.Med.Public. Health. - 1995. - Dec., 26(4): 625-30.
- 359.Jenum PA., Skogen V., Danilova E., Eskild A., Sjursen H. Immunity to diphtheria in northern Norway and northwestern Russia // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. - 1995. - Sep., 14(9): 794-8.
- 360.Jeremijenko A.M., Kelly H., Patel M. The high morbidity associated with a measles outbreak in a west Australian town // J.Paediatr.Child.Health. - 1996. - Oct., 32(5): 382-5.
- 361.Kaminski P., Skopinska Rozewska E., Marianowski L., Majewski S., Radomska M. [Relationship between decreased activity of NK cells in umbilical cord blood and infection incidence in children]./ Zaleznosc pomiedzy obnizona aktywnoscia komorek NK we krwi pepowinowej a wystepowaniem infekcji u dzieci // Wiad.Lek. -1994. - Feb., 47(3-4): 103-6.
- 362.Kavelaars A., Zijlstra J., Bakker JM., Van Rees EP., Visser GH., Zegers BJ., Heijnen CJ. Increased dexamethasone sensitivity of neonatal leukocytes: different mechanisms of glucocorticoid

- inhibition of T cell proliferation in adult and neonatal cells // Eur.J.Immunol. -1995. - May., 25(5): 1346-51.
- 363.Kawano Y., Noma T., Yoshizawa I., Maruki K., Yata J. Association of increased numbers of peripheral blood double-negative T-lymphocytes with elevated serum IgG levels in severely handicapped children // Eur.J.Pediatr. - 1994. - Dec., 153(12): 884-90.
- 364.Klouche M., Luhmann D., Kirchner H. Low prevalence of diphtheria antitoxin in children and adults in northern Germany // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. - 1995. - Aug., 14(8):
- 365.Kumar A., Jauhari P., Singh U., Singla PN. Quantitation of T cells in venous blood of healthy neonates // Indian.J.Pediatr. - 1994. - Nov-Dec., 61(6): 711-4.
- 366.Kurtzhals JA., Kjeldsen K., Hey AS., Okong'o-Odera EA., Heron I. Immunity to tetanus and diphtheria in rural Africa // Am.J.Trop.Med.Hyg. - 1997. - May., 56(5): 576-9.
- 280.Aihara Y., Shimizu C., Fujiwara Y., Yokota S. Acute anterior uveitis in a child with HLA-B60 after Salmonella enteritis associated with the transient appearance of auto-antibody // J. Acta.-Paediatr.- 1996.- Jun.- 38(3): 286-7.
- 367.Lanphear BP., le-Cessie-S., Atkinson WL., Watelet L. Association of liveirths and the resurgence of measles // Int.J. Epidemiol. 1997 Feb., 26(1): 204-11.
- 368.Leopardi R., Ilonen J., Mattila I., Salmi A.A. Effect of measles virus infection on MHC class II expression and antigen presentation in human monocytes // Cellular Immunology.- 1993. -Apr.1. - 147(2): 388-96.

- 369.Lichtenstein L.M. The role of cyclic AMP in inhibiting on IgE-mediated release of histamine // Ann. New York Acad. Sci.- 1971.- V.185.- P.403.
- 370.Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophyllin modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol.- 1978.- V. 33.- N 3.- P. 503-513.
- 371.Linder-N., Yaron-M., Handscher-R., Kuint J., Birenbaum E., Mazkereth-R., Lubin D., Mendelson E., Safrir O., Reichman B. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants // J.Pediatr. - 1995.- Jul., 127(1): 128-30.
- 372.Liu BY., Feng ZX., Xu AQ. A study on the level of antibody against measles through maternal-fetal transfer and the immune-response to measles vaccine among 4 to 7 month olds // Chung Hua, Liu Hsing, Ping Hsueh, Tsa Chih. - 1995 - Oct., 16(5): 263-5.
- 373.MacDonald T.T. Development of mucosal immune function in man: potential for GI disease states // Acta.Paediatr.Jpn. - 1994.- Oct., 36(5): 532-6.
- 374.Maiello A., Ossola O., Guidetti A., Zotti C., Moiraghi-Ruggenini A. Poliomyelitis surveillance: seroepidemiologic study on a Piedmont population sample/ Sorveglianza della poliomielite: indagine sieroepidemiologica su un campione di popolazione piemontese // Ann.Ist.Super.Sanita. - 1995. - 31(3): 317-22.
- 375.Maki-Ikola-O., Lehtinen K., Granfors K. Similarly increased serum IgA1 and IgA2 subclass antibody levels against Klebsiella pneumoniae bacteria in ankylosing spondylitis patients with/without extra-articular features // Br.J.Rheumatol. 1996 Feb., 35(2): 125-8.

