

На правах рукописи

БЕЙКИН

Яков Борисович

**Клинико–иммунологическая оценка состояния
здоровья детей при вакцинальном, инфекционном и
инфекционно-аллергическом процессах.**

(14.00.09 – педиатрия)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Екатеринбург, 1998

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 (Н.Н.Ваганов, 1990, Ю.Е.Абросимова, 1994, А.А.Баранов,1995, И.М.Воронцов, 1995). С позиций медико-биологических 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. 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 больное, затем тело больное легким недугом, затем больное до предела".

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 (Р.М.Хайтов, Б.В.Пинегин, 1994, 1997). 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 иммуно-

логических показателей без клинических признаков (Е.Л.Насонов и соавт., 1988, В.Г.Бешко и соавт., 1991, И.В.Кошель и соавт., 1991, И.В.Орадовская и соавт., 1992, Р.В.Петров, Р.М.Хантов, 1994, Н.С.Федоровская, 1996, Zola-H et al, 1996).

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 (Р.В.Петров, 1994): 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. (Ю.Е.Вельтишев, 1995).

Имунологические 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, наступает активация апоптоза иммунокомпетентных клеток с последующей супрессией рецепторного аппарата мембраны, или в результате стресса происходит инволюция тимико-лимфатического аппарата с развитием того или иного вида иммунной приобретенной недостаточности (Г.Селье, 1960, Дж. Дик, 1982, Addae-MM, 1995, В.Ю.Талаев, 1997, А.Н.Маянский, 1997).

Развивающийся иммунодефицит может протекать как: 1) количественно-функциональная недостаточность иммунокомпетентных клеток (ИКК), 2) недостаточность распознавания антигена с последующим развитием имму-

нопатологического процесса, 3) незавершенность иммунного ответа с возникновением аллергического процесса (Р.М.Хайтов, 1997).

Первая группа вторичных иммунодефицитов, наиболее часто диагностируемая у детей, как при соматической, так и инфекционной патологии, широко освещена в монографической литературе (К.Д.Тимпнер, 1979, Д.В.Стефани, Ю.Е.Вельтищев, 1977, 1996). Однако, исследование клинико-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 (Iushchuk-ND, 1994, Halperin-SA, 1995, Munoz-A, 1995, Shahid-NS, 1995, Black-JB, 1996, Eskola-J, 1996, Mannick-E, 1996, В.И.Покровский и соавт., 1996, Morrison-J, 1997, Huang-FY, 1997, И.И.Балаболкин, 1998, Г.Г.Овниченко, 1998).

Целью работы являлась научно-обоснованная разработка проблемы оценки состояния здоровья детей при инфекционных, инфекционно-аллергических и вакцинальных процессах, а также выявление иммунологических критериев, уточняющих диагностику предболезни, раскрытие клинико-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 величины коэффициента экспрессии E-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 E-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 E-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 E-рецептора лимфоцитов дает возможность более точно установить стадию ремиссии и обострения при хронических инфекционно-аллергических заболеваниях. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья детей позволяет выделить группы риска по развитию иммунопатологического процесса. Здоровые дети с высокими показателями IgE и ЦИК находятся в стадии компенсации иммунопатологического процесса, подлежат диспансерному наблюдению и корректирующей 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. Туровая вакцинопрофилактика дифтерии, в связи с конкуренцией столбнячного и дифтерийного антигена должна проводиться только моновакциной - дифтерийным анатоксином. Вакцины АДС-М и ЖВС обладают иммунокорректирующим действием, при вакцинальном процессе, под влиянием этих препаратов, происходит нарастание числа популяций и субпопуляций лимфоцитов и 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.

Апробация работы. Основные положения диссертации изложены в печати, представлены в докладах на: Республиканской конференции “Факторы гуморального и клеточного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях” (Челябинск, 1992), юбилейной конференции С.Петербургского НИИ детских инфекционных болезней (С.Петербург, 1997), заседании кафедры детских инфекционных болезней УГМА и Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка (1998), заседании областного общества иммунологов (1995, 1998), проблемной комиссии по педиатрии УГМА (1998).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 48 научных работ и 1 монография.

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.

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 полиомнелитная ЖВС обладают иммуностимулирующим эффектом.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 303 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего названия работ отечественных (273) и зарубежных (181) авторов. Работа содержит 119 таблиц, иллюстрированных 28 рисунками.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в г.Екатеринбурге в период с 1990 по 1997 гг.. Выбор иммунологических показателей определялся практической направ-

ленностью 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 (Москва, 1992 г.).

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 вычислялось соотношение Тфр-РОЛ/Тфч-РОЛ.

Нами проведен математический расчет коэффициента количественного резерва рецепторной способности лимфоцитов по отношению к эритроцитам барана (K1), т.е. CD2-рецептора. Коэффициент Е-рецепторной экспрессии (K1) равен разности между числом Т-рецепторных лимфоцитов и числом T₀ лимфоцитов (нерецепторных по отношению к эритроцитам барана), деленной на число Т-лимфоцитов и умноженной на 100.

$$K1 = (T - T_0) * 100 / T$$

Коэффициент K1 может быть отрицательным, если преобладают T₀ - 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.

$$K2 = (B - B_0) * 100 / B$$

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 G.(1965г.). Уровень иммуноглобулинов класса Е определяли методом иммунофлюоресценции с помощью технологического оборудования и диагностических наборов фирмы "Техносума", Куба.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов оценивали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (Mr=6000) по Haskova V. (1979 г.) в модификации Гриневич Ю.А. (1981 г.), уровень комплемента в сыворотке крови определяли методом титрования по 50% гемолизу эритроцитов барана (Резникова Л.С., 1967 г.).

Фагоцитарную систему характеризовали абсолютным количеством лейкоцитов и функциональной активностью нейтрофилов в реакции восстановления нитросинего тетразолия (Маянский А.Н., 1981 г.).

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, 1972 г., методом сравнения доверительных интервалов средних величин, исходя из доверительной вероятности 0.95.

Средние величины, ошибку средней, среднее квадратичное отклонение и значения коэффициента корреляции вычислены с помощью пакета прикладных программ “COMPLEX”.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с поставленной целью и задачами в 1990-1996 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-anamnestическим 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.1,2)

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.

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 - CD2-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 CD2-рецепторов или М-рецепторов, а

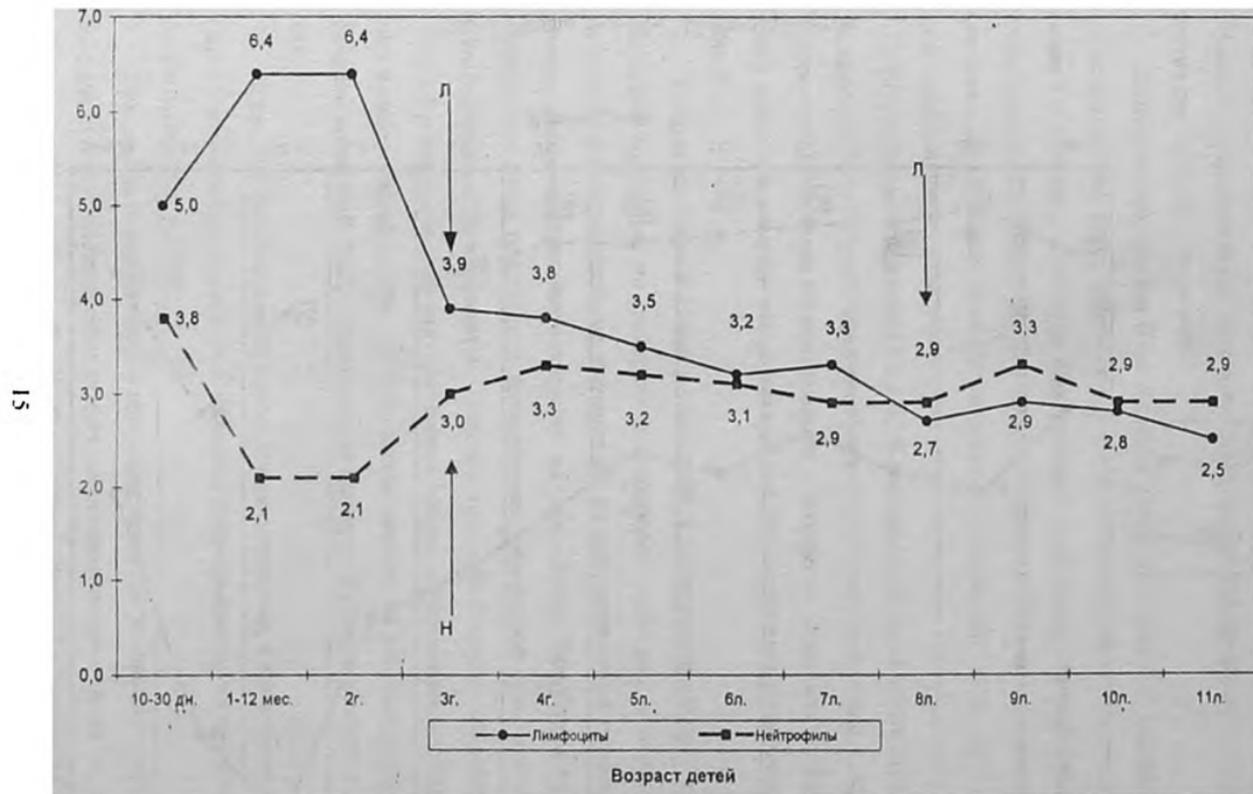


Рис. 1 Число лимфоцитов и нейтрофилов у детей Среднего Урала

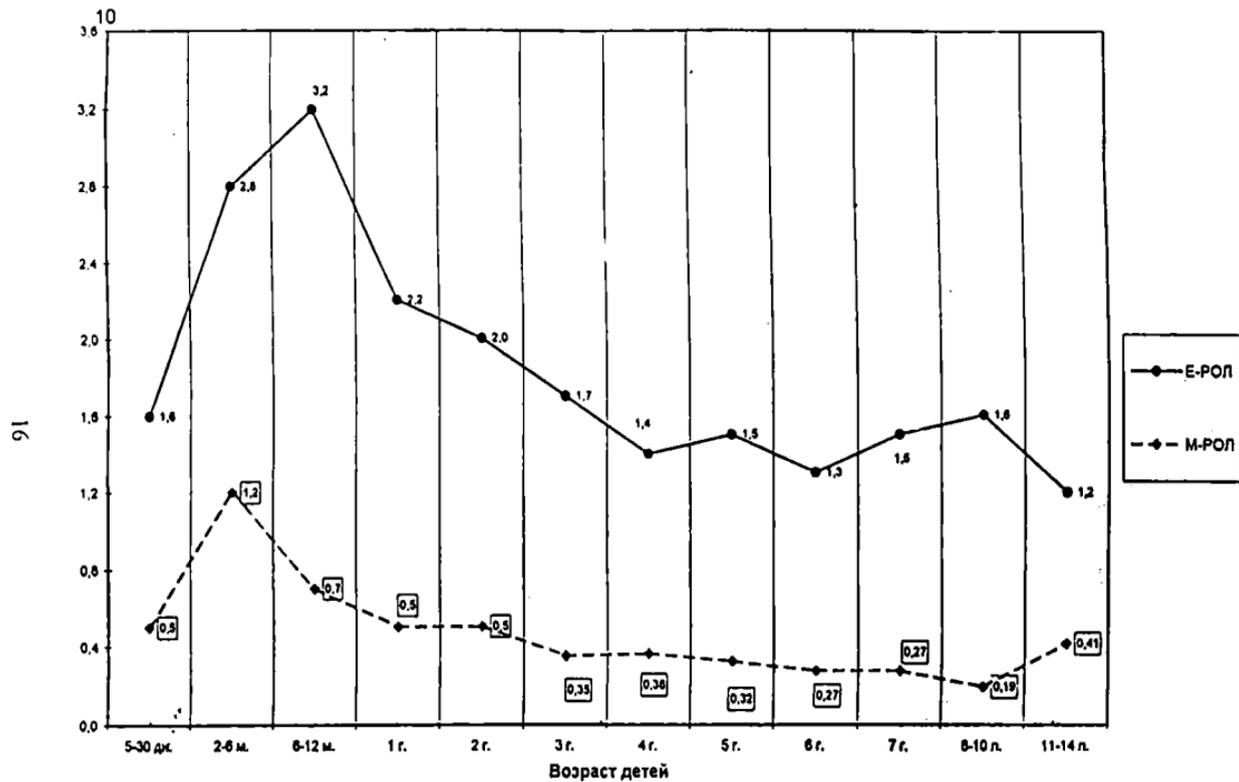


Рис. 2 Число Е- и М-РОЛ - лимфоцитов.

отражает функциональное состояние рецепторных лимфоцитов на момент взятия пробы крови у пациента.

Общезвестно, 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 K1 и K2 в определенной мере могли отражать экспрессию E- и M-рецепторов лимфоцитов, показатели которой в период новорожденности были отрицательными, с возрастом величина коэффициентов нарастала и с двух лет до пяти-шести лет – существенно не менялась (рис.3).

Исходя из более высокой рецепторной и антигенсвязывающей активности В-лимфоцитов по сравнению с Т-клетками (в 150 раз), можно предположить, что отрицательные значения K2 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 K1 и K2 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 жиз-

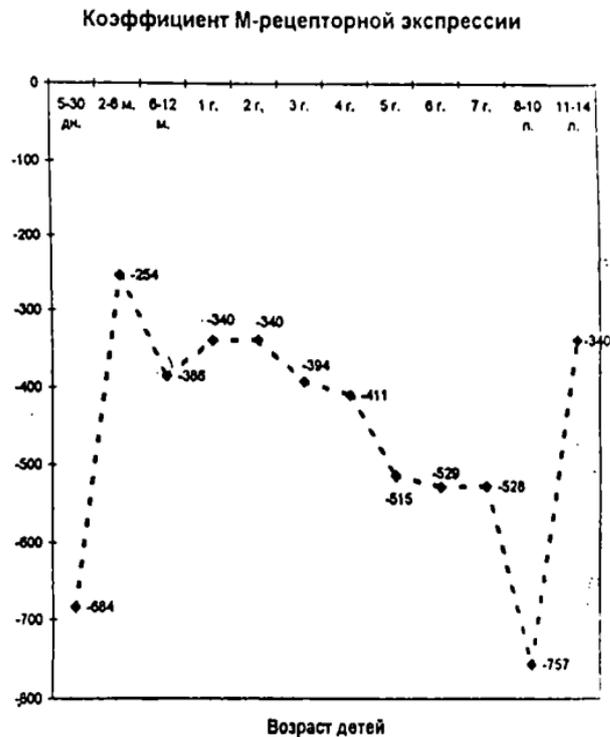
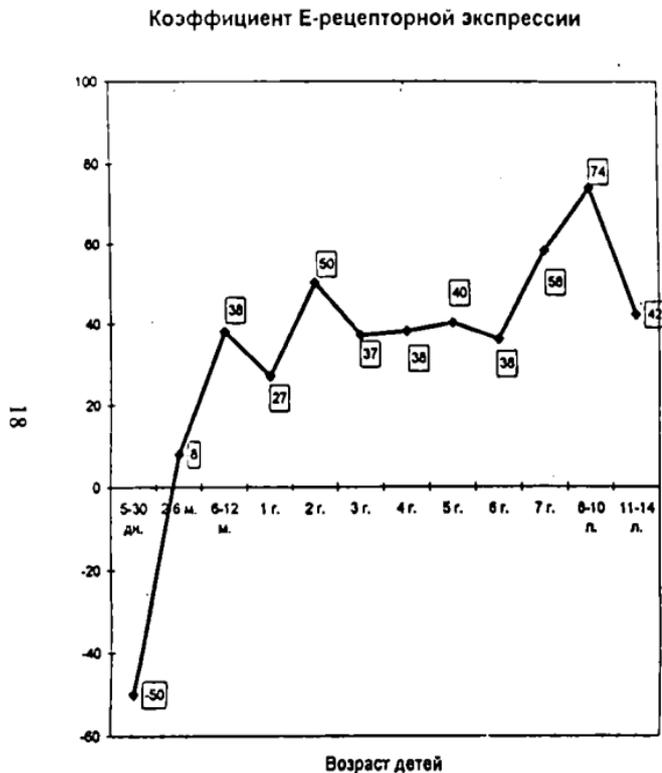