- 376.Mancini J. et al. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. // Immunochemistry. - 1965. - V.2. - N 3. - P.235-254.
- 377.Mannick-E., Udall-JN Jr. Neonatal gastrointestinal mucosal immunity // Clin-Perinatol. 1996 Jun., 23(2): 287-304.
- 379.Markowitz-LE., Albrecht-P., Rhodes-P., Demonteverde-R., Swint-E., Maes-EF., Powell-C., Patriarca-PA. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team // Pediatrics. - 1996. - Jan. 97(1): 53-8.
- 380.Marodi L., Kaposzta R., Campbell DE., Polin-RA., Csongor J., Johnston RB. Candidacidal mechanisms in the human neonate. Impaired IFN-gamma activation of macrophages in newborn infants // J.Immunol. - 1994.- Dec 15., 153(12): 5643-9.
- 381.Mastroeni I., Patti AM., Fabrizi A., Santi AL., Manduca AM., Vescia N., Squarcione S., Fara G.M. Immunity status against poliomyelitis in persons 13-14 years old living in Rome // Vaccine. 1997. - Apr-May., 15(6-7): 747-50.
- 382.Matter L., Germann D., Bally F., Schopfer K. Age-stratified seroprevalence of measles, mumps and rubella (MMR) virus infections in Switzerland after the introduction of MMR mass vaccination // Eur.J.Epidemiol. - 1997.- Jan., 13(1): 61-6.
- 383.McCusker C., Somerville W., Grey V., Mazer B. Specific antibody responses to diphtheria/tetanus revaccination in children evaluated for immunodeficiency // Ann.Allergy.Asthma.Immunol. - 1997.- Aug., 79(2): 145-50.
- 384.Mendelson E., Duvdevani P., Varsano N., Lerman Y., Slepon. R., Dagan R., Cohen D., Danon Y., Shohat T. Measles immunity and

- response to revaccination of a young adult population in Israel // *J.Med.Virol.* - 1996.- Nov., 50(3): 249-53.
- 385.Miles EA., Warner J.A., Lane AC., Jones AC., Colwell BM., Warner JO. Altered T lymphocyte phenotype at birth in babies born to atopic parents // *Pediatr.Allergy.Immunol.* - 1994.- Nov., 5(4): 202-208.
- 386.Morrison J., Alp NJ. Vertical transmission of human immunodeficiency virus // *QJM.* - 1997.- Jan., 90(1): 5-12.
- 387.Mouthon L., Nobrega A., Nicolas N., Kaveri SV., Barreau C., Coutinho A., Kazatchkine-MD. Invariance and restriction toward a limited set of self-antigens characterize neonatal IgM antibody repertoires and prevail in autoreactive repertoires of healthy adults // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* - 1995.- Apr 25., 92(9): 3839-43.
- 388.Modlin J.F., Halsey N.A., Thoms M.L., Meschievitz C.K., Patriarca P.A. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated oral poliovirus vaccine immunization schedules. Baltimore Area Polio Vaccine Study Group // *J.Infect.Dis.* - 1997. - Feb., 175 Suppl 1: S228-34.
- 389.Mor M., Yuhas Y., Kaminsky E., Dinari G., Ashkenazi S. Induction of tumor necrosis factor and nitric oxide by *Shigella* strains isolated from patients with or without neurologic manifestations // *Isr.J.Med.Sci.* - 1996.- Dec., 32(12): 1271-5.
- 390.Muller-JG., Palmai-C., Wildfuhr-W. Immunity to diphtheria of African guest workers and students / Diphtherieimmunitat afrikanischer Gastarbeiter und Studenten // *Gesundheitswesen.* - 1994. -Nov., 56(11): 602-5.
- 391.Munoz C., Baqar S., van-de-Verg L., Thupari J., Goldblum S., Olson J.G., Taylor D.N., Heresi G.P., Murphy J.R. Characteristics