Рис. 3 Коэффициенты E- и M-рецепторной экспрессии у здоровых детей.

ни), ранний детский (от 1 года до 3 лет), дошкольный (от 3 до 6 лет) и школьный периоды (от 7 до 14 лет) (А.Ф.Тур, 1960). Наряду с этим, нами приняты во внимание новые иммунологические подходы в оценке возрастных периодов, согласно которым определены пять критических иммунологических периодов (Ю.Е.Вельтишев, 1997). 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, характера течения беременности, во время которой поступление антигенных субстанций в кровь плода способствует развитию в будущем иммунопатологических процессов (З.М.Михайлова, 1986).

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 иннаппарантной 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 E-рецепторной экспрессии лимфоцитов в этом периоде составил -50, а коэффициент M-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 имелась 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 остро, с благоприятным исходом. В ответ на антигенное воздействие в остром периоде и стадии реконвалесценции иммунологические показатели были в пределах нормы, наблюдался лишь нейтрофилез (рис. 4). Коэффициент E-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 E-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.

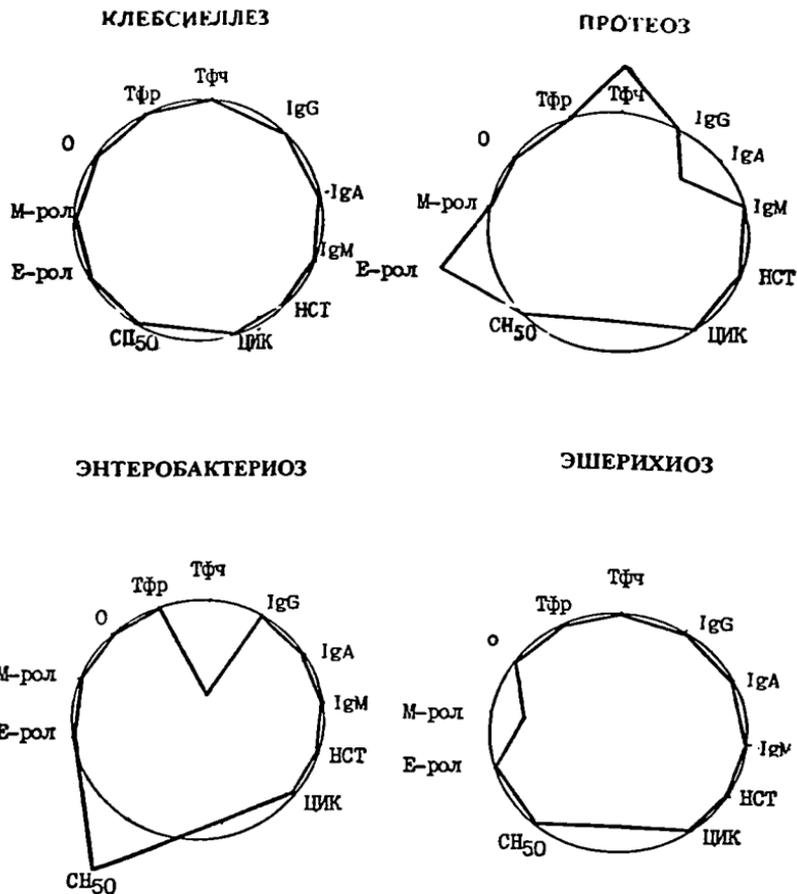


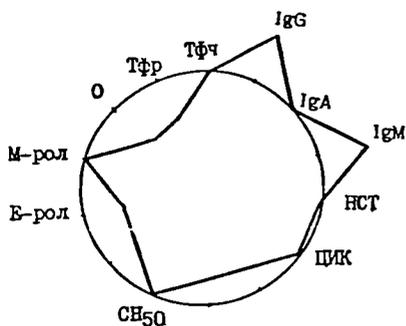
Рис. 4 Иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях у новорожденных детей (острый период).

Во второй возрастной группе (дети в возрасте 2-12 месяцев) происходило нарастание числа лимфоцитов за счет E- и M-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 сопровождалось повышением значений коэффициентов рецепторной экспрессии, $K1 = +8$, $K2 = -386$.

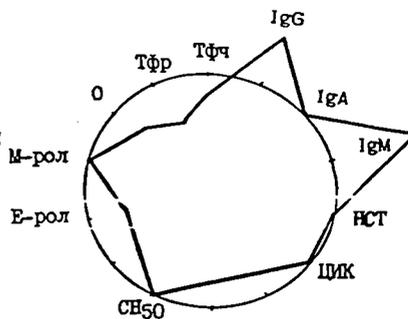
В течение второго, переходного, периода, когда под влиянием антигенной нагрузки более активно формируется иммунологическая реактивность ребенка с преимущественным первичным иммунным ответом, происходит потеря плацентарного материнского иммунитета. Содержание сывороточных иммуноглобулинов G при этом снижается, 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. 5). 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 E-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 ИЖК, значения параметров иммунограммы зависело 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

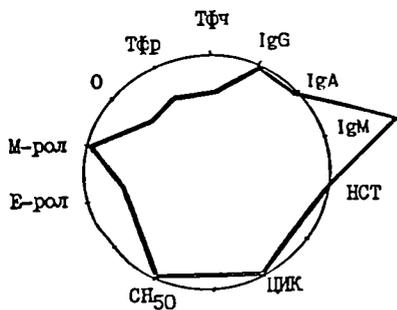
КЛЕБСИЕЛЛЕЗ



ПРОТЕОЗ



ЭНТЕРОБАКТЕРИОЗ



ЭШЕРИХИОЗ

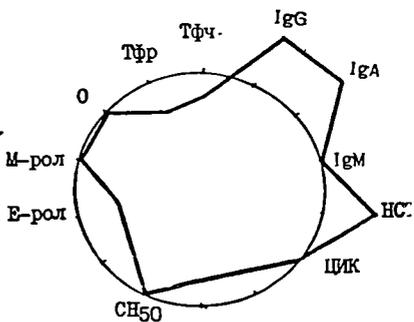


Рис. 5 Иммунологические показатели при острых кишечных инфекциях у детей.

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. 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 нер^ецепторным, 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 3.5×10^9 /л, снижение численности Е-РОЛ, М-РОЛ-лимфоцитов,

при этом значения коэффициентов K1 и K2 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, заболевания чаще протекают в типичной форме, число лимфоцитов и нейтрофилов - постоянная величина, не зависящая от возраста детей, число E- и M-рецепторных лимфоцитов имеет тенденцию к снижению, величины коэффициентов E- и M-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 агонии. Числовые значения гемо- и иммунограммы не меняются, снижается лишь коэффициент M-рецепторной экспрессии и повышается содержание IgE.

Этот период мы назвали периодом формирования иммунологического равновесия, равенства числа лимфоцитов и нейтрофилов, постоянства величин коэффициентов E- и M-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 этой позиции понятно, что при полиовирусной инфекции происходит возникновение связи 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. 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 соб-

ственной пластинке слизистой оболочки кишки, отложением иммунных комплексов и компонентов комплемента, 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 отмечалось изменение 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, отмечается повышение уровня иммуноглобулинов М с 21-30 дней болезни и появляется корреляционная связь между IgM и ЦИК, что может 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 ди-

агностического 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 сенсibilизации.

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 при высоких показателях 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 иммунокомпетентности Т-клеток в отношении эритроцитов барана, или рецепторный блок вирусом полиомиелита.

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, величина коэффициента рецепторной экспрессии снизилась 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, по-

вышением специфической рецепции на Т-клетках, которая в стадии реконвалесценции возростала.

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 была сопряжена с исходными титрами специфических антител, которые при локализованной форме составляли 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.

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.

При инфекционном мононуклеозе поражаются В-лимфоциты 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 ^еперестройка иммунной системы: увеличение малорецепторных М-РОЛ-лимфоцитов, отражающих лимфопролиферативный процесс, ко-

перация 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 мононуклеза образуются 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 образуются 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 (рис. 6), и только при инфекционном мононуклеозе характерны высокие показатели Е-РОЛ лимфоцитов.

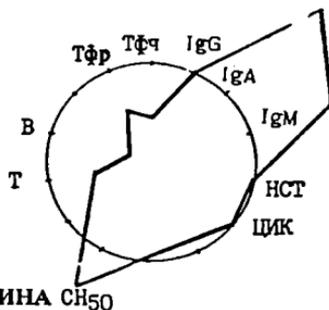
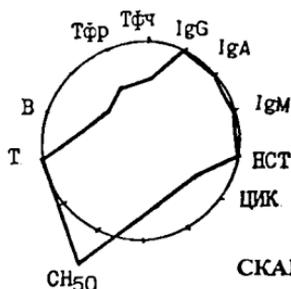
Следует, однако, отметить, что любые неблагоприятные воздействия на организм детей (нарушение питания, дефицит витаминов, возникновение болезни и т.д.) существенно влияют на гиперплазию и гипертрофию клеток с последующим изменением активности рецепции лимфоцитов.

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 –

ДИФТЕРИЯ

локализованная
У детей от 3 до 7 лет

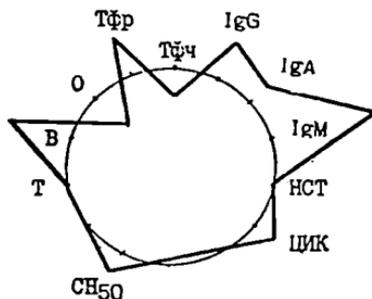
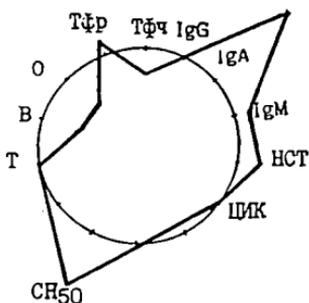
токсическая



СКАРЛАТИНА CH50

ср. тяжелая и легкая

инаппарантная



ПОЛИОМИЕЛИТ

КОКСАКИ-ИНФЕКЦИЯ

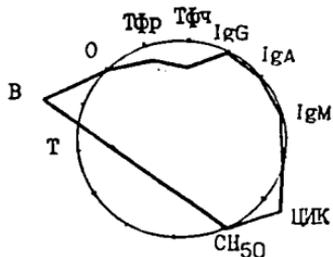


Рис. 6 Иммунологические показатели при дифтерии, скарлатине и энтеровирусных инфекциях.

район АЭС и с высоким радиационным фоном) выявили, что в том и другом регионе показатели гемограммы у детей не отличались от нормативных параметров.

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 (рис. 7,8). 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.

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.

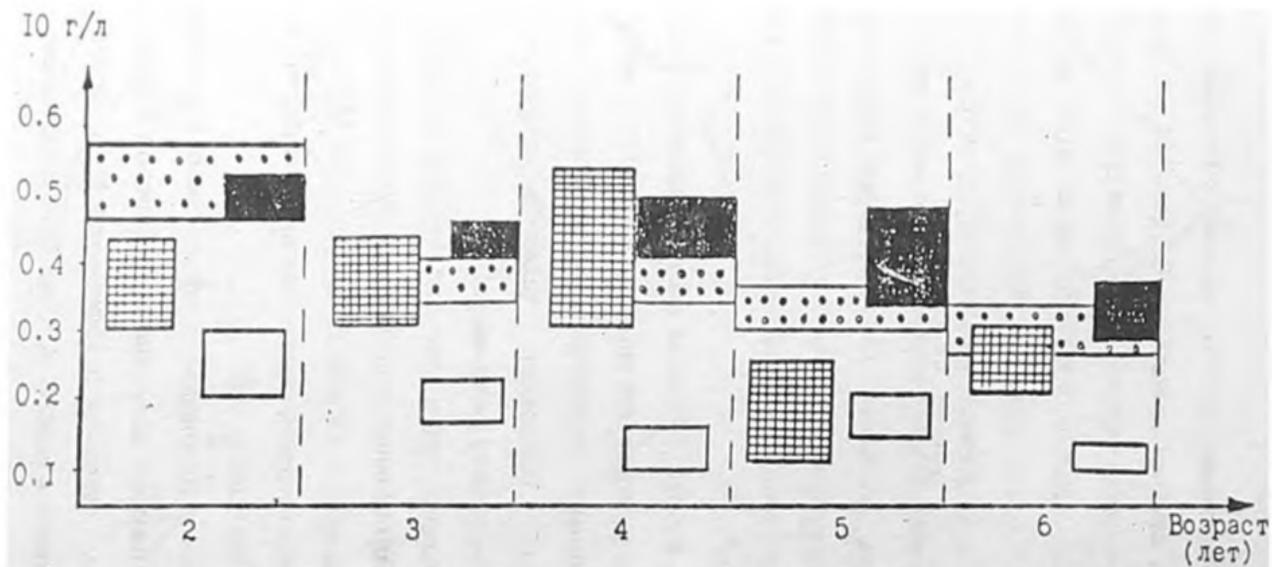
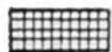


Рис. 7 Уровень В-лимфоцитов в различных регионах Свердловской области.