- of *Shigella sonnei* infection of volunteers: signs, symptoms, immune responses, changes in selected cytokines and acute-phase substances // *Am.J.Trop.Med.Hyg.* - 1995. - Jul., 53(1): 47-54.
- 392.Munoz A., Salvador A., Brodsky N.L., Arbeter AM., Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine // *Pediatrics.* - 1995. - Aug., 96(2 Pt 1): 216-9.
- 393.Nakano T., Shimono Y., Sugiyama K., Nishihara H., Higashigawa M., Komada-Y., Ito M., Sakurai M., Yoshida A., Kitamura K., Ihara T., Kamiya H., Hamazaki M., Sata T. Clinical features of measles in immunocompromised children // *Acta Paediatr. Jpn.* - 1996.- Jun., 38(3): 212-7.
- 394.Narita M., Yamada S., Matsuzono Y., Itakura O., Togashi T., Kikuta H. Immunoglobulin G avidity testing in serum and cerebrospinal fluid for analysis of measles virus infection // *Clin. Diagn.Lab.Immunol.* - 1996. - Mar., 3(2): 211-5
- 395.Nivsarkar N., Pathak A.A., Thakar YS., Saoji A.M. Study of diphtheria antibody levels in healthy population // *Indian.J. Pathol.Microbiol.* - 1994. - Oct., 37(4): 421-4.
- 396.Nourjah P., Frerichs R.R. Minimum attack rate for measuring measles vaccine efficacy // *Int.J.Epidemiol.* -1995.- Aug. 24(4): 834-41.
- 397.Oliver J.M. Microtubules, cycling GMP and control of cell surface topography // In: *Immune recognition* N.Y.- 1975.- P. 445-471.
- 398.Olsen R.W. Filamentous protein model for cyclic AMP-mediator cell regulatory mechanisms // *J.Theoret. Biol.*- 1975.- V. 49.- N 2.- P. 263-283.

- 399.Orlando S. The immunologic significance of breast milk // J.Obstet.Gynecol.Neonatal.Nurs. - 1995.- Sep., 24(7): 678-83.
- 400.Pasetti M.F., Dokmetjian J., Brero M.L., Eriksson P.V., Ferrero F., Manghi M.A. Structure and protective capacity of tetanus and diphtheria antibodies produced during human pregnancy and transferred to new-born // Am.J.Reprod.Immunol. - 1997.- Mar., 37(3): 250-6.
- 401.Passwell J.H., Freier S., Shor R., Farzam N., Block C., Lison M., Shiff E., Ashkenazi S. Shigella lipopolysaccharide antibodies in pediatric populations // Pediatr-Infect-Dis-J. 1995 Oct., 14(10): 859-65.
- 402.Pauksen K., Linde A., Ljungman P., Bolme P., Lonnerholm G., Oberg G., Sjolín J. Specific T and B cell immunity to measles after allogeneic and autologous bone marrow transplantation // Bone.Marrow.Transplant. - 1995. - Dec., 16(6): 807-13.
- 403.Pauksen K., Linde A., Lonnerholm G., Ljungman P., Sjolín J. Influence of the specific T cell response on seroconversion after measles vaccination in autologous bone marrow transplant patients // Bone.Marrow.Transplant. - 1996. - Nov., 18(5): 969-73.
- 404.Payne-NR., Fleit-HB. Extremely low birth weight infants have lower Fc gamma RIII (CD 16) plasma levels and their PMN produce less Fc gamma RIII compared to adults // Biol.Neonate. - 1996. - 69(4): 235-42.
- 405.PeBenito R., Naqvi S.H., Arca M.M., Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: case report and literature review // Clin.Pediatr.Phila. - 1997. - Mar., 36(3): 149-54.
- 406.Persu A., Combiescu M., Murg B., Aubert-Combiescu A. Neutralization epitope patterns of poliovirus strains isolated from cases of acute spinal paralysis and from healthy vaccinated