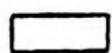
Условные обозначения:



г. Екатеринбург



Район АЭС



Поселок с высоким
уровнем ионизирующей
активности



Норма

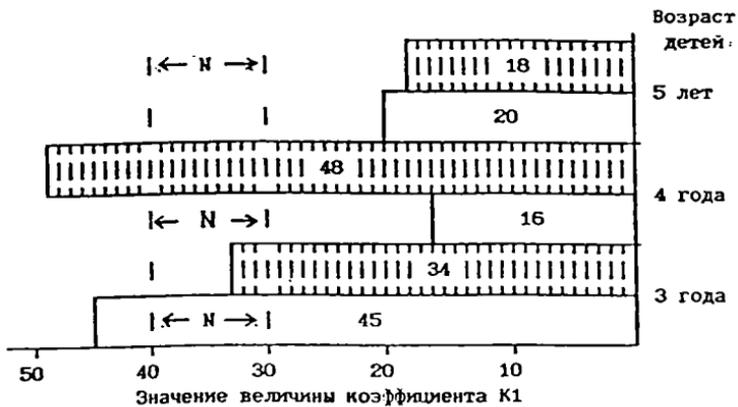


Рис. 8 Коэффициент K1 в регионах с различным уровнем ионизирующего излучения.

Условные обозначения:  АЭС  Поселок с повышенным ионизирующим излучением

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 от грани здоровья к болезни, от физиологической нормы к патологическому состоянию с развитием ряда приспособительных стадий путем изменения функционирования иммунной системы, обеспечивающей постоянство иммунного гомостаза.

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 алергизации дошкольников и школьников с развитием реактивного типа патологического процесса, который обычно сопровождается снижением числа Е-РОЛ-лимфоцитов.

Оценка состояния здоровья должна быть строго индивидуальной с учетом возрастных анатомо-физиологических особенностей детей, пренатального 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, клиничко-анамнестический 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 E-РОЛ, M-РОЛ и T-Тфр-РОЛ-лимфоцитов и высокую концентрацию плазменных IgE (рис. 9), что позволило нам отнести детей II группы к стадии предболезни.

Клиничко-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 E-РОЛ, M-РОЛ, Tфр-РОЛ-лимфоцитов и CD3, CD19, CD4 и CD8, т.е. наблюдался вторичный комбинированный иммунодефицит со снижением неспецифической рецепции лимфоцитов по отношению к эритроцитам барана и мыши. Однако, у детей II группы здоровья низкими были только показатели M-РОЛ, в III группе E-РОЛ, M-РОЛ, Tфр-РОЛ-лимфоцитов с повышенной концентрацией IgE.

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

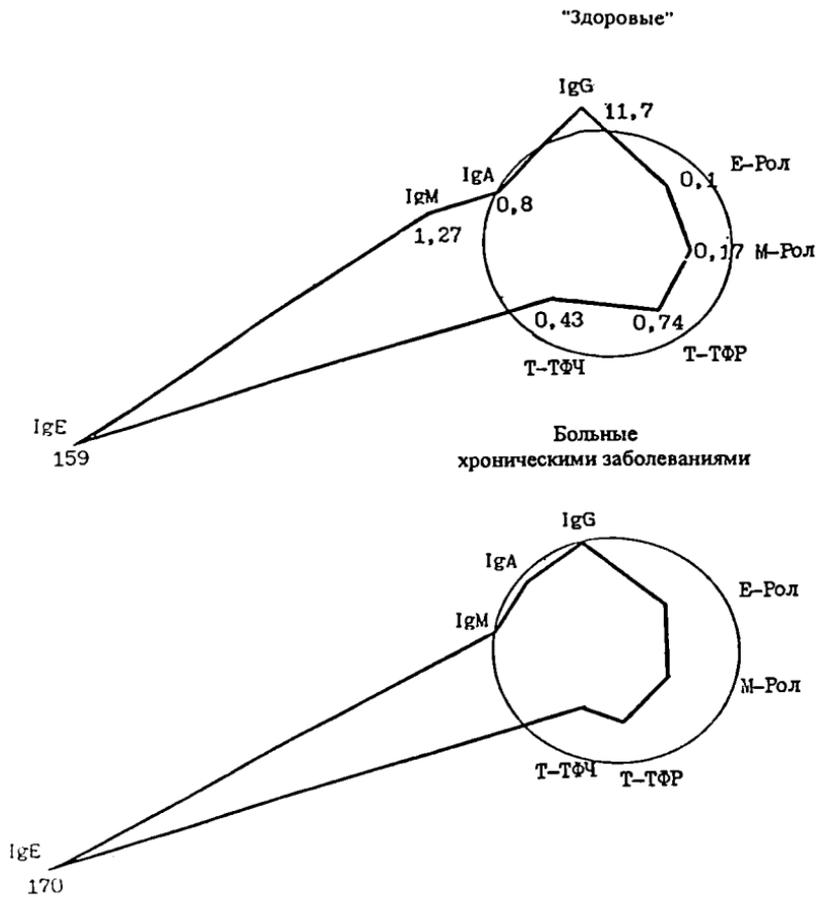


Рис 9 Иммунограмма у клинически здоровых и больных детей.

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 (рис. 10).

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 позволил 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.

Дети при инфекционно-аллергических заболеваниях как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения имеют низкие показатели ИКК и отно-

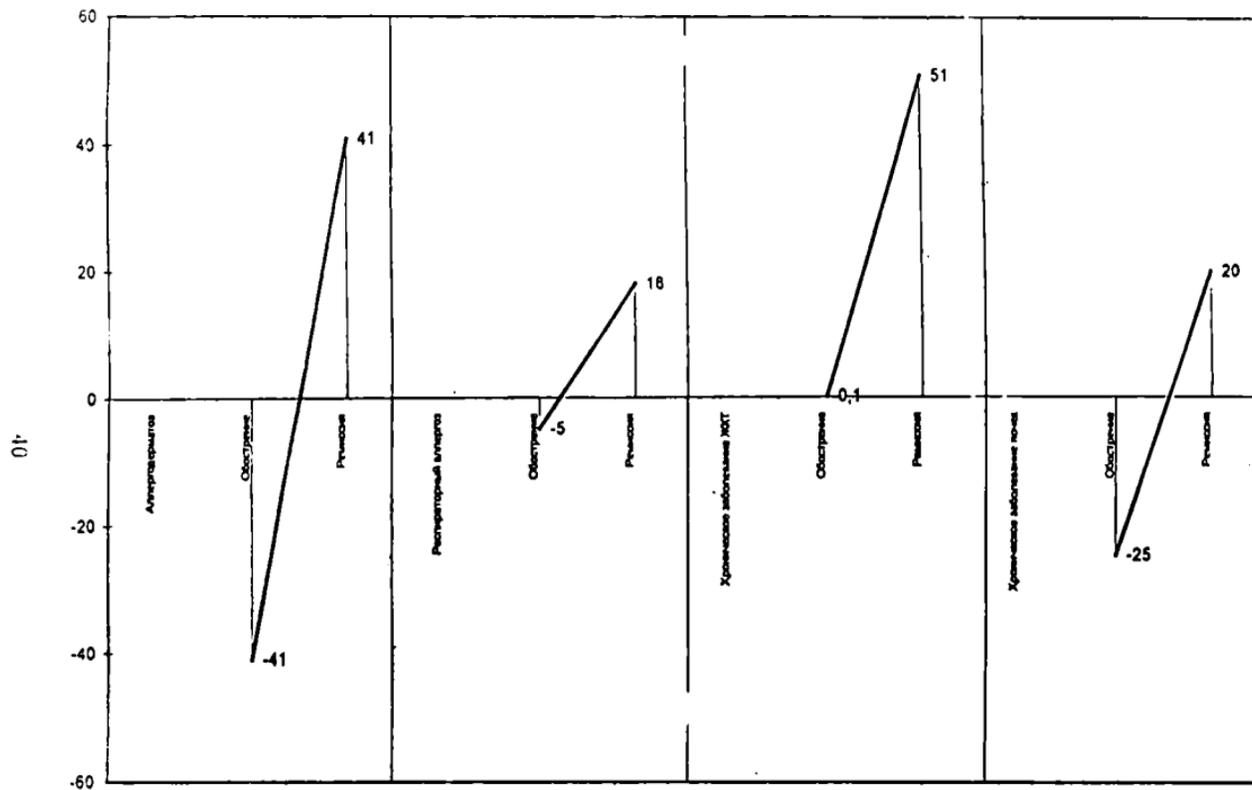


Рис. 10 Коэффициент рецепторной экспрессии лимфоцитов (CD2) при инфекционно-аллергических заболеваниях.