- children // Roum.Arch.Microbiol.Immunol. - 1995. - Jan-Jun., 54(1-2): 53-63.
- 407.Pianetti A., Salvaggio L., Biffi MR., Baffone W., Bruscolini F., de-Donato-S., Albano-A. Antipoliomyelitis immunity status in a cohort of young men drafted into military service, residing in the suburban Milan area // Eur.J.Epidemiol. - 1997 - Sep., 13(6): 725-7.
- 408.Pison-Garces F.J., Galbe-Sanchez-Ventura J., Arcauz-Eguren P., Aguirre-y-Daban C., Mengual-Gil J., Larrad-Mur L. Immunity to measles, mumps and rubella in children vaccinated with triple viral vaccine /Inmunidad frente a sarampion, rubeola y parotiditis en ninos vacunados con la triple virica // Aten.Primaria. - 1995. - Mar 15., 15(4): 235-7.
- 409.Poland G.A., Jacobson R.M., Thampy A.M., Colbourne S.A., Wollan P.C., Lipsky J.J., Jacobsen S.J. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization // JAMA. - 1997. - Apr 9., 277(14): 1156-8.
- 410.Polmar S.H., Birch R.E. Regulation of Fc-receptor expression T-lymphocyte subsets mediated by adenosine and histamine receptors // In: Immunoregul. and Autoimmunity. N.Y.- 1980.- P. 11-19.
- 411.Popova T.A., Ovechkina I.N., Zueva N.N., Lobkovskii A.G. The results of monitoring enterovirus circulation among the population and in the environment of Tula Province over 10 years (1985-1994) // Rezul'taty monitoringa za tsirkuliatsiei enterovirusov sredi naseleniia i v okruzhaiushchei srede Tul'skoi oblasti za 10 let (1985-1994) // Zh.Mikrobiol.Epidemiol.Immunobiol. - 1997. - Jan-Feb(1): 35-9.
- 412.Patriarca P.A., Sutter R.W., Oostvogel P.M. Outbreaks of paralytic poliomyelitis, 1976-1995 // J.Infect.Dis. - 1997. - Feb., 175 Suppl 1: S. 165-72.

- 413.Prasad S.R., Shaikh N.J., Verma S., BanerjeeK. IgG & IgM antibodies against measles virus in unvaccinated infants from Pune: evidence for subclinical infections // Indian.J.Med.Res. - 1995. - Jan., 101: 1-5.
- 414.Pregliasco F., Minolfi V., Boschin A., Andreassi A., Profeta M.L. A seroepidemiologic survey of immunity against poliomyelitis in a group of HIV positive and HIV negative drug addicts // Eur.Epidemiol. - 1995. - Dec., 11(6): 693-5.
- 415.Qing G., Rajaraman K., Bortolussi R. Diminished priming of neonatal polymorphonuclear leukocytes by lipopolysaccharide is associated with reduced CD14 expression // Infect.Immun. - 1995. - Jan., 63(1): 248-52.
- 416.Rahman S.M., Eto H., Morshed S.A., Itakura H. Giant cell pneumonia: light microscopy, immunohistochemical, and ultrastructural study of an autopsy case // Ultrastruct.Pathol. - 1996. - Nov-Dec., 20(6): 585-91.
- 417.Rahman M.M., Mahalanabis D., Alvarez J.O., Wahed M.A., Islam MA., Habte D. Effect of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 mo // Am.J.Clin.Nutr. - 1997. - Jan., 65(1): 144-8.
- 418.Ramos JM., Garcia-Corbeira P., Aguado J.M., Arjona R., Ales J.M., Soriano F. Clinical significance of primary vs. secondary bacteremia due to nontyphoid Salmonella in patients without AIDS // Clin.Infect.Dis. - 1994. - Oct., 19(4): 777-80.
- 419.Ramsay M.E., Miller E., Ashworth L.A., Coleman T.J., Rush M., Waight P.A. Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants // Arch.Dis.Child. - 1995. - Mar., 72(3): 230-2.