сятся к иммунокомпрометированной группе, которая наиболее часто подвержена инфекционным заболеваниям, в том числе и к прививаемым инфекциям, что может быть генетически детерминировано, либо обусловлено антигенным рецепторным блоком.

С целью раскрытия возможных причин иммунокомпрометированности детей, страдающих хроническими заболеваниями, нами проведено иммунологическое исследование вакцинального процесса на примере дифтерийного и столбнячного анатоксина ~~и~~ коревой и живой полиомиелитной вакцины. 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 (рис. 11). Полученные нами данные больше указывали, 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.

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.

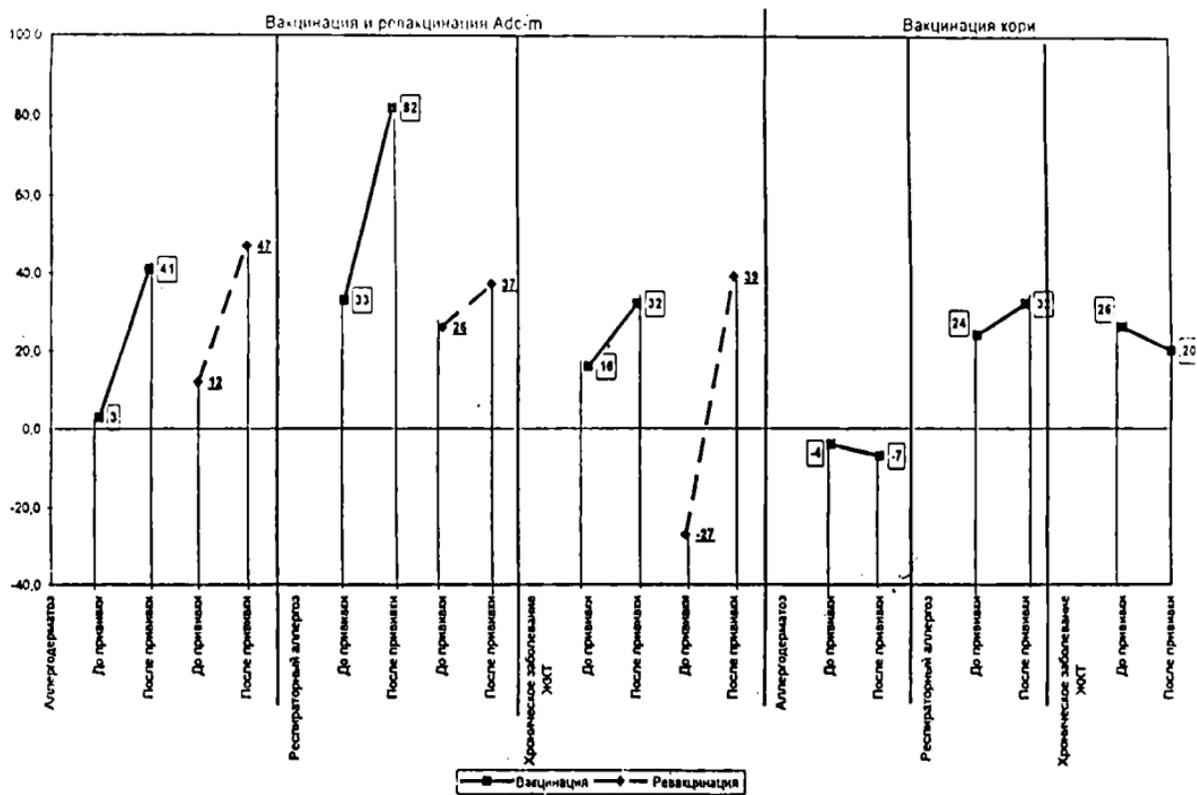


Рис. 11 Коэффициенты - E-рецепторной экспрессии при вакцинальном процессе.

Таким образом, исследование вакцинального процесса у иммунокомпетентных детей позволило доказать их достаточную иммунокомпетентность в ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксины, полиомиелитную и коревую вакцины. Однако, ЖВС и АДС-М-анатоксин обладают иммуномодулирующим действием, повышая неспецифическую рецепцию ИКК. Коревая вакцина, наоборот, обладала большим иммуносупрессивным действием 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 энергетического потенциала ИКК и перераспределение циклических нуклеотидов мембраны лимфоцитов обеспечивает повышение рецепторной экспрессии, сохраняет адаптацию и не приводит к развитию болезни (рис. 12).

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

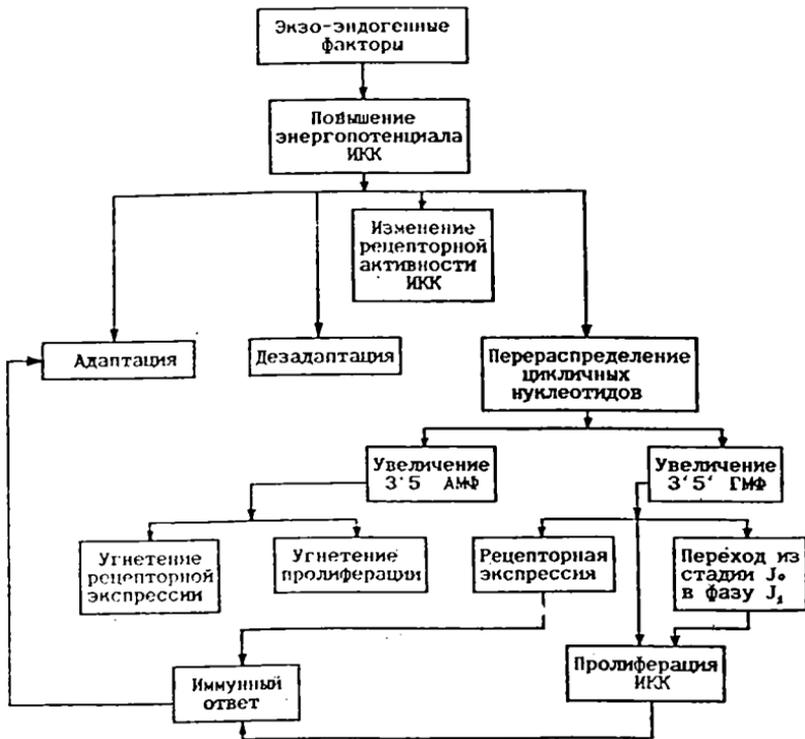


Рис. 12 Саногенез приспособительной защитной реакции организма.