- 420.Raqib R., Wretlind B., Andersson J., Lindberg A.A. Cytokine secretion in acute shigellosis is correlated to disease activity and directed more to stool than to plasma // J.Infect.Dis. - 1995. - 171(2): 376-84.
- 421.Raqib R., Lindberg A.A., Wretlind B., Bardhan P.K., Andersson U., Andersson J. Persistence of local cytokine production in shigellosis in acute and convalescent stages // Infect.Immun. - 1995. - Jan., 63(1): 289-96.
- 422.Ratnam S., West R., Gadag V., Williams B., Oates E. Immunity against measles in school-aged children: implications for measles revaccination strategies // Can.J.Public.Health. - 1996. - Nov-Dec., 87(6): 407-10.
- 423.Reichler M.R., Abbas A., Kharabsheh S., Mahafzah A., Alexander J.P. Rhodes P., Faouri S., Otoum H., Bloch S., Majid-MA., Mulders-M., Aslanian-R., Hull-HF., Pallansch-MA., Patriarca-PA. Outbreak of paralytic poliomyelitis in a highly immunized population in Jordan // J.Infect.Dis. - 1997. - Feb., 175 Suppl 1: S62-70.
- 424.Rennels M.B., Ward R.L., Mack M.E., Zito E.T. Concurrent oral poliovirus and rhesus-human reassortant rotavirus vaccination: effects on immune responses to both vaccines and on efficacy of rotavirus vaccines. The US Rotavirus Vaccine Efficacy Group // J.Infect.Dis. - 1996. - Feb., 173(2): 306-13.
- 425.Rey M., Vincent-Ballereau F., Patey O. The return of diphtheria in Europe. Is the French population protected?/ Le retour de la diphterie en Europe. La population francaise est-elle protegee? // Bull.Acad.Natl.Med. - 1997. - Jan., 181(1): 93-100., discussion 100-2.
- 426.Ridings J., Nicholson I.C., Goldsworthy W., Haslam R., Robertson D.M., Zola H. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes

- in human neonates // Clin.Exp.Immunol. - 1997. - May., 108(2): 366-74.
- 427.Rieger J., Kuhlmann D. Diphtheria immunity in the German population / Diphtherieimmunität der Bevölkerung in Deutschland // Gesundheitswesen. - 1994. - Dec., 56(12): 667-71.
- 428.Roberts R.L., Ank B.J., Stiehm E.R. Antiviral properties of neonatal and adult human neutrophils // Pediatr.Res. - 1994. - Dec., 36(6): 792-8.
- 429.Robin G., Cohen D., Orr N., Markus-I., Slepon R., Ashkenazi S., Keisari Y. Characterization and quantitative analysis of serum IgG class and subclass response to *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* 2a lipopolysaccharide following natural *Shigella* infection // J.Infect.Dis. - 1997. - May., 175(5): 1128-33.
- 430.Rowen J.L., Smith C.W., Edwards M.S. Group B streptococci elicit leukotriene B4 and interleukin-8 from human monocytes: neonates exhibit a diminished response // J.Infect.Dis. - 1995. - Aug., 172(2): 420-6.
- 431.Rumke H.C., Oostvogel P.M., Van-Steenis G., Van-Loon A.M. Poliomyelitis in The Netherlands: a review of population immunity and exposure between the epidemics in 1978 and 1992 // Epidemiol.Infect. - 1995. - Oct., 115(2): 289-98.
- 432.Sacchi C.T., de-Lemos A.P., Casagrande S.T., Mori A.M., de-Almeida C.L. Genetic relationships of *Corynebacterium diphtheriae* strains isolated from a diphtheria case and carriers by restriction fragment length polymorphism of rRNA genes // Rev.Inst.Med.Trop.Sao-Paulo. - 1995. - Jul-Aug., 37(4): 291-6.
- 433.Sakatoku H., Nakano T., Arai S., Afari E.A. Antibody response to measles immunization in rural Ghanaian infants // J.Trop.Pediatr. - 1994. - Oct., 40(5): 291-3.

- 434.Samb B., Aaby P., Whittle H.C., Seck A.M., Rahman S., Bennett J., Markowitz L., Simondon F. Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal // *Pediatr.Infect.Dis.J.* - 1995. - Mar., 14(3): 203-9.
- 435.Samb B., Aaby P., Whittle H., Seck A.M., Simondon F. Decline in measles case fatality ratio after the introduction of measles immunization in rural Senegal // *Am-J-Epidemiol.* - 1997. - Jan 1., 145(1): 51-7.
- 436.Semba R.D., Munasir Z., Beeler J., Akib A., Muhilal., Audet S., Sommer A. Reduced seroconversion to measles in infants given vitamin A with measles vaccination [see comments] Comment in: *Lancet* 1995 May 27., 345(8961): 1317-9 // *Lancet.* - 1995. - May 27., 345(8961): 1330-2.
- 437.Semba R.D., Akib A., Beeler J., Munasir Z., Permaesih-D., Muherdiyantiningsih., Komala., Martuti S., Muhilal. Effect of vitamin A supplementation on measles vaccination in nine-month-old infants // *Public.Health.* - 1997. - Jul., 111(4): 245-7.
- 438.Shore F., Dosch H.M., Gelfand E.W. Induction and separation of antigen-dependent T-helper and T-suppressor cells in man // *Nature* .- 1978.- V. 274.- N.5671.- P. 586-587.
- 439.Souliou E., Kyriazopoulou V., Diza E., Hatzistylianou-M., Frantzidou F. Serological survey on the immunity to diphtheria of the northern Greek population // *Eur.J.Epidemiol.* - 1997. - 13(5): 535-9.
- 440.Steinberg M.L., Whittaker J.R. Theophyllin incorporation into the nucleic acids of theophylline-stimulated melanoma cells // *J.Invest.Dermatol.* - 1978.- V. 71.- N 3.- P. 250-257.
- 441.Stewart TA., Nolan TM., Hogg G., McEwen J. Antibodies to diphtheria, tetanus and pertussis in infants before and after

- immunization with DTP (Triple Antigen) vaccine // J.Paediatr.Child. Health. - 1996. - Oct., 32(5): 378-81.
- 442.Shahid N.S., Steinhoff M.C., Hoque S.S., Begum T., Thompson C., Siber-GR. Serum, breast milk, and infant antibody after maternal immunisation with pneumococcal vaccine // Lancet. - 1995. - Nov 11., 346(8985): 1252-7.
- 443.Sutter R.W., Chudaiberdiev Y.K., Vaphakulov S.H., Tursunova D., Oblapenko G., Iskandarov T.I. A large outbreak of poliomyelitis following temporary cessation of vaccination in Samarkand, Uzbekistan, 1993-1994 // J.Infect.Dis. - 1997. - Feb., 175 Suppl 1: S82-5.
- 444.Sutter R.W., Suleiman A.J., Malankar P.G., Mehta F.R., Medany M.A., Arif M.A., Linkins R.W., Pallansch M.A., El-Bualy M.S., Robertson S.E. Sequential use of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine in Oman // J.Infect.Dis. - 1997. - Feb., 175 Suppl 1: S235-40.
- 445.Tang J., Zhang P., Liu F. Two kinds of cytokine gene expression in umbilical cord blood of premature and mature neonates // Chung.Hua.Fu-Chan.Ko.Tsa.Chih. - 1996. - Aug., 31(8): 471-3.
- 446.Taraszkiewicz F., Bogus-Parafieniuk W., Oldak E., Sulik A. Adverse events following immunization: AEFI in 17 children between 0 and 2 years of age / Niepozadane odczyny poszczepienne u dzieci w wieku od 0 do 2 lat // Przegl.Epidemiol. - 1994. - 48(4): 505-9.
- 447.Terao K., Shahid M., Ochikubo F., Ahmed A., Amjad M., Qasmi S.A., Kazmi S.U., Akran D.S., Agboatwalla M., Takasu.T., et.al. The immune function and measles virus infection in three