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 изменение 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 показатели иммунограмм и коэффициенты 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 E- и M-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, E-ПОЛ и M-ПОЛ 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.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Формирование иммунитета у детей, перенесших острые кишечные инфекции в раннем возрасте // Клиническая иммунология детских инфекций. Под ред. проф. Фомина В.В., доцента Санниковой Н.Е.-1988.-С. 320-332 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Сабитов А.У.)
2. Острый полиомиелит // Клиническая иммунология детских инфекций. Под ред. проф. Фомина В.В., доцента Санниковой Н.Е.-1988.-С. 170-198 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Сабитов А.У.)
3. Вторичный иммунодефицит при энтеровирусных инфекциях // Всесоюзный иммунологический съезд (Сочи, 15-17 ноября 1989 г.) Москва.-1989.- С. 296 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Павленко Т.П., Кукушкина Т.Е.)
4. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности лейкоцитов при вирусных и бактериальных воздушно-капельных инфекциях у детей // Свердловский Государственный медицинский институт. Свердловск.- 1989.- Деп. в НПО "Союзмединформ" N19061-89.-С. 12 (соавт. Фомин В.В., Берлинкова А.М.)
5. Иммунореабилитация детей с медотводами от прививок // Реабилитация иммунной системы: Тез. II международного симпозиума. (Дагомыс, 9-11 октября 1990 г.) Под ред. проф. П.И.Селиашвили.-1990.-С. 230 (соавт. Фомин В.В., Павленко Т.П., Орлова Е.С., Зусман Ф.Я., Кукушкина Т.Е., Чеснакова О.А.)
6. Региональные нормативные показатели иммунологического статуса как необходимое условие иммунореабилитации детей в крупном промышленном городе // Реабилитация иммунной системы: Тез. II международного симпозиума. (Дагомыс, 9-11 октября 1990 г.) Под ред. проф. П.И.Селиашвили.-1990.- С. 230-231 (соавт. Фомин В.В., Орлова Е.С., Зусман Ф.Я., Кукушкина Т.Е., Берлинкова А.М.)

7. Особенности иммунологической перестройки при бактериальных и вирусных инфекциях у детей // Внедрение НИР в практику здравоохранения в XII пятилетке: Тез. докл. годичной научной сессии медицинского института. Свердловск.-1990.-С. 25-26 (соавт. Берлиикова А.М.)
8. Показатели здоровья детей в физиологическом дошкольном учреждении крупного высокоурбанизированного города // Научно-технический прогресс и здоровье населения: Тез. докл. научно-практической конференции. Красноярск.- 1990.-С.120 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Калугина Т.В., Сергеева Л.М., Богданова Л.В., Смирнов А.И., Обухов А.Д.)
9. Показатели иммунологического статуса у детей с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии // Научно-технический прогресс и здоровье населения: Тез. докл. научно-практической конференции. Красноярск.- 1990.-С. 137 (соавт. Фомин В.В., Зусман Ф.Я., Орлова Е.С., Кукушкина Т.Е., Павленко Т.П., Сурнина Л.Д., Берлиикова А.М.)
10. Диспансеризация больных с полимиелитоподобными заболеваниями // Методические рекомендации. Свердловск.-1990.-С. 11 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Сабитов А.У.)
11. Состояние иммунного статуса детей в осенне-зимний посещающих детские учреждения (ДДУ) // Временная организация чувствительности организма к биологически и экологически активным веществам: Тез. докл. совещания Проблемной комиссии АМН СССР по хронобиологии и хрономедицине.- Свердловск.-1991.-С. 136-137 (соавт. Фомин В.В., Шаламова И.М., Вахлова И.В., Беляков В.В.)
12. Клеточный и гуморальный иммунитет в период ремиссии инфекционных и аллергических заболеваний у детей // Иммунные реакции и влияние на них лечебных факторов при инфекционных и соматических заболеваниях. Сборник научных трудов под ред. проф. Фомина В.В., к.м.н. Калугиной Т.В.-Свердловск.-1991.-С.8-11 (соавт. Зусман Ф.Я., Орлова Е.С.)

13. Иммунологические механизмы адаптации детей в районе повышенного ионизирующего излучения // VI Всесоюзный симпозиум "Эколого-физиологические проблемы адаптации". Под ред. Академика АМН Седова К.Р. Красноярск.-1991.-С. 146-147 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Богданова Л.В., Богданов В.А., Сабитов А.У.)
14. Иммунный статус у детей с поствакцинальными осложнениями // Материалы Всесоюзной научно-практической конференции "Поствакцинальные осложнения. Патогенез, профилактика, лечение." (Ленинград 19-21 ноября) Ленинград.-1991.-С. 121 (соавт. Фомин В.В., Орлова Е.С., Кукушкина Т.Е., Павленко Т.П., Сурнина Л.Д.)
15. Энтеровирусные нейроинфекции у детей // Екатеринбург: Изд-во Урал.Ун-та.-1991.-176 С.
16. Вакцинация против полиомиелита детей с аллергическим диагнозом и лимфатико-гипопластической конституцией // Материалы Всесоюзной научно-практической конференции "Поствакцинальные осложнения. Патогенез, профилактика, лечение." (Ленинград 19-21 ноября) Ленинград.-1991.-С. 82 (соавт. Павленко Т.П.)
17. Иммунный ответ у детей с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии // I Съезд иммунологов России: Тез. докл. Новосибирск.-1992.-С. 38 (соавт. Зусман Ф.Я., Орлова Е.С., Сурнина Л.Д., Павленко Т.П.)
18. Нейроэндокринные аспекты формирования иммунных реакций в прогнозе течения энтеровирусных и бактериальных острых нейроинфекций у детей // I Съезд иммунологов России: Тез. докл. Новосибирск.-1992.-С. 225 (соавт. Козлова С.Н., Кукушкина Т.Е.)
19. Состояние здоровья и иммунологические показатели у детей, проживающих в зоне высокого ионизирующего излучения // I Съезд иммунологов России: Тез. докл. Новосибирск.-1992.-С. 500 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Богданова Л.В., Богданов В.А., Сабитов А.У., Козлова С.Н., Голубкова А.А., Калугина Т.В.)

20. Система мононуклеарных фагоцитов и иммунокомпетентные клетки у детей при инфекционном мононуклеозе // I Съезд иммунологов России: Тез. докл. Новосибирск.-1992.-С. 501 (соавт. Фомин В.В., Берлиникова А.Н.)
21. Обоснование возрастных группировок детей при определении нормативных иммунологических показателей // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск.-1992.- С. 7 (соавт. Фомин В.В., Зусман Ф.Я., Орлова Е.С., Старикова Т.Ю.)
22. Иммунологические показатели у здоровых и больных детей // Детские инфекционные болезни. Часть III. Книга 2. Руководство под ред. Фомина В.В., Гаспарян М.О., Кашубы Э.А., Запрудного А.М., Чугаева Ю.П. Екатеринбург.-1992.-С. 136-156 (соавт. Фомин В.В.)
23. Показатели периферической крови здоровых детей и стартовые иммунологические показатели при инфекционных заболеваниях у детей // Детские инфекционные болезни. Часть II. Руководство под ред. Фомина В.В., Гаспарян М.О., Кашубы Э.А., Шилко В.И. Екатеринбург.-1992.- 271 С. (соавт. Фомин В.В.)
24. Клиническая оценка показателей периферической крови и иммунного статуса детей // Методические рекомендации. Екатеринбург.-1993.- 35 С. (соавт. Фомин В.В., Голубкова А.А.)
25. Оценка статуса детей, родители которых проживали на территориях, загрязненных радионуклидами. // Реализация Государственной программы РФ по радиационной реабилитации Уральского региона: Тез. докл. научно-практической конференции. (Екатеринбург 26-27 апреля) Екатеринбург.-1993. (соавт. Фомин В.В., Казанцева С.В., Ферулева М.Н., Праздничкова Т.И.)
26. К методологии распознавания измененного иммунного статуса организма жителей промышленного центра в связи с последствиями радиоактив-

- ного загрязнения территории // Реализация Государственной программы РФ по радиационной реабилитации Уральского региона: Тез. докл. научно-практической конференции. (Екатеринбург 26-27 апреля) Екатеринбург.-1993.-С. 46-47 (соавт. Привалова Л.И., Кашнельсон Б.А., Липатов Г.Я., Шмелева Л.Т., Ползик Е.В., Фраш В.Н.)
27. Иммунологические показатели при лечении аминогликозидами и β -лактамами антибиотиками детей с острыми инфекционными энтероколитами // Тез. докл. юбилейной конференции, посвященной 50-летию кафедры детских инфекционных болезней. (Екатеринбург 21-22 сентября) Екатеринбург.-1993.-С. 32 (соавт. Чашина С.Е., Земеров В.Б.)
28. Анализ корреляционных связей иммунологических показателей у здоровых детей // Тез. докл. юбилейной конференции, посвященной 50-летию кафедры детских инфекционных болезней. (Екатеринбург 21-22 сентября) Екатеринбург.-1993.-С. 36 (соавт. Фомин В.В.)
29. Стартовые иммунологические показатели и их прогностическая оценка при детских инфекциях // Тез. докл. юбилейной конференции, посвященной 50-летию кафедры детских инфекционных болезней. (Екатеринбург 21-22 сентября) Екатеринбург.-1993.-С. 37-38 (соавт. Фомин В.В., Власов В.А.)
30. Нагрузочные тесты лимфоцитов с дифтерийным анатоксином как способ оценки иммунитета к дифтерии // Проблемы клинической иммунологии. Екатеринбург.-1994.-С. 125-128 (соавт. Зыкова С.Н.)
31. Состояние коллективного иммунитета к полиовирусам у детского населения г.Екатеринбурга // Сб. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики. Тез. докл. научно-практической конференции. Екатеринбург.-1996.-С. 8 (соавт. Власова Л.В., Субботина Н.С., Степанова Г.П.)
32. Структура и динамика коллективного иммунитета населения к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики // Сб. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики. Тез. докл. научно-практической

- конференции. Екатеринбург.-1996.-С. 7-8 (соавт. Кобякова Т.Н., Мельникова О.В., Рыбникова Ж.П.)
33. Опыт работы ДЦДД по изучению иммунитета к прививаемым инфекциям и их диагностике // Сб. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики. Тез. докл. научно-практической конференции. Екатеринбург.-1996.-С. 22-23 (соавт. Власова Л.В., Андреева Е.А., Кобякова Т.Н., Ферулева М.Н., Праздничкова Т.И., Мельников В.Г.)
34. Гемограмма и иммунологические показатели у здоровых и больных детей // Учебное пособие. Екатеринбург.-1996.- 44 С.(соавт. Фомин В.В., Колпащикова Г.И.)
35. Новые технологии вакцинации против дифтерии детей с перинатальной патологией нервной системы // Сб. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики. Тез. докл. научно-практической конференции. Екатеринбург.-1996.-С. 34-35 (соавт. Фомин В.В., Голубкова А.А.)
36. Динамика коллективного иммунитета детского населения г.Екатеринбурга к полиовирусам // Сб. Актуальные вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения г.Екатеринбурга на современном этапе. Екатеринбург.-1997.-С. 89-90 (соавт. Власова Л.В., Степанова Г.П.)
37. Изучение коллективного иммунитета населения г.Екатеринбурга к прививаемым инфекциям в 1994-1997 гг. // Сб. Актуальные вопросы санитарно-эпидемиологического благополучия населения г.Екатеринбурга на современном этапе. Екатеринбург.-1997.-С. 90-91 (соавт. Кобякова Т.Н., Мельникова О.В.)
38. Гемограмма у здоровых и больных детей // Вторичные иммунодефицитные состояния (руководство). Екатеринбург.-1997.-С. 8-22 (соавт. Фомин В.В., Павленко Т.П.)

39. Иммунограмма у здоровых детей // Вторичные иммунодефицитные состояния (руководство). Екатеринбург.-1997.-С. 22-37 (соавт. Фомин В.В., Зыкова С.Н.)
40. Иммунология вирусных заболеваний нервной системы // Вторичные иммунодефицитные состояния (руководство). Екатеринбург.-1997.-С. 145-159 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А.)
41. Иммунодефицитные состояния (ИДС) // Вторичные иммунодефицитные состояния (руководство). Екатеринбург.-1997.-С. 272-279 (соавт. Фомин В.В., Савинова Т.Л.)
42. Вторичные иммунодефицитные состояния при инфекционных заболеваниях // Вторичные иммунодефицитные состояния (руководство). Екатеринбург.-1997.-С. 257-260 (соавт. Чеснакова О.А., Чашина С.Е., Праздничкова Т.И.)
43. Состояние коллективного иммунитета населения г.Екатеринбурга к прививаемым инфекциям в 1994-1997 гг. // Современные проблемы педиатрии. Материалы VIII съезда педиатров России. (Москва, 24-26 февраля) Москва.-1998.-С. 186-187 (соавт. Кобякова Т.Н., Мельникова О.В.)
44. Энтеровирусные инфекции в г.Екатеринбурге // Современные проблемы педиатрии. Материалы VIII съезда педиатров России. (Москва, 24-26 февраля) Москва.-1998.-С. 187 (соавт. Власова Л.В., Степанова Г.П.)
45. Клиника, эпидемиология и иммунология паралитических заболеваний в г.Екатеринбурге в 1950-1997 гг. // Вестник Уральской медицинской Академии. Екатеринбург.-1998.-выпуск 6.-С. 101-107 (соавт. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Ольховиков А.И., Сабитов А.У., Ковтун О.П., Власова Л.В., Чирков В.И., Астахова А.Г.)
46. Опыт организации центра лабораторной диагностики в условиях крупного промышленного города // Современные проблемы педиатрии. Материалы VIII съезда педиатров России. (Москва, 24-26 февраля) Москва.-

- 1998.-С. 118-119 (соавт. Фомин В.В., Колпашикова Г.И., Фेरалева М.Н., Праздничкова Т.И.)
47. Рецепция иммунокомпетентных клеток при полиантигенном (коклюш) и моноантигенном (коклюшный токсин) воздействии // Современные проблемы педиатрии. Материалы VIII съезда педиатров России. (Москва, 24-26 февраля) Москва.-1998.-С. 137-138 (соавт. Ольховиков А.И., Зыкова С.Н., Миняйло О.А.)
48. Вторичные иммунодефицитные состояния при инфекционных болезнях у детей // Современные проблемы педиатрии. Материалы VIII съезда педиатров России. (Москва, 24-26 февраля) Москва.-1998.-С. 139 (соавт. Фомин В.В., Колпашикова Г.И., Зыкова С.Н., Журавлева Т.А., Калугина Т.В., Чеснакова О.А., Чащина С.Е., Старцева Е.П., Савинова Т.Л., Лагерев Ю.Г.)
49. Применение энтерола при лечении вторичных иммунодефицитных состояний у детей // V Национальный конгресс "Человек и лекарство". (Москва 21-25 апреля) Москва.-1998.-С.321 (соавт. Фомин В.В., Журавлева Т.А., Калугина Т.В., Савинова Т.Л., Чеснакова О.А., Зыкова С.Н.)