- different socioeconomic child populations in Karachi, Pakistan // *Jpn.J.Med.Sci.Biol.* - 1994. - Apr., 47(2): 87-99.
- 448.Trivello R., Farisano G., Bonello C., Moschen M.E., Baldo V., Majori S., Moretti G., Marin V., Piron L., Renzulli G. Immunity status to poliovirus in Veneto region (north-east Italy). A seroepidemiological survey // *Ann.Clin.Lab.Sci.* - 1994. - Nov-Dec., 24(6): 542-7.
- 449.Tuteja U., Pandya G., Bharagava R., Agarwal D., Jana AM. Enterovirus specific IgM responses in children with acute and chronic paralytic syndrome // *J.Trop.Med.Hyg.* - 1995. - Dec., 98(6): 367-72.
- 450.Verma B.K., Thakur D.K. Effect of stressful environmental factors upon neonatal immune system // *Cent.Eur.J.Public.Health.* - 1995. - Feb., 3(1): 25-9.
- 451.Wahl R., Wauquier I. Phagocitiose de Streptocoques hemolytiques du groupe a par des macrophages de souris // *Z.Immunitatsforsch. Exp.Immun.* - 1975. - Bd.148. - N4.-S.273-280.
- 452.Wasiluk A., Iwaszko Krawczuk W., Prokopowicz J. [Concentration of the complement component (C3) in blood sera of small-for-gestational age newborns and their mothers] / Stezenie trzeciego skladnika dopelnacza (C3) w surowicy krwi noworodkow hipotroficzyh i ich matek // *Ginekol.Pol.* - 1995. - Jan., 66(1): 24-7.
- 453.Wintrobe M.M. "Clinical Haematology", Philadelphia, 1967, p.21-23.
- 454.Wirz M., Puccinelli M., Mele C., Gentili G. Immunity to diphtheria in the 4-70 year age group in Italy // *Vaccine.* - 1995., 13(8): 771-3.

Утверждаю:



начальник Управления
здравоохранения администрации
г.Екатеринбурга

С.А.Акулов
С.А.Акулов

июня 1998 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

В диссертационной работе Я.Б.Бейкина "Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья детей при вакцинальном, инфекционном и инфекционно-аллергическом процессах" разработаны возрастные нормативные иммунологические показатели для детей г.Екатеринбурга, выявлены клинико-иммунологические особенности вирусных и бактериальных фекально-оральных и воздушно-капельных инфекций. Оценено влияние туровой вакцинопрофилактики на напряженность популяционного иммунитета.

Клинико-иммунологические исследования проведены в г.Екатеринбурге в период с 1990 по 1997 гг. у 630 здоровых, 283 с инфекционно-аллергическими и 625 детей с инфекционными заболеваниями.

Полученные данные показали необходимость обследования детей 3-4 групп здоровья, находящихся на диспансерном учете, на напряженность гуморального иммунитета к прививаемым инфекциям. Рекомендовано использование энтерола при вторичных иммунодефицитных состояниях.

По материалам диссертации разработаны и утверждены МЗ РФ и внедрены методические рекомендации: "Диспансеризация больных с полиомиелитоподобными заболеваниями" (1990 г.) и "Клиническая оценка показателей крови и иммунного статуса детей" (1993 г.), справочник "Нормативные биохимические, гормональные и иммунологические показатели у детей" (1998 г.).

Результаты проведенных исследований внедрены в работу территориального объединения "Детские инфекционные больницы", Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка и педиатрической службы г.Екатеринбурга.

Заместитель начальника Управления
здравоохранения администрации
г.Екатеринбурга

Г.И.Колпашикова